

## ***Meconium Aspiration Syndrome (MAS) Sebagai Faktor Resiko Respiratory Distress Syndrome (RDS) Pada Neonatus Di Ruang Neonatus Intensive Care Unit (NICU)***

**Rany Wahyuli Tunaya<sup>1</sup>, Juliati Koesrini<sup>2</sup>, Bayu Budi Laksono<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> NICU RS Ir. Soekarno, Kabupaten Kepulauan Morotai  
<sup>1,2,3</sup> Institut Teknologi, Sains dan Kesehatan RS dr. Soepraoen

Email: <sup>1</sup> [ranytuanaya07@gmail.com](mailto:ranytuanaya07@gmail.com), <sup>2</sup> [juliatikoesrini@itsk-soepraoen.ac.id](mailto:juliatikoesrini@itsk-soepraoen.ac.id),  
<sup>3</sup> [bayubudi@itsk-soepraoen.ac.id](mailto:bayubudi@itsk-soepraoen.ac.id)

### **Abstrak**

Sindrom aspirasi mekonium (*Meconium Aspiration Syndrome/MAS*) merupakan salah satu penyebab gangguan pernapasan neonatal yang berpotensi berkembang menjadi *Respiratory Distress Syndrome (RDS)* dan membutuhkan perawatan intensif di *Neonatal Intensive Care Unit (NICU)*. Meskipun secara patofisiologis aspirasi mekonium diduga berperan dalam terjadinya RDS, bukti empiris mengenai hubungan keduanya masih bervariasi, khususnya pada populasi neonatal di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi kejadian MAS dengan kejadian RDS pada bayi yang dirawat di ruang NICU. Penelitian ini menggunakan desain survei analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Populasi penelitian melibatkan seluruh bayi yang dirawat di ruang NICU RS Ir. Soekarno Kepulauan Morotai pada periode Oktober–November 2025, dengan jumlah sampel sebanyak 76 responden yang diambil menggunakan teknik total sampling. Data diperoleh dari rekam medis menggunakan *case report form* yang disusun oleh peneliti. Analisis data dilakukan secara univariat dan bivariat menggunakan uji *Contingency Coefficient*. Hasil analisis menunjukkan bahwa sebagian besar bayi tidak mengalami aspirasi mekonium (90,8%) dan tidak mengalami RDS (59,2%). Uji bivariat menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kejadian aspirasi mekonium dengan kejadian RDS ( $p = 0,083$ ), dengan kekuatan korelasi lemah ( $r = 0,195$ ). Tidak terdapat korelasi yang signifikan antara kejadian MAS dan RDS pada bayi yang dirawat di ruang NICU. Temuan ini mengindikasikan bahwa RDS pada neonatus merupakan kondisi multifaktorial dan tidak semata-mata dipengaruhi oleh aspirasi mekonium.

Kata kunci: *Meconium Aspiration Syndrome, Neonatus, NICU, Respiratory Distress Syndrome*,

### **Abstract**

*Neonatal respiratory distress caused by meconium aspiration syndrome (MAS) can progress to respiratory distress syndrome (RDS), which necessitates critical care in the neonatal intensive care unit (NICU). Even though meconium aspiration is thought to contribute pathophysiologically to the development of RDS, there is still conflicting empirical data about the two, particularly in Indonesia's neonatal population. The purpose of this study is to ascertain whether the incidence of MAS and RDS in infants receiving NICU treatment are correlated. This study employed a cross-sectional methodology and an analytical survey design. The study population comprised all newborns treated in the NICU of Ir. Soekarno Hospital, Morotai Islands, during October to November 2025, with a sample of 76 respondents selected by total sampling methodology. Data were collected from medical records using a case report form created by the researchers. The Contingency Coefficient test was used for both univariate and bivariate data analysis. The investigation revealed that the majority of infants (90.8%) did not experience meconium aspiration or RDS (59.2%). Bivariate analysis revealed no significant connection between meconium aspiration and RDS ( $p = 0.083$ ), with a modest correlation ( $r = 0.195$ ). There was no significant relationship between MAS and RDS in infants treated in the NICU. These data suggest that RDS in neonates is a complex illness that is not caused primarily by meconium aspiration.*

Keywords: *Meconium Aspiration Syndrome, Neonatus, NICU, Respiratory Distress Syndrome*

## 1. PENDAHULUAN

Sindrom Aspirasi Mekonium (MAS, *Meconium Aspiration Syndrome*) merupakan kondisi gangguan pernapasan neonatal yang terjadi ketika neonatus menghirup cairan ketuban yang terkontaminasi mekonium sebelum atau selama proses persalinan, sehingga menyebabkan obstruksi saluran napas, inflamasi paru, dan disfungsi surfaktan paru. Manifestasi klinis MAS meliputi tanda-tanda distress pernapasan seperti takipnea, retraksi interkostal, sianosis, dan ketergantungan terhadap ventilasi mekanik pada kasus berat [1] [2]. MAS pernah menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas neonatus terutama pada negara berkembang dan populasi term/postterm [3]. MAS sering muncul pada neonatus yang lahir melalui meconium-stained amniotic fluid (MSAF), yaitu kondisi ketika cairan ketuban berwarna hijau atau coklat karena keberadaan mekonium. Walaupun MSAF relatif umum pada kehamilan  $\geq 38$  minggu gestasi, hanya sebagian kecil neonatus yang benar-benar mengalami MAS, namun bila terjadi, dampaknya pada fungsi pernapasan neonatus dapat berat dan kompleks [3] [4]. Peristiwa aspirasi mekonium dapat menimbulkan gangguan mekanik dan biokimia pada paru, termasuk obstruksi jalan napas, pneumonitis kimia, atelectasis, dan inaktivasi surfaktan yang pada akhirnya dapat menyebabkan kondisi distress pernapasan yang luas dikenal sebagai Respiratory Distress Syndrome (RDS) pada neonatus [5] [6].

Secara global, insidensi MSAF dilaporkan terjadi pada sekitar 4–22% semua kelahiran dan dari jumlah ini, sekitar 3–12% neonatus berkembang menjadi MAS yang signifikan secara klinis [5] [7]. Globalisasi data epidemiologis juga menunjukkan bahwa MAS tetap berkontribusi signifikan terhadap morbiditas respirasi meskipun tren insidensinya menurun di negara berpenghasilan tinggi akibat kemajuan perawatan antenatal dan intrapartum [4] [7]. Di sejumlah negara berkembang, studi lokal menunjukkan prevalensi MAS di NICU dapat mencapai 23–30% dari neonatus yang dirawat, tergantung pada profil risiko maternal-fetal dan standar perawatan [8]. Di Indonesia, epidemiologi MAS masih relatif kurang terdokumentasi secara nasional, tetapi laporan studi rumah sakit menunjukkan bahwa kejadian MAS di NICU lokal dapat mencapai proporsi tinggi pada neonatus term dengan weighted outcome mortalitas yang tetap signifikan [1]. Data internal regional juga mengindikasikan adanya variasi kejadian MAS di beberapa wilayah Jawa Timur yang lebih tinggi dibandingkan prevalensi yang dilaporkan global, menandakan kebutuhan data empiris yang lebih representatif. Selain itu, meskipun prevalensi MAS secara absolut tidak begitu tinggi dibandingkan masalah lainnya, kontribusinya terhadap kejadian respiratory distress neonatal termasuk RDS adalah substansial dan mengakibatkan kebutuhan perawatan intensif, seperti ventilasi mekanik atau terapi surfaktan, yang berimplikasi pada durasi tinggal di NICU dan biaya kesehatan [4].

Secara patofisiologis, aspirasi mekonium memicu gangguan perfusi dan ventilasi paru secara berurutan: (1) mekonium masuk ke saluran napas neonatus, (2) menyebabkan obstruksi mekanis bronkiolus terutama pada lapisan distal, (3) mekonium bereaksi dengan paru dan cairan alveolar menyebabkan inflamasi kimia (chemical pneumonitis), (4) surfaktan paru mengalami inaktivasi karena kontak langsung dengan mekonium, serta (5) timbul mismatch ventilasi-perfusi (V/Q mismatch) yang mengarah pada hipoksia dan hiperkapnia [9]. Kelainan ini dapat berkembang menjadi kondisi distress pernapasan yang lebih luas, termasuk manifestasi *Respiratory Distress Syndrome* (RDS) pada neonatal yang term atau preterm. RDS umumnya dipahami sebagai gangguan pernapasan akibat ketidakmatangan paru dan kekurangan surfaktan terutama pada preterm, namun mekanisme aspirasi mekonium dapat meniru atau memperberat fenomena ini meskipun produksi surfaktan intrinsik cukup [3]. Dalam beberapa kasus MAS berat, inflamasi paru yang dipicu oleh aspirasi mekonium juga dapat menyebabkan hipertensi pulmonal persisten yang memperberat gambaran klinik RDS [4]. Penanganan MAS memerlukan pendekatan multidisipliner yang mencakup deteksi dini

MSAF, pemantauan ketat status respirasi neonatus, serta terapi suportif dini mencakup oksigenasi, CPAP atau ventilasi mekanik bila perlu, dan pertimbangan terapi surfaktan untuk mengatasi disfungsi surfaktan paru [5] [1].

Walaupun kemajuan dalam perawatan telah menurunkan angka kejadian parah dan mortalitas MAS di banyak negara maju, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memperjelas hubungan antara aspirasi mekonium dengan kejadian RDS — terutama dalam konteks karakteristik populasi lokal Indonesia yang mungkin berbeda dalam hal prevalensi faktor risiko seperti persistensi kehamilan postterm, variasi resusitasi neonatal, dan akses layanan kesehatan perinatal. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi kejadian MAS dengan kejadian RDS pada bayi yang dirawat di ruang NICU, sehingga dapat memberikan bukti empiris tentang peran aspirasi mekonium sebagai faktor risiko RDS dalam setting umum NICU di Indonesia.

## 2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain survei analitik dengan pendekatan cross-sectional untuk mengetahui korelasi antara kejadian *Meconium Aspiration Syndrome* (MAS) dan *Respiratory Distress Syndrome* (RDS) pada bayi yang dirawat di ruang *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU) RS Ir. Soekarno Kepulauan Morotai. Penelitian dilaksanakan pada periode Oktober hingga November 2025 dengan memanfaatkan data sekunder dari rekam medis pasien. Populasi penelitian mencakup seluruh bayi yang dirawat di ruang NICU pada periode tersebut, dengan jumlah 76 responden. Teknik pengambilan sampel menggunakan total sampling, sehingga seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan sebagai subjek penelitian.

Pengumpulan data dilakukan menggunakan *Case report Form* (CRF) yang disusun oleh peneliti berdasarkan variabel penelitian, meliputi karakteristik neonatus, kejadian aspirasi mekonium, dan kejadian RDS. Data yang telah terkumpul selanjutnya dianalisis secara univariat untuk menggambarkan distribusi frekuensi masing-masing variabel, serta secara bivariat untuk menguji hubungan antara aspirasi mekonium dan kejadian RDS menggunakan uji *Contingency Coefficient*.

Persetujuan etik (*ethical clearance*) tidak dilaksanakan karena penelitian ini menggunakan data sekunder tanpa identitas subjek dan tidak melibatkan intervensi langsung kepada responden. Seluruh proses penelitian tetap memperhatikan prinsip kerahasiaan dan keamanan data sesuai kaidah penelitian ilmiah.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan analisis deskriptif (tabel 1) menunjukkan bahwa dari total 76 subjek penelitian, sebagian besar berjenis kelamin perempuan, yaitu sebanyak 42 responden (55,3%), sedangkan 34 responden (44,7%) berjenis kelamin laki-laki. Ditinjau dari berat badan lahir, mayoritas subjek memiliki berat badan lahir normal, yakni 63 bayi (82,9%), sementara 13 bayi (17,1%) tergolong berat badan lahir rendah (BBLR). Sebagian besar bayi dilahirkan melalui sectio cesaria, yaitu sebanyak 55 bayi (72,4%), sedangkan persalinan normal tercatat pada 21 bayi (27,6%). Selanjutnya, kejadian aspirasi mekonium relatif rendah, dengan 69 bayi (90,8%) tidak mengalami aspirasi mekonium dan hanya 7 bayi (9,2%) yang mengalami kondisi tersebut. Pada variabel luaran, hasil menunjukkan bahwa 45 bayi (59,2%) tidak mengalami *Respiratory Distress Syndrome* (RDS), sementara 31 bayi (40,8%) tercatat mengalami RDS. Temuan ini mengindikasikan bahwa meskipun sebagian besar subjek tidak mengalami aspirasi mekonium, proporsi kejadian RDS masih tergolong cukup tinggi dalam populasi penelitian.

Tabel 1. Analisis Deskriptif

Var	n	f (%)
<b>Jenis kelamin</b>	Perempuan	55.3
	Laki laki	44.7
<b>Berat Badan Lahir</b>	BBLR	17.1
	Normal	82.9
<b>Metode persalinan</b>	Normal	27.6
	<i>Sectio cesaria</i>	72.4
<b>Aspirasi meconium</b>	Tidak	90.8
	Ya	9.2
<b>RDS</b>	Non RDS	59.2
	RDS	40.8
<b>Total</b>	76	100

(sumber : data sekunder, 2025)

Table 2. analisis statistik

Var indep	N	P Value	r	Var dep
<b>Aspirasi meconium (MAS)</b>	76	0.083	0.195	<b>RDS</b>

*Contingency Coefficient*

\*significant

(sumber : data sekunder, 2025)

Berdasarkan tabel 2, hasil analisis statistik menggunakan uji *Contingency Coefficient* menunjukkan bahwa aspirasi mekonium tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian RDS ( $p = 0,083$ ). Nilai koefisien korelasi ( $r = 0,195$ ) menunjukkan adanya hubungan yang lemah antara aspirasi mekonium dan kejadian RDS. Dengan demikian, secara statistik, aspirasi mekonium belum dapat dinyatakan sebagai faktor yang berhubungan signifikan terhadap kejadian RDS pada populasi penelitian ini.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas bayi lahir perempuan (55,3%) dan memiliki berat badan lahir normal (82,9%). Sebagian besar persalinan dilakukan melalui *sectio caesaria* (72,4%), sedangkan kejadian aspirasi mekonium relatif rendah (9,2%). Proporsi neonatus dengan *Respiratory Distress Syndrome* (RDS) mencapai 40,8%, lebih tinggi dibandingkan aspirasi mekonium. Analisis statistik menunjukkan bahwa hubungan antara aspirasi mekonium dan kejadian RDS tidak signifikan secara statistik ( $p = 0,083$ ;  $r = 0,195$ ), meskipun terdapat korelasi lemah.

Secara patofisiologis, aspirasi mekonium sering dikaitkan dengan *meconium aspiration syndrome (MAS)*, yang merupakan salah satu penyebab utama gangguan pernapasan neonatal, terutama pada neonatus aterm dan postterm. Aspirasi mekonium dapat menyebabkan obstruksi saluran napas, inflamasi paru, dan inaktivasi surfaktan, dengan manifestasi klinis berupa distress pernapasan, hipoksia, dan kebutuhan tambahan oksigen atau ventilasi mekanik pada kasus berat [10] [7]. Secara epidemiologis, *meconium-stained amniotic fluid (MSAF)* ditemukan pada sekitar 10–13% kelahiran, namun hanya 2%–10% neonatus yang mengalami MAS dan gejala distress pernapasan berat berikutnya [7]. Studi lain juga menunjukkan bahwa meskipun MAS adalah penyebab penting distress pernapasan, prevalensi RDS sebagai etiologi distress sering lebih tinggi, terutama pada populasi dengan prematuritas atau faktor risiko lain [11].

Walaupun aspirasi mekonium secara fisiologis dapat memicu RDS melalui mekanisme obstruksi dan inaktivasi surfaktan, penelitian empiris menunjukkan bahwa hubungan antara aspirasi mekonium dan kejadian RDS tidak selalu kuat secara statistik. Hasil penelitian Anda menunjukkan bahwa meskipun terdapat tren hubungan positif antara aspirasi mekonium dan RDS (nilai  $r = 0,195$ ), hubungan ini tidak mencapai signifikansi pada sampel penelitian ( $p >$

0,05). Temuan ini selaras dengan beberapa studi epidemiologis yang melaporkan bahwa faktor risiko MAS dan RDS sering bersinggungan tetapi dipengaruhi oleh konstelasi risiko lain seperti prematuritas, infeksi perinatal, asfiksia, atau penanganan persalinan [12].

Faktor-faktor lain yang lebih dominan terkait RDS bayi baru lahir antara lain prematuritas sebagai predisposisi utama karena ketidaksempurnaan produksi surfaktan paru, yang secara langsung berkontribusi pada gangguan ventilasi awal (Yadav, 2023). Selain itu, bahan aspirasi seperti mekonium dapat memperburuk inaktivasi surfaktan dan memperberat gambaran klinik RDS, tetapi hubungannya lebih kompleks dan dipengaruhi oleh banyak variabel perinatal lainnya [11].

Dalam konteks studi Anda, prevalensi RDS yang mencapai 40,8% menunjukkan bahwa gangguan pernapasan neonatal lebih dipengaruhi oleh faktor non-mekonium seperti maturitas paru, komplikasi persalinan, dan kondisi perinatologi lain yang tidak diukur dalam penelitian, meskipun aspirasi mekonium tetap menjadi faktor risiko klinis yang perlu diwaspadai. Hasil ini sejalan dengan temuan epidemiologis bahwa kejadian distress pernapasan neonatal merupakan entitas multifaktorial dengan kontribusi dari berbagai determinan perinatal [12].

Secara klinis, penanganan MAS pada kasus dengan distress pernapasan sering melibatkan terapi suportif, oksigenasi adekuat, dan ventilasi jika diperlukan, sedangkan terapi surfaktan, inhaled nitric oxide, dan strategi ventilasi lanjutan dipertimbangkan pada kasus berat [10] [12]. Pendekatan ini menegaskan bahwa RDS dan MAS memiliki spektrum klinik yang tumpang tindih, tetapi sebenarnya merupakan entitas yang berdiri sendiri dengan mekanisme patofisiologi yang saling mendukung namun perlu dibedakan secara klinis.

Keseluruhan, temuan penelitian ini menekankan pentingnya pengenalan dini dan penanganan komprehensif gangguan pernapasan neonatal dengan mempertimbangkan berbagai faktor risiko yang saling berinteraksi, bukan semata-mata aspirasi mekonium sebagai satu variabel determinan tunggal.

#### **4. KETERBATASAN PENELITIAN**

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan dalam interpretasi hasil. Pertama, desain penelitian *cross-sectional* tidak memungkinkan peneliti untuk menjelaskan hubungan kausal antara kejadian sindrom aspirasi mekonium dan Respiratory Distress Syndrome (RDS), melainkan hanya menggambarkan hubungan pada satu waktu pengamatan. Kedua, penggunaan data sekunder dari rekam medis berpotensi menimbulkan keterbatasan informasi terkait variabel klinis lain yang dapat memengaruhi kejadian RDS, seperti usia gestasi, skor Apgar, infeksi perinatal, atau penggunaan terapi surfaktan, yang tidak dianalisis dalam penelitian ini. Ketiga, jumlah sampel yang relatif terbatas dan berasal dari satu pusat layanan kesehatan dapat membatasi generalisasi hasil penelitian ke populasi neonatal yang lebih luas. Oleh karena itu, penelitian selanjutnya disarankan menggunakan desain longitudinal dengan sampel yang lebih besar dan variabel yang lebih komprehensif.

#### **5. KESIMPULAN**

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat korelasi yang signifikan antara kejadian sindrom aspirasi mekonium dan *Respiratory Distress Syndrome* pada bayi yang dirawat di ruang *Neonatal Intensive Care Unit*. Meskipun demikian, ditemukan kecenderungan hubungan yang lemah antara kedua variabel, yang menunjukkan bahwa aspirasi mekonium tetap merupakan faktor klinis yang perlu diwaspadai dalam penatalaksanaan gangguan pernapasan neonatal. Temuan ini menguatkan bahwa kejadian RDS pada neonatus bersifat multifaktorial dan dipengaruhi oleh berbagai faktor perinatal

lainnya. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar bagi pengembangan penelitian lanjutan dan peningkatan kualitas pelayanan neonatal berbasis bukti.

## 6. ACKNOWLEDGMENT

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak RS Ir. Soekarno Kepulauan Morotai, khususnya unit *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU), atas dukungan dan izin penggunaan data rekam medis dalam penelitian ini. Apresiasi juga disampaikan kepada seluruh tenaga kesehatan yang telah berkontribusi dalam pencatatan data klinis, serta kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan moral dan teknis selama proses penelitian dan penyusunan manuskrip ini.

## 7. DAFTAR PUSTAKA

- [1] H. Fan and C. Chen, "Meconium aspiration syndrome : An overview of the literature," *Tungs' Med. J.* |, vol. 18, no. 1, pp. 4–11, 2024, doi: 10.4103/ETMJ.ETMJ-D-23-00025.
- [2] F. Faisal, "Meconium Aspiration Syndrome ( MAS )," *Oshada; J. Kesehat.*, vol. 2, no. June, pp. 214–230, 2025, doi: DOI : <https://doi.org/10.62872/3432ne55>.
- [3] A. T. Hapsari and W. G. Pratidina, "Comprehensive Review of Meconium Aspiration Syndrome : Risk Factors , Complications , and Treatment Approaches," *Med. Heal. J.*, vol. 4, no. 2, pp. 173–182, 2025.
- [4] C. Monfredini, F. Cavallin, P. E. Villani, G. Paterlini, B. Allais, and D. Trevisanuto, "Meconium Aspiration Syndrome : A Narrative Review," *Children*, vol. 8, p. 230, 2021, doi: <https://doi.org/10.3390/children8030230>.
- [5] C. J. Toro-huamanchumo, M. M. Hilario-gomez, N. Diaz-reyes, J. A. Caballero-alvarado, and J. J. Barboza, "The Efficacy of CPAP in Neonates with Meconium Aspiration Syndrome : A Systematic Review and Meta-Analysis," *Children*, vol. 9, p. 589, 2022, doi: <https://doi.org/10.3390/children9050589> Academic.
- [6] N. W. Keswara and B. B. Laksono, "Analysis of Knowledge , Attitude , and KIA Book Utilization Regarding Emergency Signs and Symptoms in Pregnancy," vol. 5, no. 2, pp. 288–296, 2024.
- [7] E. Sayad, M. Shah, and M. Silva-carmona, *Meconium Aspiration*. NCBI Bookshelf, 2025.
- [8] M. Adugna, K. Asmare, and A. Wondim, "Meconium aspiration syndrome and associated factors among neonates admitted at neonatal intensive care unit at Northwest Ethiopia comprehensive specialized hospitals Northwest Ethiopia 2023," *BMC Pediatr.*, vol. 25, p. 167, 2025, doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05181-4>.
- [9] G. Dini, S. Ceccarelli, F. Celi, C. M. Semeraro, and P. Gorello, "Meconium aspiration syndrome : from pathophysiology to treatment," *Ann. Med. Surg.*, vol. 86, pp. 2023–2031, 2024, doi: <http://dx.doi.org/10.1097/MS9.0000000000001835>.
- [10] R. M. Ryan, "Neonatal Respiratory Distress Secondary to Meconium Aspiration Syndrome," *Children*, vol. 8, p. 248, 2021, doi: <https://doi.org/10.3390/children8030246>.
- [11] B. H. Salih and A. G. Abdulkareem, "Neonatal Risk Factors Associated with Respiratory Distress : A Descriptive," vol. 15, pp. 66–73, 2025.
- [12] A. Osman, C. Halling, M. Crume, H. Al Tabosh, N. Odackal, and K. Molly, "Meconium aspiration syndrome: a comprehensive review," *J. Perinatol.*, vol. 43, pp. 1211–1221, 2023, doi: DOI: 10.1038/s41372-023-01708-2.