

## Pathophysiology and Clinical Manifestations of Hypogonadism

Nurma'rifatullah<sup>1\*</sup>, Ni Made Meta Satya Buda Duarsa<sup>1</sup>, Ranti Filarma Negara Purnama<sup>1</sup>, Yumna Iftinan Khalda<sup>1</sup>, Eva Triani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia;

<sup>2</sup>Staf Pengajar Bagian Andrologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Indonesia;

### Article History

Received : November 02<sup>th</sup>, 2023

Revised : November 29<sup>th</sup>, 2023

Accepted : Desember 20<sup>th</sup>, 2023

\*Corresponding Author:

Nurma'rifatullah, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram, Mataram, Indonesia;

Email:

[iffanurmarifatullah.26@gmail.com](mailto:iffanurmarifatullah.26@gmail.com)

**Abstract:** Hypogonadism is a condition where the function of the gonad glands decreases, resulting in a decrease in hormone levels due to the hypothalamus-pituitary-gonad (HPG) axis. Hypogonadism occurs in approximately 2.1% – 12.8% of the middle-aged to older male population. This article was written to find out more about explaining the pathophysiology and clinical symptoms of hypogonadism. The method used is literature reflection combined with related search sources from the National Center for Biotechnology Information (NCBI), Google Scholar, and Research Gate. The results of a literature review of articles carried out can conclude that hypogonadism often causes symptoms of delayed puberty, loss of libido, erectile dysfunction, loss of muscle mass, and depression. Hypogonadism is also classified based on the reason into primary and secondary hypogonadism. Primary hypogonadism occurs due to gonadal dysfunction, while secondary hypogonadism occurs due to dysfunction of the hypothalamus and/or pituitary gland.

**Keywords:** Hypogonadism, pathophysiology, primary hypogonadism, secondary hypogonadism.

### Pendahuluan

Hipogonadisme adalah penurunan kadar serum testosteron akibat dari gangguan fungsi hipotalamus dan kelenjar pituitari. Prevalensi hipogonadisme sendiri berdasarkan penelitian di Eropa dan Amerika Serikat, kejadiannya berkisar antara 2,1% - 12,8% dengan populasi pria paruh baya hingga lebih tua, dan diperkirakan terjadi pada 12:1.000 populasi per tahun. Di Indonesia belum ditemukan terkait dengan prevalensi hipogonadisme. Kejadian ini akan meningkat ketika terdapat komorbid seperti DM tipe 2 dan obesitas (Zarotsky *et al.*, 2014; Grossmann *et al.*, 2020).

Berdasarkan penyebabnya, hipogonadisme dibagi menjadi dua yaitu primer dan sekunder. Hipogonadisme primer atau sering disebut hipogonadisme hipergonadotropik terjadi akibat disfungsi gonad (testis pada pria dan ovarium pada wanita).

Sedangkan, hipogonadisme sekunder atau hipogonadisme hipogonadotropik terjadi akibat disfungsi hipotalamus dan/atau kelenjar pituitari yang ditandai dengan defisiensi *gonadotropinreleasing hormon* (GnRH) terisolasi (Richard-Eaglin, 2018). Tubuh akan menimbulkan gejala asimtomatik atau gejala seksual seperti penurunan libido dan disfungsi ereksi hingga gejala non spesifik seperti kelelahan, depresi, penurunan konsentrasi, dan lain sebagainya (Ide *et al.*, 2021).

### Bahan dan Metode

Metode yang digunakan dalam penulisan ini adalah studi literatur dengan cara mengumpulkan literatur yang relevan dari berbagai referensi dan terfokus pada topik yang diangkat yaitu hipogonadisme. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan mesin pencari, antara lain National Center for

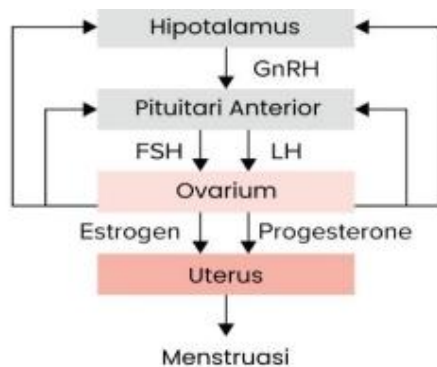
Biotechnology Information (NCBI), Google Scholar, dan Research Gate dengan kata kunci pencarian yaitu “hipogonadisme”, “*type of hypogonadism*”, dan “*hipogonadisme pathophysiology*”. Literatur yang dipilih dan dimasukkan berjumlah 22 artikel yang didapat dari berbagai basis data.

## Hasil dan Pembahasan

### Fisiologi Normal Gonad

Gonad berfungsi sebagai bagian dari aksis hipotalamus-pituitari-gonad (HPG), yang bertindak sebagai umpan balik negatif. Aksis HPG secara anatomis terdiri 3 komponen, yaitu sebagai berikut (Marques *et al.*, 2022).

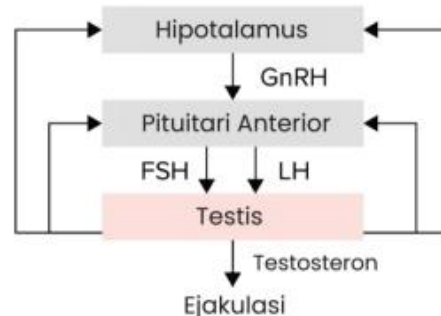
1. Hipotalamus (terutama nukleus infundibular, homolog manusia dari nukleus arkuata) tempat neuron penghasil *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) berada.
2. Hipofisis anterior, di mana Luteinizing Hormone (LH) dan *Follicle-Stimulating Hormone* (FSH) disekresikan oleh gonadotrop.
3. Gonad, bertanggung jawab untuk produksi steroid seks dan gamet, di bawah pengaruh LH dan FSH.



**Gambar 1.** Ringkasan aksis hipotalamus-pituitari-gonad (HPG) pada wanita (Oiseth *et al.*, 2022).

Hipotalamus adalah pusat integrasi untuk aksis HPG reproduksi. Hipotalamus menerima sinyal dari amigdala, penciuman, dan korteks visual (Middlebrook & Schoener, 2022). GnRH adalah pengatur utama aksis reproduksi HPG (Marques *et al.*, 2022). Produksi GnRH, yaitu hormon peptida tropik, terjadi di neuron hipotalamus dan menyebabkan produksi hilir hormon seks oleh gonad (Casteel & Singh,

2022; Holesh *et al.*, 2022). GnRH dilepaskan ke dalam sistem portal vena yang membawanya ke adenohipofisis atau kelenjar pituitari anterior (Middlebrook & Schoener, 2022). Pelepasan GnRH bersifat pulsatil, musiman, dan sirkadian, kadar GnRH tertinggi selama musim semi dan pagi hari, dengan puncaknya terjadi setiap 90 hingga 120 menit (Middlebrook & Schoener, 2022).



**Gambar 2.** Ringkasan aksis hipotalamus-pituitari-gonad (HPG) pada laki-laki (Oiseth *et al.*, 2022).

Setelah dilepaskan, GnRH bekerja pada adenohipofisis dan meningkatkan produksi dan pelepasan LH dan FSH melalui variasi frekuensi denyut GnRH (Middlebrook & Schoener, 2022; Orłowski & Sarao, 2022). Impuls GnRH frekuensi rendah bertanggung jawab atas sekresi FSH sedangkan pulsa frekuensi tinggi bertanggung jawab atas sekresi LH (Holesh *et al.*, 2022). LH kemudian bekerja pada sel Leydig di testis, yang merupakan tempat produksi sebagian besar androgen endogen, seperti testosteron (Middlebrook & Schoener, 2022). Sedangkan FSH akan menuju reseptor FSH terletak di sel granulosa ovarium pada wanita, dan reseptor FSH ditemukan di sel Sertoli testis pada laki-laki (Orłowski & Sarao, 2022). Produksi testosteron oleh sel Leydig testis tergantung pada stimulasi dari kelenjar pituitari anterior yang mengeluarkan impuls LH ke dalam sirkulasi, yaitu sebagai berikut (AlShareef *et al.*, 2022)

- Ketika LH berikatan dengan reseptornya pada sel Leydig, hal ini menyebabkan kadar cAMP meningkat. Peningkatan kadar cAMP mendorong ekspresi dua protein: StAR (protein pengatur akut steroidogenik) dan CYP11A1 (enzim pembelahan rantai samping kolesterol).
- StAR menstimulasi transfer kolesterol dari

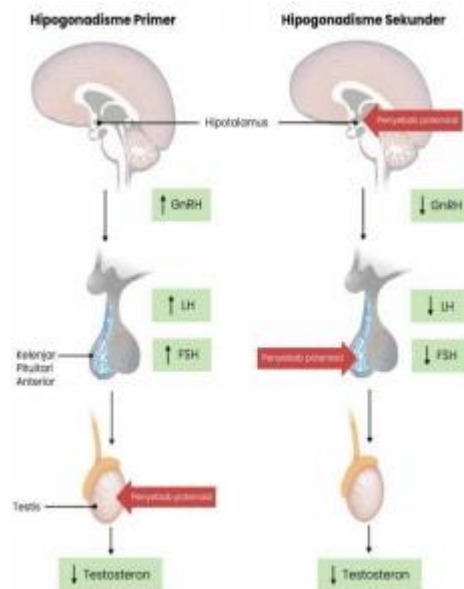
membran mitokondria luar ke membran mitokondria bagian dalam sementara CYP11A1 menstimulasi konversi kolesterol menjadi pregnenolon, prekursor semua hormon steroid.

- Pregnenolon dapat mengalami 17- $\alpha$ -hidroksilasi menjadi 17-OHPregnenolon yang diubah menjadi DHEA, dehydroepiandrosterone.
- DHEA kemudian diubah menjadi androstenediol untuk membuat testosteron.

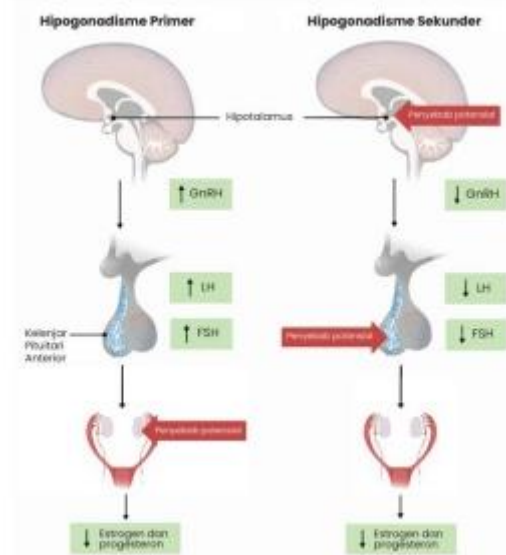
Testosteron dari testis juga berperan dalam memodulasi pelepasan GnRH, yaitu menghambat produksi GnRH di hipotalamus melalui mekanisme umpan balik negatif, selain sinyal dari sistem saraf pusat (SSP) (Middlebrook & Schoener, 2022).

### Patofisiologi Hipogonadisme

Hipogonadisme terjadi jika aksis HPG terganggu pada tingkat mana pun. Terdapat dua jenis hipogonadisme, yaitu primer dan sekunder. Hipogonadisme primer adalah ketika steroidogenesis testis tidak cukup untuk mensintesis kadar testosteron yang adekuat sedangkan hipogonadisme sekunder adalah ketika sinyal ke testis (baik dari kelenjar pituitari, melalui LH, atau dari hipotalamus, melalui GnRH) tidak dapat menstimulasi produksi testosteron sel Leydig yang cukup (Sizar & Schwartz, 2022).



**Gambar 3.** Patofisiologi dari hipogonadisme primer dan sekunder pada laki-laki (Oiseth *et al.*, 2022).



**Gambar 4.** Patofisiologi dari hipogonadisme primer dan sekunder pada wanita (Oiseth *et al.*, 2022).

### Hipogonadisme Primer

Hipogonadisme primer atau hipogonadisme hipergonadotropik terjadi bila ada kegagalan gonad primer, yaitu pada ovarium atau testis (Tang *et al.*, 2022). Karena tidak ada umpan balik negatif dari testosteron testis, estradiol, atau inhibin B, kadar gonadotropin cukup meningkat. Spermatogenesis terhambat jika tubuh tidak memproduksi cukup androgen (Sengupta *et al.*, 2013). Etiologi hipogonadisme hipergonadotropik dapat berupa acquired (didapat) atau kongenital (Tang *et al.*, 2022). Penyebab didapat termasuk radiasi ke testis untuk keganasan, operasi untuk kriptorkismus atau torsi, atau infeksi seperti orkitis dari gondong. Laki-laki, bentuk kongenital yang paling umum dari insufisiensi gonad primer adalah sindrom Klinefelter. Sindrom Klinefelter disebabkan oleh aneuploidi kromosom seks, paling sering menghasilkan kariotipe 47, XXY.

Pasien datang dengan perawakan tinggi, tungkai panjang yang tidak proporsional, habitus tubuh eunuchoid, ginekomastia, dan masalah neurologis atau perilaku. Namun, tanda khasnya kecil (kurang dari 4 ml) tetapi testisnya keras; ini biasanya menyebabkan infertilitas karena oligospermia atau azospermia. Terakhir, pasien dengan hipogonadisme hipergonadotropik dapat mengalami sindrom testis yang hilang, juga dikenal sebagai sindrom

regresi testis (TRS). TRS terjadi pada 5% kasus kriptorkismus. Sementara penyebab TRS masih belum jelas, hipotesisnya adalah bahwa peristiwa trombosis atau torsi vaskular, yang terjadi pada periode antenatal atau perinatal, menyebabkan degenerasi testis. Oleh karena itu, janin yang awalnya mengembangkan testis normal dalam rahim akan lahir dengan testis yang tidak teraba dan korda spermatika yang belum sempurna (Tang *et al.*, 2022).

### Hipogonadisme Sekunder

Hipogonadisme sekunder atau hipogonadisme hipogonadotropik terjadi ketika ada penundaan permanen dalam pematangan aksis HPG. Terdapat defisiensi GnRH sebagian atau seluruhnya yang menyebabkan penurunan pelepasan LH dan FSH, yang pada akhirnya menyebabkan penurunan produksi testosteron. Hipogonadisme hipogonadotropik dapat berupa kongenital, acquired (didapat), atau idiopatik (Tang *et al.*, 2022; Sengupta *et al.*, 2013). Contoh hipogonadisme hipogonadotropik kongenital terjadi pada sindrom Kallman. Jika pasien mengalami anosmia, atau tidak adanya penciuman, sindrom Kallman memerlukan pertimbangan diagnostik yang kuat. Sindrom Kallman dihasilkan dari mutasi genetik gen KAL1 atau FGFR1 (fibroblast growth factor receptor 1). Perkembangan sistem penciuman memiliki hubungan yang erat dengan migrasi neuron GnRH selama embriogenesis awal. Ketika terjadi masalah dengan migrasi GnRH, sistem penciuman menjadi terpengaruh secara negatif, yang menyebabkan hilangnya penciuman (Tang *et al.*, 2022).

Contoh hipogonadisme hipogonadotropik yang didapat terjadi pada penggunaan obat, misalnya obat antiestrogen. Obat antiestrogen bekerja dengan mengikat reseptor hipotalamus, mencegah umpan balik negatif hipotalamus dari estradiol dan mengakibatkan peningkatan pelepasan GnRH dari hipotalamus. Sekresi GnRH yang lebih tinggi menghasilkan peningkatan sekresi gonadotropin adenohipofisis, yang selanjutnya mendorong peningkatan sintesis testosteron testis. Dalam keluarga obat ini, klomifen sitrat adalah agen yang paling sering digunakan, tetapi obat terkait lainnya antara lain raloxifene, tamoxifen, dan toremifene (Sengupta *et al.*, 2013). MRI otak dapat membantu mendukung diagnosis atau

menyingkirkan adanya tumor atau lesi di sepanjang aksis HPG. Tumor otak seperti adenoma dan kraniofaringioma adalah penyebab hipogonadisme hipogonadotropik yang jarang, tetapi mereka lebih sering menyebabkan keterlambatan pubertas pada pria daripada wanita. Massa tersebut mengganggu aksis HPG sehingga menyebabkan penurunan hilir hormon seks (Tang *et al.*, 2022).

### Manifestasi Klinis

Biasanya tanda dan gejala hipogonadisme pada wanita ditemukan pada usia 20-30 tahun, ketika pasien datang dengan keterlambatan onset pubertas, karakteristik seksual sekunder tidak ada atau kurang berkembang, amenore primer (belum pernah mengalami menstruasi dan berusia 16 tahun atau lebih), proporsi eunuchoid, atau infertilitas. Dalam beberapa kasus, diagnosis mungkin dicurigai sebelum pubertas (Silveira & Latronico, 2013). Gambaran klinis awal akan bervariasi tergantung pada usia pasien pada awal gangguan (Silveira & Latronico, 2013).

### Prapubertas

Pria normal, awal dari pubertas terlihat dengan pembesaran testis dan penampilan rambut kemaluan, diikuti dengan munculnya rambut pada area tubuh lain dan rambut wajah. Pada masa pubertas juga terjadi peningkatan panjang penis dan permulaan spermatogenesis. Pada wanita juga akan tampak ciri yang sama seperti menstruasi, munculnya rambut di area kemaluan, dan payudara membesar. Jika tanda-tanda pubertas tidak terlihat pada anak usia 14 tahun, ini dapat merupakan gejala terjadinya hipogonadisme sehingga pemeriksaan untuk pubertas tertunda dapat dilakukan (Silveira & Latronico, 2013). Hipogonadisme pada wanita ditandai dengan terjadinya defisiensi estrogen, yang ditandai dengan kadar estrogen yang rendah, akan tetapi gejalanya jarang muncul pada hipogonadisme pra-pubertas. Gambaran yang muncul adalah tidak adanya perkembangan pubertas (berkurangnya pertumbuhan dan tidak adanya rambut kemaluan) dan amenorea primer (tidak adanya menstruasi) (Silveira & Latronico, 2013).

Kelompok usia prapubertas, hipogonadisme dapat berupa hipogonadisme primer atau sekunder hipogonadisme. Untuk

membedakan hipogonadisme primer dan sekunder, hormon luteinizing pagi hari (LH) dan hormon perangsang folikel (FSH) tingkat harus diperoleh. Karena LH dan FSH disekresikan selama pagi di awal pubertas, perlu diukur hormon-hormon ini di pagi hari (8:00–10:00). Hipogonadisme primer dikaitkan dengan tingkat rendah testosteron dan tinggi-normal kadar LH dan FSH yang tinggi. Hipogonadisme sekunder dikaitkan dengan rendahnya kadar testosteron dan normal hingga kadar LH dan FSH yang rendah (Carnegie, 2004).

### Pascapubertas

Tanda dan gejala rendah testosteron orang dewasa pascapubertas laki-laki bisa lebih sulit untuk didiagnosis dan mungkin termasuk hilangnya libido, disfungsi ereksi, penurunan kapasitas intelektual, depresi, lesu, osteoporosis, kehilangan massa otot dan kekuatan, dan beberapa regresi karakteristik seksual sekunder (Viswanathan & Eugster, 2012). Gejala klinis wanita adalah, amenorea sekunder (berhentinya haid sebelumnya teratur kurun waktu 3 bulan atau berhentinya haid yang tidak teratur selama 6 bulan) (Viswanathan & Eugster, 2012).

Pengobatan awal, bertujuan untuk membedakan antara gonad primer yang gagal, di mana testosteron rendah adalah disertai dengan peningkatan FSH dan peningkatan LH, dan gangguan hipotalamus-hipofisis (hipogonadisme sekunder), dengan testosteron rendah dan kadar FSH dan LH rendah hingga normal. Pengujian laboratorium awal harus dilakukan pagi hari (08:00–10:00) dengan dilakukannya pengukuran testosteron serum, kadar prolaktin, FSH, dan LH. Untuk diagnosis hipogonadisme primer, pengukuran FSH sangat penting karena FSH memiliki waktu yang lebih lama waktu, lebih sensitif dan menunjukkan lebih sedikit variabilitas daripada LH (Carneige, 2004).

### Penuaan

Pasien pria yang menua memiliki tanda dan gejala rendah testosteron, termasuk hilangnya libido, disfungsi ereksi, penurunan kapasitas intelektual, depresi, lesu, osteoporosis, dan kehilangan massa otot dan kekuatan (Torrealdy *et al.*, 2017). Gejala hipogonadisme pada wanita perimenopause biasanya meliputi, jantung berdebar, intoleransi panas, kemerahan,

keringat malam, mudah tersinggung, cemas, depresi, gangguan tidur, kehilangan libido, rambut kasar, vagina kering, dan kelelahan, bahkan infertilitas (Torrealdy *et al.*, 2017).

Pengobatan awal, pengujian laboratorium harus mencakup: pengukuran testosteron serum pagi hari (08:00-10:00). Pria lanjut usia, kadar testosteron penurunan antara 15% dan 20% lebih dari 24 jam. Kadar testosteron total mungkin normal dengan hipogonadisme jika Level SHBG meningkat. Level SHBG meningkat seiring bertambahnya usia, menyebabkan penurunan testosteron tersedia secara harfiahnya. Jika kadar testosteron rendah-normal tetapi gejala dan tanda klinisnya menunjukkan hipogonadisme, maka pengukuran kadar testosteron total serum diulang dan tingkat SHBG harus ditentukan. Total kadar testosteron dan SHBG, maka nilai testosteron tersedia secara hayati dapat dihitung. Biasanya tidak perlu menentukan kadar FSH atau LH pria lansia (Carnegie, 2004; Khera *et al.*, 2016).

### Kesimpulan

Hipogonadisme, penurunan kadar serum testosteron terjadi akibat gangguan aksis hipotalamus-pituitarigonad (HPG). hipogonadisme diklasifikasikan berdasarkan penyebabnya menjadi hipogonadisme primer dan sekunder. Hipogonadisme primer terjadi akibat disfungsi gonad, sedangkan hipogonadisme sekunder terjadi akibat disfungsi hipotalamus dan/atau kelenjar pituitari. Hipogonadisme primer terdapat penundaan permanen dalam pematangan aksis HPG sehingga steroidogenesis testis tidak cukup untuk mensintesis kadar testosteron adekuat. Hal ini akan menunjukkan peningkatan GnRH, LH, dan FSH. Sedangkan, hipogonadisme sekunder terjadi penurunan GnRH, LH dan FSH akibat adanya kegagalan gonad primer, yaitu tingkat kelenjar pituitari atau hipotalamus. Gejala muncul pada kondisi hipogonadisme masa prapubertas yaitu pubertas terlambat serta tidak munculnya karakteristik seksual sekunder, baik laki-laki maupun wanita. Pascapubertas dan usia lebih tua, gejala pada laki-laki maupun wanita antara lain hilangnya libido, disfungsi ereksi, vagina kering, lesu, depresi, hilangnya massa otot, gangguan tidur, bahkan infertilitas.

## Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang membantu penulis dalam menyusun artikel ini.

## Referensi

- AlShareef S, Gokarakonda SB., dan Marwaha R. (2022). *Anabolic Steroid Use Disorder*. StatPearls Publ;
- Carnegie, C. (2004). Diagnosis of hypogonadism: clinical assessments and laboratory tests. *Reviews in Urology*, 6(Suppl 6), S3.
- Casteel CO., dan Singh G. (2022). *Physiology, Gonadotropin-Releasing Hormone*. StatPearls Publ;
- Grossmann, M., Ng Tang Fui, M., & Cheung, A. S. (2020). Late-onset hypogonadism: metabolic impact. *Andrology*, 8(6), 1519-1529. DOI: 10.1111/andr.12705
- Holsh JE, Bass AN., dan Lord M. (2022). *Physiology, Ovulation*; 1–4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723025/>
- Ide, V., Vanderschueren, D., & Antonio, L. (2020). Treatment of men with central hypogonadism: Alternatives for testosterone replacement therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 21. DOI: 10.3390/ijms22010021
- Khera, M., Broderick, G. A., Carson III, C. C., Dobs, A. S., Faraday, M. M., Goldstein, I., ... & Burnett, A. L. (2016, July). Adult-onset hypogonadism. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 91, No. 7, pp. 908-926). Elsevier. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.04.02>
- Marques, P., Skorupskaite, K., Rozario, K. S., Anderson, R. A., & George, J. T. (2022). Physiology of GnRH and gonadotropin secretion. *Endotext [internet]*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279070/>
- Middlebrook I., dan Schoener B. (2022). *Anabolic Steroid Toxicity*.
- Oiseth S, Jones L., dan Maza E. (2022). *Hypogonadism*.
- Oiseth S, Jones L., dan Maza E. (2022). *Secondary amenorrhea* [Internet]. URL: <https://www.lecturio.com/concepts/secondary-amenorrhea/>
- Orlowski M., dan Sarao MS. (2022). *Physiology, Follicle Stimulating Hormone*;
- Rahmadi A. (2022). *Korelasi Antara Indeks Massa Tubuh dan Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance dengan Kadar Testosteron Total Serum pada Pria Penderita Prediabetes*;
- Richard-Eaglin, A. (2018). Male and female hypogonadism. *Nursing Clinics*, 53(3), 395-405. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2018.04.006>
- Ross, A., & Bhasin, S. (2016). Hypogonadism: its prevalence and diagnosis. *Urologic Clinics*, 43(2), 163-176. DOI: 10.1016/j.ucl.2016.01.002
- Sengupta, P., Dutta, S., Karkada, I. R., & Chinni, S. V. (2021). Endocrinopathies and male infertility. *Life*, 12(1), 10. DOI: 10.3390/life12010010
- Silveira, L. F. G., & Latronico, A. C. (2013). Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(5), 1781-1788. DOI: 10.1210/jc.2012-3550.
- Sizar O., dan Schwartz J. *Hypogonadism*. (2022). *Delayed Puberty*;
- Torrealday S, Kodaman P., dan Pal L. (2017). Premature Ovarian Insufficiency - an update on recent advances in understanding and management. *F1000Research*; 6(0):1–15.
- Viswanathan, V., & Eugster, E. A. (2011). Etiology and treatment of hypogonadism in adolescents. *Pediatric Clinics*, 58(5), 1181-1200. DOI: 10.1016/j.pcl.2011.07.009
- Zarotsky, V., Huang, M. Y., Carman, W., Morgentaler, A., Singhal, P. K., Coffin, D., & Jones, T. H. (2014). Systematic literature review of the epidemiology of nongenetic forms of hypogonadism in adult males. *Journal of Hormones*, 1–17. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/190347>