

# FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KEJADIAN HIPOGLIKEMIA PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE II: NARRATIVE REVIEW

## (FACTORS INFLUENCING HYPOGLYCEMIA IN TYPE II DIABETES MELLITUS PATIENTS: NARRATIVE REVIEW)

Muhammad Riduansyah<sup>\*1</sup>, Cynthia Eka Fayuning Tjomiadi<sup>1</sup>, Sri Suryaningsih<sup>1</sup>  
Program Studi Sarjana Keperawatan Fakultas Kesehatan Universitas Sari Mulia<sup>1</sup>

\*E-mail: [riduan21.mr@gmail.com](mailto:riduan21.mr@gmail.com)

### ABSTRAK

Penderita diabetes mellitus tipe 2 memiliki resiko berupa hipoglikemia yang dapat merugikan dirinya bahkan bisa mengancam nyawa. Hal ini disebabkan berbagai faktor yang cenderung berlebihan atau bahkan terjadinya kegagalan suatu mekanisme penggunaan *counter regulatory* akibat proses penyakit diabetes mellitus yang lebih berlangsung lama. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui dan menganalisis faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian hipoglikemia pada pasien diabetes mellitus tipe II: *Narrative Review*. Rancangan penelitian ini menggunakan *narrative review*. Kreteria jurnal disaring berdasarkan judul *narrative*, abstrak dan kata kunci atau *keyword* yang telah ditentukan dan bersumber dari *PubMed* dan *Google Scholar* yang diidentifikasi melalui pendekatan sistem *Population, Interventions, Comparisons, Outcomes Dan Study Design (PICOS)*. Jumlah artikel yang digunakan untuk *narrative review* adalah sebanyak 10 jurnal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa faktor yang mempengaruhi kejadian hipoglikemia pada pasien diabetes mellitus tipe II yaitu usia, jenis kelamin, pengetahuan, pendidikan, kualitas hidup, asupan makanan, penurunan kadar HbA1c, menggunakan insulin, lama menderita diabetes mellitus, kanker, stress, gangguan kognitif dan komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular. Faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian hipoglikemia pada penderita diabetes mellitus tipe 2 berupa factor demografi, kualitas hidup, asupan makanan, penurunan kadar HbA1c, menggunakan insulin, lama menderita diabetes mellitus, kanker, stress, gangguan kognitif dan komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular.

**Kata Kunci:** Diabetes Mellitus, Faktor-Faktor, Hipoglikemia

### ABSTRACT

*Patients with type 2 diabetes mellitus have a risk of hypoglycemia which can harm themselves and can even be life threatening. This is due to various factors that tend to be excessive or even the failure of a counter-regulatory mechanism due to the longer-lasting diabetes mellitus disease process. This Research is to determine and analyze the factors that influence the incidence of hypoglycemia in patients with type II diabetes mellitus: Narrative Review. This research used design narrative review. Journal criteria are filtered based on narrative titles, abstracts and keywords or keywords that have been determined and sourced from PubMed and Google Scholar identified through the Population, Interventions, Comparison, Outcomes and Study Design (PICOS) system approach. The number of articles used for narrative review is 10 journals. The results is showed that the factors that influence the incidence of hypoglycemia in patients with type II diabetes mellitus are age, gender, knowledge, education, quality of life, food intake, lowering of HbA1c levels, insulin use, duration of diabetes mellitus, cancer, stress, cognitive impairment and macrovascular complications. and microvascular. Factors that influence the incidence of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus are demographic factors, quality of life, food intake, decreased HbA1c levels, insulin use, duration of diabetes mellitus, cancer, stress, cognitive impairment and macrovascular and microvascular complications.*

**Keywords:** Diabetes mellitus, Factors, Hypoglycemia

## PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan glukosa darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan atau gangguan/resistensi insulin (International Diabetes Federation (IDF).2015). DM tipe 2 merupakan kasus diabetes terbanyak terjadi pada 90% penderita diabetes diseluruh dunia. DM tipe 2 adalah kondisi dimana sel-sel dalam tubuh merespon sepenuhnya terhadap insulin atau disebut dengan resistensi insulin. Ketika dalam keadaan resistensi insulin, hormon dalam tubuh bekerja tidak efektif dan tidak pada waktunya, sehingga terjadinya peningkatan glukosa dalam darah (International Diabetes Federation, 2019).

Diabetes mellitus terbanyak didunia, berdasarkan data dari *International Diabetes Federation*, 2017 menunjukkan bahwa terdapat lebih dari 10 juta penduduk Indonesia menderita penyakit diabetes tipe 2. Berdasarkan data pada tahun 2017 kasus diabetes mellitus meningkat sebanyak 425.000.000 (8,8%) kasus di dunia (*Internasional Diabetes Federation*, 2018). Angka kejadian ini dilaporkan semakin meningkat dengan berjalannya waktu, terbukti dari laporan riset kesehatan dasar (Risikesdas) yang menunjukkan bahwa prevalensi diabetes mellitus pada penduduk dewasa di Indonesia sebesar 6,9% ditahun 2013 dan diprediksi melonjak pesat ke angka 8,5% di tahun 2018. World Health Organization (WHO), bahkan memprediksikan penyakit diabetes mellitus akan menimpa lebih dari 21 juta penduduk Indonesia ditahun 2030. Kondisi tersebut menempatkan Indonesia sebagai Negara ke ketujuh dengan jumlah penderita diabetes mellitus terbanyak di dunia (Kemenkes RI, 2019).

Berdasarkan Dinas Kesehatan Provinsi Kalimantan Selatan tahun 2017 diabetes mellitus tercatat 10.875 penderita diabetes mellitus di wilayah provinsi Kalimantan selatan dan mengalami kenaikan diperkirakan sekitar 23.915 (1,30%) jiwa dari total penduduk berumur >15 tahun

(Risikesdes, 2018), akan ada peningkatan prevalensi diabetes mellitus diperkirakan sekitar 38.113 (1,4%) jiwa dari total penduduk berumur >14. Sedangkan prevalensi diabetes tercatat sekitar 4.011 (2,12%) jiwa penduduk di Banjarmasin.

Kondisi terkait penyakit diabetes mellitus mengakibatkan komplikasi akut yang dapat terjadi secara berulang dan resiko kesehatan, salah satu dampak negatif yang sering terjadi pada pasien diabetes mellitus tipe 2 adalah hipoglikemia (Sutawardana et al, 2016).

Hipoglikemia adalah suatu keadaan menurunnya konsentrasi glukosa serum dengan atau tanpa adanya system autonom dan neuroglikopenia, hipoglikemia ditandai dengan menurunnya kadar glukosa dalam darah (Yale, dkk 2018).

Penderita diabetes mellitus tipe 2 memerlukan terapi insulin dalam jangka panjang, penggunaan terapi insulin dapat menyebabkan resiko berupa hipoglikemia yang disebabkan ketidakadekuatan pemberian insulin yang cenderung berlebihan atau bahkan terjadinya kegagalan suatu mekanisme counter regulatory akibat proses penyakit diabetes mellitus yang lebih berlangsung lama. Hipoglikemia terhadap pasien diabetes mellitus merupakan komplikasi akut dari diabetes mellitus yang dapat terjadi secara berulang dan dapat memperberat penyakit diabetes mellitus bahkan sampai menyebabkan kematian (Sutawardana et al, 2016).

Prevalensi penderita yang mengalami hipoglikemia di Indonesia saat ini belum diketahui secara pasti, berdasarkan hasil studi Health Maintenance Organization (HMO) menyatakan bahwa kejadian hipoglikemia sejalan dengan peningkatan prevalensi diabetes. Angka kejadian untuk pasien diabetes mellitus tipe 2 terapi insulin berkisah dari 3 sampai 70 pasien per 100 pasien pertahun. Angka kejadian hipoglikemia pada pasien diabetes mellitus tipe 2 mencapai 10% selama pemberian terapi insulin (Bilous, 2017).

Penyebab terjadinya hipoglikemia adalah multi faktorial penyebab utama iatrogenic (pemberian obat-obatan pada pasien diabetes mellitus), kurangnya asupan makanan diketahui merupakan salah satu faktor terjadinya resiko hipoglikemia. Resiko hipoglikemia yang berat berkaitan dengan penggunaan insulin atau sulfonilurea dan glinid perubahan dosis obat dan perubahan gaya aktivitas hidup yang selalu dratis. Walaupun kontribusi hipoglikemia sebagai penyebab kematian pada diabetes mellitus tipe 2 masih belum jelas, tidak jarang dugaan hipoglikemia menjadi penyebab kematian (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

## METODE PENELITIAN

Rancangan penelitian ini menggunakan metode *narrative review*. Strategi pencarian *narrative review* dalam penelitian ini menggunakan elektronik based yang terindeks seperti *Google Scholar* dan *PubMed* dengan menggunakan kata kunci "Faktor-faktor" "Hipoglikemia" "Diabetes Mellitus Tipe II". Kriteria jurnal yang digunakan adalah artikel *full text*, artikel yang diambil sesuai dengan topik, literatur terbaru 2016-2020 dan berbahasa inggris dan indonesia.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil analisis yang didapatkan dari faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian hipoglikemia pada pasien diabetes mellitus tipe II yaitu usia, jenis kelamin, pengetahuan, pendidikan, kualitas hidup, asupan makanan, penurunan kadar HbA1c, menggunakan insulin, lama menderita diabetes mellitus, kanker, stress, gangguan kognitif dan komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular.

Diabetes mellitus adalah penyakit yang disebabkan oleh tingginya kadar gula dalam darah dan merupakan penyakit kronis, juga disertai dengan adanya kelainan metabolik. Normalnya, Gula darah dikontrol oleh insulin, suatu hormon yang di hasilkan oleh pankreas, yang memungkinkan sel untuk

menyerap gula dalam darah (Handayana, 2016).

Berdasarkan jurnal penelitian didapatkan usia mempengaruhi kejadian hipoglikemia terhadap pasien diabetes mellitus tipe 2. Penelitian-penelitian tersebut diantaranya adalah penelitian V. Borzgravei (2016), Tingting Zhang (2017), (Shufyani, Wahyuni, 2017), Keiichi Torimoto (2018), Richard Silbert, MD.,(2019), menyatakan bahwa usia merupakan faktor hipoglikemia. Hasil penelitian pada jurnal (Shufyani, Wahyuni, & Armal, 2017) menunjukkan bahwa kelompok usia pasien dengan hipoglikemia Lansia (60-74 tahun) 30 pasien (81,0%), dewasa 7 pasien (18,9%) (45 tahun - 59 tahun). Ada kelompok usia yang lebih muda yang menunjukkan reaksi orang dengan gejala hipoglikemia lebih cepat, yang berarti kelompok usia muda lebih cepat mengenali dan merespons gejala hipoglikemia pada kelompok usia yang lebih tua. Lansia sering mengeluh kesehatan karena gangguan fungsi tubuh. Sehingga di usia muda, kemampuannya dalam mengenal gejala hipoglikemia lebih mudah.

Berdasarkan hasil penelitian Tingting Zhang (2017), Keiichi Torimoto (2018), Eka Yudha Chrisanto (2020), Ceria Nurhayati (2020), (Shufyani, Wahyuni, & Armal, 2017) menyimpulkan bahwa jenis kelamin perempuan mayoritas mengalami hipoglikemia, karena kadar estrogen dan progesteron pada wanita menopause akan menurun. Hormon ini dibentuk dari steroid yang diekstraksi dari jaringan adiposa. Penurunan kadar hormon Estrogen dan progesteron akan meningkatkan deposisi lemak dan mengubah profil lipid darah untuk mengurangi kepekaan terhadap aksi insulin pada otot dan hati.

Dalam penelitian membagi tingkat pendidikan berdasarkan tingkat pendidikan rendah (SD sampai SMP) dan tingkat pendidikan tinggi (SMA sampai Perguruan Tinggi) (Shufyani, Wahyuni, & Armal, 2017). Tingkat pendidikan berhubungan dengan kemampuan individu menerima informasi-informasi kesehatan khususnya tentang diabetes mellitus termasuk perawatan

kesehatan. Individu yang tingkat pendidikannya tinggi biasanya akan memiliki banyak pengetahuan tentang kesehatan. Dengan adanya pengetahuan orang tersebut akan memiliki rasa kesadaran dalam menjaga kesehatannya.

Berdasarkan hasil penelitian Chrisanto (2020), menunjukkan bahwa responden sebagian besar memiliki pengetahuan baik sebanyak 23 responden (57.5%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya bahwa hanya 13% pasien diabetes yang memiliki pengetahuan tentang hipoglikemia. Hasil dari penelitian ini menyatakan bahwa sebagian besar tidak memiliki pengetahuan tentang hipoglikemi, sehingga perlu dilakukan pengkajian tentang faktor yang menyebabkan pasien diabetes dan sebagian besar tidak mengetahui komplikasi akut yang sering terjadi yaitu hipoglikemia. Kurangnya pengetahuan pasien diabetes mengenal gejala hipoglikemia disebabkan oleh kurangnya informasi yang diberikan oleh tenaga kesehatan pada saat pasien mulai terdiagnosa diabetes.

Berdasarkan hasil penelitian dari Vikas, et al (2016) menyatakan hipoglikemia dapat memiliki hasil psikologis yang merugikan dalam hal kualitas hidup seperti ketakutan yang konsisten terhadap hipoglikemia, kepatuhan yang tidak memadai terhadap rejimen terapi, peningkatan kecemasan dan perasaan. Pasien juga cenderung menghindari aktivitas fisik dan diperbaiki karena kekhawatiran atas gangguan isiden fisiologis.

Berdasarkan hasil penelitian Jayanti (2018) menyatakan bahwa penurunan asupan makanan merupakan faktor risiko hipoglikemik yang paling dominan. Penelitian yang dilakukan di Atlanta menemukan bahwa kejadian hipoglikemik yang paling terkait adalah melewati makan atau menunda makan. Sebuah penelitian yang dilakukan di Meksiko pada pasien yang dirawat di ruang gawat darurat menemukan bahwa riwayat puasa atau melewati makan sebelum masuk rumah sakit meningkatkan kemungkinan terjadinya hipoglikemik hampir 20 kali lipat. Penelitian

sebelumnya juga menunjukkan bahwa pembatasan asupan karbohidrat merupakan salah satu faktor risiko hipoglikemik yang diinduksi obat. Penurunan asupan karbohidrat dapat menyebabkan cadangan energi yang tersimpan lebih rendah dan memungkinkan terjadinya kejadian hipoglikemik yang parah.

Penelitian selanjutnya hasil dari Shufyani & Wahyuni (2017) menyatakan bahwa pada penderita yang mengalami Kelebihan berat badan menghasilkan kelebihan kalori akibat makan berlebihan yang menyebabkan penumpukan lemak di jaringan kulit. Resistensi insulin akan muncul di area penumpukan lemak dan menghambat aksi insulin dalam jaringan tubuh dan otot.

Berdasarkan Jayanti (2018) didapatkan hasil bahwa penurunan kadar HbA1c secara statistik berhubungan dengan kejadian hipoglikemik. Temuan ini serupa dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa kadar HbA1c yang lebih rendah dikaitkan dengan prevalensi hipoglikemia yang lebih tinggi. Meskipun obat ini telah dilaporkan meningkatkan risiko kejadian hipoglikemik.

Selanjutnya didapatkan faktor hipoglikemia yang dinyatakan oleh Jayanti (2018), sebagian besar pasien DM tipe 2 yang termasuk dalam penelitian menerima terapi insulin dengan persentase penggunaan insulin yang lebih tinggi pada kelompok hipoglikemik. Namun, penggunaan insulin tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan kejadian hipoglikemik. Kemungkinan penggunaan insulin dan obat antidiabetik oral sudah memenuhi standar terapi yang ditetapkan rumah sakit. Berdasarkan penelitian sebelumnya di tempat yang sama, penggunaan obat antidiabetes pada tahun 2013 rasional dengan kriteria indikasi tepat 86,96%, tepat dosis 97,32% dan tepat obat dan pasien mencapai 100% di rumah sakit ini.

Berdasarkan hasil penelitian Torimoto (2018) menyatakan bahwa hubungan antara risiko hipoglikemia dan durasi penyakit, satu studi menemukan terdapat hubungan yang

signifikan antara durasi penyakit dan risiko hipoglikemia pada pasien yang diobati dengan insulin dengan diabetes mellitus tipe 2. Selain itu, sebuah penelitian pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 1 atau diabetes mellitus tipe 2 melaporkan bahwa durasi penyakit yang lama dikaitkan dengan frekuensi hipoglikemia yang lebih tinggi. Penelitian ini mengkonfirmasi temuan sebelumnya dengan menunjukkan hubungan yang kuat antara durasi penyakit yang lama dan risiko tinggi hipoglikemia.

Berdasarkan hasil penelitian Husna (2020) hasil uji hipotesis juga didapatkan  $p\text{-value} = 0,049$  dimana nilai tersebut  $< \alpha (0,05)$  sehingga secara statistik dapat disimpulkan bahwa  $H_0$  ditolak yang berarti ada hubungan ketersediaan alat pengukur glukosa dengan kemampuan deteksi hipoglikemia. Pada penelitian ini, mayoritas pasien memiliki alat pengukur gula darah (glukometer) yaitu sebanyak 56 (100%) orang. Glukometer merupakan alat pemeriksaan gula darah yang digunakan secara mandiri atau dibantu (Fuadi, 2018).

Berdasarkan hasil penelitian dari Shufyani & Wahyuni (2017) menyatakan bahwa pekerjaan dapat mempengaruhi tingkat kesehatan pasien dengan meningkatkan risiko penyakit dan mempengaruhi bagaimana pasien dirawat di pelayanan kesehatan, sehingga pekerja dengan percaya diri dalam memecahkan masalah terhadap penyakit hipoglikemia.

Hasil penelitian silbert (2019) menyatakan bahwa pasien yang mengalami stress pada dirinya sendiri berkaitan dengan pengobatan yang dijalani. Diabetes mellitus dan stres merupakan dua hal yang saling mempengaruhi baik secara langsung maupun tidak langsung. Control yang kurang pada glukosa darah menimbulkan perasaan stress dan begitu pula sebaliknya, stres telah menjadi salah satu faktor yang muncul pada penderita diabetes mellitus. Stress sangat berpengaruh terhadap penyakit diabetes mellitus karena akan berpengaruh terhadap pengendalian dan tingkat kadar glukosa darah yang menimbulkan stress maka respon stress dapat meningkatkan hormon

adrenalin yang akhirnya mengubah cadangan glikogen dalam hati menjadi glukosa.

Berdasarkan hasil penelitian Nurayati (2017) menyatakan bahwa aktivitas fisik yang dilakukan oleh seseorang akan mempengaruhi kadar gula darahnya. Peningkatan penggunaan glukosa oleh otot akan meningkat saat seseorang melakukan aktivitas fisik yang tinggi. Hal tersebut disebabkan glukosa endogen akan ditingkatkan untuk menjaga agar kadar gula di dalam darah tetap seimbang. Pada keadaan normal, keseimbangan kadar gula darah tersebut dapat dicapai oleh berbagai mekanisme dari sistem saraf, regulasi glukosa dan keadaan hormonal.

Berdasarkan hasil penelitian Ikeda (2018) menyatakan bahwa faktor lain yang menonjol terkait dengan hipoglikemia berat adalah riwayat demensia. Kompleksitas pengobatan diabetes tipe 2, seperti kebutuhan pasien untuk mematuhi rejimen pengobatan, dan untuk dapat merasakan hipoglikemia dan mengungkapkan kejadiannya, membutuhkan fungsi kognitif yang normal. Oleh karena itu, diasumsikan bahwa penurunan fungsi kognitif mungkin merupakan faktor risiko efek samping, seperti hipoglikemia berat.

Berdasarkan hasil penelitian Ikeda (2018) menyatakan bahwa kanker juga diidentifikasi sebagai faktor risiko hipoglikemia berat dalam penelitian ini. Malnutrisi dan cachexia terjadi pada pasien kanker sebagai akibat dari nafsu makan akibat kanker itu sendiri dan obat-obatan, termasuk terapi. Pada pasien rawat inap dengan kanker stadium lanjut, hipoglikemia juga kadang-kadang kadang-kadang. Beberapa kanker organ tertentu, termasuk pancreas dan kanker hati, juga dapat menyebabkan hipoglikemia. Selain itu, diperkirakan bahwa perubahan obat diabetes dan perawatan yang lebih intensif saat menjalani perawatan kanker, termasuk kemoterapi dan pembedahan, dapat meningkatkan tingkat hipoglikemia.

Berdasarkan hasil penelitian Ikeda (2018) menyatakan bahwa bahwa komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler diabetes

berhubungan dengan hipoglikemia berat. Hasil yang didapatkan kemungkinan bahwa komplikasi diabetes mungkin mencerminkan keparahan dan durasi diabetes dalam penelitian ini, karena durasinya tidak dicatat. Penelitian sebelumnya termasuk uji coba terkontrol secara acak mengevaluasi komplikasi tersebut sebagai faktor risiko hipoglikemia (berat), dan beberapa penelitian menunjukkan bahwa komplikasi tersebut merupakan faktor risiko sedang tetapi signifikan, terlepas dari durasi diabetes.

### KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa faktor yang mempengaruhi kejadian hipoglikemia pada pasien DM tipe II yaitu usia, jenis kelamin, pengetahuan, Pendidikan, kualitas hidup, asupan makanan, penurunan kadar HbA1c. penggunaan insulin, penderita Riwayat DM, kanker, stress, gangguan kognitif dan komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular.

### DAFTAR PUSTAKA

Bilous, R and Donnelly, R. (2017). Buku Pegangan Diabetes. Edisi ke-4. Jakarta : Bumi Medika.

Fauzi, I. 2014. Buku Pintar Deteksi Dini Gejala dan Pengobatan Asam Urat, Diabetes dan Hipertensi, Araska, Yogyakarta.

Handayana, 2016. Atasi Diabetes. Yogyakarta: Rapha Publishing.

International Diabetes Federation (IDF). 2015. IDF Diabetes Atlas Seventh Edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.

International Diabetes Federation (IDF). 2017. International Diabetes Federation: Clinical Practice

Recommendations On The Diabetic Foot: International Diabetes Federation.

- International Diabetes Federation (IDF). 2018. Diabetes Atlas Eigth Edition.
- International Diabetes Federation (IDF). 2019. IDF Diabetes Atlas 9th Edition 2019: International Diabetes Federation
- Kementerian Kesehatan RI. 2018. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar 2018. [Internet]. Tersedia dalam : <http://www.riset.unisma.ac.id/index.php/jki/article/view/2925> [diakses 03 desember 2020].
- PERKENI (Persatuan Endokrinologi Indonesia) b. 2015. Panduan Penatalaksanaan DM Tipe 2 pada Individu Dewasa di Bulan Ramadan. Jakarta: PB. Perkeni.
- PERKENI (Persatuan Endokrinologi Indonesia). 2015. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes mellitus Tipe 2 di Indonesia 2015. Jakarta: PB. Perkeni.
- Shufyani, F., F. S., & Armal, k (2017). Evaluasi faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian hipoglikemia pada pasien diabetes mellitus tipe 2 yang menggunakan insulin. SCIENTIA: Jurnal farmasi dan kesehatan, 7(1) 12-19
- Sutawardana, j. H., yulia, & waluyo, a. (2016). (phenomenology study the experience of persons with diabetes melli-. Nurseline journal, 1(1), 160–175.
- Yale, JF., Paty, B., Senior, PA. 2018 Clinical Practice Guidelines Hypoglycemia Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Can J Diabetes 42: S104–S108