

**EFEKTIVITAS *HIGH INTENSITY INTERVAL TRAINING*
TERHADAP PENINGKATAN PLASMA *SOLUBLE ALPHA*
KLOTHO DAN FUNGSI KOGNITIF PADA LANSIA DI
PUSKESMAS SANDEN**

NASKAH PUBLIKASI



Disusun oleh :
Atiqah Ulfah Badriyah
2010301148

**PROGRAM STUDI SARJANA FISIOTERAPI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS 'AISYIYAH
YOGYAKARTA
2024**

**EFEKTIVITAS *HIGH INTENSITY INTERVAL TRAINING*
TERHADAP PENINGKATAN PLASMA *SOLUBLE*
ALPHA KLOT DAN FUNGSI KOGNITIF
PADA LANSIA DI PUSKESMAS
SANDEN**

NASKAH PUBLIKASI

Disusun Oleh:
Atiqah Ulfah Badriyah
2010301148

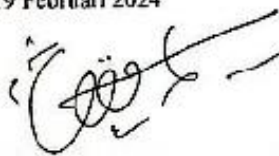
Telah Memenuhi Persyaratan dan Disetujui Untuk Dipublikasikan
Program Studi Sarjana Fisioterapi Fakultas Ilmu Kesehatan
di Universitas 'Aisyiyah
Yogyakarta

Oleh :

Pembimbing : Hilmi Zadah Faidullah, M.Sc., Ph.D(PT)

Tanggal : 19 Februari 2024

Tanda tangan :



EFEKTIVITAS *HIGH INTENSITY INTERVAL TRAINING* TERHADAP PENINGKATAN PLASMA *SOLUBLE ALPHA KLOTHO* DAN FUNGSI KOGNITIF PADA LANSIA DI PUSKESMAS SANDEN ¹

Atiqah ulfah badriyah², Hilmi Zadah Faidullah³

ABSTRAK

Latar belakang : Lansia merupakan kelompok manusia yang telah masuk ke tahap akhir dari fase kehidupan. Ada beberapa faktor yang menyebabkan munculnya penyakit pada lansia, salah satunya pada saat lanjut usia akan menurunnya kadar *S-Klotho* pada tubuh lansia, dan apabila terjadi penurunan *S-Klotho* pada tubuh dapat mempengaruhi penurunan fungsi Kognitif pada lansia. Ada beberapa cara yang dapat dilakukan untuk meningkatkan *S-klotho* pada tubuh yaitu dengan *High Intensity Interval Training*. **Tujuan:** Untuk mengetahui Efektivitas *High Intensity Interval Training* terhadap peningkatan Plasma *Soluble Alpha Klohto* dan Fungsi kognitif pada lansia di Puskesmas Sanden. **Metode:** Penelitian ini menggunakan metode eksperimental dengan rancangan *pre test and post test one group* dengan teknik *purposive sampling*. Sampel berjumlah 19 responden. Responden diberikan latihan selama 3 minggu dengan 3 kali pertemuan dalam satu minggu. Uji statistik menggunakan *Wilcoxon Signed Ranks*, Instrumen penelitian menggunakan kuesioner *Six Item Cognitive Impairment Test* (6CIT), dan pengukuran Kadar Plasma *S-Klotho* menggunakan *Enzyme linked Immunosorbent Assay* (ELISA) dengan jenis ELISA *Sandwich*. **Hasil:** Hasil penelitian menggunakan *Wilcoxon Signed Ranks* pada responden di dapatkan nilai hipotesis I *Asymp. Sig. (2-tailed)* yaitu 0,011 dan Hipotesis II *Asymp. Sig. (2-tailed)* yaitu 0,007 nilai *Asymp Sig <0,05* dimana yang berarti ada pengaruh pemberian *High Intensity Interval Training* terhadap peningkatan Level Plasma *Soluble Alpha Klohto* dan fungsi kognitif pada lansia di puskesmas sanden. **Kesimpulan:** Ada Efektivitas *High Intensity Interval Training* (HIIT) terhadap peningkatan Plasma *Soluble Alpha Klohto* (*S-Klotho*) dan Fungsi kognitif pada lansia di Puskesmas Sanden. **Saran:** : Peneliti selanjutnya dapat melakukan pemilihan sampel yang representatif dengan desain penelitian yang lebih rinci dan kontrol yang lebih baik serta memonitoring aktivitas sampel.

Kata Kunci : *Soluble Alpha Klotho, High Intensity Interval Training, Six Item Cognitive Impairment Test*

Daftar pustaka : 43 Referensi (2011-2023)

¹Judul skripsi

²Mahasiswa Program Studi Sarjana Fisioterapi Universitas ‘Aisyiyah Yogyakarta

³Dosen Program Studi Sarjana Fisioterapi Universitas ‘Aisyiyah Yogyakarta

**THE EFFECTIVENESS OF HIGH INTENSITY INTERVAL TRAINING
ON INCREASING PLASMA SOLUBLE ALPHA KLOTHO AND
COGNITIVE FUNCTION IN THE ELDERLY AT
PUSKESMAS SANDEN¹**

Atiqah Ulfah Badriyah², Hilmi Zadah Faidullah³

ABSTRACT

Background: A group of people who have reached the final stage of their lives are known as the elderly. The emergence of diseases in the elderly is caused by a variety of factors, one of which is a decrease in S-Klotho levels in the human body, which can have an impact on the decline of cognitive function in humans as we age. The body may produce more S-klotho in several ways, one of which is through high-intensity interval training. **Objective:** The purpose of this study is to determine if high-intensity interval training can enhance elderly people's cognitive function and plasma soluble alpha klotho at *Puskesmas* (Primary Health Centre) Sanden. **Method:** Purposive sampling was used in an experimental design with one group receiving pre- and post-testing. There were 19 responders in the sample. For three weeks, the respondents received three meetings a week of high-intensity interval training. The Six Item Cognitive Impairment Test (6CIT) questionnaire was utilized for statistical testing, and the Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) with the ELISA Sandwich type was used for measuring S-Klotho plasma levels. **Result:** The Hypothesis I Asymp value was found through the use of the Wilcoxon Signed Ranks Test in this study. Sig. (2-tailed) = 0.011; Hypothesis II Asymptotic value = 0. A two-tailed significance level of 0.007 Asymptotic Sig value (<0.05) indicates that High Intensity Interval Training has an impact on enhancing Soluble Alpha Klotho Plasma Levels and cognitive function in senior citizens at *Puskesmas* Sanden. **Conclusion:** High-intensity interval training (HIIT) has been shown to improve cognitive function and soluble alpha klotho (S-Klotho) plasma levels in the elderly at *Puskesmas* Sanden. **Suggestion:** Future researchers are expected to be able to choose a representative sample with a more thorough study design, improved control, and better monitoring of sample activities.

Keywords : Soluble Alpha Klotho, High Intensity Interval Training, Six Item Cognitive Impairment Test

References : 43 Sources (2011-2023)

¹Title

²Student of Physiotherapy Program, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

³Lecturer of Physiotherapy Program, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

PENDAHULUAN

Peningkatan populasi lansia yang progresif di seluruh dunia merupakan masalah kesehatan masyarakat yang signifikan karena implikasi patologis yang sering dikaitkan dengan penuaan (Corbo et al., 2023). Populasi lansia secara global diproyeksikan akan berkembang dua kali lipat mencapai lebih dari 2,5 miliar orang pada tahun 2050 mendatang (United Union, 2019).

Menurut WHO, ini terjadi akibat dampak akumulasi berbagai macam kerusakan molekuler dan seluler dari waktu ke waktu. Hal ini menyebabkan penurunan kapasitas fisik dan mental secara bertahap, peningkatan risiko penyakit dan akhirnya kematian. Oleh sebab itu perlu dicari strategi dan inovasi baru yang mampu menekan laju proses penuaan dan meningkatkan fungsi kognitif pada lansia.

Klotho telah dikenal sebagai gen yang terlibat dalam proses penuaan pada mamalia

selama lebih dari 30 tahun, yang mengatur homeostasis fosfat dan aktivitas anggota keluarga faktor pertumbuhan *fibroblas* (FGF). Protein γ -*Klotho* adalah reseptor untuk *Fibroblast Growth Factor-23* (FGF23), yang mengatur homeostasis fosfat dan metabolisme vitamin D. Toksisitas fosfat merupakan ciri penuaan mamalia dan berkorelasi dengan penurunan kadar *Klotho* seiring bertambahnya usia. Dengan demikian, modulasi aktivitas *Klotho* merupakan target yang menarik untuk intervensi terapeutik pada penyakit penuaan (Buchanan et al., 2020). *S-Klotho* juga telah dibuktikan sebagai aktivitas antioksidan, anti apoptosis, dan neuroprotektif, sehingga *S-Klotho* diyakini berperan penting dalam menangkal penuaan dan melindungi kerusakan saraf serta degenerasi saraf dari stres oksidatif.

Penuaan berhubungan juga dengan penurunan fungsi kognitif tingkat tinggi pada

lansia. Prevalensi WHO 2021 menyatakan terdapat 65,6 juta orang lansia di seluruh dunia mengalami gangguan fungsi kognitif (*World Health Organization*, 2022). Di Indonesia, terkait kondisi lansia terhadap gangguan fungsi kognitif berada di angka 121 juta dengan persentase 5,8% laki-laki dan 9,5% perempuan. Perubahan fungsi kognitif ini sangat merugikan, sehingga dapat berisiko orang lanjut usia mengalami gangguan dan penyakit neurokognitif utama seperti (demensia dan penyakit Alzheimer).

Dengan aktivitas fisik dan olahraga secara teratur dapat meningkatkan fungsi kognitif tingkat tinggi pada lansia. Secara khusus latihan aerobik yang baik dapat mempengaruhi *Executive function* pada lansia. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa latihan intensitas tinggi dapat berdampak lebih besar pada otak serta adanya hubungan positif antara intensitas olahraga dan adaptasi otak terhadap latihan.

Menurut *The World Confederation for Physical Therapy* (WCPT), Fisioterapi merupakan ahli olahraga dan aktivitas fisik sehingga hal ini membuat fisioterapi memainkan peran penting dalam membimbing dan mengembangkan aktivitas fisik dan olahraga yang aman dan efektif (*World Confederation for physical Therapy*, 2011).

Upaya yang diambil dari penelitian ini yakni untuk membuktikan adanya kaitan yang signifikan dalam pemberian terapi latihan yang dikombinasikan dengan *sleep retraction* dalam upaya meningkatkan protein *S-klotho* untuk menekan laju proses penuaan. Terapi latihan yang dilakukan yaitu pemberian metode HIIT dan Pendekatan Biopsikosial.

Hasil studi pendahuluan yang dilakukan peneliti di puskesmas Sanden, Kabupaten Bantul, DIY, Terdapat lebih dari 25 anggota dengan usia >45 tahun memiliki faktor resiko yang cukup tinggi didapatkan

fungsi kognitif kurang baik. Oleh sebab itu peneliti tertarik untuk meneliti fungsi kognitif lansia di puskesmas Sanden dengan memberikan pendekatan fisik berupa HIIT dengan kombinasi sedikit pemberian pendekatan psikologis berupa *sleep retriCTION* untuk meningkatkan plasma *soluble alpha klotho* dan fungsi kognitif pada lansia.

METODE PENELITIAN

Pelitian ini menggunakan metode *eksperimantal* dengan desain penelitian *pre test and post test one group*. Teknik pengambilan sampel menggunakan *purposive sampling* didapatkan jumlah sampel sebanyak 19 orang. Responden diberikan latihan selama 3 minggu dengan 3 kali pertemuan dalam satu minggu.

Pada penelitian ini menggunakan satu kelompok intervensi yaitu *High Intensity Interval Tarining*, sebelum diberikan intervensi seluruh partisipan melakukan pengambilan darah serta mengisi kuesioner

6-CIT untuk mengetahui tingkat plasma S-*Klotho* dan tingkat kognitif pada responden, apabila sudah di ukur maka responden diberikan pelatihan/intrvensi selama 3 minggu pada hari Selasa,Kamis,Sabtu. Pengambilan darah dan pengisian kuesioner kembali dilakukan sebagai hasil evaluasi.

Hasil dari pengukuran kemudian dapat dibandingkan dengan hasil sebelum melakukan intervensi dan setelah melakukan intervensi, apakah ada pengaruh HIIT terhadap peningkatan plasma *Soluble Alpha Klotho* dan Fungsi Kognitif pada lansia.

Alat pengumpulan data pada penelitian ini menggunakan *Enzyme linked Immunosorbent Assay (ELISA)* dan kuesioner *Six Item Cognitive Impairment Test (6CIT)* untuk mengidentifikasi Efektivitas *High Intensity Interval Tarining* terhadap peningkatan Level *Plasma Soluble Alpha Klotho* dan Fungsi Kognitif pada lansia di puskesmas sanden. Analisis data yang digunakan pada penelitian ini adalah

statistic *non parametric* dengan menggunakan uji statistik *Wilcoxon Signed Ranks*.

HASIL

Penelitian ini dilakukan di puskesmas sanden pada anggota kelompok paguyuban simabah bugar dengan usia >45 tahun.

Tabel 1 Distribusi responden Berdasarkan Usia dan jenis kelamin pada Lansia

Keterangan	Frekuensi	%
Usia		
45-50 Tahun	2	10,5%
51-55 Tahun	10	52,7%
56-60 Tahun	7	36,8%
Jumlah	19	100%
Jenis kelamin		
Perempuan	19	100%
Jumlah	19	100%

Berdasarkan tabel 1 dapat dilihat bahwa terdapat Usia 45-60 tahun dengan kelompok usia yang paling mendominasi adalah di rentang usia 51-55 tahun sebanyak 10 responden dengan presentase 52,7%. Jenis kelamin responden pada penelitian ini

seluruhnya berjenis kelamin yaitu perempuan sebanyak 19 orang dengan persentase 100%.

Tabel 2 Distribusi Responden Berdasarkan Deskriptif Data 6CIT Lansia

Hasil	Jumlah	Nilai 6CIT Min	Nilai 6CIT Max	Mean	Std. Deviation
<i>Pre</i>	18	0	8	3.44	2.617
<i>Post</i>	18	0	7	1.39	1.944

Berdasarkan tabel 2 menunjukkan rerata 6 CIT pada lansia sebelum perlakuan 3.44 dan standar deviasi 2.1617. Sedangkan rerata setelah perlakuan adalah 1.39 dan standar deviasi 1.944 Kemudian rerata selisih sebelum dan setelah perlakuan adalah 2.05 dan standar deviasi 673.

Tabel 3 Distribusi Responden Berdasarkan Deskriptif Data S-Klotho Lansia

Hasil	Jumlah	Mean	Std. Deviation
<i>Pre</i>	18	453.86	146.473
<i>Post</i>	18	596.48	154.178

Berdasarkan tabel 3 didapatkan hasil bahwa nilai minimum hasil Level Plasma *soluble alpha klotho* sebelum perlakuan sebesar 255.257 dan nilai maximum sebesar 717.758 dengan nilai rata-rata 453.868 dan standar deviasi sebesar 146.473 sementara untuk hasil level plasma *soluble alpha klotho* setelah perlakuan didapatkan hasil minimal yakni 296.300 dan hasil maksimal 913.746 dengan rata-rata hasil 596.480 dan standar deviasi 154.178.

Tabel 4 Nilai Normalitas pada hasil level plasma *soluble alpha klotho* dan Nilai fungsi kognitif responden

Variabel	Shapiro Wilk test	
	Nilai <i>p= value</i>	
	Pre	Post
Plasma	0,039	0,820
S-klotho		
fungsi kognitif	0,145	0,000

Berdasarkan tabel 4 menunjukkan hasil uji normalitas terhadap responden pada

level plasma *S-Klotho* sebelum perlakuan diperoleh nilai $p=0,039$ dan setelah perlakuan diperoleh nilai $p=0.820$. Sedangkan uji normalitas responden terhadap nilai fungsi kognitif diperoleh nilai $p= 0,145$ dan setelah perlakuan diperoleh nilai $p=0,000$. Oleh karena itu nilai p sebelum dan sesudah perlakuan pada kedua variabel tersebut lebih kecil dari 0,05 ($p<0.05$) maka data terdistribusi tidak normal. Sehingga teridentifikasi pada statistik *non parametrik* dari uji statistik yang akan digunakan pada hipotesa I dan II yakni uji *Wilcoxon Signed Ranks*.

Tabel 5 Hasil Uji *wilcoxon Signed Ranks* pada fungsi kognitif Responden

Test Statistics	
Nilai	Post test- Pre test
Z	-2.720
Asymp.Sig (2-tailed)	.007

Dari tabel 5 didapatkan perhitungan uji *Wilcoxon Signed Ranks* dengan menggunakan SPSS maka membandingkan antara lain Sig dan nilai alpa yang dihasilkan dari perhitungan maka didapatkan nilai Asymp. Sig. (2-tailed) yaitu 0,007 <0,05 yang berarti Ho ditolak dan Ha diterima sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh pemberian *High Intensity Interval Training* terhadap peningkatan fungsi kognitif pada Lansia di Puskesmas sanden.

Tabel 6 Hasil Uji *wilcoxon Signed Ranks* pada level plasma *soluble alpha klotho* Responden

Test Statistics	
Nilai	Post test- Pre test
Z	-2.548 .011
Asymp.Sig. (2-tailed)	

Dari tabel 6 didapatkan perhitungan uji *wilcoxon Signed Ranks* dengan menggunakan SPSS maka membandingkan antara lain Sig dan nilai alpa yang dihasilkan

dari perhitungan maka didapatkan nilai Asymp. Sig. (2-tailed) yaitu 0.011 <0,05 yang berarti Ho ditolak dan Ha diterima sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh pemberian *High Intensity Interval Training* terhadap peningkatan level Plasma *Soluble Alpha Klotho* pada Lansia di Puskesmas sanden.

PEMBAHASAN

a) Usia

Pada penelitian ini jumlah sampel sebanyak 18 orang dengan usia responden rata-rata 45-60 tahun. Menurut sebuah penelitian faktor usia mempengaruhi fungsi kognitif seseorang. Dalam hal ini, semakin bertambahnya usia seseorang, semakin banyak terjadi perubahan pada sistem tubuh dan organnya, yang dapat menyebabkan penurunan fungsi kognitif.

Penurunan fungsi kognitif dapat menyebabkan menurunnya kemampuan intelektual, kemampuan transmisi saraf otak

menjadi lambat, dan hilangnya memori dan informasi yang ada. (Wahyuni, 2016).

Menurut sebuah penelitian yang diterbitkan di *European Journal of Medical Research*, kadar *S-Klotho* dalam plasma berhubungan dengan risiko hiperurisemia pada orang dewasa dan lansia. Studi ini menemukan bahwa kadar *S-Klotho* dalam plasma berbanding terbalik dengan hiperurisemia pada orang dewasa dan lansia, dengan efek jenuh. Ketika kadar *S-Klotho* dalam plasma lebih tinggi, risiko hiperurisemia pada pria lebih rendah daripada pada wanita. *S-Klotho* adalah protein anti-penuaan yang utamanya disekresikan oleh ginjal. Hiperurisemia adalah kondisi di mana kadar asam urat dalam darah melebihi batas normal, dan umum terjadi pada orang dewasa dan lansia (Xie *et al.*, 2022). Sementara itu, studi lain yang diterbitkan di *Frontiers in Physiology* menunjukkan bahwa *Klotho* memiliki

potensi ergogenik dan dapat mempengaruhi sinyal Wnt (Arroyo *et al.*, 2022).

b) Jenis kelamin

Penelitian ini mengambil jenis kelamin responden yakni perempuan karena berhubungan dengan kriteria inskulis dan eksklusi yang telah ditetapkan dan juga mayoritas anggota paguyuban simbah bugar Puskesmas Sanden berjenis kelamin perempuan. Dapat dilihat juga dari segi aktifitas fisik, pekerjaan perempuan lebih kompleks seperti melakukan pekerjaan rumah tangga dan berbagai pekerjaan lain yang menyebabkan tingginya tingkat *stress* pada perempuan yang menjadi pengaruh penurunan *S-Klotho* dan fungsi kognitif.

Pada wanita *post menopause*, kadar testosteron yang diproduksi oleh sel teka ovarium berkurang 15-20% (Labrie *et al.*, 2009). Hal ini akan berdampak pada produksi *klotho* karena testosteron meningkatkan regulasi ekspresi gen *α-Klotho* di ginjal

(Labrie *et al.*, 2009). Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa pada wanita postmenopause kadar *Klotho* berkurang yang merupakan dampak dari berkurangnya produksi hormon testosteron sebagai efek dari menopause.

S-Klotho adalah protein yang diproduksi oleh ginjal dan berfungsi sebagai penstabil kalsium dan fosfor dalam tubuh. Menurut sebuah studi, plasma *S-Klotho* yang lebih tinggi dikaitkan dengan risiko hipertensi, gagal jantung, penyakit arteri koroner, stroke, dan prevalensi diabetes yang lebih rendah. Studi ini juga menemukan bahwa orang dengan plasma *S-Klotho* yang lebih tinggi cenderung lebih muda dan lebih sering perempuan (Xie *et al.*, 2022).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil pembahasan pada skripsi yang berjudul “Efektivitas *High Intensity Interval Training* terhadap peningkatan plasma *soluble alpha klotho* dan

kognitif lansia di Puskesmas Sanden “ dapat disimpulkan sebagai berikut :

1. *Exercise High Intensity Interval Training* meningkatkan *level plasma soluble alpha klotho* pada lansia.
2. *Exercise High Intensity Interval Training* meningkatkan fungsi kognitif pada lansia.

SARAN

Berdasarkan hasil simpulan pada penelitian dengan judul “Efektivitas *High Intensity Interval Training* terhadap peningkatan level plasma *Soluble Alpha Klotho* dalam upaya meningkatkan fungsi kognitif lansia di puskesmas sanden disarankan :

Kepada responden untuk dapat melakukan latihan secara rutin dan juga secara mandiri bisa melakukan intervensi yang diberikan peneliti serta dapat menjaga pola hidup yang sehat seperti menjaga pola makan dan juga

memperbanyak aktivitas agar dapat meningkatkan *Plasma Soluble Alpha Klotho* dan fungsi kognitif sehingga bermanfaat untuk kesehatan Responden.

DAFTAR PUSTAKA

Arroyo, E., Troutman, A. D., Moorthi, R. N., Avin, K. G., Coggan, A. R., & Lim, K. (2022). Klotho: An Emerging Factor With Ergogenic Potential. *Frontiers in Rehabilitation Sciences*, 2(January).
<https://doi.org/10.3389/fresc.2021.807123>

Buchanan, S., Combet, E., Stenvinkel, P., & Shiels, P. G. (2020). Klotho, Aging, and the Failing Kidney. *Frontiers in Endocrinology*, 11(August), 1–15.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00560>

Corbo, I., Forte, G., Favieri, F., & Casagrande, M. (2023). Poor Sleep Quality in Aging: The Association with Mental Health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(3).
<https://doi.org/10.3390/ijerph20031661>

Labrie, F., Cusan, L., Gomez, J. L., Martel, C., Bérubé, R., Bélanger, P., Bélanger, A., Vandepuut, L., Mellström, D., & Ohlsson, C. (2009). Comparable amounts of sex steroids are made outside the gonads in men and women: strong lesson for hormone therapy of

prostate and breast cancer. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 113(1–2), 52–56.
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2008.11.004>

United Union. (2019). World Population Ageing 2019. In *World Population Ageing 2019*.
http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-007-5204-7_6

Wahyuni, A. (2016). Khairun Nisa | Pengaruh Aktivitas dan Latihan Fisik terhadap Fungsi Kognitif pada Penderita Demensia MAJORITY I Volume 5 I Nomor 4 I Oktober 2016 I 12. *Jurnal Majority*, 5(4), 13–16.
<https://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/873>

World Confederation for physical Therapy. (2011). *WCPT guideline for Physical therapists as exercise and physical activity experts across the life span Policy statement*. www.world.physio

Xie, H., Li, N., Zhou, G., Liu, Q., Wang, H., Han, J., Shen, L., Yu, P., Chen, J., & Chen, X. (2022). Plasma S-Klotho level affects the risk of hyperuricemia in the middle-aged and elderly people. *European Journal of Medical Research*, 27(1), 1–11.
<https://doi.org/10.1186/s40001-022-00875-w>