



Research Article

Hubungan Kadar HbA1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II dengan Kejadian Azotemia di Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Ramelan Surabaya

VIOLITA PUTRI MURSANDI, SUWARNO, MOHAMMAD FATHI ILMAWAN Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah violitamursandi295@gmail.com

ABSTRACT

Background : Diabetes mellitus is chronic condition of elevated blood sugar levels, which can lead to complication due to uncontrolled sugar levels which is measured by HbA1c level parameters, affecting microvascular conditions, one of which is in the kidneys, which results in decreased kidney function characterized by elevated creatinine serum and BUN levels called by azotemia. In 2011 as many as 49.677 individuals began treatment for kidney failure which caused by diabetes, and around 228.934 people with various ages within kidney failer due to diabetes do dialysis and kidney transplantation.

Methods : This observational analytic study was conducted by using cross sectional study design, by taking secondary data from the medical record files of diabetes mellitus type II patients who are doing outpatient care at the Diabetes Clinic Dr. Ramelan Naval Hospital Surabaya. Patients with a diagnosis of diabetes mellitus type II for at least five years will be the inclusion criteria of case samples. Bivariate analysis was performed using Spearman Correlation Test.

Results : The results also showed that there were 19 people without azotemia and 21 people with azotemia. Blood sugar control which one of risk factor of azotemia by

measuring HbA1c levels results 6 people with HbA1c <7; 21 people with HbA1c 7.1-9.0; and 13 people with HbA1c > 9.0. Spearman correlation test showed a significant value of $p=0,512$ with correlation coefficient 0.107.

Conclusion: there is no relationship between HbA1c levels of type II diabetes mellitus patients with the incidence of azotemia.

Key words : HbA1c, BUN, Creatinine, Azotemia, DM Type II.

ABSTRAK

Latar belakang : Diabetes melitus adalah kondisi meningkatnya kadar gula darah yang bersifat kronis, dapat menyebabkan komplikasi akibat tidak terkontrolnya kadar gula yang diukur dengan kadar HbA1c, berdampak pada mikrovaskular, salah satunya pada ginjal, yang mengakibatkan turunnya fungsi ditandai naiknya kadar serum kreatinin dan BUN, disebut dengan azotemia. Pada tahun 2011 sebanyak 49.677 individu mulai melakukan pengobatan untuk gagal ginjal yang disebabkan oleh diabetes, dan 228.924 orang dari berbagai usia dengan gagal ginjal akibat diabetes melakukan dialisis dan transplantasi ginjal, hal ini menjadi latar belakang dilakukannya penelitian.

Metode : Penelitian analitik observasional ini menggunakan desain penelitian *cross sectional*, menggunakan data sekunder dari rekam medik pasien DM tipe II yang melakukan rawat jalan di Klinik Diabetes Rumkital dr. Ramelan Surabaya. Pasien dengan diagnosa diabetes melitus tipe II selama minimal lima tahun memenuhi kriteria inklusi sampel kasus. Analisa bivariat yang digunakan adalah Uji Korelasi Spearman. **Hasil :** Hasil penelitian menunjukkan terdapat 19 orang tidak mengalami azotemia dan 21 orang mengalami azotemia. Faktor risiko kontrol gula darah dengan pengukuran kadar HbA1c yang meliputi 6 orang dengan HbA1c <7; 21 orang dengan HbA1c 7.1-9,0; dan 13 orang dengan HbA1c >9,0. Hasil Uji Korelasi Spearman menunjukkan nilai signifikansi $p=0,512$ dengan koefisien korelasi 0,107.

Kesimpulan : Tidak ada hubungan antara kadar HbA1c pasien diabetes melitus tipe II dengan kejadian azotemia.

Kata kunci : HbA1c, BUN, Kreatinin, Azotemia, DM Tipe II.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus telah diketahui sebagai penyakit yang umum terjadi di lingkungan sekitar. Diabetes melitus (DM) adalah sekelompok gangguan metabolisme yang ditandai oleh kondisi meningkatnya kadar gula darah yang bersifat kronis, yang diakibatkan oleh defek sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (Ozougwu, 2014). Perkiraan prevalensi diabetes melitus di seluruh dunia untuk orang dewasa pada tahun 2010 adalah 285 juta (6,4%) dan presentase ini diperkirakan akan meningkat menjadi sekitar 439 juta (7,7%) pada tahun 2030 (Shaw *et al.*, 2010).

Diabetes melitus dapat terjadi pada usia balita hingga usia lansia. Tipe yang paling banyak ditemukan pada masyarakat di kehidupan sehari-hari adalah diabetes melitus tipe II. Meskipun prevalensi diabetes melitus tipe I dan tipe II meningkat secara bersamaan, peningkatan prevalensi diabetes melitus tipe II lebih cepat karena kejadian obesitas yang meingkat dan penurunan aktivitas akibat industrialisasi (Powers, 2008). Para ahli juga memperkirakan bahwa insiden diabetes akan melonjak sebanyak 64% pada tahun 2025, yang berarti terdapat sekitar 53,1 juta penduduk Amerika Serikat yang akan terdiagnosa penyakit ini (Rowley dan Bezold, 2012).

Berbagai faktor penyebab telah dianalisa untuk mengetahui penyebab pasti terjadinya diabetes melitus tipe II. Diperkirakan bahwa faktor risiko utama terjadinya diabetes disebabkan oleh pola hidup yang tidak sehat dan kurangnya pengetahuan masyarakat mengenai pentingnya skrining dini. Diabetes melitus harus dikendalikan dengan kontrol glikemik yang dapat diketahui dengan melakukan pemeriksaan hemoglobin terglikasi (HbA1c). Semakin tinggi kadar hemoglobin terglikasi (HbA1c), semakin tidak terkendali kadar gula darah pasien diabetes melitus tipe II, sehingga hal ini dapat mengakibatkan terjadinya proses hiperkoagulasi dan gangguan mikrovaskular maupun makrovaskular (Sherwani *et al.*, 2016). Salah satu komplikasi mikrovaskular dari diabetes melitus tipe II adalah gangguan pada ginjal yang disebut sebagai nefropati diabetik. Namun nefropati diabetik umumnya terdiagnosa pada individu dengan diabetes melitus selama lebih dari 5 tahun (Thomas and Karalliedde, 2019). Sebelum seseorang mengalami nefropati diabetik, terdapat

efek pada ginjal berupa kenaikan serum dan hasil produksi metabolit nitrogen, yang disebut azotemia. Azotemia didefinisikan sebagai peningkatan konsentrasi senyawa nitrogen non-protein dalam darah, yaitu urea dan kreatinin, disertai juga penurunan GFR (Chew, DiBartola and Schenck, 2011). Dalam studi diabetes berbasis populasi di Amerika Serikat dan Australia, sebesar 36%-55% individu mengalami penurunan GFR tanpa disertai albuminuria secara bersamaan (Gheith *et al.*, 2016).

Perkembangan dan tingkat keparahan yang terjadi akibat penyakit ginjal akibat diabetes ini sangat bervariasi. Berdasarkan UKPDS, perkembangan penurunan GFR dapat terjadi pada semua tingkat albuminuria tetapi cenderung lebih cepat pada ekskresi albumin urin yang lebih besar. Pada diagnosis diabetes melitus tipe II, 7,3% pasien yang disertai dengan mikroalbuminuria sebesar 17,3% memburuk pada waktu 5 tahun, 24,9% pada 10 tahun, dan 28,0% pada 15 tahun hingga akhirnya dapat menyebabkan ESRD (Gheith *et al.*, 2016). Kadar glikemik dan tekanan darah yang lebih tinggi adalah faktor risiko yang sangat penting dikendalikan untuk meminimalkan terjadinya gangguan fungsi ginjal berupa azotemia. Deteksi dini dapat memberikan waktu untuk melakukan perawatan intensif dengan mengontrol kadar glikemik, tekanan darah, dan faktor risiko kardiovaskular lainnya, seperti lipid, untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas (Thomaseth *et al.*, 2009).

Pada tahun 2011, diketahui sebanyak 49.677 individu dari berbagai macam usia mulai melakukan pengobatan untuk gagal ginjal yang disebabkan oleh diabetes, dan total sebanyak 228.924 orang dari berbagai usia dengan gagal ginjal akibat diabetes hidup dengan dialisis atau dengan transplantasi ginjal (Stephens, 2012).

Oleh karena besarnya prevalensi kejadian azotemia pada pasien diabetes melitus tipe II dan kurangnya skrining atau deteksi dini pada pasien sehingga menyebabkan hal ini berkembang sangat pesat dan menjadi penyebab tersering kematian di dunia, dan sebagian besar diakibatkan oleh kurangnya kontrol glikemik yang dapat dievaluasi dengan kadar HbA1c pasien. Semakin buruk kontrol glikemik yang ditandai dengan meingkatnya HbA1c pasien, mengindikasikan akan terjadi semakin buruknya komplikasi yang kemungkinan dapat muncul. Sehingga, sebagai peneliti topik ini menjadi bahasan dan analisa yang penting untuk mempertimbangkan agar masalah komplikasi diabetes melitus tipe II dapat diminimalkan.

METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan di Klinik Diabetes di Rumah Sakit Angkatan Laut (RUMKITAL) Dr. Ramelan Surabaya. Populasi dari penelitian ini adalah seluruh penderita diabetes melitus tipe II dengan metode *total purposive sampling* dalam pengambilan sampel. Jumlah sampel dari hasil perhitungan rumus berjumlah 40 sampel.

Metode yang digunakan adalah kuantitatif dengan melakukan pembacaan kadar HbA1c, serum kreatinin, dan BUN pada pasien melalui rekam medik. Metode penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah *cross sectional*. Kriteria inklusi penelitian ini meliputi semua pasien dengan riwayat diabetes melitus tipe II minimal lima tahun yang tercatat di Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Ramelan Surabaya, minimal mulai dari tahun 2014 dan data pada rekam medik lengkap dan memenuhi kriteria penyakit yang diteliti meliputi usia, jenis kelamin, dan berat badan, memiliki hasil pemeriksaan HbA1c, memiliki hasil pemeriksaan fungsi ginjal (BUN dan serum kreatinin).

HASIL PENELITIAN

Responden yang dipilih adalah responden yang berusia 40-80 tahun. Diagnosa diabetes melitus tipe II diketahui dari adanya diagnosa oleh dokter spesialis penyakit dalam. Kadar HbA1c diketahui dari data rekam medik pasien setelah dilakukan tes laboratorium saat pasien kontrol. Dan azotemia diketahui dari kadar serum kreatinin, BUN (blood urea nitrogen), dan penghitungan estimasi GFR pasien. Jumlah responden yang terlibat berjumlah 40 pasien, yang terdiri dari pasien yang mengalami azotemia dan pasien yang tidak mengalami azotemia.

Tabel 1 Karakteristik responden berdasarkan jenis kelamin

No	Jenis kelamin	Frekuensi	
Presentase			
1	Laki-laki	19	47,50%
2	Perempuan	21	52,50%
	Total	40.	100,00%

Dari tabel 1 dinyatakan bahwa hasil responden penelitian ini terdiri dari 40 orang penderita diabetes melitus tipe II yang terdiri dari laki-laki dan perempuan. Hasil data yang didapatkan dari perhitungan menunjukkan responden didominasi oleh perempuan.

Tabel 2 Karakteristik responden berdasarkan usia

No	Usia	Frekuensi	
Presentase			
1	41-50 tahun	7	17,50%
2	51-60 tahun	23	57,50%
3	61-70 tahun	6	15,00%
4	71-80 tahun	4	10,00%
	Total	40	100,00%

Dari tabel 2 dinyatakan bahwa hasil responden penelitian ini terbagi menjadi empat kelompok umur, dimana yang paling mendominasi adalah kelompok dengan *range* umur antara 51-60 tahun.

Tabel 3 Karakteristik responden berdasarkan berat badan

No	Berat badan	Frekuensi	
Presentase			
1	45-55 kg	5	12,50%
2	55-65 kg	18	45,50%
3	66-75 kg	14	35,00%
4	76-85 kg	1	2,50%
5	86-95 kg	1	2,50%
6	96-105 kg	1	2,50%
Total		40	100,00%

Dari tabel 3 dinyatakan bahwa berat badan responden terbagi menjadi enam kelompok dengan kelompok yang paling mendominasi adalah berat badan di antara 55-65 kg

Tabel 4 Karakteristik distribusi kadar HbA1c responden

No	Range HbA1c	Frekuensi	
Presentase			
1	<7,0	7	17,50%
2	7,0-9,0	20	50,00%
3	>9,0	13	32,50%
Total		40	100,00%

Dari tabel 4 dinyatakan bahwa kadar HbA1c responden yang mendominasi adalah di antara 7,0-9,0

Tabel 5 Karakteristik distribusi serum kreatinin responden

No	Kelompok Scr	Frekuensi	
Presentase			
1	0,6-1,2 mg/dl (normal)	16	40,00%
2	1,3-2,2 mg/dl (di atas normal)	24	60,00%
	Total	40	100,00%

Dari tabel 5 dinyatakan bahwa terdapat 16 orang responden yang memiliki kadar serum kreatinin dalam batas normal (0,6-1,2 mg/dl) sebanyak 16 orang dengan presentase sebesar 40% dan 24 orang responden yang memiliki kadar serum kreatinin di atas normal (>1,2 mg/dl) sebanyak 24 orang dengan presentase sebesar 60%.

Tabel 6 Karakteristik distribusi kadar BUN responden

No	Kelompok Scr	Frekuensi	
Presentase			
1	1-20 mg/dl (normal)	16	40,00%
2	1,3-2,2 mg/dl (di atas normal)	24	60,00%
	Total	40	100,00%

Dari tabel 6 dinyatakan bahwa terbanyak responden memiliki kadar BUN di atas normal yaitu antara 21-30 mg/dl,

Tabel 7 Karakteristik responden berdasarkan berat badan

No	Range eGFR	Frekuensi	
Presentase			
1	91-130 ml/menit	2	5,00%
2	60-90 ml/menit	11	27,50%
3	45-59 ml/menit	12	30,00%
4	30-44 ml/menit	12	30,00%
5	15-29 ml/menit	3	7,50%
6	10-14 ml/menit	0	0,00%

Total	40	100,00%
-------	----	---------

Dari tabel 7 dinyatakan bahwa sebesar 95% responden mengalami penurunan GFR, yaitu eGFR <90 ml/menit.

Tabel 8 Karakteristik responden berdasarkan jenis kelamin

No	Azotemia	Frekuensi	Presentase
1	Tidak	19	47,50%
2	Ya	21	52,50%
	Total	40	100,00%

Dari tabel 8 dinyatakan bahwa sebanyak 19 orang responden tidak mengalami azotemia dengan presentase sebesar 47,5% dan sebanyak 21 orang responden mengalami azotemia dengan presentase sebesar 52,5%.

PEMBAHASAN

Dari hasil data rekam medik telah dilakukan penelitian terhadap 40 orang responden dan diperoleh data mengenai pasien diabetes melitus tipe II yang mengalami azotemia adalah sebanyak 21 orang, sedangkan responden yang tidak mengalami azotemia adalah sebanyak 19 orang. Sehingga, dapat disimpulkan bahwa lebih banyak responden yang mengalami azotemia dibandingkan yang tidak. Pada penelitian ini semua responden yang digunakan adalah yang didiagnosa diabetes melitus tipe II dan menggunakan studi *cross sectional*, yang mana hal ini sama dengan pada penelitian yang dilakukan oleh Rixi Y. Gahung dkk pada tahun 2016, perbedaan ada pada jumlah populasi penelitian tersebut adalah sebesar 65 orang. Dari Analisa data hasil penelitian menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan terhadap HbA1c dengan kejadian azotemia pada pasien diabetes melitus tipe II. Hal ini dibuktikan melalui uji korelasi Spearman yang diperoleh nilai signifikansi sebesar

0,512 yang berarti tidak terdapat korelasi antara kadar HbA1c dengan kejadian azotemia pada pasien diabetes melitus tipe II.

Hasil penelitian ini juga menunjukkan responden diabetes melitus tipe II saja banyak didominasi oleh perempuan yaitu sebanyak 21 orang (52,5%), dibandingkan responden berjenis kelamin laki-laki sebanyak 19 orang (47,5%). Hal ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Sri Septi Maulina pada tahun 2016 dengan responden sebanyak 33 orang yang terdiri dari 20 responden wanita dan 13 responden pria. Wanita lebih berpotensi menderita diabetes melitus akibat adanya pengaruh dari hormon-hormon yang disekresi dari ovarium, yaitu progesteron dan estrogen. Hormon-hormon ini secara langsung dapat meningkatkan insulin atau dapat memperkuat rangsangan glukosa terhadap sekresi insulin. Efek perangsangan dari hormon-hormon progesteron dan estrogen inilah yang dapat menyebabkan sel-sel pulau langerhans menjadi kelelahan dan akibatnya timbul diabetes melitus (Hall, John E et Guyton, 2013). Dan responden diabetes melitus tipe II yang mengalami azotemia juga lebih banyak pada perempuan yaitu sebanyak 13 orang (61,9%) dibandingkan dengan laki-laki yaitu sebanyak 8 orang (38,1%). Hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Tansim Farasat dkk pada tahun 2015 yang menyatakan bahwa pada kedua jenis kelamin, kreatinin serum secara signifikan meningkat terkait dengan regulasi glukosa yang terganggu, terlepas dari faktor-faktor risiko metabolik yang diketahui. Saat terjadi serum kreatinin yang meningkat, hal ini akan berdampak pada terjadinya azotemia dimana salah satu faktornya adalah serum kreatinin. (Laura et al, 2018)

Menurut hasil penelitian dinyatakan bahwa tidak terdapat korelasi umur dengan kejadian azotemia pada diabetes melitus tipe II. Kelompok umur yang paling banyak mengalami azotemia adalah pada *range* umur 51-60 tahun (71,4%), sedangkan kelompok umur yang lebih tua lainnya tidak mendominasi dengan presentase masing-masing kelompok sebesar 9,5%. Hal ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Musch dkk pada tahun 2011 yang menyatakan tidak ada hubungan signifikan antara umur dengan peningkatan serum kreatinin, yang mungkin dipengaruhi oleh etnis. Namun, hal ini bertentangan dengan penelitian yang dilakukan oleh Tansim Farasat dkk tahun 2015 dan Sheikh dkk tahun 2009 yang menyatakan hubungan yang signifikan antara kreatinin serum dan usia.

Faktor lainnya yang dapat berpengaruh terhadap kejadian azotemia pada diabetes melitus tipe II adalah berat badan. Pada penelitian ini, kelompok berat yang paling banyak mengalami azotemia adalah kelompok dengan *range* 55-65 tahun (57,1%). Sedangkan untuk kelompok berat yang lebih tinggi memiliki prevalensi yang lebih sedikit. Hal ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Stevens tahun 2010 yang menyatakan tidak ada korelasi antara BMI dengan eGFR dan mGFR. Namun, terdapat penelitian lain yang dilakukan oleh Anna J. Wood dkk tahun 2015 menyatakan adanya korelasi antara kenaikan berat badan dengan penurunan eGFR dan mGFR juga kenaikan serum kreatinin.

Pada penelitian ini variabel yang diteliti adalah kadar HbA1c dan kejadian azotemia. Berdasarkan hasil penelitian analisis bivariat menggunakan uji korelasi Spearman antara kadar HbA1c dengan kejadian azotemia dinyatakan bahwa tidak ada hubungan antara kedua variabel ($p = 0,512$) dan menunjukkan korelasi positif dengan nilai korelasi 0,107. Penelitian yang dilakukan oleh Rigalleau dan Rixi Y. Gahung dkk menggunakan uji korelasi Pearson menyatakan hasil tidak adanya korelasi antara HbA1c dengan GFR pasien dengan nilai $p = 0,462$ dan kekuatan korelasi 0,093 menunjukkan korelasi lemah positif. (Tyagi, 2020)

Pasien mungkin dapat memiliki HbA1c normal dikarenakan HbA1c menggambarkan pengendalian dalam tiga bulan terakhir yang dapat dipengaruhi oleh banyak faktor, salah satunya penggunaan obat-obatan. Kadar HbA1c normal pada pasien juga dapat disebabkan karena pasien dengan stadium eGFR yang tinggi mengalami penurunan kadar gula dan atau hemoglobin dalam darah (Gahung, Pandelaki and Moeis, 2016). Penelitian yang dilakukan oleh Sri Septi Maulina tahun 2015 juga menyatakan tidak adanya korelasi antara kadar glukosa darah dengan serum kreatinin dengan $p = 0,217$ dengan uji korelasi Spearman. Namun, penelitian yang dilakukan oleh Tansim Farasat dkk tahun 2011 menyatakan terdapat hubungan antara kadar HbA1c dengan serum kreatinin dan penelitian oleh Airlangga Damara tahun 2018 menyatakan terdapat hubungan signifikan antara kadar HbA1c dengan kenaikan GFR pada pasien diabetes melitus tipe II. (Deghani *et al.*, 2016)

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang dilakukan di Klinik Diabetes Rumah Sakit Angkatan Laut (RUMKITAL) Dr. Ramelan Surabaya pada tahun 2019 dapat disimpulkan tidak terdapat hubungan antara kadar HbA1c pada pasien diabetes melitus tipe II dengan kejadian azotemia, dengan presentase pasien yang mengalami azotemia adalah sebesar 52,5%. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa kelompok usia paling banyak mengalami azotemia pada diabetes melitus tipe II adalah 55-65 tahun dan didominasi oleh responden berjenis kelamin perempuan.

DAFTAR PUSTAKA

- Chew, D. J., DiBartola, S. P. and Schenck, 2011 'Clinical Evaluation of the Urinary Tract', *Canine and Feline Nephrology and Urology*, pp. 32–62. doi: 10.1016/b978-0-7216-8178-8.10002-8.
- Dehghani, Heidari, Mozaffari-Khosravi, Nouri-Majelan, Dehghani, 2016. Synbiotic Supplementations for Azotemia in Patients With Chronic Kidney Disease. *Iranian Journal of Kidney diseases*, vol. 10. no. 6
- Gahung, R., Pandelaki, K. and Moeis, 2016 'Hubungan kadar HbA1C dengan estimasi filtrasi glomerulus pada pasien DM tipe 2', *e-CliniC*. doi: 10.35790/ecl.4.1.2016.12112.
- Gheith, O. *et al.* (2016) 'Diabetic kidney disease: difference in the prevalence and risk factors worldwide', *Journal of The Egyptian Society of Nephrology and Transplantation*, 16(3), p. 65. doi: 10.4103/1110-9165.197379.
- Hall, John E et Guyton, A. C. (2013) *Textbook of Medical Physiology 12th ed.*
- Laura Pérez-López, Boronat, Melián, Saavedra, Yeray Brito-Casillas, Wägner, 2018. Assessment of the association between diabetes mellitus and chronic kidney disease in adult cats. *J Vet Intern Med.* 2019;33:1921–1925
- Ozougwu, O. (2014) 'The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus', *Journal of Physiology and Pathophysiology*, 4(4), pp. 46–57. doi: 10.5897/jpap2013.0001.
- Sherwani, S. I. *et al.* (2016) 'Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients', *Biomarker Insights*. doi: 10.4137/Bmi.s38440.
- Stephens, R. W. (2012) 'Centers for Disease Control and Prevention', *Mental Health Practitioner's Guide to HIV/AIDS*, pp. 129–131. doi: 10.1007/978-1-4614-5283-6_17.
- Thomas, S. and Karalliedde, J. (2019) 'Diabetic nephropathy', *Medicine (United Kingdom)*. Elsevier Ltd, pp. 86–91. doi: 10.1016/j.mpmed.2018.11.010.
- Thomaseth, K. *et al.* (2009) 'Importance of glycemic control on the course of glomerular

filtration rate in type 2 diabetes with hypertension and microalbuminuria under tight blood pressure control', *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. doi: 10.1016/j.numecd.2007.05.006.

Tyagi A, Aeddula NR. (2020). Azotemia In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538145/>