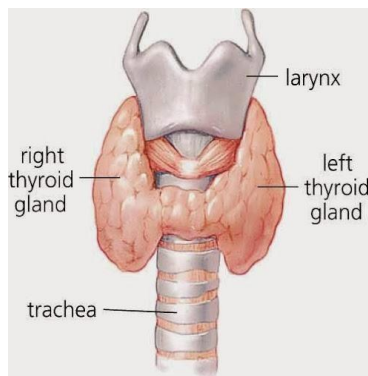


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tiroid

Kelenjar tiroid yaitu organ endokrin yang letaknya berada di leher bagian depan, di depan trakea tepatnya di bawah laring, bewarna merah coklat dengan dua lobus yang terhubung isthmus. Berat kelenjar tiroid yang normal umumnya sekitar 20 g. Kelenjar tiroid memiliki fungsi menghasilkan hormon-hormon yang menjaga metabolisme manusia (Maharani, 2024).



Sumber: (Maharani, 2024)

Gambar 1. Kelenjar tiroid

Kelenjar tiroid secara makroskopis memiliki bentuk menyerupai kupu-kupu, dengan dua lobus lateral yang relatif besar dan dihubungkan oleh suatu bagian tipis yang disebut isthmus. Setiap lobus lateral memiliki lebar sekitar 2-2,5 cm, panjang 5-6 cm, dan kedalaman sekitar 2 cm. Ujung atas dan bawah masing-masing lobus disebut sebagai kutub atas dan kutub bawah tiroid. Salah satu lobus, terutama lobus kanan, dapat berukuran lebih besar dibandingkan lobus lainnya, dan pada beberapa individu isthmus dapat tampak lebih lebar dari biasanya (Mills, 2020).

Fungsi utama kelenjar tiroid adalah memproduksi hormon tiroid, terutama tiroksin (T4) dan triiodotironin (T3). Hormon-hormon ini berperan penting dalam mengatur metabolisme tubuh, meningkatkan sintesis protein di seluruh jaringan, serta meningkatkan konsumsi oksigen. Selain itu, hormon tiroid sangat penting untuk pertumbuhan tubuh serta pematangan normal sistem saraf pusat dan perifer (Mills, 2020).

B. Nodul Tiroid

Menurut *American Thyroid Association* (ATA), nodul tiroid adalah sel tiroid abnormal yang membentuk benjolan di dalam kelenjar tiroid yang secara radiologis tampak berbeda dari parenkim tiroid sekitarnya. Nodul tiroid dapat berbentuk tunggal atau multipel, serta bersifat kistik maupun padat. Kondisi ini cukup umum ditemukan pada populasi dewasa, dengan angka deteksi sekitar 5-7% melalui pemeriksaan fisik (Zamora, 2023).

Pada tahun 2017, *World Health Organization* (WHO) mengklasifikasikan tumor berdasarkan standar internasional untuk diagnosis histopatologi dan dasar penting dari praktik klinis untuk penyakit semua sistem organ. Nodul tiroid terbagi menjadi dua kelompok utama, yaitu nodul jinak dan nodul ganas. Nodul tiroid memiliki berbagai jenis histopatologi, mulai dari yang berdiferensiasi baik (karsinoma papiler dan folikuler), karsinoma yang berdiferensiasi buruk hingga yang tidak berdiferensiasi (anaplastik atau *undifferentiated*) (Lloyd *et al.*, 2017). Sebagian besar nodul tiroid memerlukan beberapa jenis evaluasi untuk mendiagnosis dan mengobati kanker tiroid pada tahap awal. Nodul tiroid adalah kondisi klinis endokrin yang banyak ditemukan. Sekitar 4-7% orang di seluruh dunia, dapat ditemukan nodul tiroid pada pemeriksaan klinis (Dharmawan, 2021).

Secara umum nodul tiroid dapat dideteksi dengan pemeriksaan imaging yaitu pemeriksaan ultrasonografi (USG). Keuntungan dari pemeriksaan ultrasonografi yaitu biaya yang tidak mahal, mudah digunakan, paparan radiasi rendah, nilai akurasi untuk mendiagnosis yang cukup tinggi, serta tidak memiliki kontraindikasi apapun. Pemeriksaan ultrasonografi dapat terlihat lokasi, ukuran, komposisi, ekogenisitas, batas, kalsifikasi, dan vaskularisasi (Muflihah, 2024).

Gold standard dalam mendiagnosis nodul tiroid adalah pemeriksaan histopatologi. Pemeriksaan histopatologi merupakan rujukan akhir yang digunakan untuk menentukan apakah nodul tiroid bersifat jinak atau ganas. Pemeriksaan ini dilakukan dengan mengamati perubahan sel dan perubahan jaringan (Muflihah, 2024)

Tidak setiap nodul atau tumor tiroid adalah kanker. Nodul atau tumor tiroid bisa bersifat jinak (nonkanker) atau ganas (kanker). Nodul tiroid harus dievaluasi dan didiagnosis secara teliti untuk menentukan sifatnya. Terdapat beberapa jenis kanker tiroid yaitu:

1. Kanker tiroid papiler

Ini merupakan jenis kanker tiroid yang paling sering ditemukan, terutama pada wanita yang berusia di bawah 40 tahun atau secara umum pada umur 30-50 tahun. Kondisi ini diakibatkan oleh pertumbuhan abnormal sel folikel tiroid. Sel kanker tipe papiler mirip dengan sel tiroid normal, sehingga sulit untuk mendeteksinya.

- a. Persentase kasus: 80-85%
- b. Ciri khas: Pertumbuhan lambat, sering menyebar ke kelenjar getah bening.
- c. Gejala: Benjolan di leher, suara serak, sulit menelan.

- d. Pengobatan: Operasi pengangkatan tiroid (tiroidektomi), terapi radioiodine.

2. Kanker tiroid folikuler

Jenis kanker tiroid ini juga berasal dari folikel tiroid. Tumor atau nodul tiroid jenis ini sering kali agak sulit dibedakan dengan nodul tiroid nonkanker, biasanya menjangkiti mereka yang berumur lebih dari 50 tahun atau kekurangan asupan yodium.

- a. Persentase kasus: 10-15%
- b. Ciri khas: Lebih agresif daripada kanker tiroid papiler, dapat menyebar ke paru-paru dan tulang.
- c. Gejala: Pembengkakan leher, kelelahan ekstrem, penurunan berat badan.
- d. Pengobatan: Tiroidektomi, terapi hormon tiroid, radioiodine.

3. Kanker tiroid medular

Tipe kanker tiroid ini jarang ditemui. Kanker tiroid medular berawal dari sel tiroid yang bernama sel C, yang memproduksi hormon kalsitonin dan terletak di antara sel folikuler. Kanker tiroid ini berkembang lebih cepat dibandingkan tipe papiler atau folikular.

- a. Persentase kasus: 4%
- b. Ciri khas: Berkembang dari sel C tiroid, terkait mutasi gen RET.
- c. Gejala: Diare kronis, kemerahan pada wajah, benjolan keras di leher.
- d. Pengobatan: Operasi, terapi target (seperti Vandetanib), kemoterapi jika menyebar.

4. Kanker tiroid anaplastik

Kanker tiroid anaplastik berawal dari sel-sel folikuler. Jenis kanker tiroid ini paling jarang dijumpai, tetapi tumor tiroid ini bersifat paling ganas. Kanker ini

biasanya diderita oleh orang yang berusia lebih dari 60 tahun.

- a. Persentase kasus: Kurang dari 2%
- b. Ciri khas: Sangat agresif, sulit diobati, prognosis buruk.
- c. Gejala: Pembesaran leher cepat, sesak napas, nyeri hebat.
- d. Pengobatan: Kombinasi operasi, radiasi, dan kemoterapi. (Forma, 2025).

Beberapa faktor risiko yang mungkin terjadi pada kanker tiroid antara lain:

1) Jenis kelamin dan umur

Lebih banyak terjadi pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki, biasanya terjadi pada umur 20-30 tahun, namun dapat terjadi pada semua usia. Usia ≥ 60 tahun berisiko mengalami hipotiroid maupun hipertiroid.

2) Genetik dan riwayat keluarga

Faktor genetik dianggap sebagai faktor pencetus utama terjadinya penyakit autoimun pada kelenjar tiroid.

3) Stres

Stres dapat berkorelasi dengan terbentuknya antibodi terhadap reseptor TSH.

4) Merokok dan radiasi

Kurangnya oksigen di otak yang disebabkan oleh rokok serta paparan nikotin dapat meningkatkan reaksi inflamasi, dan radiasi berperan jelas dalam terjadinya kelainan tiroid.

5) Obat-obatan

Penggunaan obat seperti amiodaron, lithium karbonat, interferon alfa, dan lain-lain.

6) Lingkungan

Lingkungan dengan kadar iodium yang kurang atau berlebihan dapat

meningkatkan risiko terjadinya gangguan pada kelenjar tiroid.

7) Ras

Di Amerika Serikat, individu dengan ras kulit putih lebih dominan terkena dibandingkan ras kulit hitam (Nugraha, 2020).

C. Hormon Tiroid

Kelenjar tiroid berfungsi menghasilkan hormon tiroid, terutama tiroksin (T4) dan triiodotironin (T3), yang berperan penting dalam pengaturan metabolisme, peningkatan sintesis protein, konsumsi oksigen, serta pertumbuhan dan pematangan sistem saraf pusat dan perifer. Sintesis hormon tiroid dimulai dari penyerapan iodium dari makanan dan air yang dikonsentrasikan di dalam kelenjar tiroid melalui *sodium iodide symporter*. Iodium kemudian dioksidasi oleh enzim peroksidase dan berikatan dengan tirosin membentuk moniodotiroksin (MIT) dan diiodotiroksin (DIT). Penggabungan dua molekul DIT menghasilkan T4, sedangkan penggabungan MIT dan DIT menghasilkan T3. Hormon-hormon ini disimpan dalam bentuk terikat pada tiroglobulin di dalam koloid folikel tiroid (Mills, 2020).

Ketika dibutuhkan, tiroglobulin diambil kembali oleh sel folikel dan dipecah sehingga T3 dan T4 dilepaskan ke dalam sirkulasi darah. Sebagian besar hormon tiroid dalam darah terikat pada protein pengangkut, terutama *thyroxine-binding globulin*, dan hanya sebagian kecil yang aktif secara biologis. Walaupun kadar T4 lebih tinggi, T3 memiliki aktivitas biologis yang lebih kuat. Produksi dan sekresi hormon tiroid diatur oleh *thyroid-stimulating hormone* (TSH) dari hipofisis anterior, yang sekresinya dikendalikan oleh *thyrotropin-releasing hormone* (TRH) dari hipotalamus melalui mekanisme umpan balik negatif

berdasarkan kadar T3 dan T4 bebas dalam darah (Mills, 2020).

Hormon tiroid dapat digunakan sebagai diagnosa penyakit tiroid.

Pemeriksaan fungsi tiroid meliputi :

1. *Thyroid stimulating hormone (TSH)*

Pengukuran kadar TSH dalam darah merupakan langkah awal yang paling tepat untuk menilai fungsi kelenjar tiroid. Perubahan nilai TSH sering muncul lebih awal sebagai tanda peringatan sebelum kadar hormon tiroid di dalam tubuh meningkat atau menurun secara signifikan. Peningkatan TSH umumnya mengindikasikan hipotiroidisme primer, yaitu kondisi ketika tubuh kekurangan hormon tiroid. Sebaliknya, penurunan kadar TSH menunjukkan adanya hipertiroidisme, yaitu keadaan ketika hormon tiroid diproduksi secara berlebih. Pada beberapa kasus, gangguan pada kelenjar hipofisis dapat menyebabkan produksi TSH tidak mencukupi untuk merangsang tiroid, yang dikenal sebagai hipotiroidisme sekunder. Sementara itu, kadar TSH yang berada dalam rentang normal pada orang sehat menandakan bahwa fungsi tiroid berjalan dengan baik (Fighera, 2015). Kadar rata-rata TSH dalam plasma darah adalah 2 mU/L dari kisaran normal 0,4-4,8 mU/L. Nilai rujukan dapat sedikit berbeda antar laboratorium (McPhee, 2018).

2. *Total thyroxine (TT4) dan free thyroxine (FT4)*

T4 merupakan hormon tiroid utama yang ditemukan dalam sirkulasi darah. Pemeriksaan Total T4 (TT4) menilai keseluruhan hormon T4, baik yang terikat protein maupun yang berada dalam bentuk bebas, sehingga nilainya dapat dipengaruhi oleh perubahan kadar protein pengikat. Sementara itu, FT4 mengukur fraksi hormon yang tidak terikat dan dapat berperan langsung pada jaringan tubuh.

Pengukuran FT4 umumnya memberikan gambaran yang lebih akurat mengenai fungsi kelenjar tiroid ketika dipadukan dengan nilai TSH. Peningkatan TSH disertai penurunan FT4 mengarah pada hipotiroidisme primer akibat gangguan pada kelenjar tiroid. Bila TSH rendah dan FT4 juga rendah, kondisi tersebut menunjukkan hipotiroidisme yang berkaitan dengan kelainan pada kelenjar hipofisis. Sebaliknya, TSH yang rendah dengan FT4 yang meningkat mengindikasikan adanya hipertiroidisme

3. Total triiodothyronine (TT3) dan free triiodothyronine (FT3)

Pemeriksaan T3 umumnya bermanfaat dalam menegakkan diagnosis hipertiroidisme serta menilai tingkat keparahannya. Pada pasien dengan hipertiroid, kadar T3 biasanya meningkat. Pada sebagian individu dengan TSH rendah, dapat ditemukan peningkatan T3 sementara FT4 tetap berada dalam kisaran normal. Sebaliknya, tes T3 kurang berguna pada kondisi hipotiroid karena merupakan parameter yang paling akhir menunjukkan kelainan. Pasien dengan TSH tinggi dan FT4 rendah namun masih memiliki kadar T3 normal tetap dapat mengalami hipotiroidisme yang berat. Pemeriksaan FT3 memang dapat dilakukan, tetapi hasilnya sering kali kurang stabil sehingga jarang memberikan informasi diagnostik yang berarti (*American Thyroid Association*, 2019).

Kadar normal T4 dalam plasma darah normal adalah sekitar 8 µg/dL (103 nmol/L) (kisaran: 5-12 µg/dL atau 65-156 nmol/L), dan kadar normal T3 adalah sekitar 0,15 µg/dL (2,3 nmol/L) kisaran 0,08-0,22 µg/dL atau 1,2-3,3 nmol/L). Kedua hormon tersebut terikat pada protein plasma, termasuk albumin dan *thyroxine binding globulin*. Protein-protein pengikat hormon tiroid terutama berfungsi untuk mengangkut T4 dan T3 di dalam serum dan mempermudah

distribusi hormon secara merata dalam jaringan (Mcphee, 2018).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) yang lebih tinggi berhubungan dengan peningkatan risiko keganasan pada nodul tiroid, bahkan ketika kadar TSH tersebut masih berada dalam rentang normal. TSH diketahui berperan sebagai faktor pertumbuhan sel tiroid dan diduga dapat menstimulasi proliferasi sel serta perkembangan keganasan tiroid (Figuera, 2015).

Penelitian terhadap pasien dengan nodul tiroid menunjukkan bahwa risiko kanker tiroid meningkat seiring dengan peningkatan kadar TSH serum. Risiko keganasan secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan kadar TSH di atas 1,64 mU/L. Selain itu, kadar TSH yang lebih tinggi juga ditemukan pada pasien dengan lesi folikular dibandingkan dengan nodul jinak, serta berhubungan dengan ukuran tumor yang lebih besar. Temuan ini menunjukkan bahwa kadar TSH dapat digunakan sebagai faktor tambahan dalam menilai risiko keganasan nodul tiroid dan membantu menentukan kebutuhan evaluasi serta tindak lanjut klinis yang lebih ketat (Figuera, 2015).

D. Ultrasonografi

Palpasi leher kurang tepat untuk menentukan ukuran dan morfologi nodul tiroid. Untuk alasan ini, teknik pencitraan semakin diminati. Namun, tidak ada teknik pencitraan yang dapat secara akurat membedakan nodul jinak dan ganas. Sampai batas tertentu, karakterisasi morfologis yang mencakup stratifikasi risiko kanker tiroid pada lesi berada pada modalitas pencitraan (Haugen *et al.*, 2016).

Nodul tiroid berukuran besar kerap dikaitkan dengan meningkatnya kemungkinan keganasan. Secara klinis, nodul yang bersifat ganas cenderung

mengalami pertumbuhan yang lebih cepat, sehingga dapat mencapai ukuran lebih dari 4 cm. Meskipun kanker tiroid dapat muncul dalam berbagai ukuran, beberapa jenis seperti karsinoma papiler dapat berkembang menjadi lebih besar, terutama pada tahap penyakit yang lebih lanjut. Pada umumnya, ukuran nodul tiroid yang bersifat kanker cenderung lebih besar dibandingkan dengan nodul jinak saat pertama kali terdeteksi (Saputri, 2021).

Pasien yang dibawa ke operasi setelah FNAB memiliki hubungan antara beberapa hasil USG dan keganasan. Keganasan dapat ditunjukkan dengan nodul padat, hipoeogenisitas, mikrokalsifikasi, kontur tidak beraturan, lokasi subkapsular, pertumbuhan invasif, lesi multifokal, dan peningkatan aliran darah nodul pada *Doppler* (ketika TSH normal). Nodul kistik, isoeoik, tidak menunjukkan pertumbuhan invasif yang biasanya dianggap jinak, dan memiliki batas teratur (Pemayun, 2017).

Penilaian tingkat kecurigaan keganasan pada nodul tiroid dilakukan dengan mengelompokkan temuan ultrasonografi ke dalam beberapa kategori risiko. Pengelompokkan ini berperan dalam menentukan apakah suatu nodul berpotensi ganas dan membutuhkan pemeriksaan lebih lanjut seperti FNAB. Berdasarkan karakteristik USG tertentu, setiap nodul dapat ditempatkan pada tingkat risiko yang berbeda mulai dari jinak hingga sangat mencurigakan. Stratifikasi risiko keganasan tersebut ditampilkan pada tabel 1.

Tabel 1
Stratifikasi Risiko Keganasan

Klasifikasi	Ciri USG	Risiko kanker	Tindakan
1	2	3	4
Merah- <i>High suspicious</i> (sangat mencurigakan)	1. Nodul padat dan gelap (<i>hypoechoic</i>) 2. Tepi tidak rata 3. Ada kalsifikasi kecil (mikrokalsifikasi) 4. Bentuk lebih tinggi dari lebar 5. Menyebar keluar tiroid 6. Kelenjar getah bening mencurigakan	70–90%	FNAB bila ukuran >1 cm
Orange- <i>Intermediate suspicious</i> (Cukup mencurigakan)	1. Padat dan gelap 2. Tidak ada tanda-tanda ganas berat (tidak ada mikrokalsifikasi, dll)	10–20%	FNAB bila >1 cm
Kuning - <i>Low suspicious</i> (Risiko rendah)	1. Warna sama atau lebih terang dari jaringan normal 2. Tidak ada ciri ganas	5-10%	FNAB bila > 1,5 cm
Hijau muda – <i>Very Low suspicious</i> (Sangat rendah)	1. Seperti spons / sebagian kistik (berisi cairan) 2. Tanpa tanda ganas	< 3%	FNAB bila > 2 cm
Hijau tua – <i>Benign</i> (Jinak)	Kista murni (isi cairan semua)	< 1%	Tidak perlu FNAB

Sumber: Ciputra (2024)

E. Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB)

FNAB atau aspirasi jarum halus merupakan metode yang banyak digunakan untuk mengevaluasi massa dan kista superfisial yang dapat diraba, serta kelainan yang tidak teraba tetapi terdeteksi secara radiologis dengan bantuan panduan pencitraan. Metode FNAB pertama kali diperkenalkan secara signifikan di Amerika Utara pada tahun 1930 oleh Martin dan Ellis untuk pemeriksaan lesi yang dapat diraba (Cibas, 2021).

The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC)

telah menetapkan sistem pelaporan yang seragam dan bertingkat untuk hasil FNAB pada nodul tiroid. Melalui sistem ini, ahli sitopatologi dapat menyampaikan interpretasi hasil FNAB tiroid kepada dokter perujuk dengan istilah yang singkat, jelas, tidak ambigu, dan bermanfaat secara klinis (Ali, 2023).

Tabel 2.
Klasifikasi Bethesda berdasarkan gambaran FNAB

Kategori	Klasifikasi	Karakteristik	Risiko keganasan	Penatalaksanaan klinis
1	2	3	4	5
I	Non diagnostik / <i>Unsatisficatory</i>	1. Hanya cairan kista 2. Spesimen aseluler 3. Lain-lain (darah, artefak, dan sebagainya)	1-4%	Ulangi FNAB dengan panduan ultrasonografi
II	<i>Benign</i>	1. Konsisten dengan nodul folikular jinak (termasuk nodul adenomatoid, nodul koloid, dll) 2. Konsisten dengan tiroiditis limfositik (Hashimoto) sesuai dengan gejala klinisnya. 3. Sesuai dengan tiroiditis subakut 4. Lain-lain	0-3%	Follow-up
III	<i>Atypia of Undetermined Significance (AUS) / Follicular Lesion of Undetermined Significance (FLUS)</i>	1. Terdapat atypia seluler dan/atau arsitektural yang tidak cukup untuk diklasifikasikan sebagai neoplasma folikular atau mencurigakan keganasan 2. Spesimen menunjukkan populasi sel folikular dengan gambaran yang tidak khas dan signifikansi yang belum dapat ditentukan	5-15%	Ulangi FNAB

1	2	3	4	5
V	<i>Suspicious for malignancy</i>	1. Curiga papiler karsinoma 2. Curiga meduler karsinoma 3. Curiga karsinoma metastasis 4. Curiga limfoma 5. Lain-lain	60-75%	Tiroidektomi total atau lobektomi
VI	<i>Malignant</i>	1. Karsinoma tiroid papiler 2. Karsinoma berdiferensiasi buruk 3. Karsinoma tiroid meduler 4. Karsinoma tak berdiferensiasi (anaplastic) 5. Karsinoma sel skuamosa 6. Karsinoma dengan karakteristik campuran 7. Karsinoma metastasis 8. Limfoma non-Hodgkin 9. Lain-lain	97-99%	Tiroidektomi total atau lobektomi

Sumber: Ciputra (2024)

Bethesda untuk menyeragamkan pelaporan hasil sitologi tiroid yang mengelompokkan hasil pemeriksaan sitologi ke dalam enam kategori diagnostik. Setiap kategori memiliki implikasi klinis yang berbeda terkait evaluasi lanjutan dan tata laksana pasien.

Kategori diagnostik dalam Sistem Bethesda untuk Pelaporan Sitopatologi Tiroid meliputi:

1. Non-diagnostik

Menunjukkan sampel yang tidak adekuat, biasanya karena jumlah sel folikel yang diperoleh tidak mencukupi untuk penilaian sitologis yang akurat.

2. Jinak

Menunjukkan jaringan tiroid normal atau lesi jinak, seperti nodul gondok adenomatosa atau gondok multinodular. Kondisi yang sering termasuk dalam kategori ini antara lain nodul adenomatosa, tiroiditis Hashimoto, dan tiroiditis

granulomatosa subakut.

3. *Atypia of undetermined significance (AUS) / follicular lesion of undetermined significance (FLUS)*

Kategori ini digunakan untuk lesi yang tidak dapat dipastikan jinak maupun ganas. AUS ditandai oleh adanya atypia nuclear atau perubahan onkositosis yang luas, namun belum cukup untuk ditegakkan sebagai neoplasma sel Hürthle. FLUS menunjukkan pola campuran mikrofolikuler dan makrofolikuler.

4. Neoplasma folikuler atau dugaan neoplasma folikuler

Umumnya mencakup adenoma mikrofolikuler atau lesi seluler. Karena FNAB hanya mengambil sebagian kecil jaringan nodul, diperlukan Tindakan eksisi bedah untuk membedakan apakah lesi tersebut jinak atau ganas. Secara sitologis, ditemukan pola mikrofolikel, koloid yang sedikit atau tidak ada, serta kepadatan sel yang lebih tinggi dibandingkan nodul makrofolikuler.

5. Diduga ganas

Menunjukkan adanya ciri-ciri sitologis yang mengarah ke keganasan, namun belum cukup kuat untuk menegaskan diagnosis pasti kanker tiroid.

6. Ganas

Menunjukkan gambaran sitologi yang khas untuk keganasan tiroid. Pada karsinoma papiler, tampak sel-sel besar dengan sitoplasma tampak buram seperti kaca, nukleoli menonjol, dan inklusi intranuklear. Karsinoma meduler ditandai oleh sel-sel tersebar dengan inti yang bergeser ke samping dan sitoplasma bergranula halus berbentuk tetesan air mata. Sementara itu, karsinoma anaplastik menunjukkan pleomorfisme yang berat, adanya sel raksasa abnormal, serta sel berbentuk gelendong (Zamora, 2023).