

Hubungan antara *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) dengan Tumor-Infiltrating Lymphocyte (TIL), staging, dan *grading* histopatologi pasien kanker kolorektal di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia



Gede Dian Astika Putera^{1*}, I Made Mulyawan², I Ketut Sudartana²

ABSTRACT

Background: Colorectal Cancer (CRC) is a significant public health problem in Indonesia. Inflammation is said to have an essential role in the pathogenesis and progressiveness of the CRC. The ratio of neutrophils and lymphocytes (NLR) is a marker that is easily measured. It is hoped that this ratio can be a useful, inexpensive, and fast marker that is routinely carried out, especially for CRC patients.

Methods: This study was an analytic cross-sectional design study to determine the relationship between NLR and TIL, histopathology, and TNM stage in patients with CRC. The variables assessed in this study included age, gender, NLR, TIL, grading, stage, and Receiver Operating Curve (ROC) analysis of the relationship between NLR and colorectal cancer stage. Data were analyzed using SPSS version

17 for Windows.

Results: There was no significant correlation ($p=0.301$) between NLR and TIL. The correlation of NLR with histopathological grading was also not significant ($p=0.250$). There was a significant correlation between NLR with the CRC staging ($p<0.001$). NLR's cut-off point for staging was determined to be 4.0 with a sensitivity of 98% and a specificity of 95%. This correlation has an *Odd-Ratio* (OR) of 465.500 and $p<0.001$ so that the correlation is significant. Obtained correlation coefficient (r) NLR with CRC patient stage of 0.898, where this value has a strong correlation ($r>0.75$).

Conclusion: High NLR is associated with advanced stage in CRC with an NLR cut-off point of 4.

Keywords: Colorectal Cancer (CRC), Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR), Staging.

Cite This Article: Putera, G.D.A., Mulyawan, I.M., Sudartana, I.K. 2020. Hubungan antara Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) dengan Tumor-Infiltrating Lymphocyte (TIL), staging, dan grading histopatologi pasien kanker kolorektal di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia, Indonesia. *Intisari Sains Medis* 11(3): 777-781. DOI: [10.15562/ism.v11i3.780](https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.780)

¹Residen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia

²Spesialis Bedah Konsultan Digestif, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia

*Korespondensi:

Gede Dian Astika Putera; Residen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia; opongpongo@gmail.com

Diterima: 03-07-2020
Disetujui: 30-10-2020
Diterbitkan: 01-12-2020

ABSTRAK

Latar Belakang: Kanker kolorektal (KKR) merupakan masalah kesehatan masyarakat di Indonesia. Inflamasi dikatakan memiliki peran penting dalam patogenesis dan progresifitas KKR. Rasio neutrofil dan limfosit (NLR) merupakan suatu marker yang mudah diukur. Diharapkan rasio ini dapat menjadi salah satu marker yang bermanfaat, murah dan cepat serta rutin dilakukan khususnya pada pasien KKR

Metode: Penelitian ini merupakan suatu penelitian rancangan potong lintang analitik untuk mengetahui hubungan antara NLR dengan TIL, histopatologi, dan stadium TNM pada pasien dengan KKR. Variabel yang dinilai pada penelitian ini meliputi Usia, jenis kelamin, NLR, TIL, grading, stadium, maupun analisis Receiver Operating Curve (ROC) hubungan NLR dengan stadium kanker

kolorektal. Data dianalisis dengan SPSS versi 17 untuk Windows.

Hasil: Tidak didapatkan hubungan yang bermakna ($p=0,301$) antara NLR dengan TIL. Hubungan NLR dengan grading histopatologi juga tidak bermakna ($p=0,250$). Terdapat hubungan yang bermakna antara NLR dengan stadium KKR ($p<0.001$). *Cut-off* point NLR terhadap stadium ditentukan sebesar 4.0 dengan sensitivitas 98% dan spesifisitas 95%. Hubungan ini memiliki *Odd-Ratio* sebesar 465.500 dan $p < 0.001$ sehingga hubungannya bermakna. Didapatkan koefisien korelasi (r) NLR dengan stadium pasien KKR sebesar 0.898 dimana nilai ini memiliki korelasi yang kuat ($r > 0.75$).

Kesimpulan: NLR tinggi berhubungan dengan stadium yang tinggi pada kasus KKR dengan nilai *cut off point* NLR adalah 4.

Kata kunci: Kanker Kolorektal (KKR), Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR), Staging

Sitasi Artikel ini: Putera, G.D.A., Mulyawan, I.M., Sudartana, I.K. 2020. Hubungan antara Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) dengan Tumor-Infiltrating Lymphocyte (TIL), staging, dan grading histopatologi pasien kanker kolorektal di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia, Indonesia. *Intisari Sains Medis* 11(3): 777-781. DOI: [10.15562/ism.v11i3.780](https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.780)

PENDAHULUAN

Kanker kolorektal (KKR) adalah kanker ganas yang berasal dari lapisan mukosa kolon dan rektum. Pada saat ini, KKR menempati urutan ketiga penyebab kematian terbesar di Amerika Serikat.¹ Laju insidensi berstandar-usia dan jenis kelamin KKR di Indonesia per 100.000 populasi adalah 19,1 untuk pria dan 15,6 untuk wanita.² Pasien KKR di Indonesia berusia lebih muda dibandingkan pasien di negara maju.² Lebih dari 30% pasien di Indonesia berusia kurang dari 40 tahun. Dengan peningkatan jumlah kasus dan kejadian KKR saat usia produktif, jelaslah bahwa KKR menjadi masalah kesehatan masyarakat di Indonesia.²

Stadium dari KKR yang diukur melalui sistem TNM sangat membantu mengklasifikasikan pasien dan dapat membantu untuk menentukan standar terapi. Namun, heterogenitas dari prognosis pasien dalam satu kategori stadium masih terjadi.³ Inflamasi dikatakan memiliki peran penting dalam patogenesis dan progresifitas KKR.³ Neutrofil merupakan suatu tipe sel imun yang melawan infeksi dengan menelan mikroorganisme asing dan dapat melepaskan enzim yang membunuh mikroorganisme. Neutrofil berperan dalam cascade metastase, merupakan efektor angiogenesis dengan mensekresi ke sirkulasi VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), menginduksi kebocoran sel tumor dan sel endotel ke dalam sirkulasi.⁴

Limfosit merupakan jenis sel imun yang dibentuk di sumsum tulang dan ditemukan di dalam darah dan di jaringan getah bening. Limfosit merupakan bagian dari sel darah putih.^{4,5} *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TIL) merupakan sel darah putih yang meninggalkan aliran darah dan bermigrasi ke arah tumor dan merupakan bagian dari *Tumor-Infiltrating Immune Cells*.⁵ Pasien dengan kadar limfosit yang tinggi pada stroma tumor memiliki *outcome* klinis yang lebih baik dibandingkan dengan kadar limfosit yang rendah.⁵

Rasio neutrofil dan limfosit (*Neutrophil Lymphocyte Ratio*) merupakan suatu marker yang mudah diukur namun belum banyak diketahui perannya. Peningkatan angka mortalitas pada pasien didapatkan pada nilai NLR yang tinggi. Pada penelitian lainnya didapatkan peningkatan NLR sejalan dengan peningkatan jumlah *lymphnode*.⁶ Penelitian ini mencoba menghubungkan antara NLR dengan TIL, *Grading* histopatologi dan stadium pasien KKR. Diharapkan rasio ini dapat menjadi salah satu marker yang bermanfaat, murah dan cepat serta rutin dilakukan khususnya pada pasien KKR.

METODE

Penelitian ini merupakan suatu penelitian

rancangan potong lintang analitik untuk mengetahui hubungan antara NLR dengan TIL, histopatologi, dan stadium TNM pada pasien dengan KKR. Penelitian dilakukan di poliklinik bedah digestive Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Bali dari bulan Juni 2019 hingga bulan Agustus 2019. Pasien yang pertama kali terdiagnosis KKR yang belum pernah mendapat terapi di bidangnya serta mempunyai catatan medis yang lengkap sesuai variabel yang akan dimasukkan kedalam penelitian ini. Pasien yang pernah menjalani terapi pembedahan KKR atau mendapatkan pengobatan dengan kemoterapi/radioterapi sebelumnya, pernah memperoleh terapi GM-CSF sebelumnya, menderita infeksi dan inflamasi baik akut maupun kronis dan yang mengidap keganasan lainnya dieksklusi dari penelitian.

Definisi operasional dari kanker kolorektal adalah pasien yang didiagnosis berdasarkan histopatologi dan sudah dilakukan pengelompokan stadium. NLR adalah rasio yang dihitung dari hasil laboratorium pasien sebelum dilakukan terapi. NLR dibagi menjadi 2 yaitu NLR rendah ≤ 3 dan NLR tinggi > 3 . Nilai TIL diperoleh dari laboratorium PA RSUP Sanglah, dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu *Low*, *Intermediate* dan *High*. *Grading* histopatologi dibagi sesuai pembagian histopatologi WHO yaitu *Well Differentiated*, *Moderately Differentiated* dan *Poorly Differentiated*. Data dianalisis dengan SPSS versi 17 untuk Windows.

HASIL

Penelitian ini melibatkan 71 orang pasien KKR yang terdiri dari 45 orang laki-laki (63,40%) dan 26 orang perempuan (36,60%) (Tabel 1). Sebaran usia sampel penelitian ini memiliki rerata $57,97 \pm 10,40$ tahun. Nilai NLR pada penelitian ini memakai nilai cut-off 3 dengan menggunakan nilai referensi yang sudah ada sebelumnya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai NLR rendah ≤ 3 sebanyak 18 sampel (25,40%) dan NLR tinggi sejumlah 53 sampel (74,60%) dengan rerata $13,78 \pm 12,29$ (Tabel 1).

Nilai TIL dibagi menjadi 3 kelompok yaitu positif ringan, positif sedang dan positif tinggi. Didapatkan positif ringan sejumlah 1 sampel (1,40%), positif sedang sejumlah 3 sampel (4,20%). Positif tinggi sejumlah 2 sampel (2,80%). Pada sampel TIL ini terdapat missing value yang tinggi, sejumlah 65 sampel (91,50%). *Grading* histopatologi dibagi menjadi *well differentiated* sejumlah 3 sampel (4,20%), *moderately differentiated* 55 sampel (77,50%) dan *poorly differentiated* sebanyak 4 sampel (5,60%). Terdapat 9 sampel (12,70%) dengan hasil yang tidak dijabarkan dalam pemeriksaan patologi anatomi (Tabel 1). Staging

sistem sesuai dengan AJCC staging didapatkan stadium 0 sejumlah 1 sampel (1,40%), stadium 1 sejumlah 8 sampel (11,30%), stadium 2 sejumlah 12 sampel (16,90%), stadium 3 sejumlah 37 sampel (52,10%) dan stadium 4 sejumlah 13 sampel (18,30%) (Tabel 1).

Pada kelompok NLR ≤ 3 hanya 1 sampel dengan pemeriksaan TIL nya. Pada kelompok NLR > 3

terdapat 5 sampel dengan penjabaran TIL, positif ringan 1 sampel (20,00%), positif sedang 3 sampel (60,00%) dan positif tinggi 2 sampel (20,00%). Hubungan NLR dengan TIL pada penelitian ini tidak bermakna secara statistika.

Pada sampel dengan NLR rendah (<3) didapatkan grading histopatologi *well differentiated* 0 sampel (0,00%), *moderately differentiated* 14 sampel (77,80%), *poorly differentiated* 0 sampel (0%), sementara non grading sejumlah 4 sampel (22,20%). Pada kelompok NLR tinggi (>3) didapatkan grading *well differentiated* 3 sampel (5,70%), *moderately differentiated* 55 sampel (77,50%), *poorly differentiated* 4 sampel (5,60%), sementara non grading 9 sampel (12,70%). Didapatkan hubungan yang tidak bermakna antara NLR dengan grading histopatologi ($p=0,250$) (Tabel 3).

Pada kelompok NLR rendah didapatkan stadium 0 sejumlah 1 sampel (5,6%), stadium 1 sejumlah 7 sampel (38,90%), stadium 2 sejumlah 9 sampel (50,00%), stadium 3 sejumlah 1 sampel (5,60%) dan tidak ditemukan pasien stadium 4 (Tabel 4). Pada kelompok NLR tinggi didapatkan stadium 0 sejumlah 0 sampel (0,00%), stadium 1 sejumlah 1 sampel (1,90%), stadium 2 sejumlah 3 sampel (5,70%), stadium 3 sejumlah 36 sampel (67,90%) dan stadium 4 sejumlah 13 sampel (24,50%). Hubungan antara NLR dengan stadium pasien KKR memiliki nilai $p<0,001$ (Tabel 4).

Dari kurva ROC seperti yang tertera pada gambar 1 di atas, *cut-off* point NLR terhadap stadium ditentukan sebesar 4,0 dimana sensitivitasnya sebesar 98,00% dan spesifisitasnya 95,00%. Dalam prakteknya, stadium pasien KKR dibagi menjadi dua yaitu awal dan lanjut, dimana stadium 0, 1 dan 2 termasuk stadium awal dan stadium 3 dan 4 termasuk stadium lanjut. Peneliti menghubungkan antara NLR dengan stadium pasien KKR menggunakan *cut-off* point 4. Didapatkan hasil pasien KKR stadium awal dengan NLR ≤ 4 sebanyak 19 pasien (95,00%) dan NLR > 4 sejumlah 2 orang (3,90%) (Tabel 4). Sedangkan pada pasien KKR stadium lanjut didapatkan 59 pasien (96,10%) dengan NLR tinggi > 4 , hanya 1 pasien (5,00%) memiliki nilai NLR rendah.

Tabel 1. Gambaran Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Pasien (N=71)
Usia (tahun) (rerata \pm SB)	57.97 \pm 10.4
Jenis kelamin, n (%)	
Laki-Laki	45 (63,40)
Perempuan	26 (36,60)
NLR, n (%)	
Rendah	18 (25,40)
Tinggi	53 (74,60)
TIL, n (%)	
Positif Ringan	1 (1,40)
Positif Sedang	3 (4,20)
Positif Berat	2 (2,80)
Grading, n (%)	
Non Grading	9 (12,70)
Well Differentiation	3 (4,20)
Moderately Differentiation	55 (77,50)
Poorly Differentiation	4 (5,60)
Stadium, n (%)	
0	1 (1,40)
1	8 (11,30)
2	12 (16,90)
3	37 (52,10)
4	13 (18,30)

Tabel 2. Hubungan antara NLR dengan TIL

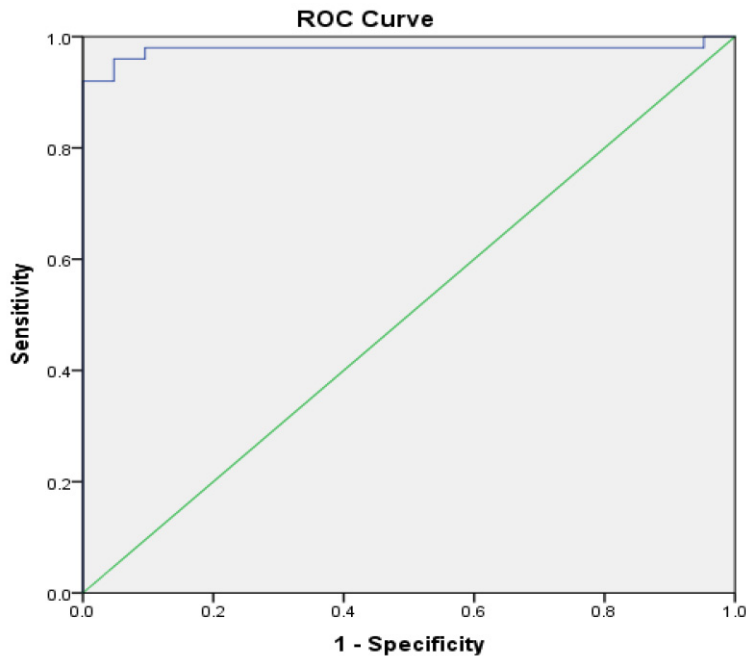
Variabel	TIL (N=6)			P
	Positif Ringan (N=1)	Positif Sedang (N=3)	Positif Tinggi (N=2)	
NLR Rendah ≤ 3 , n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (100,00)	0,301
NLR Tinggi >3 , n (%)	1 (20,00)	3 (60,00)	1 (20,00)	

Tabel 3. Hubungan antara NLR dengan Grading histopatologi pasien KKR

Variabel	Grading Histopatologi (N=71)				P
	Non Grading (N=9)	Well Differentiated (N=3)	Moderately Differentiated (N=55)	Poorly Differentiated (N=4)	
NLR Rendah ≤ 3 , n (%)	4 (22,20)	0 (0,00)	14 (77,80)	0 (0,00)	0,250
NLR Tinggi >3 , n (%)	5 (9,40)	3 (5,70)	41 (77,40)	4 (7,50)	

Tabel 4. Hubungan antara NLR dengan stadium pasien KKR dengan cut off point 3

Variabel	Stadium (N=71)					P
	0 (N=1)	1 (N=8)	2 (N=12)	3 (N=37)	4 (N=13)	
NLR Rendah ≤ 3 , n (%)	1 (5,60)	7 (38,90)	9 (50,00)	1 (5,60)	0 (0,00)	<0.001
NLR Tinggi > 3 , n (%)	0 (0,00)	1 (1,90)	3 (5,70)	36 (67,90)	13 (24,50)	

**Gambar 1.** Kurva ROC Hubungan NLR dengan Stadium pasien KKR**Tabel 5.** Hubungan antara NLR dengan stadium pasien KKR dengan cut off point 4

Variabel	Stadium (N=71)		OR	P	r
	Awal (N=21)	Lanjut (N=50)			
NLR Rendah ≤ 4 , n (%)	19 (95,00)	1 (5,00)	465,500	<0,001	0,898
NLR Tinggi > 4 , n (%)	2 (3,90)	49 (96,10)			

Hubungan ini memiliki *Odd-Ratio* sebesar 465,500 dan nilai kepercayaan $p < 0.001$ sehingga dikatakan hubungannya bermakna secara statistik (Gambar 1 dan Tabel 5). Dari Tabel 5 di bawah juga didapatkan koefisien korelasi (r) antara NLR dengan Stadium pasien KKR sebesar 0,898 dimana nilai ini memiliki korelasi yang kuat ($r > 0,750$).

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini ditemukan korelasi yang bermakna antara NLR dengan stadium pasien KKR yang diteliti ($p < 0,001$). Mekanisme yang mendasari tentang hubungan antara tingginya NLR dan outcome yang buruk memang belum bisa dijelaskan, tetapi sangat berkaitan dengan hubungan antara

NLR dengan inflamasi.⁷ Beberapa teori disebut bisa menjelaskan hubungan ini.^{7,8} Pertama, neutrophil, monosit dan platelet diketahui sebagai pemicu pertumbuhan tumor melalui beberapa mekanisme yang berbeda, dimana limfosit merupakan hal yang penting untuk mengeliminasi sel kanker, dan serum albumin dalam protein plasma digunakan sebagai indikasi kecukupan nutrisi penderita.⁷ Ini menjelaskan sebagian mengapa peningkatan nilai NLR dan PLR (*Platelet Lymphocyte Ratio*) serta rendahnya nilai LMR (*Lymphocyte Monocyte Ratio*) dan PNI (*Prognostic Nutritional Index*) sangat berkaitan dengan prognosis yang buruk pada kasus KKR. Kedua, peningkatan NLR dan PLR yang disertai dengan rendahnya nilai LMR dan PNI sangat berhubungan dengan bentuk tumor yang lanjut seperti besar tumor, kedalaman tumor dan stadium TNM yang sudah lanjut. Variabel ini juga berkaitan dengan progresi tumor pada pasien dengan KKR. Ketiga, adanya respon inflamasi sistemik dan atau kondisi malnutrisi, dapat mengganggu jalannya pengobatan kanker itu sendiri.⁸

Neutrofil memiliki peran sebagai *tumor-promoting leukocyte*, yang berperan dalam kaskade metastase, merupakan efektor angiogenesis, menginduksi kebocoran sel tumor dan sel endotel ke dalam sirkulasi sehingga berperan dalam mengubah rute respon inflamasi menjadi menjadi respon terhadap tumor secara langsung.⁴

Kombinasi index dengan menggunakan jumlah neutrofil dan limfosit merupakan suatu marker yang efektif dan ekonomis.⁹ Limfosit yang rendah dikaitkan dengan *outcome* yang buruk. Limfosit dikaitkan dengan fungsi sitotoksiknya. Respon yang baik bila banyak limfosit yang infiltrasi ke sel tumor.^{9,10}

Nilai NLR yang tinggi berkaitan dengan umur, serum CEA preoperative, besarnya tumor primer, tipe histologi sel dan adanya keterlibatan aliran limfe, keterlibatan sistem vena, metastase kelenjar limfe dan metastase jauh.¹¹ Penelitian sebelumnya juga telah menunjukkan bahwa nilai NLR yang tinggi berkaitan dengan peningkatan derajat keagresan seperti pada kanker serviks.¹²

SIMPULAN

Dapat disimpulkan bahwa NLR tinggi berhubungan

dengan stadium yang tinggi pada kasus KKR dengan nilai *cut off point* NLR adalah 4. NLR yang tinggi tidak berhubungan dengan TIL yang tinggi dan grading histopatologi yang buruk pada kasus KKR.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan laporan penelitian ini.

ETIKA PENELITIAN

Persetujuan etik telah diterima oleh Komisi Etik, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia sebelum penelitian berjalan.

PENDANAAN

Tidak ada.

KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memiliki kontribusi yang sama dalam penulisan laporan penelitian ini baik dari penyusunan kerangka konsep, pengumpulan data, analisis data penelitian, hingga interpretasi hasil penelitian dalam bentuk publikasi ilmiah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(2):104-117.
2. Abdullah M, Sudoyo AW, Utomo AR, Fauzi A, Rani AA. Molecular profile of colorectal cancer in Indonesia: is there another pathway?. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2012;5(2):71-78.
3. Li MX, Liu XM, Zhang XF, Zhang JF, Wang WL, Zhu Y, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2014;134(10):2403-2413.
4. Faria SS, Fernandes PC Jr, Silva MJ, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicallscience*. 2016;10:702.
5. Suppan C, Bjelic-Radisic V, La Garde M, Groselj-Strele A, Eberhard K, Samonigg H, et al. Neutrophil/Lymphocyte ratio has no predictive or prognostic value in breast cancer patients undergoing preoperative systemic therapy. *BMC Cancer*. 2015;15:1027.
6. Elyasinia F, Keramati MR, Ahmadi F, Rezaei S, Ashouri M, Parsaei R, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Different Stages of Breast Cancer. *Acta Med Iran*. 2017;55(4):228-232.
7. Dell'Aquila E, Cremolini C, Zeppola T, Lonardi S, Bergamo F, Masi G, et al. Prognostic and predictive role of neutrophil/lymphocytes ratio in metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis of the TRIBE study by GONO. *Ann Oncol*. 2018;29(4):924-930.
8. Song Y, Yang Y, Gao P, Chen X, Yu D, Xu Y, et al. The preoperative neutrophil to lymphocyte ratio is a superior indicator of prognosis compared with other inflammatory biomarkers in resectable colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2017;17(1):744.
9. Noh H, Eomm M, Han A. Usefulness of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in predicting disease-specific survival in breast cancer patients. *J Breast Cancer*. 2013;16(1):55-59.
10. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera Badillo FE, Aneja P, Ocana A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):dju124.
11. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Noda E, Ohtani H, Nishiguchi Y, Hirakawa K, et al. A high preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with poor survival in patients with colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2013;33(8):3291-3294.
12. Prabawa IPY, Bhargah A, Liwang F, Tandio DA, Tandio AL, Lestari AAW, et al. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) as a Predictive Value of Hematological Markers in Cervical Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(3):863-868.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution