



# The Relationship between Microalbumin Levels and HbA1c in People at Risk for Type 2 Diabetes Mellitus

## Hubungan Kadar Mikroalbumin dan HbA1c pada Orang dengan Resiko Diabetes Mellitus Tipe 2

Leo Yosdimiyati\*

Prodi S1 Ilmu Keperawatan, STIKES Insan Cendekia Medika Jombang, Jl. Halmahera No.33, Jombatan, Kaliwungu, Kec. Jombang, Kab. Kabupaten Jombang, 61419, Jawa Timur, Indonesia

### ABSTRACT

Increased blood glucose levels in diabetes mellitus are a problem due to poor insulin synthesis, and insulin resistance conditions cause microalbumin. The purpose of this study was to determine the relationship between microalbumin levels and HbA1c in people at risk for type 2 diabetes mellitus. This type of research is a quantitative study using a cross-sectional study design. Respondents in this study were all women at risk of type 2 diabetes mellitus in the village of Ngrandulor. The research sample was taken using the purposive sampling technique, which was taken according to the criteria set by the researcher so that 28 respondents were selected. Data collection on microalbumin levels was carried out by immunoturbidimetric examination, and HbA1c was carried out by immunoassay examination. Bivariate analysis of the research data was carried out using the Spearman rank statistical test. The results showed a relationship between microalbumin levels and HbA1c in people at risk for type 2 diabetes mellitus, the p-value = 0.010. The results showed that half of the respondents had their albumin checked under microalbumin conditions, namely 14 respondents (50%) and on HbA1c examination, which showed that they were in diabetes status or conditions, namely 14 respondents (50%). This study concludes that there is a relationship between microalbumin levels and HbA1c in people at risk for type 2 diabetes mellitus, with a significance value (p) of 0.010.

**Keywords:** Diabetes mellitus, HbA1c, Microalbumine

### ABSTRAK

Peningkatan kadar glukosa darah pada diabetes mellitus merupakan masalah akibat buruknya sintesis insulin dan kondisi resistensi insulin tersebut menyebabkan adanya mikroalbumin. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan kadar mikroalbumin dengan HbA1c pada orang dengan resiko diabetes mellitus tipe 2. Jenis penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan menggunakan desain penelitian *cross sectional*. Responden pada penelitian ini adalah seluruh perempuan dengan resiko diabetes mellitus tipe 2 di desa Ngrandulor dengan sampel penelitian diambil

### OPEN ACCESS

ISSN 2580-7730 (online)

**Edited by:**

Andika Aliviameita

**\*Correspondence:**

Leo Yosdimiyati Romli  
yosdim21@gmail.com

**Received :** 14 Oktober 2021

**Accepted:** 15 November 2021

**Published :** 31 Desember 2021

**Citation:**

Leo Yosdimiyati (2021)  
The Relationship between  
Microalbumin Levels and HbA1c in  
People at Risk for Type 2 Diabetes  
Mellitus  
Medicra (Journal of Medical  
Laboratory Science/Technology).  
4:2.

doi: 10.21070/medicra.v4i2.1612

menggunakan teknik *purposive sampling*, yaitu diambil sesuai dengan kriteria yang telah ditetapkan oleh peneliti sehingga terpilih sebanyak 28 responden. Pengumpulan data kadar mikroalbumin dilakukan dengan pemeriksaan *imunoturbidimetri* dan HbA1c dilakukan dengan pemeriksaan *immunoassay*. Analisis *bivariate* dari data hasil penelitian dilakukan dengan menggunakan uji statistik *spearman rank*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kadar mikroalbumin dengan HbA1c pada orang dengan resiko diabetes mellitus tipe 2 didapatkan nilai  $p = 0,010$ . Hasil penelitian menunjukkan bahwa separuh dari responden didapati pemeriksaan albuminnya pada kondisi mikroalbumin yaitu sebanyak 14 responden (50%) dan demikian juga pada pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan bahwa didapatkan berada pada status atau kondisi diabetes yaitu sebanyak 14 responden (50%). Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat hubungan antara kadar mikroalbumin dengan HbA1c pada orang dengan resiko diabetes mellitus tipe 2 yaitu dengan nilai signifikansi ( $p$ ) sebesar 0,010.

**Kata Kunci:** Diabetes mellitus, HbA1c, Mikroalbumin

## PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan kondisi yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah sebagai akibat dari kekurangan insulin dalam tubuh [Chaudhury et al. \(2017\)](#). Peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) pada diabetes mellitus merupakan masalah akibat buruknya sintesis insulin [Berbudi et al. \(2020\)](#). Diabetes mellitus didiagnosis ketika terjadi kondisi peningkatan glukosa darah puasa lebih dari 126 mg/dL, glukosa dua jam postprandial lebih dari 200 mg/dL, dan HbA1c lebih dari 6,5% (ADA, 2019). Adanya kondisi resistensi insulin merupakan faktor utama yang menyebabkan adanya mikroalbumin [De Boer et al. \(2017\)](#).

Menurut Federasi Diabetes Internasional (IDF), diperkirakan 463 juta orang sekarang didiagnosis menderita diabetes mellitus [IDF \(2019\)](#). Indonesia menduduki peringkat ke-7 dunia dengan jumlah 10,7 juta orang menderita diabetes mellitus pada tahun 2017, dan diperkirakan pada tahun 2030 meningkatkan menjadi 13,7 juta orang yang hidup dengan diabetes mellitus [IDF \(2019\)](#). Diabetes mellitus tipe 2 adalah bentuk umum dari diabetes mellitus pada populasi (lebih dari 95%) [Al Mansour \(2020\)](#). Penyebab dasar diabetes mellitus tipe 2 adalah resistensi insulin, yang pada akhirnya menyebabkan pankreas kehilangan kemampuannya untuk melepaskan insulin [Czech \(2017\)](#).

Orang dengan diabetes mellitus tipe 2 seringkali mengalami kondisi mikroalbuminuria sebagai akibat dari resistensi insulin, yaitu suatu kondisi di mana insulin tidak dapat mengontrol kadar glukosa darah secara memadai [De Boer et al. \(2017\)](#). Albuminuria merupakan adanya albumin dalam urin dan apabila kadar albumin ditemukan lebih dari 30 mg/L dalam urin maka merupakan indikasi adanya disfungsi endotel dan penurunan fungsi ginjal [Persson & Rossing \(2018\)](#). Mikroalbuminuria merupakan indikator peringatan adanya masalah atau kerusakan ginjal yang serius pada diabetes mellitus tipe 2 [Vaidya & Aeddula \(2021\)](#).

Nefropati Diabetik merupakan masalah yang timbul akibat adanya albumin dalam urin penderita diabetes mellitus tipe 2 [Indriani et al. \(2020\)](#). Kondisi glomerulus rusak yang rusak menyebabkan kebocoran ginjal, sehingga memungkinkan protein terutama albumin, meresap ke dalam urin [Tapia & Bashir \(2021\)](#). Albumin dalam urin merupakan gejala disfungsi endotel, tetapi juga dapat menjadi penanda proteinuria klinis, yang merupakan salah satu faktor risiko gangguan fungsi ginjal [Pugh et al. \(2019\)](#). Kadar glukosa darah yang terus menerus tinggi dapat merusak dinding pembuluh darah, sehingga menyebabkan adanya albumin dalam urin [Vallon & Komers \(2011\)](#). Untuk meminimalkan mikroalbuminuria, pasien diabetes mellitus tipe 2 harus memenuhi nutrisi yang rendah glukosa, tinggi protein, menghindari rokok, membatasi makanan olahan dengan tambahan garam, dan melakukan pemeriksaan secara rutin [ADA \(2017\)](#).

Berdasarkan latar belakang di atas, sehingga penting sekali diketahui mengenai kaitan atau hubungan antara kadar

mikroalbumin dengan HbA1c pada orang dengan resiko diabetes mellitus tipe 2. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk menganalisis hubungan antara kadar mikroalbumin dengan HbA1c pada orang dengan resiko diabetes mellitus tipe 2.

## METODE

Jenis penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif yang dilakukan dengan menggunakan desain penelitian cross sectional, dimana penelitian ini dilakukan di Desa Ngrandulor Wilayah Kerja Puskesmas Peterongan Kabupaten Jombang pada bulan Agustus 2021. Responden pada penelitian ini adalah seluruh perempuan dengan resiko diabetes mellitus tipe 2 di desa Ngrandulor dengan sampel penelitian diambil menggunakan teknik purposive sampling yaitu sesuai dengan kriteria inklusi yang ditetapkan peneliti meliputi mempunyai keluarga dengan riwayat diabetes mellitus, obesitas, dan mempunyai keluhan terkait diabetes mellitus (poliuria, polidipsia, dan polifagia), sehingga diperoleh responden penelitian sebanyak 28 responden.

Pengumpulan data untuk mengetahui kadar mikroalbumin dilakukan dengan mengambil sampel urine responden dan selanjutnya dilakukan analisis dengan menggunakan metode imunoturbidimetri dan untuk mengetahui nilai HbA1c dilakukan dengan mengambil sampel darah vena responden dan selanjutnya dilakukan analisis menggunakan metode immunoassay. Hasil data yang diperoleh dari pengumpulan data selanjutnya dilakukan analisis data, untuk data yang meliputi karakteristik umum responden seperti usia, pekerjaan dan pendidikan dilakukan analisis univariate sedangkan untuk data kadar mikroalbumin dan HbA1c dilakukan analisis bivariate menggunakan uji statistik spearman rank dengan nilai  $p < 0,05$ .

## HASIL DAN PEMBAHASAN

**TABEL 1.** Karakteristik Umum Responden

No	Pemeriksaan	Frekuensi	Prosentase
1.	Usia		
	a. < 45 tahun	1	3,6
	b. 45-59 tahun	24	85,7
	c. >60 tahun	3	10,7
2.	Pendidikan		
	a. SD	23	82,2
	b. SMP	2	7,1
	c. SMA	3	10,7
3.	Pekerjaan		
	a. Tidak bekerja	12	42,9
	b. Petani	13	46,4
	c. Wiraswasta	3	10,7

Hasil penelitian sebagaimana pada Tabel 1 menunjukkan bahwa sebagian besar responden berada pada rentang usia 45-59 tahun yaitu sebanyak 24 responden (85,7%) dengan tingkat pendidikan sebagian besar dari responden yaitu SD sebanyak 23 responden (82,2%) serta didapatkan hasil bahwa

hampir separuh dari responden memiliki pekerjaan sebagai petani dan tidak bekerja yaitu masing-masing sebanyak 13 responden (46,4%) dan 12 responden (42,9%).

**TABEL 2.** Retara Hasil Pemeriksaan Albumin dan HbA1c

No	Pemeriksaan	Min - Max	Mean $\pm$ SD	SE
1.	Albumin	6,26-360,0	90,53 $\pm$ 113,25	21,4
2.	HbA1c	3,74-9,39	6,62 $\pm$ 1,51	0,28

Hasil penelitian sebagaimana pada Tabel 2 menunjukkan bahwa rerata kadar mikroalbumin pada responden didapatkan nilai sebesar 90,53 mg/24 jam dengan nilai terendah sebesar 6,26 mg/24 jam dan tertinggi yaitu 360 mg/24 jam. Hasil penelitian sebagaimana Tabel 2 juga menunjukkan bahwa nilai rerata HbA1c responden didapatkan sebesar 6,62% dengan nilai terendah 3,74% dan tertinggi 9,39%.

**TABEL 3.** Hasil Pemeriksaan Albumin dan HbA1c

No	Pemeriksaan	Frekuensi	Prosentase
1.	Albumin		
	d. Normoalbumin	11	39,3
	e. Mikroalbumin	14	50,0
	f. Makroalbumin	3	10,7
2.	HbA1c		
	d. Normal	5	17,9
	e. Pre Diabetes	9	32,1
	f. Diabetes	14	50,0

$\rho = 0,010$  dengan koefisien korelasi = 0,475

Hasil penelitian sebagaimana Tabel 3 menunjukkan bahwa separuh dari responden didapati pemeriksaan albuminnya pada kondisi mikroalbumin yaitu sebanyak 14 responden (50%), namun hasil penelitian sebagaimana Tabel 3 juga menunjukkan bahwa hampir separuh dari responden memiliki nilai albumin yang normal atau normoalbumin yaitu sebanyak 11 responden (39,3%) serta sebagian kecil dari responden didapatkan nilai makroalbumin yaitu sebanyak 3 responden (10,7%). Tabel 3 juga menunjukkan hasil penelitian terkait pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan bahwa kondisi responden didapatkan berada pada status atau kondisi diabetes yaitu sebanyak 14 responden (50%), namun juga terdapat hampir separuh dari responden memiliki nilai HbA1c yang menunjukkan pada kondisi pre diabetes yaitu sebanyak 9 responden (32,1%) serta sebagian kecil berada pada kondisi normal yaitu sebanyak 5 responden (17,9 %).

Rerata hasil penelitian menunjukkan bahwa responden memiliki nilai albumin 90,53 mg/24 jam artinya berada pada kondisi mikroalbumin, namun jika dilihat secara umum hasil penelitian menunjukkan bahwa hanya separuh dari responden (50%) yang memiliki nilai albumin pada kondisi mikroalbumin dan sebagian kecil saja yang memiliki nilai albumin pada kondisi makroalbumin (10,7%) dan sisanya berada pada kondisi normal.

Fandinata (2019) dalam penelitiannya menyebutkan bahwa temuan mikroalbumin atau proteinuria merupakan indikasi adanya disfungsi endotel yang ditemukan pada penderita diabetes mellitus tipe 2. Penelitian yang dilakukan oleh Berelaku (2019) selanjutnya menjelaskan bahwa temuan

mikroalbumin pada penderita diabetes mellitus mengindikasikan adanya komplikasi kerusakan ginjal.

Kondisi tidak diketahuinya status menderita penyakit diabetes mellitus tipe merupakan faktor yang memperburuk kondisi seseorang. Temuan mikroalbumin dalam urine pada orang dengan resiko diabetes mellitus tipe 2 merupakan bukti indikasi adanya kondisi awal yang terkait komplikasi akan kerusakan organ ginjal, sedangkan temuan kondisi normoalbumin merupakan kondisi yang aman bagi penderita, dalam artian tidak mengindikasikan akan adanya masalah kerusakan ginjal.

Rerata hasil penelitian menunjukkan bahwa responden memiliki nilai HbA1c 6,62% artinya berada pada kondisi pre diabetes, namun jika dilihat secara umum hasil penelitian menunjukkan bahwa separuh dari responden (50%) memiliki nilai HbA1c pada kondisi yang dapat dinyatakan menderita diabetes dan sisanya pada kondisi normal (17,9%) dan pre diabetes (32,1%).

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Wahiduddin et al. (2019) menyebutkan bahwa HbA1c merupakan indikator untuk melihat kondisi dan kontrol glikemik seseorang khususnya yang terkait penyakit diabetes mellitus tipe 2. Hal tersebut juga sebagaimana hasil penelitian yang dilakukan oleh Sarihati et al. (2019) yang menyebutkan bahwa, kondisi HbA1c yang terkontrol merupakan hasil yang bagus dari perawatan dan pengobatan diabetes mellitus tipe 2.

Deteksi dini akan penyakit diabetes mellitus merupakan hal yang sangat penting. Pemeriksaan HbA1c merupakan gambaran yang paling akurat akan kondisi pasien akan penyakitnya, terutama untuk melihat kontrol glikemiknya dan resiko terkait komplikasi yang terjadi. Kondisi HbA1c yang ditemukan pada orang dengan resiko diabetes mellitus tipe 2 mengindikasikan pasti bahwa memang mereka telah menderita diabetes mellitus tipe 2 begitupula pada mereka yang berstatus pre diabetes.

Hasil analisis penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kadar mikroalbumin dengan HbA1c pada orang dengan resiko diabetes mellitus tipe 2 sebagaimana Tabel 3 didapatkan nilai signifikansi (p) sebesar 0,010. Hasil penelitian analisis statistik juga menunjukkan bahwa nilai koefisien korelasi didapatkan sebesar 0,475 artinya tingkat hubungan antara kadar mikroalbumin dengan HbA1c pada orang dengan resiko diabetes mellitus tipe 2 mempunyai hubungan yang cukup kuat.

Peningkatan kadar HbA1c penderita diabetes mellitus tipe 2 menunjukkan adanya peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia Dhatariya et al. (2020). Kondisi hiperglikemia yang terjadi, mengganggu transportasi glukosa ke glomerulus ginjal sehingga dalam jangka waktu panjang dapat mengakibatkan nefropati diabetik Wasik & Lehtonen, (2018). Mikro dan makroalbuminuria merupakan indikasi utama gangguan ginjal, sedangkan peningkatan kadar HbA1c menunjukkan perkembangan nefropati dan albuminuria sebagai akibat dari kontrol glukosa darah yang tidak mencukupi MacIsaac et al. (2017).

Mikroalbuminuria merupakan suatu kondisi yang terjadi

ketika tingkat albumin dalam urin melebihi tingkat biasanya. Resistensi insulin merupakan faktor utama yang menyebabkan adanya mikroalbumin dalam urine penderita diabetes mellitus tipe 2. Kondisi lain yang memperparah adanya mikroalbumin selain kontrol glikemik atau resistensi insulin adalah perubahan tekanan darah yang dialami oleh sebagian besar penderita diabetes mellitus tipe 2.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara kadar mikroalbumin dengan HbA1c pada orang dengan resiko diabetes mellitus tipe 2 yaitu dengan nilai signifikansi (p) sebesar 0,010. Temuan mikroalbumin dan HbA1c pada penderita orang dengan resiko diabetes mellitus tipe 2 diharapkan dapat dijadikan sebagai deteksi dini penyakitnya dan indikator yang pasti dalam melakukan pengobatan.

## KONTRIBUSI PENULIS

Penulis berperan dalam pengumpulan data dan penyusunan artikel.

## PENDANAAN

Sumber pendanaan mandiri dari penulis

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada Pemerintah Desa Ngrandulor Peterongan Jombang dan para Kader Kesehatan Desa Ngrandulor Peterongan Jombang khususnya yang telah membantu dalam proses penelitian ini mulai dalam persiapan sampai proses akhir pelaksanaan penelitian serta membantu dalam fasilitasi kegiatan penelitian ini.

## REFERENSI

- ADA. (2017). 4. *Lifestyle Management*. *Diabetes Care*, 40(Supplement 1), S33–S43. doi:10.2337/DC17-S007
- ADA. (2019). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. In *Diabetes Care* (Vol. 42, Issue Supplement 1, pp. S13–S28). *American Diabetes Association*. doi: 10.2337/DC19-S002
- Al Mansour, M. A. (2020). The prevalence and risk factors of type 2 diabetes mellitus (DMT2) in a semi-urban Saudi population. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(1), 1–8. doi: 10.3390/ijerph17010007
- Berbudi, A., Rahmadika, N., Tjahjadi, A. I., & Ruslami, R. (2020). Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Current Diabetes Reviews*, 16(5), 442. doi: 10.2174/1573399815666191024085838
- Berelaku, J. A. (2019). Hubungan Kadar Mikroalbumin Urine Terhadap Kreatinin Serum Pada Penderita Diabetes Mellitus Menahun Di Puskesmas Sikumana, Manutapan, Oepoi, Pasir Panjang Dan Naioni

- Tahun 2019. *Karya Tulis Ilmiah*. Poltekkes Kupang. Nusa Tenggara Timur
- Chaudhury, A., Duvoor, C., Reddy, Dendi, V. S., Kraleti, S., Chada, A., Ravilla, R., Marco, A., Shekhawat, N. S., Montales, M. T., Kuriakose, K., Sasapu, A., Beebe, A., Patil, N., Musham, C. K., Lohani, G. P., & Mirza, W. (2017). Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Frontiers in Endocrinology*, 8, 6. doi: 10.3389/FENDO.2017.00006/BIBTEX
- Czech, M. P. (2017). Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature Medicine*, 23(7), 804. doi: 10.1038/NM.4350
- De Boer, I. H., Bangalore, S., Benetos, A., Davis, A. M., Michos, E. D., Muntner, P., Rossing, P., Zoungas, S., & Bakris, G. (2017). Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 40(9), 1273–1284. doi: 10.2337/DC17-0026
- Dhatariya, K., Corsino, L., & Umpierrez, G. E. (2020). *Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitalized Patients*. Endotext. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279093/>
- Fandinata, S. S. (2019). Perubahan Kadar Protein dalam Urin terhadap Penggunaan Obat Antihipertensi (Valsartan) pada Pasien Nefropati. *Journal of Pharmacy and Science*, 4(1), 1–6. doi: 10.53342/pharmasci.v4i1.121
- IDF. (2019). *IDF Diabetes Atlas Ninth Edition 2019*. In *International Diabetes Federation*. International Diabetes Federation. [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)
- Indriani, V., Siswandari, W., Samudro, P., & Inayati, N. S. (2020). Correlation between albumin creatinine ratio and hypertension in type 2 diabetes. *JHeS (Journal of Health Studies)*, 4(1), 1–6. doi: 10.31101/jhes.1351
- MacIsaac, R. J., Jerums, G., & Ekinci, E. I. (2017). Effects of glycaemic management on diabetic kidney disease. *World Journal of Diabetes*, 8(5), 172. doi: 10.4239/WJD.V8.I5.172
- Persson, F., & Rossing, P. (2018). Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney International Supplements*, 8(1), 2. doi: 10.1016/J.KISU.2017.10.003
- Wahiduddin, Pranoto, A., & Sudjarwo. (2019). Kendali Glikemik pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan dan tanpa Tuberkulosis Paru. *Jurnal MKMI*, 15(1), 99–109. doi: 10.30597/mkmi.v15i1.5292
- Pugh, D., Gallacher, P. J., & Dhaun, N. (2019). Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs*, 79(4), 365. doi: 10.1007/S40265-019-1064-1
- Sarihati, I. G. A. D., Karimah, H. N., & Habibah, N. (2019). Gambaran Kadar HbA1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUD Wangaya. *Meditory: The Journal of Medical Laboratory*, 6(2), 88–98. doi: 10.33992/m.v6i2.442
- Tapia, C., & Bashir, K. (2021). *Nephrotic Syndrome*. StatPearls. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470444/>
- Vaidya, S. R., & Aeddula, N. R. (2021). Chronic Renal Failure. *The Scientific Basis of Urology, Second Edition*, 257–264. doi: 10.29309/tpmj/2009.16.04.2736
- Vallon, V., & Komers, R. (2011). Pathophysiology of the Diabetic Kidney. *Comprehensive Physiology*, 1(3), 1175. doi: 10.1002/CPHY.C100049
- Wasik, A. A., & Lehtonen, S. (2018). Glucose transporters in diabetic kidney disease—friends or foes? *Frontiers in Endocrinology*, 9(APR), 155. doi: 10.3389/FENDO.2018.00155/BIBTEX

**Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2021 Yosdimiyati This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.