

GEJALA AWAL YANG LEBIH BERAT DAN USIA LEBIH TUA ADALAH PREDIKTOR LUARAN BURUK BELL'S PALSY PADA PASIEN YANG MENJALANI TERAPI FISIK DAN REHABILITASI

I Nengah Wiadi¹, Ni Luh Putu Larasati Prabawaning Tyas², Cok Gde Prema Kurnia Baswara¹, Cok Gde Dalem Kurniawan¹, Ni Made Yuli Artini¹

¹RSUD Bangli

²Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

e-mail: wiadinaya@gmail.com

ABSTRAK

Bell's palsy merupakan penyakit yang ditandai dengan paresis *cranial nerve (CN) VII* perifer yang bersifat idiopatik. Terapi fisik merupakan salah satu modalitas terapi non farmakologi yang terbukti efektif. Degenerasi akibat penuaan dan keparahan gejala awal merupakan prediktor luaran buruk penyakit ini. Penelitian ini merupakan penelitian analisis observasional untuk mengetahui usia dan tingkat keparahan gejala awal terhadap luaran penyakit. Luaran penyakit diukur berdasarkan tingkat remisi yang didefinisikan sebagai *House Brackmann (HB) grade I*. Analisis dilakukan dengan metode analisis survival (Kaplan-Meier) dengan SPSS IBM 22. Sebanyak 42 subyek dianalisis pada penelitian ini. Rerata usia adalah $41,5 \pm 17,6$ tahun dan sebanyak 54,8% adalah pria. Rerata mulai kunjungan terapi fisik dan rehabilitasi sejak onset penyakit adalah $13 \pm 15,6$ hari dan rerata frekuensi terapi adalah $13,7 \pm 10,8$ kali. Gejala penyerta yang paling sering muncul adalah mata kering (23,8%) dan gangguan pengecap (38,1%) dan sebanyak 69% mengalami remisi komplit (*HB grade I*). Analisis survival menunjukkan Bell's Palsy HB grade IV-VI memiliki luaran yang lebih buruk ($p=0,003$). Demikian juga usia >42 tahun merupakan faktor prediktor luaran buruk Bell's Palsy ($p=0,028$). Dengan demikian disimpulkan bahwa gejala awal yang lebih berat dan usia yang lebih tua merupakan prediktor buruk luaran Bell's Palsy.

Kata kunci : Bell's palsy, Tingkat keparahan, Usia

ABSTRACT

Bell's palsy is a disease characterized by peripheral Cranial Nerve (CN) VII paresis that is idiopathic. Physical therapy is a non-pharmacological therapy modality that has been proven effective. Degeneration due to aging and the severity of early symptoms are predictors of poor disease outcome. This study is an observational analytical study to determine the age and severity of initial symptoms on the outcome of the disease. The disease outcome was measured based on the remission rate which was defined as House Brackmann (HB) grade I. Analysis was performed using the analysis survival method (Kaplan-Meier) with SPSS IBM 22. A total of 42 subjects were analyzed in this study. The mean age was 41.5 ± 17.6 years and 54.8% were men. The average start of physical therapy and rehabilitation visits since the onset of the disease was 13 ± 15.6 days and the mean frequency of therapy was 13.7 ± 10.8 times. The most common accompanying symptoms were dry eyes (23.8%) and taste disturbances (38.1%) and 69% experienced complete remission (HB grade I). Survival analysis showed that Bell's Palsy HB grade IV-VI had a worse outcome ($p=0.003$). Likewise, age >42 years is a predictor factor for poor Bell's Palsy outcomes ($p=0.028$). Thus it was concluded that more severe initial symptoms and older age were poor predictors of Bell's palsy outcomes.

Keywords: Bell's palsy, Severity, Age

PENDAHULUAN

Bell's Palsy adalah penyakit idiopatik yang ditandai dengan paralisis saraf kranial (*cranial nerve (CN)*) VII perifer yang terjadi secara unilateral dan onset cepat. Penyakit ini ditegakan secara eksklusif berdasarkan temuan klinis. Meskipun beberapa data menunjukkan hubungan antara infeksi virus *herpes simplex*, *varicella-zoster*, dan *Epstein-Barr* dengan penyakit ini, namun etiologi dan mekanisme Bell's Palsy masih belum jelas. Penyebab yang belum jelas ini menjadi tantangan dalam penatalaksanaan penyakit ini.¹⁻⁴

Insiden tahunan penyakit ini adalah 15 sampai 20 per 100.000. Risiko terkena Bell's Palsy seumur hidup adalah 1 dari 60. Namun angka kesembuhan cukup baik bahkan sampai 70% meskipun tanpa pengobatan. Angka kekambuhan mencapai 8% sampai 12%. Usia rerata onset penyakit ini adalah 40 tahun. Beberapa faktor risiko sekaligus sebagai prediktor buruk Bell's Palsy termasuk diantaranya diabetes, kehamilan, preeklampsia, obesitas, dan hipertensi.^{5,6}

Selain faktor diatas tingkat keparahan gejala awal dan usia saat onset penyakit mungkin menentukan prognosis pasien. Penelitian menunjukkan remisi sampai *House Brackmann (HB) grade I* semakin kecil seiring dengan peningkatan keparahan gejala saat onset penyakit.⁷ Usia yang lebih tua juga memperburuk luaran Bell's Palsy.⁸ Faktor penyakit (tingkat keparahan) dan usia ini penting untuk merencanakan keputusan klinis dan komunikasi-informasi-edukasi dengan pasien.

Secara farmakologi, kortikosteroid merupakan regimen terapi utama penyakit ini. Terapi non-farmakologi dengan terapi *facial exercise* juga terbukti memperbaiki luaran klinis.⁹ Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini meneliti pengaruh tingkat keparahan penyakit dan usia terhadap luaran Bell's Palsy pada pasien yang diberikan terapi fisik dan rehabilitasi.

METODE

Penelitian adalah penelitian analitik observasional yang dilakukan di RSUD Bangli selama tahun 2022. Kriteria inklusi penelitian adalah semua pasien yang terdiagnosis Bell's Palsy yang menjalani terapi fisik dan rehabilitasi di RSUD Bangli. Terapi yang diberikan adalah *Infra Red*, *Electrical Stimulation (ES)* dan *facial exercise*. Sedangkan kriteria eksklusi berupa: defisit neurologi lain (selain defisit CN VII perifer), Bell's Palsy residif dan riwayat kejang. Pengambilan sampel penelitian dilakukan secara *total sampling* yaitu semua pasien yang menjalani terapi fisik dan rehabilitasi selama tahun 2022.

Diagnosis Bell's Palsy ditegakan oleh Spesialis Saraf dan dan Spesialis Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi. Kategori *grade* awal Bell's Palsy adalah tingkat keparahan gejala awal berdasarkan klasifikasi *House Brackmann (HB)* (I-VI). *Grade* awal tersebut kemudian dibagi menjadi dua yaitu (1) *grade* IV-VI dan (2) *grade* II-III. Usia merupakan

selisih antara tanggal lahir dan tanggal saat dilakukan penelitian yang dibulatkan dalam tahun. Usia kemudian dikelompokkan menjadi dua yaitu (1) \leq median dan (2) $>$ median. Luaran yang diukur adalah tingkat remisi pasien yaitu remisi komplit (*HB grade I*) atau remisi inkomplit/non-remisi ($>$ *HB grade I*). Sedangkan jumlah kunjungan adalah frekuensi pasien menjalani terapi fisik dan rehabilitasi di RSUD Bangli. Data variabel-variabel tersebut diambil dari data sekunder (rekam medis) pasien.

Analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS IBM 22. Data numerik yang terdistribusi normal dinyatakan dalam rerata \pm Simpangan Baku (SB). Sedangkan data nomina dinyatakan dalam frekuensi dan persentase. *Analysis survival* menggunakan metode Kaplan-Meier untuk menilai luaran pasien menurut jumlah kunjungan (frekuensi terapi). Hasil analisis dianggap signifikan bila nilai $p < 0,05$.

Penelitian ini memperoleh izin kelaikan etik (*Ethical Clearance*) dari Komite Etik Penelitian Klinis Rumah Sakit Umum Daerah Bangli (RSUD Bangli) nomor 445/1571/RSUD/VI/2023.

HASIL

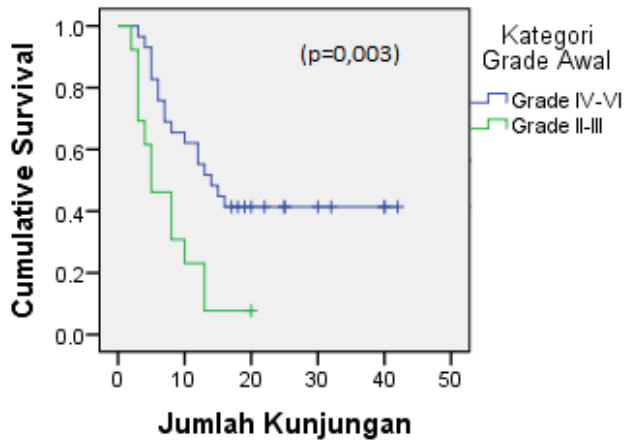
Sebanyak 42 subyek didapatkan pada penelitian ini. Rerata usia adalah $41,5 \pm 17,6$ tahun. Menurut jenis kelaminnya, sebagian besar merupakan pria (54,8%). Keterlibatan wajah sisi kanan dan kiri memiliki proporsi yang sama. Rerata rentang waktu onset penyakit sampai menjalani terapi fisik dan rehabilitasi adalah $13 \pm 15,6$ hari. Gejala tambahan yang muncul diantaranya mata kering (23,8%), gangguan pengecap (38,1%) dan nyeri telinga (9,5%). Frekuensi terapi adalah $13,7 \pm 10,8$ kali. Sebanyak 69% mengalami remisi komplit. Karakteristik sampel seperti pada tabel 1 di bawah.

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian.

Karakteristik	Nilai
Usia (Rerata \pm SB) (tahun)	$41,5 \pm 17,6$
Jenis Kelamin (n (%))	
Pria	23 (54,8%)
Wanita	19 (45,2%)
Bagian (n (%))	
Kanan	21 (50%)
Kiri	21 (50%)
Onset (Rerata \pm SB) (hari)	$13 \pm 15,6$
Gejala (n (%))	
Mata kering	10 (23,8%)
Gangguan pengecap	16 (38,1%)
Nyeri telinga	4 (9,5%)
Frekuensi terapi (Rerata \pm SB) (kali)	$13,7 \pm 10,8$
Luaran (n (%))	
Remisi Komplit (<i>HB grade I</i>)	29 (69%)
Remisi Inkomplit/non-remisi ($>$ <i>HB grade I</i>)	13 (31%)

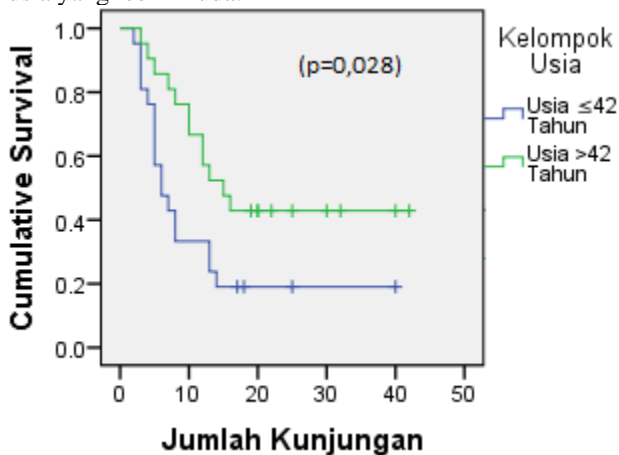
Ket.: SB = Simpangan Baku

Menurut *grade* awal penyakit pada awal menjalani terapi fisik dan rehabilitasi, sebanyak 29 (69%) merupakan kategori *grade* IV-VI sedangkan sisanya *grade* II-III. Pada kelompok dengan gejala yang lebih ringan sebanyak 92,3% mengalami remisi komplit sedangkan kelompok dengan gejala yang lebih berat sebanyak 58,6% mengalami remisi komplit. Gambar 1 di bawah menunjukkan *survival analysis* remisi komplit yang terjadi pada subyek menurut tingkat keparahan gejala awal. Menurut gambar tersebut, subyek dengan gejala awal lebih berat (*grade* IV-VI) memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan dengan gejala awal yang lebih ringan ($p=0,003$).



Gambar 1. Kurve Kaplan-Meier remisi komplit menurut kategori *grade* awal.

Menurut kelompok usia, proporsi usia ≤ 42 tahun dan >42 tahun sama banyak. Sedangkan yang mengalami remisi komplit untuk kedua kelompok tersebut adalah 81,0% dan 57,1%, secara berurutan. *Survival analysis* menunjukkan kelompok usia yang lebih tua (>42 tahun) memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan usia yang lebih muda.



Gambar 2. Kurve Kaplan-Meier remisi komplit menurut kelompok usia.

PEMBAHASAN

Bell's Palsy merupakan penyakit yang sering terjadi pada usia dewasa. Hasil penelitian ini mendapatkan rerata usia subyek adalah 41,5 tahun. Hampir sama dengan hasil penelitian sebelumnya yang mendapatkan rerata onset terjadi pada usia 40 tahun⁵ dan penelitian lain mendapatkan insidens dominan pada usia 30-45 tahun.¹⁰ Menurut jenis kelamin penelitian ini didapatkan sedikit lebih banyak pada pria. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan hasil yang bervariasi untuk proporsi menurut gender.¹¹⁻¹² Bagian wajah yang terkena berdasarkan beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan dominan bagian kanan,^{11,13} sedangkan pada penelitian ini didapatkan proporsi yang sebanding.

Durasi sejak onset penyakit sampai mulai menjalani terapi fisik sangat bervariasi menurut beberapa penelitian yaitu antara 2 hari sampai 1 bulan.^{11,14-16} Pada penelitian ini didapatkan rerata onset 13 hari. Perbedaan tersebut mungkin disebabkan oleh perbedaan sumber daya tempat penelitian, persepsi masyarakat terhadap penyakit dan tujuan penelitian. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan terapi fisik dan rehabilitasi pada tahap lebih awal memberikan hasil yang lebih baik.^{9,16}

Gejala penyerta yang paling sering dilaporkan oleh penderita Bell's Palsy adalah kelumpuhan wajah dan wajah yang asimetris. Beberapa gejala lainnya yang mungkin didapatkan adalah otalgia, gangguan pengecap, mata kering, tinnitus dan gangguan pendengaran. Pada penelitian ini gejala penyerta yang didapatkan mata kering (23,8%), gangguan pengecap (38,1%) dan otalgia (9,5%). Angka kesembuhan penyakit ini cukup lebih tinggi yaitu 70-85%. Angka kesembuhan lebih tinggi pada pasien yang diberikan kortikosteroid dan rehabilitasi fisik lebih awal.¹⁶⁻¹⁸ Pada penelitian ini didapatkan hasil yang lebih buruk yaitu hanya 69% mengalami remisi komplit. Perbedaan hasil penelitian ini mungkin karena dilakukan secara *hospital base* sehingga terdapat kecenderungan penelitian dilakukan pada *grade* yang lebih berat, dan pada penelitian ini didapatkan sebanyak 69% merupakan *grade* IV-VI yang angka remisi lebih rendah. Selain itu, mulai dilakukan rehabilitasi fisik lebih lambat dibandingkan dengan penelitian sebelumnya.

Tingkat keparahan gejala pada awal merupakan prediktor luaran Bell's Palsy.¹⁹ Hasil penelitian ini menunjukkan subyek dengan Bell's Palsy *grade* IV-VI memiliki remisi (HB *grade* I) lebih rendah dan analisis *survival* menunjukkan hasil yang signifikan ($p=0,003$). Penelitian Yoo et al, menunjukkan angka remisi pada HB *grade* III-IV adalah 82,9% sedangkan HB *grade* V-VI adalah 68,2% ($p < 0,001$). Demikian juga hasil penelitian lainnya menunjukkan hasil yang sama²⁰⁻²¹ dan sebagai tambahan pada HB *grade* V-VI lebih besar kemungkinan mengalami sinkinesis.⁷ Hal ini mungkin disebabkan karena degenerasi CN VII yang lebih berat terjadi pada *grade* yang lebih tinggi. Penelitian Kafle dan Thakur menunjukkan

tingkat degenarasi CN VII yang diukur dengan *nerve conduction* merupakan prediktor buruk luaran penyakit ini.²³

Onset penyakit pada usia yang lebih tua merupakan prediktor buruk pada penyakit ini. Hasil analisis penelitian ini menunjukkan usia yang lebih tua (>42 tahun) memiliki luaran yang lebih buruk dibandingkan usia yang lebih muda ($p=0,028$). Hasil ini didukung oleh penelitian sebelumnya yang mendapatkan usia yang lebih tua merupakan prediktor buruk luaran Bell's Palsy ($p<0,001$).²³ Demikian juga analisis regresi logistik oleh Yoo et al, menunjukkan kelompok usia 19-60 tahun memiliki luaran yang lebih baik.²¹ Studi Elektroneurografi juga menunjukkan *Electroneurographic quotients* menurun seiring dengan peningkatan usia yang artinya *grade* yang lebih tinggi cenderung terjadi pada usia yang lebih tua. Namun hasil yang berbeda didapatkan oleh Lee et al yang menemukan tidak terdapat perbedaan tingkat kesembuhan menurut kelompok usia.²⁵ Luaran yang cenderung lebih buruk pada usia yang lebih tua ini mungkin disebabkan oleh proses degenerasi saraf,²³ penurunan kemampuan regenerasi saraf,²⁶ dan usia yang lebih tua cenderung mendapatkan terapi kortikosteroid lebih lambat dibandingkan usia yang lebih muda.²⁴ Penurunan kemampuan regenerasi ini berhubungan dengan hiperaktivitas sel glial dan sitokin sel saraf pada usia lanjut.²⁷ Selain itu studi pada hewan juga menunjukkan kadar kalsium intraseluler meningkat seiring dengan penuaan yang menyebabkan penurunan efisiensi *neural network*.²⁸

Terapi fisik dan rehabilitasi merupakan tatalaksana non farmakologi pada Bell's Palsy. Tujuan terapi ini adalah untuk membantu mengembalikan fungsi dan mengurangi sekuele yang ditimbulkan oleh kerusakan saraf tersebut.^{29,30} Beberapa terapi fisik yang mungkin diaplikasikan meliputi *Infra Red*, *Electrical Stimulation (ES)* dan *facial exercise*.³⁰ Penelitian review sistematis⁹ dan analisis *Cochrane*²⁹ menunjukkan terapi fisik dapat mempercepat penyembuhan dan memperbaiki luaran pada fase kronis.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan diantaranya ukuran sampel kecil, *unicenter*, dilakukan pada populasi pelayanan kesehatan sekunder, dan tidak melakukan *adjustment* berdasarkan waktu dan dosis pemberian kortikosteroid. Oleh karena itu penelitian selanjutnya diharapkan dapat melakukan penelitian yang lebih besar, multisenter dan melakukan *adjustment* terhadap faktor yang berpotensi sebagai perancu.

SIMPULAN

Tingkat keparahan gejala awal dan usia merupakan faktor luar Bell's Palsy. *Grade* IV-VI memiliki luaran yang lebih buruk dibandingkan dengan *grade* yang lebih ringan. Demikian juga usia >42 tahun memiliki luaran yang lebih buruk dibandingkan dengan usia yang lebih muda.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ferreira-Penêda J, Robles R, Gomes-Pinto I, Valente P, Barros-Lima N, Condé A. Peripheral Facial Palsy in Emergency Department. Iran J Otorhinolaryngol. 2018 May;30(98):145-152.
2. Somasundara D, Sullivan F. Management of Bell's palsy. Aust Prescr. 2017 Jun;40(3):94-97
3. Reich SG. Bell's Palsy. Continuum (Minneapolis). 2017 Apr;23(2, Selected Topics in Outpatient Neurology):447-466.
4. Spencer CR, Irving RM. Causes and management of facial nerve palsy. Br J Hosp Med (Lond). 2016 Dec 02;77(12):686-691.
5. Zhao H, Zhang X, Tang YD, Zhu J, Wang XH, Li ST. Bell's Palsy: Clinical Analysis of 372 Cases and Review of Related Literature. Eur Neurol. 2017;77(3-4):168-172
6. Warner MJ, Hutchison J, Varacallo M. Bell Palsy. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 4, 2022.
7. Escalante DA, Malka RE, Wilson AG, et al. Determining the Prognosis of Bell's Palsy Based on Severity at Presentation and Electroneurography. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;166(1):151-157. doi:10.1177/01945998211004169
8. Danielidis V, Skevas A, Van Cauwenberge P, Vinck B. A comparative study of age and degree of facial nerve recovery in patients with Bell's palsy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1999;256(10):520-522. doi:10.1007/s004050050203
9. Khan AJ, Szczepura A, Palmer S, et al. Physical therapy for facial nerve paralysis (Bell's palsy): An updated and extended systematic review of the evidence for facial exercise therapy. *Clin Rehabil*. 2022;36(11):1424-1449. doi:10.1177/02692155221110727
10. Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol* 2002; Suppl 549: 4-30
11. Dalla Toffola E, Tinelli C, Lozza A, et al. Choosing the best rehabilitation treatment for Bell's palsy. *Eur J Phys Rehabil Med* 2012; 48: 635-642.
12. Fujiwara K, Furuta Y, Yamamoto Net al. et al. Factors affecting the effect of physical rehabilitation therapy for synkinesis as a sequela to facial nerve palsy. *Auris Nasus Larynx* 2018; 45: 732-739.
13. Kim JH, Kim MY, Lee JU et al. et al. The effects of symmetrical self-performed facial muscle exercises on the neuromuscular facilitation of patients with facial palsy. *J Phys Ther Sci* 2011; 23: 543-547.
14. Tuncay F, Borman P, Taser Bet al. et al. Role of electrical stimulation added to conventional therapy in patients with idiopathic facial (Bell) palsy. *Am J Phys Med Rehabil* 2015; 94: 222-228.

15. Di Stadio A, Gambacorta V, Ralli M, et al. Facial taping as biofeedback to improve the outcomes of physical rehab in Bell's palsy: preliminary results of a randomized case-control study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021; 278: 1693–1698.
16. Nicastrì M, Mancini P, De Seta D, et al. Efficacy of early physical therapy in severe Bell's palsy: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2013; 27: 542–551.
17. Engström M, Berg T, Stjernquist-Desatnik A, et al. Prednisolone and valaciclovir in Bell's palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(11):993-1000. doi:10.1016/S1474-4422(08)70221-7
18. Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, et al. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med*. 2007;357(16):1598-1607. doi:10.1056/NEJMoa072006
19. Eviston TJ, Croxson GR, Kennedy PG, Hadlock T, Krishnan AV. Bell's palsy: aetiology, clinical features and multidisciplinary care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(12):1356-1361. doi:10.1136/jnnp-2014-309563
20. Yoo MC, Park DC, Yeo SG. Association between Initial Severity of Facial Weakness and Outcomes of Bell's Palsy. *J Clin Med*. 2021;10(17):3914. Published 2021 Aug 30. doi:10.3390/jcm10173914
21. Yoo MC, Soh Y, Chon J, et al. Evaluation of Factors Associated With Favorable Outcomes in Adults With Bell Palsy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;146(3):256-263. doi:10.1001/jamaoto.2019.4312
22. Mantsopoulos K, Psillas G, Psychogios G, Brase C, Iro H, Constantinidis J. Predicting the long-term outcome after idiopathic facial nerve paralysis. *Otol Neurotol*. 2011;32(5):848-851. doi:10.1097/MAO.0b013e31821da2c6
23. Kaffle DR, Thakur SK. Evaluation of prognostic factors in patients with Bell's palsy. *Brain Behav*. 2021;11(11):e2385. doi:10.1002/brb3.2385
24. Hsieh RL, Wu CW, Wang LY, Lee WC. Correlates of degree of nerve involvement in early Bell's palsy. *BMC Neurol*. 2009;9:22. Published 2009 Jun 7. doi:10.1186/1471-2377-9-22
25. Lee HY, Byun JY, Park MS, Yeo SG. Effect of aging on the prognosis of Bell's palsy. *Otol Neurotol*. 2013;34(4):766-770. doi:10.1097/MAO.0b013e3182829636.
26. Smith IM, Maynard C, Mountain RE, Barr-Hamilton R, Armstrong M, Murray AM. The prognostic value of facial electroneurography in Bell's palsy. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1994, 19: 201-203. 10.1111/j.1365-2273.1994.tb01215.x.
27. Hurley SD, Coleman PD. Facial nerve axotomy in aged and young adult rats: analysis of the glial response. *Neurobiol Aging*. 2003, 24: 511-518. 10.1016/S0197-4580(02)00097-0.
28. Kostyuk PG: Plasticity in nerve cell function. Monographs of the Physiological Society. 1998, Oxford: Oxford Medical Publications: Clarendon Press, 66-82.
29. Teixeira LJ, Valbuza JS, Prado GF. Physical therapy for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12: CD006283.
30. Ningsih D, Widodo S, Kusumawati A. Rehabilitation Program for Bell's Palsy Patients - Case Report. *Academic Physiotherapy Conference Proceeding*. 2021.