

SKRIPSI

**KLINIKOPATOLOGI PASIEN TUMOR
MESENKIMAL UTERUS DI RSUP DR. MOHAMMAD
HOESIN PALEMBANG PERIODE JANUARI 2017-
DESEMBER 2021**



RIDLA ACHMAD

04011181924011

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2022

SKRIPSI

KLINIKOPATOLOGI PASIEN TUMOR MESENKIMAL UTERUS DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE JANUARI 2017 - DESEMBER 2021

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran pada Universitas Sriwijaya**



**RIDLA ACHMAD
04011181924011**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2022**

HALAMAN PENGESAHAN

KLINIKOPATOLOGI PASIEN TUMOR MESENKIMAL UTERUS DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE JANUARI 2017-DESEMBER 2021

LAPORAN AKHIR SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana
Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Oleh:

Ridla Achmad
04011181924011

Palembang, 23 Desember 2022
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I
dr. Heni Maulani, Sp.PA (K)
NIP. 195909141986012001

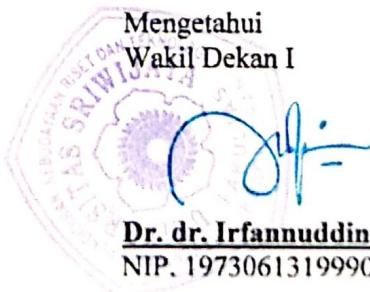
Pembimbing II
dr. Riana Sari Puspita Rasvid, M.Biomed
NIP. 198509172019032013

Pengaji I
dr. Suly Auline Rusminan, Sp.PA (K)
NIP. 196910072009122001

Pengaji II
dr. Veny Larasati, M.Biomed
NIP. 198510272009122006

Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter

dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001



Mengetahui
Wakil Dekan I
Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked.
NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa laporan akhir skripsi dengan judul “Klinikopatologi Pasien Tumor Mesenkimal Uterus di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode Januari 2017-Desember 2021” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 23 Desember 2022.

Palembang, 23 Desember 2022

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa laporan akhir skripsi

Pembimbing I

dr. Heni Maulani, Sp.PA (K)

NIP. 195909141986012001




.....


.....


.....

Pengaji I

dr. Suly Auline Rusminan, Sp.PA (K)

NIP. 196910072009122001

Pengaji II

dr. Veny Larasati, M.Biomed

NIP. 198510272009122006

Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes

NIP. 197802272010122001

Mengetahui,
Wakil Dekan I



Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked

NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Ridla Achmad
NIM : 04011181924011
Judul : Klinikopatologi Pasien Tumor Mesenkimal Uterus di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode Januari 2017-Desember 2021

Menyatakan bahwa Skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/*plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/*plagiat* dalam Skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 23 Desember 2022

Ridla Achmad

ABSTRAK

KLINIKOPATOLOGI PASIEN TUMOR MESENKIMAL UTERUS DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE JANUARI 2017-DESEMBER 2021

(Ridla Achmad, Desember 2022, 78 halaman)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang : Tumor mesenkimal uterus adalah sekelompok neoplasma yang heterogen, terdiri dari beberapa jenis tumor yang dibedakan berdasarkan morfologi molekuler. Kasus tumor mesenkimal uterus terus mengalami peningkatan dalam beberapa tahun terakhir. Namun, data kejadian tumor ini masih sulit untuk didapatkan. Sehingga, diperlukan penelitian untuk menggambarkan distribusi frekuensi dan karakteristik klinis pasien tumor mesenkimal uterus.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan desain studi *cross-sectional*. Penelitian ini bertujuan untuk menggambarkan angka kejadian dan karakteristik klinis berupa: usia, indeks masa tubuh, riwayat paritas, riwayat keluarga, riwayat tumor lain, dan stadium pada pasien tumor mesenkimal uterus di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode Januari 2017-Desember 2021.

Hasil : Pada penelitian ini, didapatkan sebanyak 94 sampel yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa, angka kejadian tumor mesenkimal uterus periode Januari 2017-Desember 2021, meliputi: 44 kasus (2017), 15 kasus (2018), 19 kasus (2019), 6 kasus (2020), dan 10 kasus (2021). Karakteristik klinis pasien yang paling banyak ditemukan, yaitu: usia 40-49 tahun; obesitas; multipara; tidak memiliki riwayat keluarga; memiliki riwayat tumor lain; dan stadium I pada tipe keganasan. Karakteristik histopatologi tumor mesenkimal uterus didominasi oleh tipe leiomioma.

Kesimpulan : Karakteristik histopatologi tumor mesenkimal uterus paling banyak terjadi pada subklasifikasi leiomioma dengan karakteristik klinis berupa usia perimenopause, obesitas, multipara, tidak ada riwayat keluarga, dan memiliki riwayat tumor lain.

Kata Kunci : Tumor mesenkimal uterus, uterus.

ABSTRACT

CLINICOPATHOLOGY OF UTERINE MESENCHIMAL TUMOR PATIENTS AT DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIOD

JANUARY 2017-DECEMBER 2021

(Ridla Achmad, December 2022, 78 pages)

Faculty of Medicine, University of Sriwijaya

Background : Uterine mesenchymal tumors are a heterogeneous group of neoplasms, consisting of several types of tumors that are differentiated based on molecular morphology. Cases of uterine mesenchymal tumors have continued to increase in recent years. However, data on the incidence of this tumor is still difficult to obtain. Thus, research is needed to describe the frequency distribution and clinical characteristics of uterine mesenchymal tumor patients.

Methods: This research is a descriptive observational study with a *cross-sectional*. This study aims to describe the incidence and clinical characteristics such as: age, body mass index, history of parity, family history, history of other tumors, and stage in uterine mesenchymal tumor patients at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang for the period January 2017-December 2021.

Results: In this study, there were 94 samples that met the inclusion and exclusion criteria. The results showed that the incidence of uterine mesenchymal tumors for the period January 2017-December 2021 included: 44 cases (2017), 15 cases (2018), 19 cases (2019), 6 cases (2020), and 10 cases (2021). The most common clinical characteristics of patients were: age 40-49 years; obesity; multiparous; have no family history; have a history of other tumors; and stage I in the malignancy type. The histopathological characteristics of uterine mesenchymal tumors are dominated by the leiomyoma type.

Conclusion: The histopathological characteristics of uterine mesenchymal tumors most commonly occur in the leiomyoma subclassification with clinical characteristics such as perimenopausal age, obesity, multiparas, no family history, and having a history of other tumors.

Keywords: Uterine mesenchymal tumor, uterus.

RINGKASAN

KLINIKOPATOLOGI PASIEN TUMOR MESENKIMAL UTERUS DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE JANUARI 2017-DESEMBER 2021

Karya Tulis Ilmiah berupa Skripsi, Desember 2022

Ridla Achmad; Dibimbing oleh dr. Heni Maulani, Sp.PA (K) dan dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xvi +78 halaman, 8 tabel

Tumor mesenkimal uterus adalah sekelompok neoplasma yang heterogen, terdiri dari beberapa jenis tumor yang dibedakan berdasarkan morfologi molekuler. Kasus tumor mesenkimal uterus terus mengalami peningkatan dalam beberapa tahun terakhir. Namun, data kejadian tumor ini masih sulit untuk didapatkan. Sehingga, diperlukan penelitian untuk menggambarkan distribusi frekuensi dan karakteristik klinis pasien tumor mesenkimal uterus.

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan desain studi *cross-sectional*. Penelitian ini bertujuan untuk menggambarkan angka kejadian dan karakteristik klinis berupa: usia, indeks masa tubuh, riwayat paritas, riwayat keluarga, riwayat tumor lain, dan stadium pada pasien tumor mesenkimal uterus di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode Januari 2017-Desember 2021.

Pada penelitian ini, didapatkan sebanyak 94 sampel yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa, angka kejadian tumor mesenkimal uterus periode Januari 2017-Desember 2021, meliputi: 44 kasus (2017), 15 kasus (2018), 19 kasus (2019), 6 kasus (2020), dan 10 kasus (2021). Karakteristik klinis pasien yang paling banyak ditemukan, yaitu: usia 40-49 tahun; obesitas; multipara; tidak memiliki riwayat keluarga; memiliki riwayat tumor lain; dan stadium I pada tipe keganasan. Karakteristik histopatologi tumor mesenkimal uterus didominasi oleh tipe leiomioma.

Karakteristik histopatologi tumor mesenkimal uterus paling banyak terjadi pada subklasifikasi leiomioma dengan karakteristik klinis berupa usia perimenopause, obesitas, multipara, tidak ada riwayat keluarga, dan memiliki riwayat tumor lain.

Kata Kunci : Tumor mesenkimal uterus, uterus.

SUMMARY

CLINICOPATHOLOGY OF UTERINE MESENCHIMAL TUMOR PATIENTS
AT DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIOD JANUARY 2017-
DECEMBER 2021

Scientific Writing in the form of Thesis, December 2022

Ridla Achmad; Supervised by dr. Heni Maulani, Sp.PA (K) and dr. Riana Sari
Puspita Rasyid, M.Biomed

Medical Education Study Program, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xvi + 78 pages, 8 tables

Uterine mesenchymal tumors are a heterogeneous group of neoplasms, consisting of several types of tumors that are differentiated based on molecular morphology. Cases of uterine mesenchymal tumors have continued to increase in recent years. However, data on the incidence of this tumor is still difficult to obtain. Thus, research is needed to describe the frequency distribution and clinical characteristics of uterine mesenchymal tumor patients.

This research is a descriptive observational study with a *cross-sectional*. This study aims to describe the incidence and clinical characteristics such as: age, body mass index, history of parity, family history, history of other tumors, and stage in uterine mesenchymal tumor patients at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang for the period January 2017-December 2021.

In this study, there were 94 samples that met the inclusion and exclusion criteria. The results showed that the incidence of uterine mesenchymal tumors for the period January 2017-December 2021 included: 44 cases (2017), 15 cases (2018), 19 cases (2019), 6 cases (2020), and 10 cases (2021). The most common clinical characteristics of patients were: age 40-49 years; obesity; multiparous; have no family history; have a history of other tumors; and stage I in the malignancy type. The histopathological characteristics of uterine mesenchymal tumors are dominated by the leiomyoma type.

The histopathological characteristics of uterine mesenchymal tumors most commonly occur in the leiomyoma subclassification with clinical characteristics such as perimenopausal age, obesity, multiparas, no family history, and having a history of other tumors.

Keywords: Uterine mesenchymal tumor, uterus.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah subhanahu wa ta'ala karena rahmat, karunia dan nikmat dari-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **"Klinikopatologi Pasien Tumor Mesenkimal Uterus di Rsup Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode Januari 2017-Desember 2021"** dengan tepat waktu. Shalawat serta salam senantiasa tercurah kepada Rasulullah sallahu 'alaihi wassalam beserta keluarga, sahabat, dan pengikutnya hingga akhir zaman. Skripsi ini disusun dan diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini tidak lepas dari berbagai pihak yang senantiasa memberikan dukungan, bimbingan, doa, semangat, serta saran dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. dr. Heny Maulani, Sp.PA(K) dan dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed sebagai pembimbing I dan II yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan banyak masukan, bimbingan dan arahan, serta dukungan penuh kepada saya sehingga skripsi ini dapat saya selesaikan.
2. dr. Suly Auline Rusminan, Sp.PA (K) dan dr. Veny Larasati, M.Biomed selaku Pengaji I dan II yang telah memberikan masukan dan arahan kepada penulis.
3. Orang tua dan teman-teman yang telah memberikan motivasi dan doa kepada penulis dalam menyelesaikan penulisan skripsi.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa terdapat banyak kekurangan dan keterbatasan dalam penulisan skripsi ini. Maka dari itu, penulis mengucapkan mohon maaf atas segala kekurangan. Penulis berharap, semoga penelitian ini dapat bermanfaat untuk banyak orang.

Palembang, 23 Desember 2022



Ridla Achmad

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Ridla Achmad

NIM : 04011181924011

Judul : Klinikopatologi Pasien Tumor Mesenkimal Uterus di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode Januari 2017-Desember 2021

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 23 Desember 2021



Ridla Achmad

DAFTAR ISI

Halaman Pengesahan	ii
Halaman Persetujuan	iii
Halaman Pernyataan integritas	iv
Abstrak	v
Ringkasan	vii
Kata Pengantar	ix
Halaman Pernyataan Persetujuan Publikasi	x
Daftar Isi	xi
Daftar Singkatan	xiii
Daftar Tabel	xv
Daftar Gambar	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Manfaat Teoritis	3
1.4.2 Manfaat Tatalaksana/Kebijakan	4
1.4.3 Manfaat Subjek/Masyarakat	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Struktur Normal Uterus	5
2.1.1 Anatomi Uterus	5
2.1.2 Histologi Uterus	8
2.2 Tumor Mesenkimal Uterus	11
2.2.1 Definisi	11
2.2.2 Epidemiologi	12
2.2.3 Faktor Risiko	13
2.2.4 Klasifikasi	21
2.3 Kerangka Teori	51

BAB III METODE PENELITIAN	52
3.1 Jenis Penelitian	52
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	52
3.3 Populasi dan Sampel	52
3.3.1 Populasi	52
3.3.2 Sampel	52
3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	53
3.4 Variabel Penelitian	53
3.5 Definisi Operasional	54
3.6 Cara Pengumpulan Data	57
3.7 Cara Pengolahan dan Analisis Data	57
3.8 Alur Kerja Penelitian	58
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	59
4.1 Hasil	59
4.1.1 Angka Kejadian Tumor Mesenkimal Uterus di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang	60
4.1.2 Karakteristik Klinis Tumor Mesenkimal Uterus di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang	61
4.1.3 Karakteristik Histopatologi Tumor Mesenkimal Uterus di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang	63
4.2 Pembahasan	67
4.3 Keterbatasan Penelitian	76
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	77
5.1 Kesimpulan	77
5.2 Saran	78
Daftar Pustaka	79
Lampiran	84
Biodata	87

DAFTAR SINGKATAN

AJCC	= <i>American Joint Committee on Cancer</i>
AKT	= <i>Ak Strain Transforming</i>
APA	= <i>Atypical Polypoid Adenomyoma</i>
ASPS	= <i>Alveolar Soft Part Sarcoma</i>
AUB	= <i>Abnormal Uterine Bleeding</i>
Bcl-2	= <i>B-cell lymphoma 2</i>
BCOR	= <i>B-cell lymphoma 6 Corepressor</i>
BM	= <i>Benign Metastasizing Leiomyoma</i>
CD10	= <i>Diffuse Membranous Cytoplasmic</i>
CTNNB1	= <i>Catenin Beta 1</i>
CYP1A1	= <i>Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 1</i>
CYP1B1	= <i>Cytochrome P450 Family 1 Subfamily B Member 1</i>
DES	= <i>Diethylstilbestrol</i>
DNA	= <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
E1	= <i>Esterone</i>
EDCs	= <i>Endocrine-Disrupting Chemicals</i>
EGF	= <i>Epidermal Growth Factor</i>
EGFR	= <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ER	= <i>Estrogen Receptor</i>
ETV6	= <i>Translocation-Ets-leukemia Virus</i>
ESN	= <i>Endometrial Stromal Nodule</i>
ESS	= <i>Endometrial Stromal Sarcoma</i>
ESTSCL	= <i>Endometrial Stromal Tumors With Sex-Cord-Like Elements</i>
FFPE	= <i>Formalin Fixed Paraffin-Embedded</i>
FIGO	= <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
FISH	= <i>Fluorescence in Situ Hybridization</i>
FSH	= <i>Follicle Stimulating Hormone</i>
GnRHa	= <i>Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists</i>
GLOBOCAN	= <i>Global Burden of Cancer Study</i>
HGESS	= <i>High-Grade Endometrial Stromal Sarcoma</i>
HMGA2	= <i>High Mobility Group AT-Hook 2</i>
HNF-1B	= <i>Hepatocyte Nuclear Factor-1-Beta</i>
HPF	= <i>High-Power Field</i>
IFITM1	= <i>Interferon Induced Transmembrane Protein 1</i>
IGFBP5	= <i>Insulin Like Growth Factor Binding Protein 5</i>

IMT	= Indeks Massa Tubuh
IMT	= <i>Inflammatory Myofibroblastic Tumor</i>
INASGO	= <i>Indonesian Association of Gynecologic Oncology</i>
IVL	= <i>Intravenous Leiomyomatosis</i>
LGESS	= <i>Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma</i>
LMS	= <i>Leiomyosarcoma</i>
MF	= <i>Mitotic Figures</i>
mERs	= <i>Membrane-Bound Estrogen Receptor</i>
MMMT	= <i>Malignant mixed Mullerian tumor</i>
MRI	= <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
mRNA	= <i>Messenger RiboNucleic Acid</i>
mTOR	= <i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
nERs	= <i>Nuclear Estrogen Receptor</i>
NTRK	= <i>Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase</i>
PCNA	= <i>Proliferating Cell Nuclear Antigen</i>
PEComa	= <i>Perivascular Epithelioid Cell Tumor</i>
PNET	= <i>Primitive Neuroectodermal Tumor of Uterus</i>
PR	= <i>Progesterone Receptor</i>
PTEN	= <i>Phosphatase and Tensin Homolog</i>
RNA	= <i>RiboNucleic Acid</i>
ROS1	= <i>Reactive Oxygen Species Proto-Oncogene 1</i>
RSUP	= Rumah Sakit Umum Pusat
SFT	= <i>Solitary Fibrous Tumor</i>
SHBG	= <i>Sex Hormone Binding Globuline</i>
SM-LMP	= <i>Smooth Muscle Tumor of Low Malignant Potential</i>
SPSS	= <i>Statistical Product and Service Solution</i>
STUMP	= <i>Smooth Muscle Tumor of Uncertain Malignant Potential</i>
SUZ12	= <i>SUZ12 Polycomb Repressive Complex 2 Subunit</i>
TFE3	= <i>Transcription Factor Binding to IGHM Enhancer 3</i>
TGF-b	= <i>Transforming Growth Factor b</i>
THBS1	= <i>Thrombospondin 1</i>
TNF- α	= <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
TNM	= <i>Tumor Nodes Metastases</i>
TSC	= <i>Tuberous Sclerosis Complex</i>
UTROSCT	= <i>Uterine Tumor Resembling Ovarian Sex Cord Tumor</i>
UUS	= <i>Undifferentiated Uterine Sarcoma</i>
VDR	= <i>Vitamin D Receptor</i>
VIPR2	= <i>Vasoactive Intestinal Peptide Receptor 2</i>
WHO	= <i>World Health Organization</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi tumor mesenkimal uterus menurut WHO	23
Tabel 2.2 Klasifikasi tumor stroma endometrium.....	35
Tabel 3.1 Definisi operasional	54
Tabel 4.1 Distribusi frekuensi karakteristik histopatologi tumor mesenkimal uterus berdasarkan periode pertahun.	61
Tabel 4.2 Distribusi frekuensi pasien tumor mesenkimal uterus berdasarkan karakteristik klinis.....	62
Tabel 4.3 Distribusi frekuensi karakteristik histopatologi tumor mesenkimal uterus berdasarkan usia.....	64
Tabel 4.4 Distribusi frekuensi karakteristik histopatologi tumor mesenkimal uterus berdasarkan riwayat tumor lain.	65
Tabel 4.5 Jenis Tumor Lain pada Pasien Tumor Mesenkimal Uterus	66

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Anatomi uterus dalam potongan sagital	6
Gambar 2.2 Anatomi uterus proyeksi anterior.....	7
Gambar 2.3 Vaskularisasi uterus.....	7
Gambar 2.4 Histologi endometrium.....	9
Gambar 2.5 Histologi miometrium.....	10
Gambar 2.6 Histologi perimetrium.....	10
Gambar 2.7 Patogenesis tumor mesenkimal uterus melalui efek estrogen ...	16
Gambar 2.8 Penampakan makroskopis dari leiomioma uterus yang khas	27
Gambar 2.9 Gambaran histologis leiomioma yang tipikal	27
Gambar 2.10 Leiomiomatosis intravena (IVL).....	28
Gambar 2. 11 LMS, penampakan makroskopis.....	31
Gambar 2.12 Gambaran mikroskopis LMS.....	31
Gambar 2.13 Histologi BML.....	32
Gambar 2.14 Penampakan makroskopis STUMP.....	34
Gambar 2.15 Gambaran Makroskopis ESN.....	36
Gambar 2.16 Histologi ESN.....	37
Gambar 2.17 Gambaran makroskopis LGESS	38
Gambar 2.18 Histologi LGESS.....	38
Gambar 2.19 Gambaran makroskopis HGESS.....	40
Gambar 2.20 Gambaran Mikroskopis HGESS.....	41
Gambar 2.21 Undifferentiated uterine sarcoma....	42
Gambar 2.22 Gambaran makroskopis adenomioma.....	44
Gambar 2.23 Atypical polypoid adenomyoma (APA).....	45
Gambar 2.24 Gambaran makroskopis adenosarkoma.....	46
Gambar 2.25 UTROSCT.....	47
Gambar 2.26 Gambaran makroskopis PEComa.....	49
Gambar 2.27 Gambaran mikroskopis IMT.....	50

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tumor atau neoplasma merupakan gangguan patologis pertumbuhan sel, ditandai dengan proliferasi sel yang berlebihan dan abnormal. Tumor adalah massa jaringan abnormal berupa massa padat atau cairan. Ketika pertumbuhan sel abnormal hanya terjadi pada tempat bermula maka disebut tumor jinak. Sementara, ketika pertumbuhan sel abnormal tidak terkendali dan dapat menyebar (metastasis) disebut tumor ganas.¹ Tumor mesenkimal uterus merupakan neoplasma jaringan ikat atau jaringan lunak yang terjadi di organ uterus. Tumor mesenkimal uterus meliputi tumor jinak dan ganas yang terjadi di endometrium, miometrium, adneksa uterus, atau campuran sel epitel dengan mesenkim uterus.²

Kasus tumor mesenkimal uterus dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko. Secara umum, faktor yang paling mendasari kejadian tumor mesenkimal uterus adalah faktor hormonal yang terdiri dari hormon estrogen dan progesteron. Hal ini dibuktikan dari temuan peningkatan reseptor kedua hormon tersebut dalam banyak kasus tumor mesenkimal uterus. Selain itu, faktor risiko lain yang berpengaruh yaitu (1) usia; (2) obesitas; (3) penggunaan kontrasepsi hormonal yang lama; (4) ras dan genetik; (5) gaya hidup (aktivitas fisik, stress, merokok, konsumsi alkohol dan kafein); (6) nullipara; (7) riwayat menstruasi; dan (8) riwayat penyakit lain misalnya seperti sindrom ovarium polikistik, tumor sel granulosa fungsional ovarium, dan disruptsi endokrin.^{3,4,5}

Berdasarkan faktor risiko, perkembangan tumor mesenkimal uterus akan meningkat seiring bertambahnya usia, puncaknya di atas usia 50 tahun dan jarang di bawah 40 tahun.² Tumor mesenkimal uterus juga lebih banyak terjadi pada wanita yang memiliki indeks masa tubuh obesitas dibandingkan dengan wanita yang memiliki berat badan normal. Berbeda dengan usia dan IMT, riwayat persalinan memiliki korelasi terbalik dengan risiko kejadian tumor mesenkimal

uterus. Seorang wanita dengan angka kehamilan yang banyak (multipara) cenderung menurunkan risiko perkembangan tumor mesenkimal uterus dibandingkan wanita yang belum pernah hamil (nullipara).⁴

Pengetahuan tentang tumor mesenkimal uterus terus mengalami perkembangan. Bahkan baru-baru ini *world health organization* (WHO) telah mengeluarkan klasifikasi baru mengenai pembagian tumor mesenkimal uterus. Secara histopatologis, berdasarkan klasifikasi WHO (2020), tumor mesenkimal uterus dibagi kedalam dua kelompok utama yaitu tumor otot polos dan tumor stroma endometrium, serta terdapat beberapa tumor mesenkimal uterus lain seperti tumor campuran epitel dan stroma (*mixed epithelial and stromal tumors*) dan tumor mesenkimal lain (*miscellaneous tumors*).^{7,8}

Berdasarkan klasifikasi tumor mesenkimal uterus, tumor otot polos adalah yang paling banyak ditemui dengan salah satu tipenya yaitu leiomioma sebagai tumor yang paling banyak terjadi di antara semua jenis tumor jinak dan ganas mesenkimal uterus.⁹ Selain itu, tipe lain dari tumor otot polos yaitu leiomiosarkoma merupakan tumor ganas mesenkimal uterus dengan angka kejadian paling banyak dari seluruh keganasan mesenkim uterus lain yaitu mencapai >50% kejadian dari seluruh keganasan uterus dan 1-2% dari seluruh keganasan traktus genital wanita.^{10,11} Sementara di posisi kedua dalam kasus keganasan uterus yang paling banyak adalah sarkoma stroma endometrium dengan persentase kejadian 1% dari seluruh keganasan uterus.¹²

Semua data yang sudah disebutkan sebelumnya faktanya belum menerangkan seluruh kasus tumor mesenkimal uterus sesuai dengan klasifikasi berdasarkan karakteristik histopatologi, baik di Indonesia maupun di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian sebagai pembaharuan data secara periodik guna melihat *trend* perkembangan kasus tumor mesenkimal uterus yang dapat dimanfaatkan untuk kepentingan klinisi dalam menangani kasus tumor mesenkimal uterus di masa mendatang.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana gambaran karakteristik klinis dan histopatologi pasien tumor mesenkimal uterus di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Januari 2017-Desember 2021?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui gambaran karakteristik klinis dan histopatologi pasien tumor mesenkimal uterus di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Januari 2017-Desember 2021.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui angka kejadian tumor mesenkimal uterus di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Januari 2017-Desember 2021.
2. Mengetahui karakteristik klinis berupa usia, indeks masa tubuh, riwayat paritas, riwayat keluarga, riwayat tumor lain, dan stadium pasien tumor mesenkimal uterus di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Januari 2017-Desember 2021.
3. Mengetahui karakteristik histopatologi pasien tumor mesenkimal uterus berdasarkan usia, indeks masa tubuh, riwayat paritas, riwayat keluarga, riwayat tumor lain, dan stadium pasien tumor mesenkimal uterus di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Januari 2017-Desember 2021.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Data angka kejadian tumor mesenkimal uterus dapat digunakan untuk mengetahui perkembangan kasus tumor mesenkimal uterus yang terjadi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

2. Data karakteristik klinis pasien tumor mesenkimal uterus dapat digunakan untuk melihat faktor risiko yang berperan dalam terbentuknya tumor mesenkimal uterus di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Data karakteristik histopatologi dapat digunakan untuk melihat sebaran kasus sesuai klasifikasi histopatologi tumor mesenkimal uterus yang terjadi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4.2 Manfaat Tatalaksana/Kebijakan

1. Data angka kejadian tumor mesenkimal uterus dapat digunakan sebagai bahan evaluasi terkait tindakan preventif dan promotif kesehatan terhadap kejadian penyakit dan jumlah kematian akibat tumor mesenkimal uterus.
2. Data karakteristik klinis tumor mesenkimal uterus dapat digunakan sebagai bahan acuan untuk memudahkan dalam penegakan diagnosis penyakit tumor mesenkimal uterus guna menurunkan angka kematian kasus tumor mesenkimal uterus.
3. Data karakteristik histopatologi tumor mesenkimal uterus dapat dimanfaatkan untuk mengetahui tatalaksana yang tepat berdasarkan diagnosis histopatologi tumor mesenkimal uterus yang ditemukan di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4.3 Manfaat Subjek/Masyarakat

1. Data penelitian ini dapat digunakan untuk meningkatkan pengetahuan masyarakat tentang penyakit tumor mesenkimal uterus.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sinha, Tarini. (2018). Tumors: Benign and Malignant. *Canc Therapy & Oncol Int J.* 2018; 10(3): 555790. DOI:10.19080/CTOIJ.2018.10.555790
2. Oliva E., Zaloudek C.J., Soslow R.A. (2018) Mesenchymal Tumors of the Uterus. In: Kurman R., Hedrick Ellenson L., Ronnett B. (eds) *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. Springer, New York, NY.https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3165-7_10-2
3. Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C., & Perkins, J. A. (2017). *Robbins basic pathology* (Tenth edition.). Philadelphia: Elsevier. p. 724
4. Pavone D, Clemente S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F. (2018). Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;46:3-11. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004. Epub 2017 Oct 1. PMID: 29054502.
5. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, Gabra H, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Tsilidis KK, Kyrgiou M. (2019). Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *Int J Cancer.* 2019 Oct 1;145(7):1719-1730. doi: 10.1002/ijc.31961. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30387875.
6. American Society of Clinical Oncology. (2021). Uterine Cancer: Risk Factors and Prevention. In: *Cancer.Ner* [Internet]. American Society of Clinical Oncology (ASCO). diakses pada 4 Juli 2022. Available from : <https://www.cancer.net/cancer-types/uterine-cancer/risk-factors-and-prevention>
7. World Health Organization., International Agency for Research on Cancer (IARC), & WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2020). *WHO classification of tumours: Female genital tumours*. Lyon: IARC.
8. Brooke E. Howitt, Marisa R. Nucci, Bradley J. Quade. (2018). Chapter 20 - Uterine Mesenchymal Tumors. In: *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology* (Third Edition). Elsevier. 2018. Pages 652-715.<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44732-4.00020-0>.
9. Ishidera Y, Yoshida H, Oi Y, Katayama K, Miyagi E, Hayashi H, Shigeta H. (2019). Analysis of uterine corporeal mesenchymal tumors occurring after menopause. *BMC Womens Health.* 2019 Jan 18;19(1):13. doi: 10.1186/s12905-019-0714-5. PMID: 30658711; PMCID: PMC6339291
10. Roberts ME, Aynardi JT, Chu CS. (2018). Uterine leiomyosarcoma: A review of the literature and update on management options. *Gynecol Oncol.* 2018 Dec;151(3):562-572. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.09.010. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30244960.

11. Nafisa Wilkinson, Nicholas R. Griffin. (2017). Problematic areas and new developments in uterine mesenchymal tumours, Diagnostic Histopathology. Volume 24 Issue 1. 2018, Pages 32-44,ISSN 1756-2317, <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2017.11.014>.
12. Capozzi VA, Monfardini L, Ceni V, Cianciolo A, Butera D, Gaiano M, Berretta R. (2020). Endometrial stromal sarcoma: A review of rare mesenchymal uterine neoplasm. J Obstet Gynaecol Res. 2020 Nov;46(11):2221-2236. doi: 10.1111/jog.14436. Epub 2020 Aug 23. PMID: 32830415.
13. Stranding, S.. (2015). Gray's Anatomy_ The Anatomical Basis of Clinical Practice, 41nd edition. Elsevier. 2015. p. 1295-1309.
14. Gasner A, P A A. Physiology, Uterus. [Updated 2022]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557575/>
15. Karunaharamoorthy, Achudhan. (2022). *Uterus*. [Last reviewed: June 18, 2022]. In: Kenhub [Internet]. Reviewer: Dimitrios Mytilinaios MD, PhD. Available from: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/the-uterus>.
16. Eroschenko, Victor P. (2017). Atlas Histologi Diflore dengan Korelasi Fungsional Edisi 12 . Jakarta: EGC. p. 472-479
17. Kelleher AM, DeMayo FJ, Spencer TE. (2019) Uterine Glands: Developmental Biology and Functional Roles in Pregnancy. Endocr Rev. 2019 ;40(5):1424-1445. doi: 10.1210/er.2018-00281. PMID: 31074826; PMCID: PMC6749889.
18. Guyer, C., Rajesh, S., & E. Connor, M. (2020). Anatomy and Physiology of the Uterus. In M. Connor & T. Clark (Eds.), *Diagnostic and Operative Hysteroscopy* (pp. 6-19). Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/9781316276020.002
19. Taylor, Tim. (2022). Uterus-Female Reproductive Organ. [Updated 2022 Feb 15]. In: innerbody [Internet]. Innerbody Research Available from: https://www.innerbody.com/image_repfov/repo11-new.html
20. Quizlet. Female II Flashcard. [Internet]. available from: <https://quizlet.com/401083041/ma-female-ii-flash-cards/> [diakses pada 14 Sep, 2022]
21. Marsh EE, Al-Hendy A, Kappus D, Galitsky A, Stewart EA, Kerolous M. (2018). Burden, Prevalence, and Treatment of Uterine Fibroids: A Survey of U.S. Women. J Womens Health (Larchmt). 2018 Nov;27(11):1359-1367. doi: 10.1089/jwh.2018.7076. Epub 2018 Sep 19.
22. Barjon K, Mikhail LN. Uterine Leiomyomata. [Updated 2021]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546680/>

23. Zhang, A. M. Y., Wellberg, E. A., Kopp, J. L., & Johnson, J. D. (2021). Hyperinsulinemia in obesity, inflammation, and cancer. *Diabetes and Metabolism Journal*, 45(3), 285–311. <https://doi.org/10.4093/DMJ.2020.0250>
24. Ciavattini A, Delli Carpini G, Moriconi L, et al. (2017). The association between ultrasound-estimated visceral fat deposition and uterine fibroids: an observational study. *Gynecol Endocrinol* 2017;23:1e4.
25. Ellulu, M. S., Patimah, I., Khaza'ai, H., Rahmat, A., & Abed, Y. (2017). Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Archives of Medical Science*, 4, 851–863. doi:10.5114/aoms.2016.58928
26. Greten, F. R., & Grivennikov, S. I. (2019). Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity*, 51(1), 27–41. doi:10.1016/j.jimmuni.2019.06.025
27. Borahay MA, Asoglu MR, Mas A, Adam S, Kilic GS, Al-Hendy A. (2017). Estrogen Receptors and Signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications. *Reprod Sci*. 2017 Sep;24(9):1235-1244. doi: 10.1177/1933719116678686. Epub 2016 Nov 20. PMID: 27872195; PMCID: PMC6344829.
28. Stewart E, Cookson C, Gandolfo R, Schulze-Rath R. (2017). Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG: Int J Obstet Gy*. 2017;124(10):1501-1512. doi:10.1111/1471-0528.14640
29. Liu, Binya & Chen, et al. (2020). An HMGA2-p62-ERα axis regulates uterine leiomyomas proliferation. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 34. 10.1096/fj.202000520R.
30. Tinelli, A., Vinciguerra, M., Malvasi, A., Andjić, M., Babović, I., & Sparić, R. (2021). Uterine Fibroids and Diet. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), 1066. doi:10.3390/ijerph18031066.
31. Szydłowska, I., et al. (2022). Dietary Natural Compounds and Vitamins as Potential Cofactors in Uterine Fibroids Growth and Development. *Nutrients* 2022, 14, 734. <https://doi.org/10.3390/nu14040734>.
32. Reema Muawad, Rufaidah Dabbagh, Yasser Sabr. (2022). Association of health and lifestyle factors with uterine fibroids among Saudi women : A case – control study. p. 1–17. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2022.06.005>.
33. Ulin M, Ali M, Chaudhry ZT, Al-Hendy A, Yang Q. (2020). Uterine fibroids in menopause and perimenopause. *Menopause*. 2020 Feb;27(2):238-242. doi: 10.1097/GME.0000000000001438.
34. Ulin, Mara & Ali, Mohamed & Chaudhry, Zunir & Al-Hendy, Ayman & Yang, Qiwei. (2019). Uterine fibroids in menopause and perimenopause. *Menopause*. 27. 1. 10.1097/GME.0000000000001438.
35. Bariani, María & Rangaswamy, Roshni & Siblini, Hiba & Yang, Qiwei & Al-Hendy, Ayman & Zota, Ami. (2020). The role of endocrine-disrupting

- chemicals in uterine fibroid pathogenesis. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity. 27. 380-387. 10.1097/MED.0000000000000578.
36. INASGO, 2022. Data Registrasi Prevalensi Kanker Endometrium Tahun 2017-2021. Diakses pada 10 Sep 2022 dari <http://www.inasgo.org/map.asp#>
 37. Benson, C., & Miah, A. B. (2017). Uterine sarcoma - Current perspectives. *International Journal of Women's Health*, 9, 597–606. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S117754>
 38. Koskas, M., & Frédéric Amant, Mansoor Raza Mirza. C., L., C.. (2018). FIGO CANCER REPORT 2021; Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics / Volume 155, Issue S1 / p. 45-60, 143, 1–44*. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13866>
 39. Momeni-Boroujeni A, Chiang S. (2020). Uterine mesenchymal tumours: recent advances. *Histopathology*. 2020;76(1):64-75. doi: 10.1111/his.14008. PMID: 31846533.
 40. Barjon K, Mikhail LN. Uterine Leiomyomata. [Updated 2021]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546680/>
 41. De La Cruz MS, Buchanan EM. (2017). Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017;95(2):100-107. [PubMed: 28084714]
 42. Howitt, B. E., & Nucci, M. R. (2019). Gynecologic and Obstetric Pathology, Volume 2. In *Gynecologic and Obstetric Pathology, Volume 2* (Vol. 2). <https://doi.org/10.1007/978-981-13-3019-3>
 43. Buza N, et al. (2014). Recurrent chromosomal aberrations in intravenous leiomyomatosis of the uterus: high-resolution array comparative genomic hybridization study. *Hum Pathol*. 2014;45(9):1885–92.
 44. Devvereaux KA, Kunder CA, Longacre TA. (2018). ALK-rearranged tumors are highly enriched in the STUMP subcategory of uterine tumors. *Am J Surg Pathol*. 2018; <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001083>.
 45. Gupta M, et al. (2018). Predictors of adverse outcome in uterine smooth muscle tumours of uncertain malignant potential (STUMP): a clinicopathological analysis of 22 cases with a proposal for the inclusion of additional histological parameters. *Histopathology*. 2018;73(2):284–98.
 46. Lewis N et al (2018) ZC3H7B-BCOR high-grade endometrial stromal sarcomas: a report of 17 cases of a newly defined entity. *Mod Pathol* 31:674–684. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.162>
 47. Hardell E, et al. (2017). Validation of a mitotic index cutoff as a prognostic marker in undifferentiated uterine sarcomas. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(9):1231–7

48. Moore M, McCluggage WG (2017) Uterine tumour resembling ovarian sex cord tumour: first report of a large series with follow-up. *Histopathology* 71:751–759. <https://doi.org/10.1111/his.13296>
49. Bennett JA, et al. (2017). Inflammatory myofibroblastic tumor of the uterus: a clinicopathological, immunohistochemical, and molecular analysis of 13 cases highlighting their broad morphologic spectrum. *Mod Pathol.* 2017;30(10):1489–503.
50. Kemenkes RI. (2018). Klasifikasi Obesitas setelah Pengukuran IMT. In: kemenkes.go.id [Internet]. Di akses pada 18 Juli 2022. Available from: <http://p2ptm.kemkes.go.id/infographic-p2ptm/obesitas/klasifikasi-obesitas-setelah-pengukuran-imt>
51. Cheng, L.-C., Li, H.-Y., Gong, Q.-Q., Huang, C.-Y., Zhang, C., & Yan, J.-Z. (2022). Global, regional, and national burden of uterine fibroids in the last 30 years: Estimates from the 1990 to 2019 Global Burden of Disease Study. *Frontiers in Medicine*, 9, 1–24. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1003605>
52. Koskas, M., Amant, F., Mirza, M. R., & Creutzberg, C. L. (2021). Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 155(S1), 45–60. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13866>
53. Asma, El-Hakim, A., Moustafa, M., & Abd El-Rahim, A. (2022). Effect of Educational Program on Knowledge Regarding Leiomyomas among Women in Reproductive Age. *Minia Scientific Nursing Journal*, 011(1), 40–47. <https://doi.org/10.21608/msnj.2022.123564.1020>
54. PVM, Devi; WBB, Adisasmito. (2022). Faktor Penurunan Angka Kunjungan Pasien Di Rs Pada Masa Pandemi : Systematic Review. Syntax Literate; Jurnal Ilmiah Indonesia, [S.1.] doi: <http://dx.doi.org/10.36418/syntax-literate.v7i10.9778>.
55. Sparic, R., Mirkovic, L., Malvasi, A., & Tinelli, A. (2016). Epidemiology of uterine myomas: A review. *International Journal of Fertility and Sterility*, 9(4), 424–435. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2015.4599>
56. Jacobs, M. F. (2021). Predicting cancer risk based on family history. *eLife*, 10, 1–5. <https://doi.org/10.7554/eLife.73380>
57. Alegría-Torres, J. A., Baccarelli, A., & Bollati, V. (2011). Epigenetics and lifestyle. *Epigenomics*, 3(3), 267–277. <https://doi.org/10.2217/epi.11.22>
58. Mobeen, S., & Apostol, R. [Updated 2022]. Ovarian cyst. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560541/>