

## Penyakit Trofoblastik Gestasional: Varian Histopatologi Mola Hidatidosa Vina Amelia<sup>1</sup>, Ratna Dewi Puspita Sari<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung,

<sup>2</sup>Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Mola hidatidosa merupakan gambaran patologis yang ditandai dengan pembesaran vili plasenta. Penyebab pasti belum diketahui, kejadian mola bervariasi berdasarkan ras. Mola hidatidosa terjadi saat ini pada sekitar 1 dari 2000 kehamilan di Eropa dan Amerika Serikat, tetapi angka ini mendekati 1 dari 500 di Jepang, Singapura, Malaysia atau Indonesia. Peningkatan yang signifikan dalam kejadian mola telah diamati pada wanita setelah usia 40 tahun dan pada wanita berusia 20 tahun ke bawah. Mola hidatidosa merupakan bagian dari penyakit trofoblastik gestasional yang sering ditemukan. Mola hidatidosa dapat diklasifikasikan sebagai penyakit trofoblas jinak (benigna). Secara histologi, gambaran mola hidatidosa dibagi menjadi tiga bentuk yaitu mola hidatidosa komplrit, parsial dan invasif. Mola muncul pada trimester pertama kehamilan, dan biasanya muncul sebagai perdarahan kehamilan muda. Pemeriksaan histopatologi merupakan standar emas untuk menegakkan diagnosis mola. Gambaran mola komplrit muncul sebagai aborsi spontan pada usia kehamilan 8-18 minggu dengan peningkatan serum  $\beta$ -human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG), mola parsial biasanya muncul pada kehamilan 8-22 minggu dan mola invasif memiliki kadar serum  $\beta$ -hCG yang normal maupun rendah. Secara histopatologi, ketiganya dibedakan berdasarkan bentuk vilus, *cistern*, inklusi trofoblastik, jaringan fetus dan trofoblas. Pada mola invasif dapat terjadi perdarahan dan perluasan invasi jaringan mola. Pemeriksaan histopatologi rutin setelah mengalami abortus trimester pertama adalah untuk mendeteksi kehamilan ektopik atau kehamilan mola, yang memerlukan penanganan lebih lanjut.

**Kata kunci:** Histopatologi, invasif, komplrit, mola hidatidosa, parsial

## Gestational Trophoblastic Disease: Mola Hydatidiform Histopatholgy Variance

### Abstract

Hydatidiform mole is a pathological feature characterized by enlargement of the placental villi. The exact cause is unknown, the incidence of mole varies by race. Hydatidiform mole currently occurs in about 1 in 2000 pregnancies in Europe and the United States, but this case is closer to 1 in 500 in Japan, Singapore, Malaysia or Indonesia. Significant incidence increases of mole have been observed in women after the age of 40 and in women aged below 20. Hydatidiform mole is a common part of gestational trophoblastic disease. Hydatidiform mole can be classified as a benign trophoblast disease. According histologically, the hydatidiform mole is divided into three forms, complete, partial and invasive hydatidiform mole. Mole appears in the first trimester of pregnancy, and usually appears as early pregnancy bleeding. Histopathological examination is the gold standard for diagnosing molar. Complete mole appearance appears as a spontaneous abortion at 8-18 weeks gestation with elevated serum  $\beta$ -human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG), partial mole usually occurs at 8-22 weeks gestation and invasive moles have normal or normal serum  $\beta$ -hCG levels. low. Histopathologically, the three are distinguished by the shape of the villus, *cistern*, trophoblastic inclusions, fetal tissue and trophoblast. In invasive mole bleeding and expansion of molar tissue invasion may occur. Routine histopathological examination after first trimester abortion is to detect ectopic pregnancy or molar pregnancy, which require further treatment.

**Keywords:** Complete, histopathology, invasive, mola hydatidiform, partial

Korespondensi: Vina Amelia, alamat Jalan Raden Gunawan, Puspa Negara Residen Blok D No.2, Raja Basa, Bandar Lampung, HP 082181162393, e-mail vinaaneliaakmal@gmail.com

### Pendahuluan

*Gestational trophoblastic disease* (GTD) atau penyakit trofoblastik gestasional merupakan spektrum penyakit yang saling berhubungan, namun secara histologi berbeda dimana asal tumor yang berasal dari plasenta. Penyakit ini memiliki karakteristik nilai *tumor marker* yang

cenderung normal, yaitu subunit  $\beta$ -human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG) dan memiliki tendensi untuk invasi lokal dan menyebar. *Gestational trophoblastic neoplasia* (GTN) merupakan bagian dari GTD yang berkembang sebagai sekuele malignan. Tumor ini membentuk staging formal dan respon pada kemoterapi.

Prognosis untuk terjadinya fertilitas dan kehamilan biasanya baik. Meskipun GTD jarang ditemui, karena kesempatan untuk penyembuhan baik,, klinisi harus familiar dengan presentasi, diagnosis dan penanganan.<sup>1</sup>

Insidensi dan faktor etiologi yang berkontribusi terhadap perkembangan GTD sulit untuk diidentifikasi. Masalah dalam mengakumulasi data epidemiologi dapat mempengaruhi jumlah faktor, seperti definisi kasus yang inkonsisten, ketidakmampuan untuk mengkarakteristik populasi berisiko, basis data yang tidak tersentralisasi, kurangnya kelompok kontrol yang dipilih untuk dibandingkan pada kelompok faktor risiko, dan jarang kasus ini.<sup>2</sup>

Salah satu bentuk yang sering ditemukan adalah kasus mola hidatidosa dimana jumlah kasus ditemukan 1 – 2 dari 1000 kehamilan. Studi epidemiologi melaporkan variasi regional pada insidensi mola hidatidosa. Diperkirakan pada Asia Tenggara dan Jepang memiliki insidensi 2 dari 1000 kehamilan. Faktor risiko yang berpotensi yang paling besar yaitu usia ibu hamil yang ekstrem dan risiko kehamilan mola.<sup>3</sup> Pada ibu yang berusia sangat muda memiliki kecenderungan terjadi mola hidatidosa komplit. Dibandingkan wanita berusia 21-35 tahun, memiliki risiko sebesar 1,9 lebih tinggi dibanding wanita usia 35 tahun dan 7,5 kali lebih tinggi dibandingkan wanita usia 40 tahun. Selain usia, faktor risiko lainnya yaitu usia gestasi, tinggi fundus atau ukuran uterus dan derajat diferensiasi histopatologi. Bentuk patobiologi dari GTD secara umum dibagi menjadi 3 kelompok berdasarkan klasifikasi WHO yang dimodifikasi.<sup>4</sup> Jenis GTD dapat dilihat pada Tabel 1.

Ciri umum dari semua lesi trofoblastik ini adalah lesi ini menghasilkan *human chorionic gonadotropin* (hCG), yang berfungsi sebagai penanda untuk adanya penyakit trofoblas yang persisten atau progresif. Karena lesi ini, terutama penyakit trofoblas postmolar, sering diobati dengan tidak adanya diagnosis histologis, mereka mungkin secara klinis diklasifikasikan

sebagai GTD tanpa penunjukan subtype morfologis. Meskipun demikian, identifikasi dan pemisahan berbagai bentuk patologis penyakit adalah penting, karena mereka memiliki presentasi klinis dan perilaku yang berbeda.<sup>6</sup> Berdasarkan latar belakang diatas penulis akan menjelaskan variasi histopatologi pada kehamilan mola pada *paper* ini.

**Tabel 1.** Variasi Penyakit Trofoblastik Gestasional.<sup>5</sup>

<b>Lesi Trofoblastik Benign</b>
Reaksi plasental berlebih
Nodul <i>placental-site</i>
<b>Mola Hidatidiform (secara abnormal membentuk plasenta)</b>
Mola komplit
Mola parsial
Mola invasive
<b>Neoplasia Trofoblastik</b>
<i>Choriocarcinoma</i>
Tumor trofoblastik <i>placental-site</i>
Tumor trofoblastik epiteloid

## Isi

Mola hidatidosa, baik komplit, parsial, atau invasif di Asia dan Amerika Latin gangguan ini umum terjadi. Bentuk mola hidatidosa ini memiliki pola sitogenetik yang berbeda yang disertai dengan profil klinis patologis yang berbeda dan tingkat risiko yang berbeda untuk pengembangan GTD persisten. Bentuk mola ini biasanya hadir pada trimester pertama, seringkali sebagai perdarahan kehamilan muda.<sup>7,8</sup>

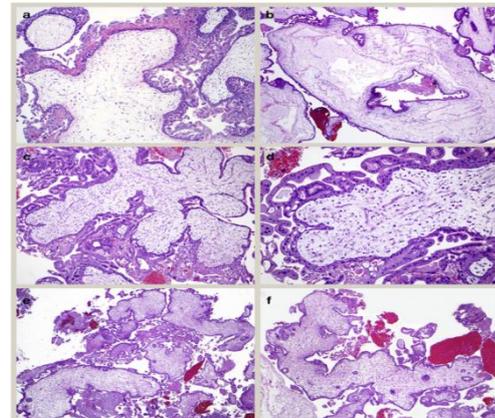
Presentasi klinis mola komplit telah berubah dalam beberapa tahun terakhir. Dalam mola komplit dipresentasikan pada sekitar minggu ke-16 kehamilan, tetapi dengan meluasnya penggunaan ultrasonografi dalam penilaian pranatal, banyak mola kini terdeteksi lebih awal dalam kehamilan. Mola parsial cenderung hadir sedikit lebih mundur dalam kehamilan, terjadi antara 8 dan 22 minggu kehamilan dengan rata-rata sekitar 14 minggu. Mola inklomplit mungkin secara klinis tidak terduga, menunjukkan aborsi spontan atau tidak terjawab. Ukuran uterus kecil untuk usia kehamilan. Titer  $\beta$ -hCG

serum dalam kisaran rendah atau normal untuk saat itu dalam kehamilan, dan toksemia lebih jarang daripada dalam kasus mol yang lengkap. Presentasi klinis yang halus dari sebagian besar mol, baik lengkap atau sebagian, menggarisbawahi perlunya evaluasi patologis yang hati-hati dari spesimen aborsi.<sup>4</sup>

Pada salah satu laporan kasus yang dilaporkan oleh Yuabova<sup>9</sup> tentang mola hidatidosa pada pasien berumur 19 tahun dengan keluhan pendarahan 3 hari sebelum masuk rumah sakit. Pada kasus ini, keluhan disertai keram perut, mual, muntah dan nyeri punggung bawah. Pasien aktif melakukan hubungan seksual dengan kontrasepsi metode kalender. Pasien mengaku menstruasi tepat 5 minggu sebelum terjadinya perdarahan, tidak memiliki alergi, tidak konsumsi alkohol dan merupakan perokok aktif. Berdasarkan kasus diatas, menjelaskan bahwa gambaran klinis sama seperti gambaran mola hidatidosa secara teori.

Namun disamping itu, mola hidatidosa meliputi dua varietas, mola hidatidosa lengkap/komplit (MDK) dan mola hidatidosa parsial (MDP). Selain itu, bentuk awal MDK telah diakui. MDK khas terdiri dari vili edematosa yang membesar dengan variabel, umumnya sedang hingga ditandai, hiperplasia trofoblastik melingkar, sering dengan atypia sitologis, pembentukan cistern sentral yang menonjol, dan inklusi trofoblastik (Gambar 1a dan b). MDK awal ditandai dengan pola pertumbuhan *vili bulbous* yang redundan, *stroma vili myxoid hypercellular*, jaringan labirin struktur vaskular kanalikularis *stroma vili*, puing-puing *karyorrhectic* dalam stroma, dan setidaknya hiperplasia trofoblastik fokal pada vili dan di bawah permukaan koro piring (Gambar 1c dan d). Ciri morfologis karakteristik MDP meliputi keberadaan dua populasi vili (besar, tidak teratur, vili hidropik dan vili kecil, belum matang, fibrotik), *cistern* dalam beberapa vili yang diperbesar, vili yang sangat tidak beraturan dengan batas skaloped dan batas trofoblastik, dan hiperplasia trofoblastik sirkumferensial ringan (Gambar 1e dan f).

Mola hidatidosa invasif, yang menyerang miometrium, hampir selalu merupakan MDK.<sup>10</sup>



**Gambar 1.** Spesimen mola (a,b) mola hidatidosa komplit. (c,d) mola hidatidosa awal. (e,f) mola hidatidosa parsial.<sup>10,11</sup>

Mola hidatidosa adalah salah satu dari sedikit spesimen kuretase yang memiliki ciri-ciri *gross* yang berbeda, yaitu vili yang besar dan tembus cahaya. Jaringan yang pulih dari kehamilan molar dalam kasus ini sangat banyak, terutama pada mola lengkap. Vili berbentuk seperti anggur biasanya berukuran antara beberapa milimeter hingga 2,0 cm atau lebih besar. Namun, sering kali vili tidak terlalu terlihat. Hal ini disebabkan oleh usia kehamilan dini, vili dilewatkan secara spontan sebelum kuretase, atau vili kolaps selama kuretase isap. Selain adanya vili yang sangat edematosa, spesimen dari mola parsial mungkin mengandung sisa-sisa janin.<sup>12</sup>

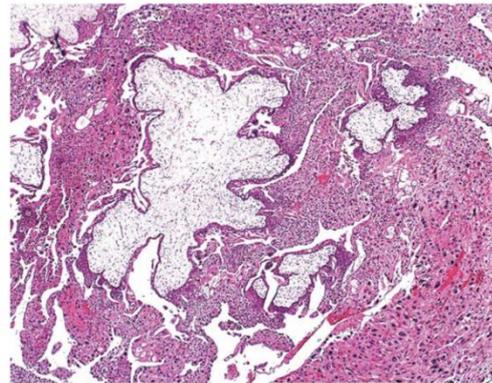
Diagnosis awal GTD didasarkan pada kombinasi riwayat, pemeriksaan, titer  $\beta$ -hCG kuantitatif, dan pemeriksaan sonografi pelvis. Diagnosis mola hidatiform berdasarkan fitur klinis mungkin sulit karena tanda dan gejala yang tidak spesifik. Pasien datang dengan perdarahan vagina yang tidak teratur, muntah yang berlebihan, pengusiran transvaginal dari anggur seperti anggur, rahim yang membesar secara abnormal, dan fitur preeklampsia, anemia, atau hipertiroidisme. Kadar  $\beta$ -hCG menunjukkan variasi besar dalam kehamilan normal, multipel, dan abnormal dan ketika dipertimbangkan dalam isolasi

mungkin menyedatkan untuk diagnosis mola hidatiform. Oleh karena itu, sonografi trimester pertama awal tetap menjadi investigasi pilihan untuk diagnosis awal mola hidatiform.<sup>13</sup> Tampilan seperti sarang lebah yang khas pada mola komplit jarang terlihat, terutama pada trimester pertama. Biasanya, tidak ada bagian janin, penampakan kistik plasenta, dan kantung kehamilan yang cacat yang mungkin tampak seperti aborsi spontan. Oleh karena itu, beberapa kehamilan mola hanya didiagnosis pada pemeriksaan histologis setelah evakuasi untuk aborsi spontan.<sup>14</sup>

Laporan kasus oleh Yuabova<sup>9</sup> didapatkan pemeriksaan fisik tekanan darah 119/64 mmHg, denyut jantung 123 kali/menit, pernafasan 16 kali/menit sedikit berat, akral dingin, tinggi *fundus uteri* 2 cm dibawah umbilicus, abdomen teraba lembut dan nyeri tekan. Serviks melebar 2 cm dengan keluarnya cairan dan gumpalan berwarna coklat. Hasil pemeriksaan laboratorium dengan kadar Hemoglobin 8,6 g/dl, hematokrit 7,5%, hitung darah putih 16.000 dengan 78% neutrophil, trombosit 123.000, bikarbonat 14 mmol/L, kreatinin 0,7mg serta  $\beta$ -hCG 360.514 mIU/ml. Kasus telah dikonsultasikan ke departemen obstetri dan ginekologi. Ultrasonografi panggul didapatkan gambaran seperti awan, tidak ada detak jantung. Histopatologi ditemukan adanya Mola hidatidosa. Pasien dilakukan kuretasi dan pemantauan. Pada kasus ini sudah sesuai dibuktikan dari gejala klinis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang menggambarkan kasus mola hidatidosa.

Secara mikroskopis, vili di kedua mola lengkap dan mola parsial menunjukkan hiperplasia sirkumferensial dari pembentukan trofoblas dan *cistern*. Pada mola parsial, kelainan vili hanya mempengaruhi sebagian dari plasenta, menghasilkan dua populasi vili. Pada mola komplit, edema mempengaruhi semua vili, meskipun tingkat pembesaran yang disebabkan oleh edema bervariasi. Terkadang salah satu dari dua fitur tersebut, hiperplasia atau edema sirkumferensial, mendominasi, tetapi kedua fitur tersebut

harus ada untuk menegakkan diagnosis. Ketika beberapa vili hidropik cukup besar untuk mengisi bidang mikroskopis di bawah lensa objektif x 10, diagnosis mola hidatidosa mungkin ditetapkan. Gambaran perbedaan mola hidatidosa komplit dan parsial dapat dilihat pada Gambar 2 dan Gambar 3.<sup>10</sup>

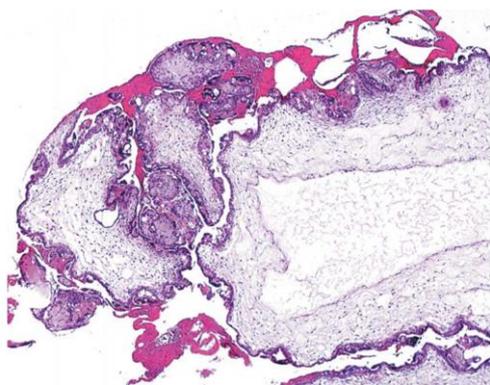


**Gambar 2.** Gambaran histopatologi mola hidatidosa komplit.<sup>10,11</sup>

Ciri-ciri klasik dari mola komplit yang diperoleh pada usia kehamilan 16 hingga 18 minggu meliputi spesimen *gross* yang banyak yang menunjukkan banyak vili besar tembus pandang seperti berbentuk anggur. Secara mikroskopis, mola komplit menunjukkan edema vili yang ditandai dengan pembentukan formasi *cistern*. *Cistern* adalah rongga sentral aseluler sepenuhnya di dalam vilus yang diisi dengan cairan edema dan dikelilingi oleh batas stroma yang dibatasi dengan tajam. Dalam mola komplit, sebagian besar, tetapi tidak semua vili menunjukkan formasi *cistern*, meskipun semua vili edematous. Vili kecil yang berserakan tanpa *cistern* seringkali bercampur. Selain perubahan ini, beberapa vili mungkin nekrotik dan vili sesekali dapat menunjukkan kalsifikasi parsial. Karena perkembangan janin berakhir sangat awal dalam plasentasi, vili biasanya tidak memiliki pembuluh darah yang terlihat. Meskipun pembuluh stroma tidak jelas, pembuluh kadang-kadang di stroma vili dapat ditemukan.<sup>7,12</sup>

Mola parsial, seperti namanya, menunjukkan hanya sebagian keterlibatan vili oleh edema dan hiperplasia trofoblastik.

Hasilnya adalah dua populasi vili, satu terdiri dari pembesaran dan hidropik dan salah satu vili kecil nonmolar yang tidak menunjukkan edema. Seringkali vili nonedematosa berbentuk fibrotik, terutama pada tahi lalat parsial yang lebih besar dari 12 minggu. Biasanya vili yang diperbesar memiliki batas yang tidak beraturan dan bergigi dengan lipatan dalam yang kontras dengan kontur vili yang halus atau bundar secara lengkap tahi lalat. Perpotongan melintang invaginasi menghasilkan "inklusi" trofoblas dalam stroma vili. Hiperplasia trofoblastik biasanya terbatas, dengan hanya sedikit fokus *syncytiotrofoblast* yang diproyeksikan secara acak dari permukaan vili yang terkena.<sup>7,8</sup>

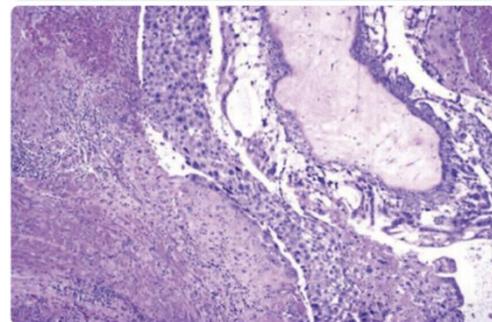


**Gambar 3.** Mola Hidatidosa Parsial.<sup>10,11</sup>

Temuan lain yang sering terjadi pada mola hidatidosa parsial adalah bukti mikroskopis perkembangan janin, seperti jaringan janin, eritrosit dalam kapiler vili, atau membran janin. Jaringan janin tidak selalu hadir dalam mola parsial, namun, dan dalam beberapa studi fitur ini telah ditemukan pada kurang dari setengah kasus. Situs implantasi trofoblas biasanya hanya menunjukkan atypia fokal dan ringan dibandingkan dengan situs implantasi yang terlihat pada tahi lalat lengkap. Penyakit trofoblastik persisten setelah mola dapat berupa mola persisten, yaitu mola invasif atau jauh lebih jarang, koriokarsinoma.<sup>15</sup>

Mola komplit atau parsial dapat menyerang miometrium atau pembuluh darah, dan jarang dideportasi ke tempat yang jauh seperti paru-paru. Diagnosis mola

invasif membutuhkan konfirmasi histologis invasi miometrium, dan oleh karena itu biasanya dibuat dalam spesimen histerektomi. Mola invasif adalah bentuk paling umum dari GTD persisten setelah mola hidatidosa, dan mungkin 6 sampai 10 kali lebih umum daripada koriokarsinoma. Risiko pengembangan menjadi koriokarsinoma tampaknya sama dengan mola komplit. Terlebih lagi, mola invasif muncul sebagai gambaran hemoragik, massa erosif yang menginvasi miometrium. Perforasi dimungkinkan ketika ada keterlibatan ketebalan penuh. Secara mikroskopis, seperti yang diharapkan, fitur diagnostik adalah adanya vili molar dan trofoblas di dalam dinding miometrium atau di tempat-tempat ektrauterin. Di situs luar rahim, perbedaan dari koriokarsinoma semata-mata didasarkan pada adanya vili, yang jumlahnya mungkin sedikit. Selain itu, tahi lalat invasif yang dideportasi biasanya membentuk massa dalam pembuluh darah, tanpa invasi signifikan ke jaringan di sekitarnya.<sup>7,16</sup>



Invasive mole with direct extension of molar tissue, including hydropic villi and covering hyperplastic trophoblast, into the myometrium.

**Gambar 4.** Mola Invasif dengan pelebaran jaringan.<sup>10,11</sup>

Mola invasif adalah tumor jinak yang muncul dari invasi miometrium dari mola hidatiformis melalui ekstensi langsung melalui jaringan atau saluran vena. Sekitar 10-17% dari mola hidatiformis akan menghasilkan mola invasif, dan sekitar 15% di antaranya akan bermetastasis ke paru-paru atau vagina. Mola invasif paling sering didiagnosis secara klinis daripada patologis berdasarkan pada peningkatan hCG persisten setelah evakuasi molar dan sering diobati dengan ibu-ibu tanpa diagnosis histopatologis.<sup>17</sup>

## Simpulan

Pada mola hidatidosa terdapat tiga bentuk yaitu mola hidatidosa komplir, parsial dan invasif. Gambaran histopatologi ketiganya dibedakan dari bentuk vilus, cistern, inklusi trofoblastik, jaringan fetus dan trofoblas. Pada mola invasif dapat terjadi perdarahan dan perluasan invasi jaringan mola.

## Daftar Pustaka

1. Ning F, Hou H, Morse AN, Lash GE. *Understanding and management of gestational trophoblastic disease*. F1000Research. 2019 Apr 10;8:F1000 Faculty Rev-428.
2. Soares NP, Cruz V de S, Nepomuceno LL, Vieira V de S, Araújo EG de. *Gestational Trophoblastic Disease: Choriocarcinoma and Its Treatment*. Encicl Biosf. 2019;16(29):530–43.
3. Carey L, Nash BM, Wright DC. *Molecular genetic studies of complete hydatidiform moles*. Transl Pediatr. 2015 Apr;4(2):181–8.
4. Lurain JR. *Molar pregnancy: Diagnosis and management*. Contemp Ob Gyn. 2019;64(3):12–7.
5. Baergen RN. *Gestational trophoblastic disease: Pathology* [Internet]. UpToDate. 2019. 1. Tersedia di: <https://www.uptodate.com/contents/gestational-trophoblastic-disease-pathology> [diakses tanggal 18 Okt 2020]
6. Feng X, Wei Z, Zhang S, Du Y, Zhao H. *A Review on the Pathogenesis and Clinical Management of Placental Site Trophoblastic Tumors*. Front Oncol. 2019 Nov 28;9:937.
7. Ghassemzadeh S, Kang M. *Hydatidiform Mole*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. 1.
8. Bruce S, Sorosky J. *Gestational Trophoblastic Disease*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020. 1.
9. Yuabova M. *Molar Pregnancy-Case report*. Clin Case Reports Rev. 2018;4(7):1–2.
10. Ronnett BM. *Hydatidiform moles: Differential diagnosis, diagnostic reproducibility, genetics and ancillary techniques to refine diagnosis*. Diagnostic Histopathol. 2018;1:1–18.
11. Hui P, Buza N, Murphy K, Ronnett B. *Hydatidiform Moles: Genetic Basis and Precision Diagnosis*. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2017;12(1):449–85.
12. Candelier J. *The hydatidiform mole*. Cell Adh Migr. 2016;10(1–2):226–35.
13. Dhanda S, Ramani S, Thakur M. *Gestational Trophoblastic Disease: A Multimodality Imaging Approach with Impact on Diagnosis and Management*. Radiol Res Pract. 2014;2014:1–12.
14. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. *Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease*. Int J Gynecol Obs. 2018; 2018;143(Suppl 2):79–85.
15. Heller DS. *Update on the pathology of gestational trophoblastic disease*. APMIS. 2018;(126):647–54.
16. Budiana I, Pemayun T. *Diagnosis and Treatment of an Atypical Invasive Mole: A Case Report*. Biomed Pharmacol J. 2020;13(2):1–4.
17. Aminimoghaddam S, Maghsoudnia A. *Unusual Presentation of Invasive Mole: A Case Report*. J Reprod Infertil. 2017;18(1):205–9.