

Journal of Agromedicine and Medical Sciences

AMS



**In Stent Restenosis After Drug-Eluting Stent Implantation in a Patient with Polycythemia Vera:
A Case Report**

I Gusti Ayu Ratna Dewi, Tristi Lukita Wening, Sidhi Laksono

**Clinical Improvement of Erythrodermic Psoriasis Patient Treated with Methotrexate:
A Case Report**

Cagar Irwin Taufan Pamungkas, Asri Ayu Firdausi, Agnellia Maulidya Utami,
Elfindri Okgandita Veranie, Anselma Dyah Kartika Hadi

**Effect of Massage with Olive Oil and Scrub on Xerosis et Morbus Hansen Multi Basiler
(Case Report at Leprosy Rehabilitation Unit Donorejo Jepara)**

Arif Pristianto, Kanthi Ilham Utami

**Lethal Dose Determination of Larvacide Effect of Citrus suhuinensis Peel Extract on
Aedes Aegypti Larvae**

Wahyu Eko Prabowo, Erma Sulistyaningsih, Dwita Aryadina Rachmawati

**Influencing Factors on Motivation to Be A Health Role Model Among Female Preclinical
Medical Student**

Agustina Arundina Triharja Tejoyuwono, Ita Armyanti

Caregiving Burden in Family Caregivers Of Patients With Schizophrenia Post-Pasung in Jember

Lusi Padma Sulistianingsih, Inke Kusumastuti, Ida Sri Surani Wiji Astuti,
Sheilla Rachmania

**The Effectiveness of Roselle Kombucha Tea in Increasing Haemoglobin Levels
Mice (Mus musculus) With Anaemic**

Tut Rayani Aksohini Wijayanti; Reny Retnaningsih

Coverage and Factors Related to Early Breastfeeding Initiation in Nusa Tenggara

Haerawati Idris, Asmaripa Ainy, Desri Maulina, Nurmalia Ermi

Risk Factor Analysis of Work Fatigue on Online Motorcycle Taxi Drivers in Jember Region

Laksmi Indreswari, Handhayani Sri Fatika Laraswati, Rony Prasetyo

Editorial Team

Editorial in Chief

Dr. dr. Sugiyanto, M.Ked.

Faculty of Medicine, University of Jember, Indonesia

[Scopus](#) - [Google Scholar](#) - [SINTA](#)

Editorial Board

dr. Desi Dwi Wisudanti, M.Biomed.

Faculty of Medicine, University of Jember, Indonesia

[Scopus](#) - [Google Scholar](#) - [SINTA](#)

dr. Dini Agustina, M.Biomed.

Faculty of Medicine, University of Jember, Indonesia

[Scopus](#) - [Google Scholar](#) - [SINTA](#)

dr. Dwi Rahmawati Sutejo, M.Biotech.

Faculty of Medicine, University of Jember, Indonesia

[Scopus](#) - [Google Scholar](#) - [SINTA](#)

dr. Zahrah Febanti, M.Biomed.

Faculty of Medicine, University of Jember, Indonesia

[Google Scholar](#) - [SINTA](#)

dr. Dwita Aryadina Rachmawati, M.Kes.

Faculty of Medicine, University of Jember, Indonesia

[Google Scholar](#) - [SINTA](#)

dr. Jauhar Firdaus, M.Biotek.

Faculty of Medicine, University of Jember, Indonesia

[Google Scholar](#) - [SINTA](#)

dr. Ayu Munawaroh Azz, M.Biomed.

Faculty of Medicine, University of Jember, Indonesia



ONLINE SUBMISSIONS

ADDITIONAL MENUS

[Focus And Scope](#)

[Editorial Team](#)

[Reviewer](#)

[Publication Ethics](#)

[Guidelines for Reviewer](#)

[Author Guideline](#)

[Peer-review Process](#)

[Copyright Notice](#)

dr. Adela Handoko, M.Si

Faculty of Medicine, University of Jember, Indonesia

[Google Scholar](#) - [SINTA](#)

dr. Shella Rachmania, M.Biotek.

Faculty of Medicine, University of Jember, Indonesia

[Google Scholar](#) - [SINTA](#)

Muhammad Ridwan Harahap, M.Si

Ar-Raniry State Islamic University Banda Aceh, Indonesia

[Scopus](#) - [Google Scholar](#) - [SINTA](#)

Moh. Mirza Nuryady, S.Si, M.Sc.

University of Muhammadiyah Malang, Indonesia

[Google Scholar](#) - [SINTA](#)

Thatt Nurmawati, S.Si, M.Kes.

STIKes Patra Husada Blitar, Indonesia

[Google Scholar](#) - [SINTA](#)

Athira Nandakumar, Ph.D.

Kagoshima University, Japan

[Scopus](#) - [Google Scholar](#)

dr. Esi Maryanti, M.Biomed., Sp.Pack.

Faculty of Medicine, Universitas Riau, Pekanbaru, Indonesia

[Google Scholar](#) - [SINTA](#)

Dr. Husnul Khotimah, S.Si, M.Kes.

Faculty of Medicine, Brawijaya University, Malang, Indonesia

[Scopus](#) - [Google Scholar](#) - [SINTA](#)

Dr. dr. Siti Khotimah, M.Kes.

Faculty of Medicine, Mulawarman University, Samarinda, Indonesia

[Scopus](#) - [Google Scholar](#) - [SINTA](#)

[Open Access Policy](#)

[Screening Plagiarism](#)

[Indexing and Abstracting](#)

[Author Fees](#)

[Archive](#)

[Journal SOP](#)

[Visitor Statistics](#)

[Journal Contact](#)

SUPPLEMENTARY FILES

[Patient Consent for Publication](#)

[Manuscript Declaration](#)

CERTIFICATE



dr. Suri Dwi Lesmana, M.Biomed., Sp.Pat.K.

Faculty of Medicine, Universitas Riau, Pekanbaru, Indonesia

[Google Scholar](#) - [SINTA](#)

Dr. dr. Robiatul Adawiyah, M.Biomed., Sp.Pat.K(K).

University Indonesia, Indonesia

[Scopus](#) - [Google Scholar](#) - [SINTA](#)

Dr. Yulan Wiji Utami, S.Kp., M.Kes.

Universitas Brwajaya, Indonesia

[Scopus](#) - [Google Scholar](#) - [SINTA](#)

JOURNAL TOOLS



ISSN BARCODE



Print ISSN : 2460-9048



Online ISSN : 2714-5654

TEMPLATE AND FLOW



Case Report (ID)



Reviewer

Prof. Agustina Tri Endharti, S.Si., Ph.D.

Faculty of Medicine, Brawijaya University, Malang, Indonesia

[Scopus](#) - [Google Scholar](#) - [SINTA](#)

dr. Ancah Caesarina Novi Marchanti, Ph.D.

Faculty of Medicine, University of Jember, Jember, Indonesia

[Scopus](#) - [Google Scholar](#) - [SINTA](#)

Prof. Dr. dr. Bambang Purwanto, M.Kes.

Faculty of Medicine, Universitas Airlangga

[Scopus](#) - [Google Scholar](#) - [SINTA](#)

Dr. dr. Cesarus Singgih Wahono, SpPD-KRL

Faculty of Medicine, Brawijaya University

[Scopus](#) - [Google Scholar](#) - [SINTA](#)

Prof. Chihaya Konyama, M.D, MPH, Ph.D.

Epidemiology and Preventive Medicine, Kagoshima University, Japan

[Scopus](#)

Dr. Dewi Rokhmah, S.KM., M.Kes.

Faculty of Public Health, University of Jember, Jember, Indonesia

[Scopus](#) - [Google Scholar](#) - [SINTA](#)

Didik Huswo Utomo, S.Si., M.Si.

Department of Applied Biosciences, Nagoya University, Japan

[Scopus](#) - [Google Scholar](#)

Dr. res. biol. hum. dr. Erma Sulstyaningsih, M.Si., GCertAgHealthMed.

Faculty of Medicine, University of Jember, Jember, Indonesia

[Scopus](#) - [Google Scholar](#) - [SINTA](#)



ONLINE SUBMISSIONS

ADDITIONAL MENUS

[Focus And Scope](#)

[Editorial Team](#)

[Reviewer](#)

[Publication Ethics](#)

[Guidelines for Reviewer](#)

[Author Guideline](#)

[Peer-review Process](#)

[Copyright Notice](#)

Prof. Dr. Erwin M. Faller

Faculty of Pharmacy, San Pedro College, Philippines

[Scopus](#) - [Google Scholar](#)

Dr. Apt. Evi Umayah Ufa, M.Kes.

Faculty of Pharmacy, University of Jember, Jember, Indonesia

[Scopus](#) - [Google Scholar](#) - [SINTA](#)

Dra. Heny Anvati, M.Sc., Ph.D.

Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

[Scopus](#) - [Google Scholar](#) - [SINTA](#)

dr. Mia Elhadi, Sp.P (K).

Department of Pulmonology and Respiratory Medicine Faculty of Medicine

Universitas Indonesia - Persahabatan Hospital, Jakarta, Indonesia

[Scopus](#) - [Google Scholar](#) - [SINTA](#)

Prof. Peter Lundqvist, Ph.D.

Department of People and Society, Swedish University of Agricultural Sciences, Sweden

[Google Scholar](#)

dr. Supangat, M.Kes., Ph.D., Sp.BA.

Faculty of Medicine, University of Jember, Jember, Indonesia

[Scopus](#) - [Google Scholar](#) - [SINTA](#)

Prof. Fatma May R. Tesoro, RPH.

San Pedro College, Filipina

[Copyright Notice](#)

[Open Access Policy](#)

[Screening Plagiarism](#)

[Indexing and Abstracting](#)

[Author Fees](#)

[Archive](#)

[Journal SOP](#)

[Visitor Statistics](#)

[Journal Contact](#)

SUPPLEMENTARY FILES

[Patient Consent for Publication](#)

[Manuscript Declaration](#)

CERTIFICATE



Cover AMS Vol. 9 No. 2 (2023)



Editorial Board



CASE REPORT ARTICLE

In Stent Restenosis After Drug-Eluting Stent Implantation in a Patient with Polycythemia Vera: A Case Report

I Gusti Ayu Ratna Dewi, Tristi Lukita Wening, Sidhi Laksono Purwowiyoto

54-58



Clinical Improvement of Erythrodermic Psoriasis Patient Treated with Methotrexate: A Case Report

Cagar Irwin Taufan Pamungkas, Asri Ayu Firdausi, Agnellia Maulidya Utami, Elfindri Olgandita Veranie, Anselma Dyah Kartika Hadi

59-63



Effect of Massage with Olive Oil and Scrub on Xerosis et Morbus Hansen Multi Basiler

Arif Priyanto, Kanthu Ilham Utami

64-69



ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

Lethal Dose Determination of Larvacide Effect of Citrus suhuinensis Peel Extract on Aedes Aegypti Larvae

Wahyu Eko Prabowo, Erma Sulistyaningih, Dwita Aryadina Itachmawati

70-74



Influencing Factors on Motivation To Be A Health Role Model Among Female Preclinical Medical Students

Agustina Arundina Triharja Tejoyuwono, Ita Armyanti

75-80



Caregiving Burden in Family Caregivers Of Patients With Schizophrenia Post-Pasung in Jember

Lusi Padma Sulistianingsih Mota, Inke Kusumastuti, Ida Sri Surani Wiji Astuti, Sheila Rachmania

81-89



The Effectiveness of Roselle Kombucha Tea in Increasing Haemoglobin Levels Mice (Mus imusculus) With Anaemic

Tut Rayani Alkohini Wijoyanti, Remy Retnaningsih

90-95



Coverage and Factors Related to Early Breastfeeding Initiation in Nusa Tenggara

Haerawati Idris, Asmaripa Ain, Desri Maulina, Nurmalia Ermi

96-102



Risk Factor Analysis of Work Fatigue on Online Motorcycle Taxi Drivers in Jember Region

Laksmi Indreswari, Handhayani Sri Fatika Laraswati, Rony Prasetyo

103-109



Differences of BUN and Serum Creatinine Values in Severity of Diabetic Ketoacidosis Patients at RSD dr. Seobandi Jember

Irawan Fajar Kusuma, Nur Fa'iza Raihanah Masita, Novan Krisno Adji

110-115



Copyright Notice

Open Access Policy

Screening Plagiarism

Indexing and Abstracting

Author Fees

Archive

Journal SOP

Visitor Statistics

Journal Contact

SUPPLEMENTARY FILES

Patent Consent for Publication

Manuscript Declaration

CERTIFICATE



JOURNAL TOOLS



ISSN BARCODE



9 772460 904008

Print ISSN : 2460-9048



9 772714 565007

Online ISSN : 2714-5654

TEMPLATE AND FLOW



Case Report (ID)



Perbedaan Kadar BUN dan Kreatinin Serum pada Derajat Keparahan Pasien Ketoasidosis
Diabetikum di RSD Dr. Soebandi Jember

*Differences of BUN and Serum Creatinine Levels in Severity of Diabetic Ketoacidosis Patients
at RSD Dr. Soebandi Jember*

Irawan Fajar Kusuma^{1,2*)}, Nur Fa'iza Raihanah Masita², Novan Krisno Adji^{2,3}

¹Department of Internal Medicine, Soebandi Regional Hospital, Jember, Indonesia

²Faculty of Medicine, Jember University, Jember, Indonesia

³Department of Neurosurgery, Soebandi Regional Hospital, Jember, Indonesia

Article Info

Article History:

Received: June 28, 2023

Accepted: July 12, 2023

Published: July 18, 2023

*) Corresponding author:

E-mail: : irawanfajar@unej.ac.id

How to cite this article:

Kusuma, I. F., Masita, N. F. R., & Adji, N. K. (2022). *Differences of BUN and Serum Creatinine Values in Severity of Diabetic Ketoacidosis Patients at RSD dr. Soebandi Jember*. Journal of Agromedicine and Medical Sciences. 9(2), 110-115.

<https://doi.org/10.19184/ams.v9i2.3394>

7

Abstrak

Ketoasidosis diabetikum (KAD) merupakan komplikasi akut diabetes melitus yang diklasifikasikan menjadi derajat ringan, sedang, dan berat berdasarkan keparahan asidosis metabolik dan status kesadaran. Sebagai salah satu krisis hiperglikemik, KAD menyebabkan disfungsi ginjal yang kemudian bisa memicu acute kidney injury (AKI). Angka mortalitas yang tinggi, KAD rekuren (episode berulang), bertambahnya biaya perawatan kesehatan, dan risiko komplikasi lanjutan dapat terjadi karena AKI. Deteksi awal risiko AKI dengan pemeriksaan blood urea nitrogen (BUN) dan kreatinin serum dapat dilakukan karena metodenya yang mudah sehingga banyak dilakukan untuk evaluasi rutin. Penelitian ini bertujuan mengetahui perbedaan kadar BUN dan kreatinin serum pada pasien KAD yang diklasifikasikan berdasarkan derajat keparahannya sebagai gambaran prognosis yang dihubungkan dengan risiko AKI di RSD Dr. Soebandi Jember. Rancangan penelitian ini adalah observasional analitik menggunakan pendekatan desain potong-lintang dari rekam medis pasien yang berjumlah 34 sampel. Hasil penelitian menunjukkan rata-rata kadar BUN/Kreatinin pada KAD derajat ringan sebesar 42,29 /1,54; derajat sedang sebesar 38,54/1,57; dan derajat berat sebesar 58,88 /2,44. Hasil penelitian ini juga menunjukkan perbedaan kadar BUN yang tidak bermakna ($p=0,085$) dan perbedaan nilai kreatinin serum yang bermakna ($p=0,033$) antara KAD derajat ringan, sedang, dan berat. Kadar kreatinin serum dinilai lebih bermakna daripada BUN dalam memberikan prognosis KAD yang dihubungkan dengan risiko AKI.

Kata Kunci: KAD, prognosis, acute kidney injury, AKI

Abstract

Diabetic ketoacidosis (DKA) is an acute complication of diabetes mellitus classified as mild, moderate, and severe based on the severity of metabolic acidosis and level of consciousness. As the hyperglycemic crises, DKA causes kidney dysfunction, triggering acute kidney injury (AKI). High mortality rates, recurrent DKA (repeated episodes), increased healthcare costs, and the risk of further complications can occur due to AKI. Early detection of AKI risk by renal function tests such as blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine can be done because it's an easy method; hence it is widely used for routine evaluation. This study aims to determine the differences between BUN and serum creatinine values in DKA patients classified by severity as a prognostic marker associated with the risk of AKI in RSD Dr. Soebandi Jember. The design of this study was analytically



observational, using a cross-sectional design obtained from the medical records of 34 patients. The study showed that the mean of BUN/creatinin in the mild DKA was 42,29 /1,54; the moderate one was 38,54/1,57; and the severe DKA was 58,88 /2,44. The results showed a non-significant difference in BUN levels ($p=0.085$) and a significant difference in serum creatinine levels ($p=0.033$) between mild, moderate, and severe DKA. Serum creatinine was considered a more reliable indicator than BUN as a prognostic marker of DKA in the setting of AKI risk.

Keywords: DKA, prognosis, acute kidney injury, AKI

Pendahuluan

Ketoasidosis diabetikum (KAD) merupakan salah satu krisis hiperglikemik dan komplikasi akut yang paling umum terjadi pada penderita diabetes melitus (DM) (Dhatariya *et al.*, 2020). KAD terjadi akibat defisiensi insulin absolut atau relatif yang bermanifestasi menjadi hiperglikemia, asidosis metabolik, ketosis, dan dehidrasi (Wei *et al.*, 2020). *American Diabetes Association* (ADA) *consensus* tahun 2018 mengklasifikasikan KAD menjadi derajat ringan, sedang, dan berat berdasarkan keparahan asidosis metabolik dan status kesadaran.

Angka mortalitas yang tinggi pada KAD dilaporkan pada beberapa negara berkembang. Jika dibandingkan dengan negara maju seperti Amerika Serikat dan Britania Raya yang memiliki angka mortalitas <1%, Indonesia melaporkan angka mortalitas yang sangat tinggi, yaitu masing-masing 40% dan 48,3% di rumah sakit lokal Jakarta dan Surabaya (Suwanto *et al.*, 2014; Dhatariya *et al.*, 2015; Benoit *et al.*, 2020; Novida *et al.*, 2021). Kematian yang tinggi ini sering terjadi karena terapi tidak adekuat dan adanya faktor pencetus atau komorbid KAD yang belum teratasi (Thewjitcharoen *et al.*, 2019). Dengan alasan tersebut, permasalahan KAD di Indonesia layak untuk dilakukan kajian lebih lanjut guna meningkatkan kesehatan dan kesejahteraan masyarakat.

KAD menyebabkan disfungsi organ tubuh, khususnya pada ginjal yang merupakan sistem filtrasi, ekskresi, dan homeostasis cairan tubuh. Disfungsi ginjal akan bermanifestasi menjadi *acute kidney injury* (AKI) (Jeyaraman *et al.*, 2015; Advani, 2020). Berdasarkan penelitian Chen *et al.* (2020), AKI merupakan faktor risiko kematian dan penyebab KAD rekuren (episode berulang) pada pasien KAD. Oleh sebab itu, risiko AKI pada pasien KAD perlu mendapatkan perhatian dan perlakuan lebih lanjut.

Pemeriksaan BUN dan kreatinin serum dapat menjadi pilihan pertama untuk deteksi awal risiko AKI pada pasien KAD. Selain karena proses pemeriksaan yang mudah, faktor ketersediaan dan biaya pemeriksaan membuat penilaian fungsi ginjal ini banyak dilakukan untuk evaluasi rutin (Noormohamed *et al.*, 2019). Blood Urea Nitrogen (BUN) menjadi indikator berkurangnya fungsi ekskresi ginjal disebabkan 85% ureum, yaitu produk akhir metabolisme protein dan siklus urea, harus diekskresikan melalui urin. Sementara itu, kreatinin serum yang merupakan produk akhir katabolisme kreatin dan kreatin fosfat, sering digunakan sebagai pemeriksaan fungsi filtrasi glomerulus dan indikator estimasi *Glomerular Filtration Rate* (GFR) (Gounden *et al.*, 2021).

Publikasi data mengenai KAD yang menghubungkan pemeriksaan faal ginjal dengan derajat keparahan KAD sampai saat ini belum pernah dilakukan di Indonesia. Uji korelatif yang dilakukan oleh Wu *et al.* (2020) di Cina menghubungkan

beberapa karakteristik klinis yang meliputi hasil pemeriksaan laboratorium dengan derajat keparahan KAD, Status Hiperosmolar Hiperglikemik (SHH), dan tingkat mortalitas. Penelitian tersebut menghasilkan gambaran klinis kadar BUN dan kreatinin serum yang meningkat dengan nilai kreatinin serum yang tinggi signifikan pada KAD derajat berat (Wu *et al.*, 2020). Untuk itu, peneliti tertarik dalam meneliti lebih lanjut mengenai perbedaan nilai pemeriksaan faal ginjal berupa kadar BUN dan kreatinin serum pada pasien KAD berdasarkan derajat keparahannya guna mengetahui gambaran prognosis pasien yang dihubungkan dengan risiko AKI di RSD Dr. Soebandi Jember. RSD Dr. Soebandi merupakan rumah sakit rujukan tipe B satu satunya di wilayah Karesidenan Besuki termasuk salah satunya kasus DM dengan komplikasi KAD.

Metode Penelitian

Rancangan penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan menggunakan pendekatan desain potong-lintang (*cross-sectional*) dari data sekunder, yaitu rekam medis pasien KAD di Bagian Rawat Inap RSD Dr. Soebandi Jember.

Populasi penelitian ini ialah pasien yang terdiagnosis KAD di RSD Dr. Soebandi Jember. Kriteria inklusi meliputi pasien yang telah didiagnosis sebagai penderita KAD pada diagnosis awal saat masuk rumah sakit yang disertai data demografi dan hasil pemeriksaan laboratorium BUN dan kreatinin serum pada rekam medisnya, serta berusia ≥ 18 tahun. Kriteria eksklusi meliputi pasien KAD dengan kombinasi krisis hiperglikemik lain yaitu SHH dan memiliki komorbid COVID-19.

Sampel penelitian yang berjumlah 34 pasien didapatkan dari data rekam medis pasien KAD tahun 2020-2022 di RSD Dr. Soebandi dengan metode *purposive sampling*. Variabel bebas penelitian ini ialah derajat keparahan KAD yang terbagi menjadi derajat ringan, sedang, dan berat, sedangkan variabel terikatnya ialah BUN dan kreatinin serum. Instrumen yang dibutuhkan pada penelitian ini adalah rekam medis pasien KAD, *logbook* penelitian, rekap data dalam format *Microsoft Excel*, dan aplikasi perangkat lunak SPSS.

Pengolahan data dilakukan dengan analisis univariat dan bivariat dengan nilai kemaknaan $p < 0,05$. Analisis univariat menghasilkan gambaran karakteristik data kategorik, seperti jenis kelamin, usia, dan keadaan keluar rumah sakit (RS) dan data numerik, seperti BUN dan kreatinin serum. Analisis bivariat menggunakan uji *Kruskal-Wallis* (non-parametrik) pada variabel BUN dan uji *one-way ANOVA* pada variabel kreatinin serum.

Penelitian ini telah dilakukan uji kelayakan etik oleh Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember dengan nomor etik 1.585/H25.1.11/KE/2022. Penelitian ini juga telah disetujui oleh

Badan Kesatuan Bangsa dan Politik dalam surat rekomendasi bernomor 074/623/415/2022 dan RSD Dr. Soebandi Jember dalam surat perizinan bernomor 423.4/5437/610/2022.

Hasil Penelitian

Sebanyak 34 sampel yang memenuhi kriteria inklusi didapatkan dari 42 orang yang menjadi populasi penelitian. Dari sampel tersebut, dilakukan klasifikasi derajat keparahan KAD

berdasarkan ADA *consensus* tahun 2009 yang telah dimodifikasi dan disesuaikan dengan pemeriksaan penunjang rumah sakit lokal dan memperoleh hasil berupa 7 pasien dengan derajat ringan (20,6%), 13 pasien dengan derajat sedang (38,2%), dan 14 pasien dengan derajat berat (41,2%). Modifikasi klasifikasi derajat keparahan KAD ini merujuk pada kejelasan nilai ketosis pada ketonuria pasien, seperti perbedaan nilai positif keton pada berbagai derajat keparahan KAD (Tabel 1). Karakteristik sampel penelitian disajikan pada Tabel 2.

Tabel 1. Klasifikasi KAD berdasarkan ADA *consensus* tahun 2009 yang Termodifikasi

Parameter	Kategori Keparahannya KAD		
	Derajat ringan	Derajat sedang	Derajat berat
Glukosa darah	>250 mg/dL	>250 mg/dL	>250 mg/dL
pH darah	7,25-7,29	7,00-7,24	<7,00
HCO ₃ ⁻ serum	15-18 mEq/L	10-15 mEq/L	<10 mEq/L
Keton urin ^a	≤++	≥++	≥+++
Keton serum	Positif	Positif	Positif
Anion gap ^b	>10 mEq/L	>12 mEq/L	>12 mEq/L
Kesadaran (GCS)	Kesadaran normal (GCS 15)	Kesadaran normal – somnolen (GCS 9-15)	Stupor – koma (GCS 3-8)

^a Penilaian ketonuria yang dibedakan antara derajat keparahan KAD

^b Anion gap: (Na⁺ – [Cl⁻ + HCO₃⁻]) (mEq/L)

Tabel 2. Karakteristik Sampel Penelitian

Variabel		Ringan	Derajat Sedang	Berat	Jumlah/Rata-rata Total
Jumlah [n/(%)]		7 (20,6)	13 (38,2)	14 (41,2)	34 (100)
Jenis Kelamin [n/(%)]	Perempuan	6 (17,65)	11 (32,35)	12 (35,29)	29 (85,3)
	Laki-laki	1 (2,94)	2 (5,88)	2 (5,88)	5 (14,7)
Usia	Kelompok Umur (<45) [n/(%)]	3 (8,82)	2 (5,88)	5 (14,71)	10 (29,4)
	Kelompok Umur (≥45) [n/(%)]	4 (11,76)	11 (32,35)	9 (26,47)	24 (70,6)
	Rata-rata (tahun)	46,86 ± 9,65	54,09 ± 12,89	48,38 ± 12,74	50,79 ± 12,10
	Median (tahun)	45	58	48,5	
Keadaan Keluar RS [n/(%)]	Membaik	4 (11,76)	2 (5,88)	3 (8,82)	9 (26,5)
	Meninggal	3 (8,82)	9 (26,47)	10 (29,41)	22 (64,7)
	Tanpa Keterangan	-	2 (5,88)	1 (2,94)	3 (8,8)
BUN	Rata-rata ± Simpang Baku	42,29 ± 36,29	38,54 ± 24,82	58,88 ± 25,69	47,68 ± 28,56
	Median	21	29	50,5	
Kreatinin Serum	Rata-rata ± Simpang Baku	1,54 ± 1,12	1,57 ± 0,77	2,44 ± 0,94	1,92 ± 0,99
	Median	1,3	1,7	2,45	

Uji perbandingan nilai BUN dilakukan dengan alternatif *one-way ANOVA*, yaitu *Kruskal-Wallis* karena tidak memenuhi syarat. Hasil analisis menunjukkan $p=0,085$ ($p>0,05$) yang memiliki arti tidak ada perbedaan signifikan nilai BUN antara KAD derajat ringan, sedang, dan berat (Tabel 3). Sementara itu, perbandingan nilai kreatinin serum dengan uji *one-way ANOVA* menghasilkan $p=0,033$ ($p<0,05$) yang berarti bahwa terdapat perbedaan signifikan nilai kreatinin serum antara KAD derajat ringan, sedang, dan berat. Uji *post-hoc* kemudian dilakukan dan memperoleh hasil dua variasi antar kelompok dengan nilai $p<0,05$. Variasi KAD derajat ringan dengan berat menghasilkan nilai kemaknaan 0,043 dan variasi KAD derajat sedang dengan berat menghasilkan nilai kemaknaan 0,019 (Tabel 3).

Pembahasan

Mayoritas pasien KAD yang menjadi sampel penelitian ini termasuk dalam derajat sedang (38,2%) dan berat (41,2%). Hal ini didukung oleh penelitian Dewata *et al.* (2020) di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo yang menunjukkan sebanyak 58,73% pasien KAD termasuk dalam kategori derajat berat. Penyebab yang memungkinkan ialah kurangnya pengetahuan pasien DM mengenai gejala KAD sehingga pasien terlambat dibawa ke rumah sakit dan berakibat pada semakin parahnya KAD (Alanazi *et al.*, 2018). Selain itu, RSD Dr. Soebandi Jember dimana data penelitian ini diambil adalah rumah sakit rujukan utama di Jember dan sekitarnya sehingga mayoritas pasien cenderung memiliki penyakit yang lebih parah guna mendapatkan perawatan dan terapi lebih lanjut (Dewata *et al.*, 2020).

Tabel 3. Hasil Analisis Perbandingan Nilai BUN dan Kreatinin Serum pada Derajat Keparahan KAD

Variabel	Uji Kruskal-Wallis	Variabel	Uji one-way ANOVA	Uji post-hoc	
	Nilai (p)		Nilai (p)	Derajat	Nilai (p)
BUN	0,085	Kreatinin serum	0,033	Ringan	0,951
				Berat	0,043
				Sedang	0,951
				Berat	0,019
				Berat	0,043
				Sedang	0,019

Jumlah sampel perempuan pada penelitian ini (85,3%) lebih banyak dibandingkan sampel laki-laki (14,7%) dan sesuai dengan penelitian sebelumnya di Indonesia (Suwanto *et al.*, 2014; Siregar *et al.*, 2018; Dewata *et al.*, 2020; Novida *et al.*, 2021). Perempuan rentan mengalami obesitas karena kecenderungan fisiologis untuk menyimpan lemak di tubuh. Lemak terutama disimpan di regio subkutan. Setelah perempuan mengalami *menopause*, terjadi pergeseran jaringan adiposa menuju daerah viseral yang meningkatkan risiko sindrom metabolik. *Menopause* juga menyebabkan defisiensi hormon estrogen yang dapat menimbulkan resistensi insulin (Dewata *et al.*, 2020). Di samping itu, kasus DM di Indonesia lebih banyak dilaporkan pada perempuan (1,8%) daripada laki-laki (1,2%) sehingga risiko perempuan mengalami komplikasi diabetes seperti KAD juga tinggi (Kemenkes, 2018).

Sampel penelitian ini memiliki rentang umur 25-70 tahun dengan rata-rata usia $50,79 \pm 12,10$ tahun. Data ini hampir sama dengan penelitian oleh Seth *et al.* (2015) di India yang menghasilkan rata-rata usia pasien KAD 51,46 tahun dan penelitian oleh Dewata *et al.* (2020) di Indonesia dengan rata-rata usia pasien KAD $49,51 \pm 13,88$ tahun. Data usia sampel ini kemudian dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok umur <45 tahun dan ≥ 45 tahun untuk menilai kecenderungan frekuensi KAD yang dibagi berdasarkan kelompok umur pada derajat keparahan KAD. Sebanyak 10 orang berusia kurang dari 45 tahun dan 24 orang berusia lebih dari sama dengan 45 tahun. Hasil ini serupa dengan penelitian yang dilakukan di Indonesia oleh Dewata *et al.* (2020) yang memiliki sampel penelitian dengan dominasi usia ≥ 45 tahun. Namun, hasil ini tidak sesuai dengan studi Benoit *et al.* (2018) di Amerika Serikat yang menghasilkan frekuensi kejadian KAD yang tinggi pada usia kurang dari 45 tahun. Hal ini kemungkinan terjadi karena perbedaan gaya hidup, seperti lazimnya konsumsi alkohol di Amerika Serikat yang kemudian bisa memicu ketoasidosis atau mengganggu pengobatan diabetes (Distel *et al.*, 2013; Ehrmann *et al.*, 2020).

Prevalensi KAD pada usia di atas 45 tahun meningkat karena seiring bertambahnya usia terjadi pula gangguan fungsi sel beta pankreas dan menurunnya kemampuan regenerasi sel beta pankreas, yang akhirnya menyebabkan sekresi insulin berkurang. Pola hidup seperti hidup sedentari dan diet yang buruk juga menjadi faktor yang meningkatkan risiko diabetes maupun KAD. Asupan kalori berlebihan yang disertai kurangnya olahraga akan meningkatkan jumlah adiposit, khususnya di intra-abdomen. Massa lemak berlebihan di abdomen berhubungan erat dengan terjadinya resistensi insulin. Banyak individu menua yang mengalami resistensi insulin disebabkan berkurangnya aktivitas fisik, obesitas, dan kehilangan massa otot tubuh (Lee &

Halter, 2017).

Angka mortalitas yang didapatkan dari penelitian ini ialah 64,7% dengan uraian sebanyak 22 orang meninggal dari total 34 orang yang menjadi sampel penelitian. Jumlah kematian yang tinggi ini hampir sama dengan hasil penelitian di Indonesia oleh Dewata *et al.* (2020) yang menunjukkan mortalitas 57,14%. Beberapa penyebab tingkat mortalitas yang tinggi ialah kurangnya kesadaran dan pengetahuan pasien DM mengenai KAD, derajat KAD yang cenderung berat, dan adanya komorbid (Seth *et al.*, 2015; Dewata *et al.*, 2020). Mortalitas yang tinggi memang sering dilaporkan di negara berkembang, termasuk Indonesia, dikarenakan mayoritas penduduk berlatar belakang sosial-ekonomi yang rendah (George *et al.*, 2018). Status sosial-ekonomi diukur dari pendidikan dan pendapatan. Kurangnya pengetahuan pasien mengenai komplikasi penyakit mengakibatkan tertundanya terapi. Penghasilan yang kurang juga mengakibatkan buruknya kesehatan pasien, bahkan menyebabkan kematian (Alanazi *et al.*, 2018; Rakasiwi & Kautsar, 2021).

Analisis perbandingan menghasilkan tidak adanya perbedaan signifikan pada nilai BUN ($p=0,085$) dan perbedaan signifikan pada nilai kreatinin serum ($p=0,033$). Perbedaan yang tidak bermakna pada nilai BUN dapat terjadi karena mayoritas pasien yang menjadi sampel penelitian berusia lanjut dan memiliki komorbid (Lee & Halter, 2017). Semua kelompok derajat keparahan KAD menunjukkan nilai BUN yang meningkat, mengindikasikan penurunan volume intravaskular (Kasper *et al.*, 2018). Perbedaan kadar kreatinin yang bermakna didapatkan pada dua dari tiga variasi antar derajat keparahan KAD, yaitu KAD derajat ringan dengan berat ($p=0,043$) dan KAD derajat sedang dengan berat ($p=0,019$). Hal ini didukung oleh Wei *et al.* (2020) dan Wu *et al.* (2020) dalam penelitiannya yang menghasilkan perbedaan bermakna dengan nilai kreatinin yang signifikan tinggi pada KAD derajat berat. Peningkatan kadar kreatinin serum menandakan penurunan volume darah dan hipoperfusi ginjal yang mencerminkan keparahan dehidrasi dan kerusakan organ tubuh, seperti pada ginjal yang kemudian dapat meningkatkan risiko AKI (Chen *et al.*, 2020; Wei *et al.*, 2020). Perbedaan kadar kreatinin yang bermakna, terjadi karena telah terjadi kerusakan secara spesifik pada parenkim ginjal. Nilai BUN tidak berbeda secara bermakna karena nilai BUN tidak hanya disebabkan oleh kerusakan ginjal saja (Kasper *et al.*, 2018).

KAD merupakan komplikasi akut diabetes melitus yang mengancam jiwa namun bisa dicegah (Lizzo *et al.*, 2021). KAD dapat memicu komplikasi akut lanjutan seperti AKI akibat hipovolemia dan hipoperfusi ginjal. Dalam menilai fungsi ginjal, indikator biokimia seperti BUN dan kreatinin serum dapat dilakukan untuk deteksi awal dan pencegahan penurunan fungsi

ginjal hingga penyakit ginjal. Indikator biokimia memiliki peran penting dalam diagnosis yang akurat, penilaian risiko komplikasi, dan evaluasi terapi, yang selanjutnya dapat memberikan hasil prognosis penyakit (Sabiullah, 2019). Pemeriksaan darah untuk mengukur kadar BUN dan kreatinin serum merupakan metode paling sederhana yang tersedia dan mudah dilakukan dalam evaluasi fungsi ginjal sehingga banyak digunakan sebagai pemeriksaan awal guna mengetahui prognosis penyakit (Kamal, 2014; Sabiullah, 2019).

Kreatinin serum lebih sering digunakan untuk estimasi GFR yang menilai fungsi ginjal karena lebih akurat daripada BUN. Nilai BUN sering dipengaruhi penyebab lain yang bukan abnormalitas struktur ginjal dan laju katabolismenya sangat bergantung pada asupan protein tubuh dan fungsi hepar (Prabhakar, 2012). Sebagian besar BUN direabsorpsi di tubulus kontortus proksimal dan duktus kolektivus ginjal. Banyaknya BUN yang direabsorpsi bergantung pada status hidrasi tubuh dan osmolalitas urin. Dengan alasan tersebut, BUN tidak dapat memberikan estimasi GFR yang akurat dibandingkan kreatinin (Laposata, 2014; McPherson & Pincus, 2017). Kreatinin serum digunakan sebagai estimasi GFR karena terbentuk secara konstan dari katabolisme kreatin dan kreatin fosfat dan tidak terikat dengan protein plasma sehingga difiltrasi secara bebas oleh glomerulus. Kreatinin juga tidak direabsorpsi oleh tubulus ginjal melainkan disekresi sebagian kecil oleh tubulus kontortus proksimal (McPherson & Pincus, 2017). Hal ini menunjukkan nilai kreatinin serum sebagai parameter fungsi ginjal lebih bermakna dalam menentukan prognosis KAD yang dihubungkan dengan risiko AKI sebagaimana kreatinin serum yang digunakan untuk estimasi GFR (McPherson & Pincus, 2017; Chen *et al.*, 2020).

Dalam penelitian observasional ini, peneliti menyadari masih terdapat berbagai keterbatasan. Saat penelitian ini dilakukan, rekam medis yang dapat diakses oleh peneliti hanya terbatas pada tahun 2020-2022 dan tidak semua pasien dengan diagnosis KAD memenuhi kriteria inklusi. Dari semua sampel penelitian yang didapatkan, tidak semua pasien dilakukan pemeriksaan analisis gas darah. Oleh karena itu, klasifikasi keparahan KAD dalam penelitian ini lebih banyak didasarkan pada status kesadaran dan nilai keton urin.

Kesimpulan

Penelitian ini membuktikan ada perbedaan bermakna kadar kreatinin serum pada pasien KAD derajat ringan, sedang, dan berat, sedangkan pada kadar BUN tidak ada perbedaan yang bermakna. Perbedaan kadar kreatinin yang bermakna terdapat antara KAD derajat ringan dengan KAD derajat berat dan KAD derajat sedang dengan KAD derajat berat. Indikator kadar kreatinin serum dinilai lebih bermakna daripada BUN dalam memberikan prognosis KAD yang dihubungkan dengan risiko AKI.

Saran yang dapat disimpulkan oleh peneliti ialah perlu dilakukan penelitian multisenter pada berbagai rumah sakit agar didapatkan data yang dapat mewakili populasi dan perlu dilakukan penelitian mengenai parameter lain, seperti CRP (*C-reactive protein*) atau *cystatin C* dalam menilai risiko AKI dan memberi gambaran prognosis pada pasien KAD.

Konflik Kepentingan

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan jurnal penelitian ini.

Ucapan Terima Kasih

Peneliti berterima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Jember, Bagian Rekam Medis RSD dr. Soebandi Jember, dan semua pihak yang telah membantu proses penelitian ini.

Kontribusi Penulis

Desain penelitian, validasi data, dan revisi manuskrip dilakukan oleh Irawan Fajar Kusuma. Konsep penelitian, desain penelitian, pengambilan dan pengolahan data, interpretasi data, dan penyusunan manuskrip dilakukan oleh Nur Fa'iza Raihanah Masita. Validasi data dan revisi manuskrip dilakukan oleh Novan Krisno Adji.

Daftar Pustaka

- Advani, A. (2020). Acute Kidney Injury: A Bona Fide Complication of Diabetes. *Diabetes*, 69(11), 2229–2237. <https://doi.org/10.2337/db20-0604>
- Alanazi, A. M., Alotaibi, A. J., & Albakheit, H. A. (2018). Awareness of Risk Factors of DKA among Diabetic Adults in KSA. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 71(1), 2304–2309. <https://doi.org/10.12816/0045307>
- Benoit, S. R., Hora, I., Pasquel, F. J., Gregg, E. W., Albright, A. L., & Imperatore, G. (2020). Trends in Emergency Department Visits and Inpatient Admissions for Hyperglycemic Crises in Adults With Diabetes in the U.S., 2006–2015. *Diabetes Care*, 43(5), 1057–1064. <https://doi.org/10.2337/dc19-2449>
- Benoit, S. R., Zhang, Y., Geiss, L. S., Gregg, E. W., & Albright, A. (2018). Trends in Diabetic Ketoacidosis Hospitalizations and In-Hospital Mortality — United States, 2000–2014. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 67(12), 362–365. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6712a3>
- Chen, J., Zeng, H., Ouyang, X., Zhu, M., Huang, Q., Yu, W., Ling, L., Lan, H. Y., Xu, A., & Tang, Y. (2020). The incidence, risk factors, and long-term outcomes of acute kidney injury in hospitalized diabetic ketoacidosis patients. *BMC Nephrology*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12882-020-1709-z>
- Dewata, D. G. U. B., Novida, H., & Aryati, A. (2020). PROFILE OF DIABETIC KETOACIDOSIS PATIENTS AT REGIONAL PUBLIC HOSPITAL DR. SOETOMO IN 2017. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 8(3), 301. <https://doi.org/10.20473/jbe.v8i32020.301-309>
- Dhatariya, K. K., Glaser, N. S., Codner, E., & Umpierrez, G. E. (2020). Diabetic ketoacidosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0165-1>
- Dhatariya, K. K., Nunney, I., Higgins, K., Sampson, M. J., &

- Ice-ton, G. (2015). National survey of the management of Diabetic Ketoacidosis (DKA) in the UK in 2014. *Diabetic Medicine*, 33(2), 252–260. <https://doi.org/10.1111/dme.12875>
- Distel, C., Jacobson, S., & Tille, P. M. (2013). Alcohol Induced Diabetic Ketoacidosis Exacerbated by an Acute Respiratory Infection with *Klebsiella pneumoniae*. *American Society for Clinical Laboratory Science*, 26(2), 68–71. <https://doi.org/10.29074/ascls.26.2.68>
- Ehrmann, D., Kulzer, B., Roos, T., Haak, T., Al-Khatib, M., & Hermanns, N. (2020). Risk factors and prevention strategies for diabetic ketoacidosis in people with established type 1 diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 8(5), 436–446. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30042-5](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30042-5)
- George, J., Mishra, A., & Iyadurai, R. (2018). Correlation between the outcomes and severity of diabetic ketoacidosis: A retrospective pilot study. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 7(4), 787. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_116_18
- Gounden, V., Bhatt, H., & Jialal, I. (2021). *Renal Function Tests*. Durban: Treasure Island (FL), StatPearls Publishing.
- Jeyaraman, A., Mathew, V., Finlay, E., & Gupta, S. (2015). Acute kidney injury as a severe complication of diabetic ketoacidosis. *Endocrine Abstracts*. <https://doi.org/10.1530/endoabs.39.ep55>
- Kasper, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, L. J., & Loscalzo, J. (2018). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. New York: McGraw-Hill Education.
- Kementrian Kesehatan RI. (2018). *HARI DIABETES SEDUNIA*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Kitabchi, A. E., Umpierrez, G. E., Miles, J. M., & Fisher, J. N. (2009). Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care*, 32(7), 1335–1343. <https://doi.org/10.2337/dc09-9032>
- Laposata, M., MD, PhD. (2014). *Laboratory Medicine Diagnosis of Disease in Clinical Laboratory (Lange)*. 2nd ed. Texas: McGraw-Hill Education.
- Lee, P. G., & Halter, J. B. (2017). The Pathophysiology of Hyperglycemia in Older Adults: Clinical Considerations. *Diabetes Care*, 40(4), 444–452. <https://doi.org/10.2337/dc16-1732>
- Lizzo, J.M., Goyal A., & Gupta, V. (2021). *Adult Diabetic Ketoacidosis*. Illinois: Treasure Island (FL), StatPearls Publishing.
- McPherson, R. A., & Pincus, M. R. (2017). *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 23rd ed. St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Noormohamed, N. Z., Gao, W., & Rizk, M. L. (2019). A Systematic Review of Renal Function Estimation Equations. *Current Pharmacology Reports*, 5(5), 359–376. <https://doi.org/10.1007/s40495-019-00192-7>
- Novida, H., Setiawan, F., & Soelistijo, S. A. (2021). A Prediction Model of Mortality in Patients Hospitalized with Diabetic Ketoacidosis in a Tertiary Referral Hospital in Surabaya, Indonesia. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 15(2), 2519–2526. <https://doi.org/10.37506/ijfimt.v15i2.14751>
- Prabhakar, S. S. (2012). Nephrology. *Medical Secrets*, 190–219. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-06398-2.00009-6>
- Rakasiwi, L. S., & Kautsar, A. (2021). Pengaruh Faktor Demografi dan Sosial Ekonomi terhadap Status Kesehatan Individu di Indonesia. *Kajian Ekonomi Dan Keuangan*. 5(2): 146–157. <https://doi.org/10.31685/kek.v5i2.1008>
- Sabiullah, D. M. (2019). Estimation of serum creatinine, blood urea nitrogen and urine analysis in patients with diabetes to assess the renal impairments. *International Journal of Advanced Biochemistry Research*, 3(2), 01–04. <https://doi.org/10.33545/26174693.2019.v3.i2a.32>
- Seth, P. (2015). Clinical Profile of Diabetic Ketoacidosis: A Prospective Study in a Tertiary Care Hospital. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2015/8586.5995>
- Siregar, N. N., Soewondo, P., Subekti, I., & Muhadi, M. (2018). Seventy-Two Hour Mortality Prediction Model in Patients with Diabetic Ketoacidosis: A Retrospective Cohort Study. *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies*, 33(2), 124–129. <https://doi.org/10.15605/jafes.033.02.03>
- Suwarto, S., Sutrisna, B., Waspadji, S., & Pohan, H. T. (2014). Predictors of five days mortality in diabetic ketoacidosis patients: a prospective cohort study. *Acta medica Indonesiana*, 46(1), 18–23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24760804/>
- Thewjitcharoen, Y., Plianpan, P., Chotjirat, A., Nakasatien, S., Chotwanvirat, P., Wanothayaroj, E., Krittiyawong, S., & Himathongkam, T. (2019). Clinical characteristics and outcomes of care in adult patients with diabetic ketoacidosis: A retrospective study from a tertiary diabetes center in Thailand. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, 16, 100188. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2019.100188>
- Wei, Y., Wu, C., Su, F., Zhang, H., Zhang, J., & Zheng, R. (2020). Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetic ketoacidosis of different severity. *Medicine*, 99(45), e22838. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000022838>
- Wu, X. Y., She, D. M., Wang, F., Guo, G., Li, R., Fang, P., Li, L., Zhou, Y., Zhang, K. Q., & Xue, Y. (2020). Clinical profiles, outcomes and risk factors among type 2 diabetic inpatients with diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state: a hospital-based analysis over a 6-year period. *BMC Endocrine Disorders*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00659-5>