

**KOMBINASI TERAPI ANKLE PUMP EXERCISE DAN ELEVASI KAKI 30° TERHADAP EDEMA KAKI PADA PASIEN CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD)****Putri Parmitha Dwi Kamala Sari<sup>1\*</sup>, Chairul Huda Al Husna<sup>2</sup>**Program Studi Profesi Ners, Universitas Muhammadiyah Malang<sup>1,2</sup>*\*Corresponding Author : putriparmitha30@gmail.com***ABSTRAK**

Penyakit Ginjal Kronis (*Chronic Kidney Disease/CKD*) merupakan gangguan progresif pada fungsi ginjal yang mengakibatkan gangguan metabolisme, ketidakseimbangan cairan, dan elektrolit. Salah satu manifestasi yang sering muncul adalah edema kaki akibat retensi cairan dan natrium. Edema menyebabkan ketidaknyamanan, gangguan mobilitas, hingga peningkatan risiko luka tekan. Terapi non-farmakologis seperti ankle pump *exercise* dan elevasi kaki 30° terbukti dapat membantu meningkatkan sirkulasi darah vena dan mengurangi penumpukan cairan pada ekstremitas bawah. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efektivitas kombinasi kedua terapi tersebut dalam menurunkan edema pada pasien CKD. Penelitian menggunakan pendekatan case study pada pasien CKD yang mengalami edema kaki di ruang perawatan RSUD Kanjuruhan Kabupaten Malang. Intervensi dilakukan selama lima hari dengan pemberian ankle pump *exercise* sebanyak 10–15 repetisi per sesi, dua kali sehari, dikombinasikan dengan elevasi kaki 30° selama 15–20 menit. Pengkajian dilakukan melalui observasi dan dokumentasi menggunakan penilaian derajat edema (pitting edema scale). Terdapat penurunan derajat edema yang signifikan dan progresif pada kedua klien. Klien 1 (Ny. S) mengalami penurunan dari edema berat (Derajat III) menjadi resolusi penuh (Derajat I) dalam 5 hari. Klien 2 (Tn. R) juga mengalami penurunan dari Derajat III menjadi Derajat I/II dalam periode yang sama. Kombinasi terapi *Ankle Pump Exercise* dan *Elevasi Kaki 30°* terbukti efektif dalam mengurangi edema kaki pada pasien CKD. Kedua terapi ini dapat dijadikan intervensi keperawatan non-farmakologis yang mudah, murah, dan aman untuk meningkatkan sirkulasi vena serta mencegah komplikasi akibat retensi cairan.

**Kata kunci** : *ankle pump exercise, chronic kidney disease, edema kaki, elevasi 30°, hipervolemia***ABSTRACT**

*Chronic Kidney Disease (CKD) is a progressive disorder in kidney function that results in metabolic disorders, fluid imbalances, and electrolytes. One of the manifestations that often appears is leg edema due to fluid and sodium retention. Edema causes discomfort, impaired mobility, and an increased risk of pressure wounds. Non-pharmacological therapies such as ankle pump exercises and 30° foot elevation have been shown to help improve venous blood circulation and reduce fluid buildup in the lower extremities. This study aims to analyze the effectiveness of the combination of the two therapies in reducing edema in CKD patients. The study used a case study approach on CKD patients who experienced leg edema in the treatment room of Kanjuruhan Hospital, Malang Regency. The intervention was carried out for five days by administering ankle pump exercises as many as 10–15 reps per session, twice a day, combined with a 30° leg elevation for 15–20 minutes. The assessment was carried out through observation and documentation using the pitting edema scale. There was a significant and progressive decrease in the degree of edema in both clients. Client 1 (Mrs. S) experienced a decrease from severe edema (Degree III) to full resolution (Degree I) within 5 days. Client 2 (Mr. R) also decreased from Degree III to Degree I/II in the same period. The combination of Ankle Pump Exercise and 30° Foot Elevation therapy has been shown to be effective in reducing leg edema in CKD patients. Both therapies can be used as easy, inexpensive, and safe non-pharmacological nursing interventions to improve venous circulation and prevent complications due to fluid retention.*

**Keywords** : *chronic kidney disease, edema kaki, ankle pump exercise, elevasi 30°, hipervolemia*

## PENDAHULUAN

Penyakit Ginjal Kronis (*Chronic Kidney Disease - CKD*) telah menjadi masalah kesehatan masyarakat global dengan angka kejadian yang terus meningkat secara signifikan. Menurut data Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), diperkirakan lebih dari 850 juta orang di seluruh dunia mengalami gangguan ginjal. Prevalensi CKD juga tinggi di negara-negara maju, dengan sekitar 37 juta orang terdiagnosis CKD di Amerika Serikat. Di Indonesia sendiri, data menunjukkan bahwa prevalensinya mencapai 0,38% atau sekitar 3,8 juta orang (Kemenkes RI, 2019). CKD ditandai oleh penurunan fungsi ginjal secara progresif, yang menyebabkan ketidakseimbangan cairan dan elektrolit serta akumulasi limbah metabolismik dalam darah (Gultom & Sudaryo, 2023).

Salah satu manifestasi klinis yang paling umum dan berdampak besar pada kualitas hidup pasien CKD adalah edema perifer, terutama di ekstremitas bawah (kaki). Edema ini terjadi akibat kegagalan mekanisme regulasi ginjal, yang menyebabkan retensi natrium dan air berlebihan (Rohmaniah & Sunarno, 2022). Penumpukan cairan ini memicu kondisi Hipervolemia dan meningkatkan tekanan hidrostatik kapiler, sehingga cairan bocor ke ruang interstisial (Wong *et al.*, 2024). Akibatnya, pasien mengalami pembengkakan yang menimbulkan ketidaknyamanan, membatasi mobilitas, mengganggu aktivitas sehari-hari, dan secara signifikan meningkatkan risiko komplikasi serius seperti ulkus dan infeksi kulit. Oleh karena itu, penanganan edema yang efektif dan berkelanjutan merupakan prioritas utama dalam asuhan keperawatan CKD (Luczynski *et al.*, 2023).

Penatalaksanaan edema pada CKD umumnya melibatkan pembatasan cairan dan penggunaan diuretik (terapi farmakologis) (Bandola *et al.*, 2022). Namun, pendekatan komplementer non-farmakologis, yang berfokus pada mekanisme peningkatan aliran balik vena dan limfatik, semakin diakui perannya. Intervensi yang terbukti relevan dan mudah diimplementasikan adalah kombinasi dari Ankle Pump *Exercise* dan Elevasi Kaki 30° (Kevin *et al.*, 2022). *Ankle Pump Exercise* bekerja sebagai "pompa otot vena", di mana kontraksi otot kaki secara ritmis menekan pembuluh darah vena dalam, secara aktif mendorong darah dan cairan edema kembali ke sirkulasi sentral. Sementara itu, Elevasi Kaki 30° memanfaatkan prinsip gaya gravitasi untuk secara pasif memfasilitasi aliran balik vena dan limfatik dari ekstremitas bawah, mengurangi tekanan hidrostatik di area dependen (Li *et al.*, 2022).

Meskipun efektivitas kedua intervensi ini telah diteliti secara terpisah, potensi sinergi dari kombinasi keduanya, yaitu mekanisme aktif (pompa otot) yang didukung oleh mekanisme pasif (gravitasi) diperkirakan dapat memberikan hasil yang lebih optimal dan signifikan dalam menurunkan derajat edema. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis dan membuktikan efektivitas kombinasi intervensi *Ankle Pump Exercise* dan Elevasi Kaki 30° terhadap penurunan derajat edema kaki pada pasien CKD.

## METODE

Penelitian ini menggunakan desain Kualitatif Deskriptif dengan pendekatan *Case Study Research* komparatif. Pendekatan ini dipilih untuk menganalisis secara mendalam masalah keperawatan Hipervolemia (edema kaki) pada dua subjek pasien dengan diagnosis medis Chronic Kidney Disease (CKD) dan membandingkan luaran efektivitas intervensi. Penelitian ini dilaksanakan di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Kanjuruhan Kabupaten Malang, Jawa Timur. Pengambilan data untuk studi kasus komparatif ini dilakukan dalam dua periode waktu dan ruang yang berbeda: Klien 1 (Ny. S) diobservasi di Ruang Brawijaya mulai tanggal 12 Mei 2025 hingga 17 Mei 2025, dan Klien 2 (Tn. R) dilaksanakan di Ruang Airlangga mulai tanggal 19 Mei 2025 hingga 24 Mei 2025. Subjek penelitian berjumlah dua orang dan dipilih menggunakan teknik *Non-Probability Sampling* dengan pendekatan *Purposive Sampling*.

Kriteria inklusi yang diterapkan adalah: (1) Pasien CKD yang sedang menjalani perawatan inap. (2) Memiliki manifestasi edema pitting pada ekstremitas bawah (minimal Derajat II). (3) Berada dalam kondisi kooperatif dan mampu mengikuti instruksi intervensi secara aktif. (4) Bersedia menjadi partisipan selama periode studi berlangsung (5 hari intervensi).

Metode pengumpulan data utama yang digunakan meliputi wawancara (untuk data subjektif, riwayat kesehatan), observasi partisipatif (untuk penilaian kondisi fisik dan respons pasien). Intervensi yang diberikan pada kedua klien adalah Kombinasi Terapi *Ankle Pump Exercise* (10-15 repetisi) dan Elevasi Kaki 30° (15 menit), diberikan sebanyak 2 kali sesi per hari secara konsisten selama 5 hari berturut-turut (Miftahul Anisa, 2023). Efektivitas intervensi dievaluasi setiap hari (sebelum sesi intervensi harian) dengan mengukur perubahan derajat edema kaki menggunakan Skala Pitting Edema. Hasil analisis ini digunakan untuk mengidentifikasi masalah keperawatan Hipervolemia serta mengevaluasi efektivitas intervensi kombinasi dalam mengurangi derajat edema kaki pada kedua klien.

**Tabel 1. Penilaian Derajat Edema (Adesta & Natalia Nua, 2021)**

<b>Derajat I</b>	<b>Derajat II</b>	<b>Derajat III</b>	<b>Derajat IV</b>
Edema 2 mm atau kurang = detik	Edema 2-4 = 5mm = 10-15 detik	Edema 4-6 mm = >1 menit	Edema 6-8 mm = 2-5 menit
1) n kecil	1) Cekungan an agak dalam	1) Cekung n tampak dalam	1) Cekungan sangat dalam Bertahan
2) terlihat distorsi	2) Distorsi tidak ada	2) >	2-5 menit 3) Ketergantungan ekstremitas dan
3) hilang	3) Cepat dalam 10- 15 detik	3) Hilang 1 menit	3) Ekstremitas terlihat penuh dan bengkak

## HASIL

### Laporan Kasus Kelolaan (Case Description)

#### Klien 1 (Ny. S)

Pengkajian awal dilakukan pada Ny. S (38 tahun) pada tanggal 12 Mei 2025 di Ruang Brawijaya. Ny. S dirawat dengan diagnosis medis Chronic Kidney Disease (CKD). Keluhan utama saat pengkajian adalah pembengkakan pada kedua kaki (edema). Pasien mengeluh kakinya terasa berat, kencang, dan tidak nyaman saat berjalan atau bergerak. Aktivitas pasien sangat terbatas (*bed rest*) karena rasa berat tersebut. Hasil pemeriksaan tanda-tanda vital menunjukkan TD: 127/89 mmHg, Nadi: 82 x/menit, Suhu: 36,7 °C, RR: 19 x/menit, dan SpO2: 98%. Hasil pemeriksaan fisik dengan palpasi menunjukkan adanya edema pitting Derajat III pada kedua ekstremitas bawah (cekungan 4–6 mm, bertahan > 1 menit). Berdasarkan data subjektif dan objektif, diagnosa keperawatan utama yang diangkat berdasarkan SDKI adalah Hipervolemia b.d gangguan mekanisme regulasi d.d edema pada ekstremitas bawah (D.0022). Intervensi keperawatan yang dilakukan pada pasien difokuskan pada pemenuhan luaran Keseimbangan Cairan dengan pemberian terapi Kombinasi *Ankle Pump Exercise* dan Elevasi Kaki 30°.

#### Klien 2 (Tn. R)

Pengkajian awal pada Tn. R (65 tahun) dilakukan pada tanggal 19 Mei 2025 di Ruang Airlangga, juga dengan diagnosis medis CKD. Tn. R mengeluh mengalami pembengkakan pada kaki yang sudah berlangsung 6 hari, membuat kakinya terasa tebal dan sulit menggunakan sandal. Tn. R masih dapat melakukan mobilisasi ringan (*out of bed*) tetapi merasa cepat lelah.

Hasil pemeriksaan tanda-tanda vital Tn. R adalah TD: 138/92 mmHg, Nadi: 102 x/menit, Suhu: 36°C, RR: 20 x/menit, dan SpO<sub>2</sub>: 98%. Hasil pemeriksaan fisik menunjukkan adanya edema pitting Derajat III pada kedua kaki. Diagnosa keperawatan utama yang diangkat adalah Hipervolemia b.d gangguan mekanisme regulasi d.d edema pada ekstremitas bawah (D.0022). Intervensi difokuskan pada manajemen cairan non-farmakologis dengan Kombinasi *Ankle Pump Exercise* dan Elevasi Kaki 30°.

## Hasil Implementasi

**Tabel 2. Hasil Implementasi**

Hari Ke-	Klien 1 (Ny. S)	Klien 2 (Tn. R)	Keterangan
Hari 1 (Pre)	III/III	III/III	Cekungan 4-6 mm, tampak dalam, bertahan > 1 menit.
Hari 2	III/II	III/II	Mulai ada perbaikan pada satu atau kedua ekstremitas.
Hari 3	II/II	II/II	Cekungan 2-4 mm, hilang dalam 10-15 detik.
Hari 4	II/I	II/II	Klien 1 menunjukkan perbaikan signifikan pada salah satu kaki.
Hari 5 (Akhir)	I/I	II/I	Klien 1 mencapai derajat I. Klien 2 mengalami penurunan total dari Derajat II menjadi rata-rata Derajat II.

Data pada tabel 2, menunjukkan bahwa kedua klien memulai studi dengan derajat edema berat (Derajat III). Pada Hari ke-3, kedua klien menunjukkan penurunan derajat edema yang konsisten menjadi Derajat II pada kedua kaki. Penurunan ini menunjukkan bahwa intervensi kombinasi telah efektif memobilisasi cairan yang tertahan dalam waktu 72 jam. Pada Hari ke-5, Klien 1 (Ny. S) mencapai luaran optimal, dengan derajat edema turun menjadi Derajat I (cekungan kecil, cepat hilang) pada kedua ekstremitas. Sementara itu, Klien 2 (Tn. R) juga menunjukkan perbaikan signifikan, mencapai Derajat I pada satu kaki dan Derajat II pada kaki lainnya. Secara keseluruhan, kedua klien berhasil menurunkan derajat edema mereka dari kategori berat (Derajat III) ke kategori ringan (Derajat I/II) dalam periode 5 hari.

## PEMBAHASAN

Hasil studi kasus komparatif dua klien CKD ini secara konsisten menunjukkan bahwa intervensi non-farmakologis, yaitu kombinasi *Ankle Pump Exercise* dan Elevasi Kaki 30°, efektif dalam mengatasi masalah keperawatan Hipervolemia yang bermanifestasi sebagai edema kaki. Analisis data menunjukkan bahwa kedua klien, yang memulai intervensi dari derajat edema berat (Derajat III), berhasil mencapai penurunan derajat edema yang progresif menuju kategori ringan (Derajat I/II) dalam periode 5 hari. Penurunan ini secara klinis signifikan karena edema berat berisiko tinggi menyebabkan komplikasi kulit dan mobilitas. Efektivitas intervensi ini didukung oleh mekanisme sinergis kedua komponennya (Annisa & Kartikasari, 2024). *Ankle Pump Exercise* bertindak sebagai "pompa otot vena" aktif (*skeletal muscle pump*). Kontraksi otot-otot betis dan kaki secara ritmis menghasilkan tekanan yang memaksa darah dan cairan interstisial yang berlebihan untuk bergerak melewati katup vena, sehingga memaksimalkan aliran balik vena (*venous return*) ke sirkulasi sentral. Sementara itu, Elevasi Kaki 30° bekerja berdasarkan prinsip gaya gravitasi, secara pasif membantu drainase

vena dan limfatik. Memposisikan kaki lebih tinggi dari level jantung akan menurunkan tekanan hidrostatik kapiler di ekstremitas bawah, yang memfasilitasi penyerapan kembali cairan dari ruang interstisial. Kombinasi mekanisme aktif (pompa otot) dan pasif (gravitasi) ini menciptakan lingkungan yang optimal untuk resolusi edema.

Meskipun progresivitas penurunan edema terjadi pada kedua kasus, terdapat variasi minor dalam luaran akhir. Klien 1 (Ny. S) menunjukkan respons yang lebih optimal, mencapai resolusi edema penuh (Derajat I), sementara Klien 2 (Tn. R) mencapai Derajat I/II. Variasi respons individu ini dapat disebabkan oleh faktor-faktor non-intervensi yang tidak dikontrol dalam studi kasus, seperti perbedaan tingkat kepatuhan diet pembatasan natrium dan cairan, status nutrisi (misalnya, kadar albumin serum), atau perbedaan kondisi fisiologis dasar fungsi ginjal. Namun, terlepas dari perbedaan tersebut, progresivitas hasil yang konsisten pada kedua klien menegaskan bahwa kombinasi terapi ini merupakan intervensi keperawatan yang aman dan esensial untuk dimasukkan sebagai standar prosedur dalam manajemen edema kaki pasien CKD.

## KESIMPULAN

Hasil studi kasus komparatif dua klien CKD ini secara konsisten menunjukkan bahwa intervensi non-farmakologis, yaitu kombinasi Ankle Pump *Exercise* dan Elevasi Kaki 30°, efektif dalam mengatasi masalah keperawatan Hipervolemia yang bermanifestasi sebagai edema kaki. Analisis data menunjukkan bahwa kedua klien, yang memulai intervensi dari derajat edema berat (Derajat III), berhasil mencapai penurunan derajat edema yang progresif menuju kategori ringan (Derajat I/II) dalam periode 5 hari. Penurunan ini secara klinis signifikan karena edema berat berisiko tinggi menyebabkan komplikasi kulit dan mobilitas. Efektivitas intervensi ini didukung oleh mekanisme sinergis kedua komponennya. Ankle Pump *Exercise* bertindak sebagai "pompa otot vena" aktif (*skeletal muscle pump*). Kontraksi otot-otot betis dan kaki secara ritmis menghasilkan tekanan yang memaksa darah dan cairan interstisial yang berlebihan untuk bergerak melewati katup vena, sehingga memaksimalkan aliran balik vena (*venous return*) ke sirkulasi sentral (Hakim et al., 2024). Sementara itu, Elevasi Kaki 30° bekerja berdasarkan prinsip gaya gravitasi, secara pasif membantu drainase vena dan limfatik. Memposisikan kaki lebih tinggi dari level jantung akan menurunkan tekanan hidrostatik kapiler di ekstremitas bawah, yang memfasilitasi penyerapan kembali cairan dari ruang interstisial. Kombinasi mekanisme aktif (pompa otot) dan pasif (gravitasi) ini menciptakan lingkungan yang optimal untuk resolusi edema.

Meskipun progresivitas penurunan edema terjadi pada kedua kasus, terdapat variasi minor dalam luaran akhir. Klien 1 (Ny. S) menunjukkan respons yang lebih optimal, mencapai resolusi edema penuh (Derajat I), sementara Klien 2 (Tn. R) mencapai Derajat I/II. Variasi respons individu ini dapat disebabkan oleh faktor-faktor non-intervensi yang tidak dikontrol dalam studi kasus, seperti perbedaan tingkat kepatuhan diet pembatasan natrium dan cairan, status nutrisi (misalnya, kadar albumin serum), atau perbedaan kondisi fisiologis dasar fungsi ginjal. Namun, terlepas dari perbedaan tersebut, progresivitas hasil yang konsisten pada kedua klien menegaskan bahwa kombinasi terapi ini merupakan intervensi keperawatan yang aman dan esensial untuk dimasukkan sebagai standar prosedur dalam manajemen edema kaki pasien CKD.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti menyampaikan terimakasih atas dukungan, inspirasi dan bantuan kepada semua pihak dalam membantu peneliti menyelesaikan penelitian ini, termasuk pada peserta yang telah bersedia berpartisipasi dalam penelitian hingga selesai.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Adesta, R. O., & Natalia Nua, E. (2021). Pendidikan Kesehatan Melalui Media Online Terhadap Pengetahuan Dan Perilaku Pencegahan Kanker Serviks Pada Wus Di Sikka. *Jurnal Ilmu Keperawatan Maternitas*, 4(1), 15–26. <https://doi.org/10.32584/jikm.v4i1.932>
- Annisa, M. N., & Kartikasari, D. (2024). Efektivitas Pemberian Ankle Pump *Exercise* dan Elevasi Kaki pada Pasien CKD untuk Menurunkan Derajat Edema di Ruang Nusa Indah RSUD Kraton *The Effectiveness of Providing Ankle Pump Exercise and Leg Elevation in CKD Patients to Reduce the Degree of Edema in*. 6, 24–30.
- Bandola, Y. I., Artini, B., & Nancye, P. M. (n.d.). Program Study SI Keperawatan STIKes William Booth Surabaya. Jl.Cimanuk No.20 Surabaya.
- Gultom, M. D., & Sudaryo, M. K. (2023). Hubungan Hipertensi dengan Kejadian Gagal Ginjal Kronik di RSUD DR. Djasamen Saragih Kota Pematang Siantar Tahun 2020. *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Komunitas*, 8(1), 40–47. <https://doi.org/10.14710/jekk.v8i1.11722>
- Hakim, L. Al, Astuti, H. W., & Fresia, S. (2024). Implementasi *Angkle Pump Exercise* dengan Elevasi ??° Untuk Mengurangi Edema pada Pasien CKD ON HD Di RSAU Dr . Esnawan Antariksa. 1(3), 137–142.
- Kevin, C., Wihardja, H., Program, M., Ners, P., Studi, P., & Keperawatan, I. (2022). Efektivitas relaksasi benson dan teknik *guided imagery* terhadap kecemasan pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis: studi literatur. 4, 22–31.
- Li, H., Zhang, W., Lu, Q., Wang, J., Zhi, Y., Zhang, L., & Zhou, L. (2022). *Which Frequency of Ankle Pump Exercise Should Be Chosen for the Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis. Inquiry (United States)*, 59(168), 1–8. <https://doi.org/10.1177/00469580221105989>
- Luczynski, P., Holmes, T., Romanowski, K., Arbiv, O. A., Cook, V. J., Clark, E. G., & Johnston, J. C. (2023). *Risk of Tuberculosis Disease in People with Chronic Kidney Disease Without Kidney Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clinical Infectious Diseases*, 77(8), 1194–1200. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad364>
- Miftahul Anisa, T. S. (2023). Penerapan Pemberian Terapi Kombinasi Ankle Pump *Exercise* Dan Elevasi Kaki 30° Pada Edema Pasien *Chronic Kidney Disease (CKD)*. Program Studi Profesi Ners Program Profesi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Kusuma Husada Surakarta 2023, 19(2), 1–7.
- Rohmaniah, F. A., & Sunarno, R. D. (2022). Efikasi Diri Untuk Meningkatkan Kualitas Hidup Pasien Gagal Ginjal Kronik Yang Menjalani Hemodialisis. *Jurnal Ilmu Keperawatan Dan Kebidanan*, 13(1), 164–175. <https://doi.org/10.26751/jikk.v13i1.1305>
- Wong, K., Pitcher, D., Braddon, F., Downward, L., Steenkamp, R., Annear, N., Barratt, J., Bingham, C., Chrysochou, C., Coward, R. J., Game, D., Griffin, S., Hall, M., Johnson, S., Kanigicherla, D., Karet Frankl, F., Kavanagh, D., Kerecuk, L., Maher, E. R., ... Wright, D. (2024). *Effects of rare kidney diseases on kidney failure: a longitudinal analysis of the UK National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR) cohort. The Lancet*, 403(10433), 1279–1289. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02843-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02843-X)