

---

## EFEK PEMBERIAN ROM EXERCISE PADA CONTRACTURE AXILLA DEXTRA POST BURN PADA ANAK USIA 8 TAHUN

Gemma Nurulfatiha Arianeputri<sup>1</sup>, Mahendra Wahyu Dewangga<sup>2</sup>, Nilam Nur Hamidah<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Profesi Fisioterapis, Program Studi Profesi Fisioterapis, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Surakarta

<sup>2</sup>Program Studi Profesi Fisioterapis, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Surakarta

<sup>3</sup>RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah, Denpasar, Bali

\*Corresponding author: Mahendra Wahyu Dewangga, Email: [Mwd171@ums.ac.id](mailto:Mwd171@ums.ac.id)

### Abstract

**Introduction:** Cedera luka bakar menjadi penyebab utama kecacatan dari tahun ke tahun. Kontraktur akibat luka bakar menjadi salah satu komplikasi umum terjadi yang menyebabkan keterbatasan gerak dan memengaruhi area fleksibilitas seperti sendi.

**Case Presentation:** Seorang pasien anak perempuan usia 8 tahun dengan kontraktur axilla post burn. Pasien mengeluhkan kekakuan dan keterbatasan ROM pada gerak shoulder dextra akibat kontraktur pada axilla.

**Management and Outcome:** Pasien diberikan program latihan berupa latihan ROM aktif-pasif, mobilisasi glenohumeral joint, massage axilla, gentle stretching dan strengthening exercise dan finger walking exercise. Evaluasi nyeri, dilakukan menggunakan Numeric Rating Scale (NRS), kekuatan otot menggunakan Manual Muscle Testing (MMT), lingkup gerak sendi (ROM) menggunakan Goniometer, skala gatal menggunakan Numeric Rating Scale (NRS) dan kemampuan fungsional menggunakan Shoulder Pain and Disability Index (SPADI). Terdapat penurunan nyeri dan rasa gatal pada T1-T4. Pada ROM dan aktivitas fungsional SPADI dijumpai peningkatan pada T1-T4.

**Discussion:** Pendekatan fisioterapi yang intensif seperti stretching exercise dapat meningkatkan ROM dan mencegah kekakuan lebih lanjut. Selain itu, pemberian latihan secara signifikan dapat meningkatkan kualitas hidup pada anak-anak dengan cedera post burn.

**Kesimpulan:** Hasil dari pemberian exercise selama 4 minggu didapati hasil peningkatan ROM dan aktivitas fungsional pada pasien.

**Keyword:** ROM Exercises, Stretching Exercise, Strengthening Exercise, Post Burn, Pediatri, Contracture

## **Introduction**

Cedera luka bakar merupakan salah satu penyebab utama kematian dan kecacatan pada anak-anak secara global (Żwierzełło et al., 2023). Luka bakar terjadi akibat adanya kontak kulit dengan sumber panas, seperti suhu tinggi, tegangan tinggi atau listrik, gesekan, radiasi dan bahan kimia. Secara global, terjadi kematian hampir 96.000 anak dengan usia dibawah 20 tahun akibat luka bakar tiap tahunnya (Asefa et al., 2024). Angka kematian terkait kejadian kebakaran terutama di Asia Tenggara mencapai 11,6 kematian/100.000 populasi/tahun. Luka bakar menjadi penyebab utama kecacatan dari-tahun ke tahun pada negara dengan penghasilan rendah dan menengah (Ramli et al., 2021).

Kontraktur setelah luka bakar adalah salah satu komplikasi paling umum dan serius yang dapat terjadi. Kontraktur muncul setelah penyembuhan luka, menghambat mobilitas Gerak pada sendi dan menyebabkan kecacatan terkait estetika. Pada kontraktur, kontraksi jaringan parut dapat menyebabkan adanya kekakuan pada jaringan lunak sendi yang menyebabkan penurunan rentang Gerak (ROM) (Mallo et al., 2024). Kontraktur luka bakar pada anak-anak merupakan kondisi dimana kulit dan jaringan otot yang telah terbakar mengalami penyusutan atau mengencang selama proses penyembuhan yang menyebabkan keterbatasan gerak pada area yang terkena. Luka bakar pada pediatrik sering memengaruhi area fleksibel seperti sendi, sehingga kontraktur dapat menghambat pertumbuhan dan perkembangan normal (Muhammad & Sabir, 2021).

Kontraktur axilla diklasifikasikan berdasarkan lokasi kontraktur, keterlibatan fossa axilla dan jaringan parut sekitar serta jenis variasi pengobatan bedah. Kontraktur axilla diklasifikasikan menjadi 3 tipe; Tipe I: berada pada jaringan lipatan linier anterior dan posterior dengan bekas luka minimal dan tanpa menyentuh area yang ditumbuhi rambut, Tipe II: kontraktur bekas luka yang melibatkan lipatan axilla anterior atau posterior dengan bekas luka pada sekitar kulit tetapi tanpa menyentuh area berambut, Tipe III: jaringan linier di kedua lipatan axilla anterior dan posterior dengan atau tanpa bekas luka tetapi tidak melibatkan area berambut dan Tipe IV: kontraktur pada satu atau dua lipatan, bekas luka disekitar dan menyentuh area berambut (Karki & Prakash Narayan, 2017).

Perawatan pasien luka bakar dan kontraktur menggunakan berbagai pendekatan dengan tujuan utama mencegah kontraktur axilla melalui positioning, splinting, serial casting, exercises, penggunaan paraffin dan ultrasound. Sebuah studi terbaru menggarisbawahi efektivitas peregangan dalam peningkatan ROM, khususnya pada fleksi dan abduksi pada pasien luka bakar pada lengan atas, sehingga mengurangi kejadian kontraktur axilla (Munawar et al., 2024). Selain itu, pemberian stretching exercise dan muscle release menjadi salah dua bentuk pemulihan kembali ROM pada axilla pasca luka bakar. Oleh sebab itu, peneliti memiliki tujuan untuk membuktikan efek dari

pemberian exercise dapat meningkatkan rentang gerak axilla pasca luka bakar.

### **Case Presentation**

Penelitian ini dilakukan pada seorang anak perempuan usia 8 tahun. Pasien mengalami luka bakar pada area dada, sisi lateral dextra tubuh hingga axilla. Diketahui 2 tahun lalu, pasien mengalami luka bakar akibat bermain korek api bersama dengan saudaranya. Saat kejadian, orangtua pasien sedang tidak berada dirumah. Akibat kurangnya pengawasan saat bermain, api yang dimainkan tersebut menyambar baju pasien dan mengenai bagian lengan atas sisi dextra, area dada atas hingga perbatasan diafragma, sisi lateral dextra tubuh hingga punggung. Kemudian pasien dibawa ke rumah sakit terdekat. Pada 21 Agustus 2024, pasien dibawa ke RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Bali untuk dilakukan operasi skin grafting dengan mengambil kulit area paha sisi dextra sebagai donor. Kondisi terakhir pasien saat ditemui, pasien mengeluhkan kekakuan dan keterbatasan ROM pada gerak shoulder dextra akibat kontraktur pada axilla. Kemudian pasien juga mengeluhkan kesulitan dan terasa berat saat mengangkat lengan dan melakukan aktivitas menggunakan lengan sisi dextra seperti sulit untuk memakai baju kaos, menyisir rambut, mandi dan makan.



Figure 1. tampak sisi samping kanan dan belakang



Figure 2. tampak sisi depan



Figure 3. Luka post donor skin grafting

## Management and Outcome

Penelitian dilakukan di RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Bali pada 30 September sampai 26 Oktober 2024. Pasien menerima program latihan dari fisioterapis tiap 2x/minggu dengan waktu 15-30 menit tiap sesi. Sebelum program latihan diberikan, dilakukan pemeriksaan inspeksi statis dan dinamis, pada inspeksi statis didapati luka bakar terlihat sudah kering berwarna kecoklatan pada lengan atas hingga axilla bagian dextra. Kemudian, kulit tampak kemerahan dan kecoklatan di area dada dan perut serta terdapat luka post skin grafting pada paha sisi dextra yang masih dibebat bandage dan terdapat keloid pada elbow. Pada inspeksi dinamis, pasien tampak ragu dan berhati-hati saat menggerakkan dan mengangkat lengan sisi dextra serta elbow cenderung sedikit fleksi. Suhu kulit pasien normal, tetapi terasa tebal pada area luka bakar dan tekstur luka kering.

Pada pemeriksaan nyeri, dilakukan menggunakan Numeric Rating Scale (NRS). Kekuatan otot menggunakan Manual Muscle Testing (MMT), lingkup gerak sendi (ROM) menggunakan Goniometer, skala gatal menggunakan Numeric Rating Scale (NRS) dan kemampuan fungsional menggunakan Shoulder Pain and Disability Index (SPADI) yang berisi 2 item penilaian utama yaitu nyeri dan disabilitas (nyeri terdiri 5 pertanyaan dan disabilitas terdiri dari 8 pertanyaan) dengan nilai skor 0 (tidak nyeri sama sekali) dan 10 (nyeri tidak tertahan).

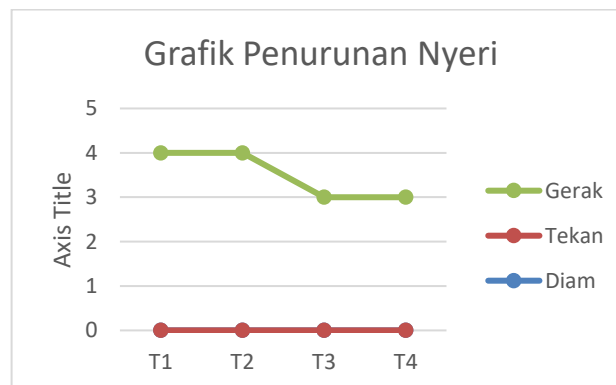
Kemudian, pasien diberikan program latihan berupa latihan ROM aktif-pasif, mobilisasi glenohumeral joint, massage axilla, gentle stretching dan strengthening exercise dan finger walking exercise.

Tabel 1. Intervensi

Intervensi	Dosis	Tujuan
Latihan Pasif dan aktif ROM	F ( <i>Frequency</i> ): 2 kali sehari I ( <i>Intensity</i> ): 10 repetisi, 4 set T ( <i>Time</i> ): 10 menit per sesi, T ( <i>Type</i> ): Mobilisasi pasif dan aktif	Meningkatkan lingkup gerak sendi (ROM) serta mencegah terjadinya kekakuan sendi akibat imobilisasi, nyeri, atau pembentukan jaringan parut.
Mobilisasi Glenohumeral Joint	F ( <i>Frequency</i> ): 2 kali seminggu I ( <i>Intensity</i> ): 8 repetisi, 3 set dengan Intensitas sedang T ( <i>Time</i> ): 10 menit per T ( <i>Type</i> ): Latihan Mobilisasi Pasif	Meningkatkan lingkup gerak sendi, mengurangi nyeri, dan memulihkan fungsi bahu.
Walking finger exercise	F ( <i>Frequency</i> ): 2 kali sehari I ( <i>Intensity</i> ): sesuai kemampuan pasien dengan intensitas sedang	Meningkatkan jangkauan gerak dan fleksibilitas sendi bahu serta mengurangi nyeri.

	T ( <i>Time</i> ): 10 menit	
	T ( <i>Type</i> ): Latihan Aktif	
Gentle stretching	F ( <i>Frequency</i> ): 2 -3 kali seminggu I ( <i>Intensity</i> ): 10 repetisi, 3 set dengan Intensitas sedang T ( <i>Time</i> ): 10 menit T ( <i>Type</i> ): Active stretching	Meningkatkan fleksibilitas dan rentang gerak tubuh, mengurangi ketegangan otot, mencegah cedera, melancarkan sirkulasi darah, meningkatkan postur tubuh, dan meredakan stres
Strengthening exercise	F ( <i>Frequency</i> ): 2-3 kali seminggu I ( <i>Intensity</i> ): 10 repetisi, 3 set dengan intensitas sedang T ( <i>Time</i> ): 10 menit T ( <i>Type</i> ): Active strengthening	Meningkatkan kekuatan otot, meningkatkan massa otot, meningkatkan daya tahan otot, meningkatkan kepadatan tulang, mengurangi risiko cedera, dan meningkatkan fungsi fisik secara keseluruhan
Massage Axilla:	Gerakan melingkar atau geseran ringan F ( <i>Frequency</i> ): 2 kali sehari ( <i>massage</i> ) I ( <i>Intensity</i> ): Ringan ke sedang T ( <i>Time</i> ): 5-10 menit ( <i>massage</i> ) T ( <i>Type</i> ): Friction massage	Mengurangi nyeri, meningkatkan mobilitas sendi, dan memecah jaringan parut, merangsang penyembuhan serta meningkatkan fleksibilitas jaringan

Selama diberikan program latihan, kondisi pasien dipantau tiap pertemuan untuk mengetahui perkembangan dan efek dari latihan yang berikan pada nyeri, kekuatan otot pasien, lingkup gerak sendi, skala gatal dan aktivitas fungsional pasien.



Gambar 1. Pemeriksaan Nyeri

Gambar 1, menunjukkan progress hasil penurunan nyeri dengan NRS didapati hasil penurunan nilai nyeri pada T3 dan T4 setelah diberikan intervensi selama 4 minggu sebanyak 8 sesi. Pada nyeri diam dan tekan berada pada nilai 0 karena sejak awal pasien sudah tidak mengeluhkan nyeri saat diam maupun diberikan tekanan.

Tabel 2. Pemeriksaan Kekuatan Otot

Regio	Gerakan	T1		T2		T3		T4	
		D	S	D	S	D	S	D	S
Shoulder	Fleksi	4	5	4	5	5	5	5	5
	Ekstensi	4	5	4	5	5	5	5	5
	Abduksi	4	5	4	5	5	5	5	5
	Adduksi	4	5	4	5	5	5	5	5
	Internal rotasi	4	5	5	5	5	5	5	5
	Eksternal rotasi	4	5	5	5	5	5	5	5
Elbow	Fleksi	4	5	5	5	5	5	5	5
	Ekstensi	5	5	5	5	5	5	5	5
Knee	Fleksi	5	5	5	5	5	5	5	5
	Ekstensi	4	5	5	5	5	5	5	5

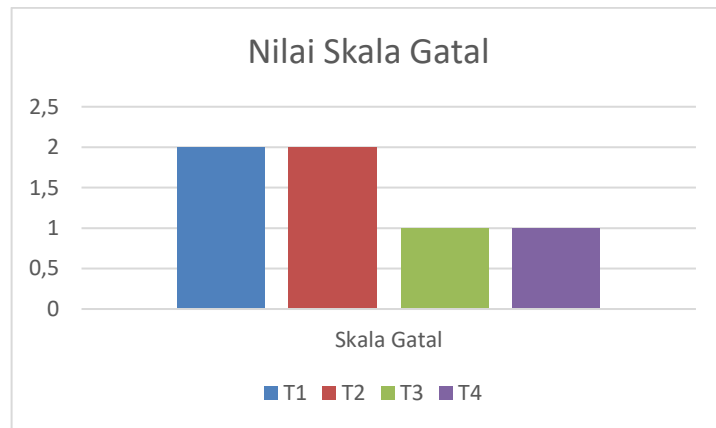
Keterangan: D (Dextra) dan S (Sinistra)

Tabel 2 berisi perkembangan dari nilai kekuatan otot. Table tersebut menunjukkan T1 pada regio shoulder di semua arah gerak (fleksi-ekstensi, abduksi-adduksi, internal-eksternal rotasi) berada pada nilai 4, elbow pada gerak fleksi memiliki nilai 4 dan ekstensi 5, dan knee pada gerak fleksi memiliki nilai 5 dan ekstensi 4. T2 terdapat perkembangan pada shoulder gerak internal-eksternal rotasi, elbow terdapat peningkatan pada gerak fleksi dan knee pada gerak ekstensi. Kemudian pada T3, gerak fleksi-ekstensi dan abduksi-adduksi shoulder mengalami peningkatan dan T4 semua regio telah memiliki nilai kekuatan otot yang baik.

Tabel 3. Pengukuran ROM

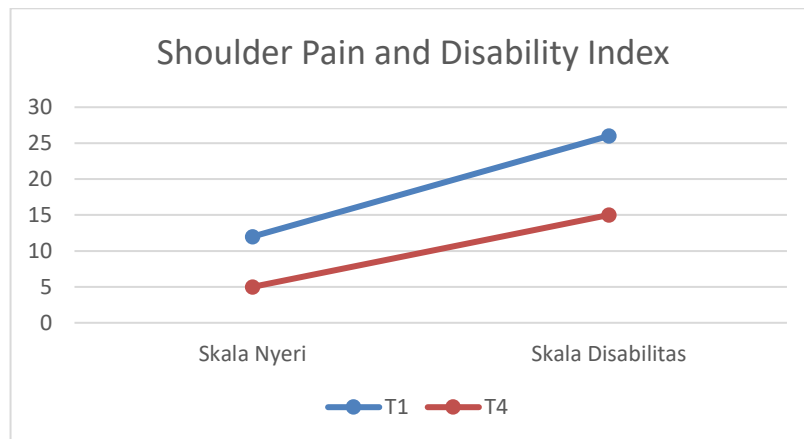
Regio	Gerakan	T1	T2	T3	T4
Shoulder	Ekstensi - Fleksi	15-0-80	15-0-80	20-0-120	25-0-120
	Abduksi - Adduksi	90-0-60	90-0-60	120-0-60	125-0-60
	Internal - Eksternal rotasi	70-0-60	70-0-60	75-0-65	75-0-65
Elbow	Ekstensi - Fleksi	15-0-115	15-0-115	5-0-150	5-0-150
Knee	Ekstensi - Fleksi	15-0-130	15-0-130	0-0-150	0-0-150

Pada tabel 3 menunjukkan hasil pengukuran ROM setelah pemberian program latihan. Nilai ROM T1 dan T2 berada pada nilai yang sama artinya belum terdapat peningkatan pada ROM di semua regio. Terdapat peningkatan nilai ROM pada T3 di semua regio dan T4 nilai ROM semua regio sama dengan T3 atau tidak ada peningkatan setelah T3.



Gambar 2. Skala Gatal

Dari hasil gambar 2, pada skala gatal terdapat penurunan pada T3. Hasil ini menunjukkan bahwa rasa gatal pada luka bakar yang dirasakan pasien mengalami penurunan dan pada nilai NRS pada skor 1 artinya rasa gatal yang dirasa berada pada kategori gatal ringan.



Gambar 3. Aktivitas Fungsional dengan Shoulder Pain and Disability Index

Hasil nilai aktivitas fungsional pada gambar 3 menunjukkan peningkatan pada nilai skala nyeri dan skala disabilitas. Data tersebut menunjukkan hasil baik dari pemberian program latihan terhadap aktivitas fungsional pasien. Pada T1, hasil pengukuran SPADI (Shoulder Pain and Disability Index) pasien berada pada kategori nyeri dan disabilitas sedang. Untuk T4, hasil SPADI pasien berada kategori nyeri dan disabilitas ringan.

## **Discussion**

Kontraktur yang terjadi pada pasien anak membutuhkan perhatian khusus karena gerakan yang terbatas dapat menghambat semua perkembangan anggota gerak atas. Jaringan parut kasar yang terletak pada sendi bahu sisi anterior, dinding dada anterior dan permukaan bahu juga menunjukkan kecacatan yang serius (Grishkevich et al., 2018). Rasa ketat yang pasien rasakan pada sekitar sendi gerak seperti axilla, siku dan pergelangan, terutama dalam kasus dimana jaringan parut telah terbentuk diseluruh permukaan sendi. Physical exercise didefinisikan sebagai aktivitas tubuh yang dirancang untuk meningkatkan kesehatan dan kesejahteraan secara umum. Dapat dipastikan bahwa program olahraga dapat digunakan bagi individu yang sakit untuk meningkatkan massa otot sehingga meningkatkan kekuatan otot dan kapasitas kardiorespirasi. Beberapa tahun terakhir, exercise jangka pendek namun intensif ditemukan efektif untuk individu yang mengalami kehilangan massa tubuh dan disfungsi kardiopulmonari sebagai akibat dari cedera luka bakar (Lee et al., 2017). Penelitian ini menggunakan exercise sebagai rehabilitasi utama pada anak dengan cedera post burn pada axilla.

Pendekatan fisioterapi yang intensif seperti stretching exercise dapat digunakan untuk meningkatkan ROM dan mencegah kekakuan lebih lanjut (Mallo et al., 2024). Penerapan exercise sedini mungkin penting untuk meningkatkan upaya rehabilitasi dan kepatuhan. Pemberian exercise dini dapat meningkatkan massa tubuh total dan lean body mass regional, serta menghasilkan kekuatan relatif dan VO<sub>2</sub>peak yang lebih besar dibandingkan dengan rehabilitasi standar (Hardee et al., 2014). Elnaggar dkk melaporkan bahwa latihan aerobik secara signifikan dapat meningkatkan kualitas hidup pada anak-anak dengan cedera post burn, dilaporkan dalam (Abonie et al., 2024).

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian streatching exercise dan latihan aktif-pasif dapat meningkatkan ROM pada anak dengan cedera post burn. Pemberian stretching exercise secara konsisten meningkatkan ROM secara signifikan pada pasien rehabilitasi dengan cedera post burn selama periode intervensi (Perera et al., 2017). Godleski et al., 2013, menunjukkan bahwa pemberian stretching secara intensif dapat menghasilkan perbaikan signifikan dalam rentang gerak sendi untuk pasien dengan kontraktur sendi post burn. Ward., 2006, juga menyatakan bahwa latihan ROM pasif berguna untuk ketahanan jaringan lunak yang memengaruhi gerakan dan pasien yang tidak memiliki kekuatan dan ketahanan. Latihan ROM pasif juga berguna ketika kondisi pasien tidak memungkinkan atau dalam nyeri berlebih. Dilaporkan dalam (Perera et al., 2017). Pada perawatan pasien luka bakar, pemberian latihan aktif ROM yang dikombinasikan dengan stretching exercise memiliki hasil yang baik daripada hanya pemberian latihan ROM aktif saja dalam mengurangi intensitas nyeri, meningkatkan aktivitas fungsional dan ROM pada anggota tubuh yang terdampak (Tehreem et al., 2022).

## Conclusion

Setelah diberikan exercise pada anak dengan kontraktur pada axilla akibat cedera post burn yang diberikan selama 4 minggu telah menunjukkan hasil yang signifikan berupa adanya peningkatan pada aktivitas fungsional, penurunan pada nyeri dan peningkatan pada ROM shoulder pasien. Data tersebut dapat menjadi bukti bahwa pemberian exercise pada pasien dengan kontraktur axilla akibat cedera post burn dapat meningkatkan ROM gerak dan meningkatkan kualitas hidup serta mengembalikan fungsi gerak pada seharusnya.

## Acknowledgement

Penulis mengucapkan terima kasih banyak kepada Ibu Dr. Umi Budi Rahayu, SSTFT., M.Kes, selaku dosen pembimbing, ibu Nilam Nur Hamidah, S.Fis., Ftr., selaku pembimbing lahan di RSUP Prof. I.G.N.G Ngoerah Bali, serta responden yang telah membantu proses penelitian ini.

## References

- Abonie, U. S., Ackah, M., Mudawarima, T., & Rockson, A. (2024). Effectiveness of physiotherapist-led exercise interventions for burn rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, *19*(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0316658>
- Asefa, L., Abebe, M. W., & Negussie, A. G. (2024). PATTERNS AND OUTCOMES OF PEDIATRIC BURN INJURIES IN A TERTIARY HOSPITAL's BURN UNIT. *Burns Open*, *8*(2), 87–91. <https://doi.org/10.1016/j.burnso.2024.02.002>
- Grishkevich, V. M., Grishkevich, M., & Menzul, V. A. (2018). Shoulder edge anterior adduction contracture in pediatric patients after burns: Anatomy and treatment: A new approach. *Burns Open*, *2*(3), 130–138. <https://doi.org/10.1016/j.burnso.2017.09.001>
- Hardee, J. P., Porter, C., Sidossis, L. S., Børshiem, E., Carson, J. A., Herndon, D. N., & Suman, O. E. (2014). Early rehabilitative exercise training in the recovery from pediatric burn. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *46*(9), 1710–1716. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000296>
- Karki, D., & Prakash Narayan, R. (2017). *Role of Square Flap in Post Burn Axillary Contractures*. [www.wjps.ir](http://www.wjps.ir)
- Lee, J. O., Herndon, D. N., Andersen, C., Suman, O. E., & Huang, T. T. (2017). Effect of Exercise Training on the Frequency of Contracture-Release Surgeries in Burned Children. *Annals of Plastic Surgery*, *79*(4), 346–349. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001071>
- Mallo, A. R., Hatbie, M. J., & Oley, M. C. (2024). Burn Contracture in Children: A Case Series. *Jurnal Sosial Dan Sains*, *4*(7), 581–590.

<https://doi.org/https://doi.org/10.59188/jurnalsosains.v4i7.1420>

- Muhammad, R., & Sabir, M. (2021). CASE REPORT : ESKAR DAN KONTRAKTUR. *Jurnal Medical Profession*, 3(1).
- Munawar, R., Salik, S., Maqbool, S., Haider, R., Tariq, T., Saeed, A., Kanwal, T., Khar, M. N., & Khan, L. N. (2024). Comparison of the Effects of Stretching and Splinting in Improving the Range of Motion and Functional Status for Prevention of Post-Burn Axillary Contracture. *Journal of Health and Rehabilitation Research*, 4(1), 519–524. <https://doi.org/10.61919/jhrr.v4i1.422>
- Perera, A. D., Perera, C., & Karunanayake, A. (2017). Effectiveness of Early Stretching Exercises for Range of Motion in the Shoulder Joint and Quality of Functional Recovery in Patients with Burns - A Randomized Control Trial. *International Journal of Physiotherapy*, 4(5). <https://doi.org/10.15621/ijphy/2017/v4i5/159426>
- Ramli, R. N., Prawoto, A. N., Riasa, N. P., Saputro, I. D., & Mas'ud, A. F. (2021). Epidemiology and knowledge of first aid treatment related to burn injury in the rural region of kulon progo, Indonesia. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 9(E), 101–108. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.5649>
- Tehreem, Z., Kazmi, Y., Khalid, M. U., Mansha, H., Hassan, M., & Majeed, R. (2022). Comparison of soft tissue mobilization versus static stretching in post-burn contractures at elbow and wrist, A pilot study. *Journal of University Medical and Dental College*, 13(3), 408–411. <https://doi.org/10.37723/jumdc.v13i3.680>
- Żwieręło, W., Piorun, K., Skórka-Majewicz, M., Maruszewska, A., Antoniewski, J., & Gutowska, I. (2023). Burns: Classification, Pathophysiology, and Treatment: A Review. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms24043749>