

NSAID-INDUCED GASTROPATHY DENGAN MANIFESTASI PERDARAHAN SALURAN CERNA ATAS – LAPORAN KASUS

Stephanie Caroline, Cristina Tarigan

Universitas Tarumanagara, Indonesia

*Corresponding Author:
Stephanie Caroline

Abstract.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used for various indications, mostly in cardiovascular and rheumatological diseases due to its antipyretic, analgesic, anti-inflammatory, anti-rheumatic, and anticoagulant properties. Overuse of NSAIDs is a health problem that increases the risk of NSAID-related gastropathy. This condition manifests with erosive and/or ulcerative lesions of the gastrointestinal tract. This can then cause gastrointestinal bleeding and subsequent complications such as anemia and shock. Several risk factors were found to be associated with NSAID-related gastrointestinal bleeding, namely age (>60 years), high-dose NSAID treatment, history of gastric ulcers with or without complications, Helicobacter pylori infection. We report a case of gastrointestinal bleeding associated with NSAID use in a 61-year-old woman who self-prescribed NSAIDs for her rheumatological condition. This case report aims to demonstrate the importance of adequate patient education regarding NSAID use and its management. Upper gastrointestinal bleeding in this patient manifested hematemesis and coffee ground emesis. The patient was managed in accordance to the guideline for the management of upper gastrointestinal bleeding as well as a planned assessment and treatment of Helicobacter pylori to lower the likelihood of further bleeding occurrences.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), gastropathy, upper gastrointestinal bleeding

PENDAHULUAN

Di seluruh dunia, berjuta-juta orang dari segala usia menggunakan *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID) setiap hari. Di Amerika Serikat dan negara-negara maju di Eropa, 70% orang berusia di atas 65 tahun menggunakan NSAID setidaknya sekali seminggu, dan 34% di antaranya menggunakan NSAID setiap hari. (Hnepa et al, 2021) Menurut beberapa penelitian, prevalensi penggunaan NSAID dan aspirin di kalangan lansia adalah 24,7%. Hal ini terutama disebabkan oleh penggunaan obat-obatan yang dijual bebas secara tidak terkendali. (Bordin et al, 2023) NSAID banyak digunakan untuk berbagai indikasi, sebagian besar pada kejadian kardiovaskular dan reumatologi karena memiliki efek antipiretik, analgesik, anti inflamasi, anti rematik, dan antikoagulan. (Syamimee et al, 2021) Populasi lansia secara alami terbebani dengan penyakit ini. (Chi et al, 2018) Sayangnya, perilaku penggunaan NSAID yang tidak terkendali tersebut dapat menjadi faktor risiko timbulnya efek samping terkait NSAID. (Hnepa et al, 2021)

Efek samping yang paling umum dan berpotensi berbahaya adalah gastropati yang disebabkan oleh NSAID. Kondisi ini bermanifestasi dengan lesi erosif dan/atau ulseratif pada saluran gastrointestinal, yang terlihat selama endoskopi dalam bentuk erosi lambung multipel akut dan/atau ulkus tanpa adanya peradangan lokal dan perubahan histologis. (Hnepa et al, 2021) NSAID merupakan penyebab paling sering kedua setelah infeksi *Helicobacter pylori* yang menyebabkan ulkus peptikum pada saluran pencernaan bagian atas. (McEvoy et al, 2021; Tai et al, 2021) NSAID dapat merusak saluran pencernaan mulai dari esofagus hingga rektum, namun bagian proksimalnya 6 kali lebih berisiko terkena dampak. Komplikasi ulkus gastroduodenal terjadi 5 kali lebih sering pada mereka yang mengonsumsi NSAID. Hal ini kemudian dapat menyebabkan perdarahan saluran cerna dan komplikasi berikutnya seperti anemia dan syok. (Hnepa et al, 2021) Dengan ini kami menyajikan

kasus perdarahan saluran cerna yang berhubungan dengan penggunaan NSAID pada seorang wanita berusia 61 tahun yang meresepkan sendiri NSAID untuk kondisi reumatologinya. Kami bertujuan untuk menunjukkan pentingnya pendidikan pasien yang memadai mengenai penggunaan NSAID dan pengelolaannya.

LAPORAN KASUS

Seorang pasien perempuan berusia 61 tahun datang ke instalasi gawat darurat (IGD) dengan keluhan muntah darah sejak 1 hari sebelum masuk rumah sakit. Muntah dirasakan sering, lebih dari 8 kali sehari, volume sekitar 100 ml setiap kali muntah, berisi darah merah kehitaman. Pasien tidak dapat makan karena keluhannya. Muntah selalu didahului oleh mual. Pasien juga mengeluh telah merasakan nyeri perut sejak 2 minggu yang lalu dan badan terasa demam sejak 1 minggu yang lalu. Pasien juga mengeluh BAB berwarna kehitaman, konsistensi encer, 3x sehari dalam 1 minggu terakhir. Terdapat riwayat mengonsumsi paracetamol selama 2 minggu terakhir dan obat nyeri sendi yang dibeli dari warung dalam 5 hari terakhir. Tidak ada riwayat keluhan serupa sebelumnya serta tidak ada riwayat gastritis yang diketahui.

Pada pemeriksaan fisik, didapatkan kondisi umum pasien tampak sakit sedang dengan tanda-tanda vital sebagai berikut : nadi 73 kali per menit, tekanan darah 120/80 mmHg, pernafasan 18 kali per menit, suhu 36,7 C, saturasi oksigen 97%. Pada pemeriksaan sistemik, didapatkan konjungtiva anemis. Pada pemeriksaan abdomen, didapatkan nyeri tekan pada kuadran kiri atas dan epigastrium. *Capillary refill time* dan turgor kulit didapatkan normal.

Pada pemeriksaan penunjang, pemeriksaan laboratorium mengungkapkan adanya penurunan Hb dan Ht masing-masing 8,4 g/dL dan 26%, dengan MCV, MCH dan MCHC normal, masing-masing 78 pg/dL, 2 g/dL, dan 33%. Didapatkan juga peningkatan leukosit menjadi 18.000/uL dan peningkatan SGOT dan SGPT menjadi 37 U/L dan 61 U/L. Kadar ureum didapatkan 23,3 mg/dL dan kreatinin 0,7 mg/dL. Pada pemeriksaan radiografis, tidak tampak pneumoperitoneum, tampak kalsifikasi *aortic knob*.

Berdasarkan temuan ini, maka diagnosis kerja yang ditegakkan pada pasien ini yaitu hematemesis et causa gastropati terkait *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs). Tatalaksana awal yang diberikan di IGD yaitu *nil per oral* (NPO), pemasangan *nasogastric tube* (NGT), pemberian resusitasi cairan NaCl 0,9% 500 cc / 6 jam, pemberian *proton-pump inhibitor* (PPI) omeprazole bolus 40 mg dilanjutkan *drip* 80 mg dalam 500 ml NaCl 0,9% dalam 8 jam, sukralfat 15 ml tid, ondansetron 4 mg bid, vitamin K 10 mg tid, asam traneksamat 500 mg tid, dan ceftriaxone 1 g bid. Pada hari ke-4 perawatan, bilasan NGT pasien didapatkan jernih kecoklatan sehingga pasien diperbolehkan memulai nutrisi per oral bertahap. Pasien dirawat selama 7 hari dan dipulangkan dengan *follow-up* di rawat jalan setelah hari ke-3 pemulangan untuk direncanakan menjalani pemeriksaan *H. pylori* dan edukasi endoskopi untuk menyingkirkan diagnosis banding *peptic ulcer disease* (PUD) dan diagnosis lainnya.

METODE

Jurnal-jurnal yang didapatkan dari hasil pencarian kemudian ditelaah oleh penulis. Referensi dari jurnal yang ditemukan juga ditinjau dan studi-studi relevan lainnya diteliti dan diinklusi jika sesuai dengan tujuan studi. Hasil peninjauan kemudian disusun secara deskriptif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tingginya penggunaan NSAID secara bebas meningkatkan kejadian efek samping terkait, yang paling signifikan adalah terkait dengan saluran gastrointestinal. Efek samping terkait NSAID berkisar dari ringan hingga berat dan dapat menyebabkan kematian. Manifestasi khas cedera gastrointestinal yang disebabkan oleh NSAID dapat dikelompokkan ke dalam tiga tingkatan: dispepsia; ulserasi tanpa gejala; dan komplikasi yang lebih serius (perdarahan gastrointestinal, perforasi, obstruksi, ulserasi simtomatik). (McEvoy et al, 2021) Erosi lambung terjadi pada sekitar setengah dari pasien yang menggunakan NSAID, dan ulkus lambung terjadi pada 15-30%. Ulkus

peptikum yang bergejala dapat diamati pada 3-4,5% pasien yang memakai NSAID, dan komplikasi serius (perforasi, obstruksi, atau perdarahan) terjadi pada sekitar 1,5% pasien. (Bordin et al, 2023) Risiko relatif (RR) perdarahan atau perforasi saluran cerna bagian atas bergantung pada jenis NSAID. Inhibitor *cyclooxygenase* (COX)-2 selektif lebih tidak toksik pada saluran gastrointestinal (RR 1.9) dibandingkan NSAID non-selektif, dimana ibuprofen umumnya lebih aman (RR 2.7) dan yang lebih berbahaya adalah diklofenak (RR 4.0) atau naproxen (RR 5.6). (Massó et al, 2010) Faktor lain yang mungkin meningkatkan risiko efek samping gastrointestinal terkait penggunaan NSAID adalah usia (>60 tahun), pengobatan NSAID dosis tinggi, riwayat ulkus lambung dengan atau tanpa komplikasi, infeksi *H. pylori*. (Bordin et al, 2023; McEvoy et al, 2021; Davis et al, 2016) dan penggunaan obat lain secara bersamaan—kortikosteroid sistemik, antikoagulan oral, clopidogrel atau tiklopidin, alendronate, atau NSAID lainnya, termasuk asam asetilsalisilat dosis rendah (80–325 mg/hari). (Chi et al, 2018) Pasien dalam kasus kami adalah seorang perempuan berusia 61 tahun, sehingga terdapat faktor risiko demografis yang sudah dijelaskan. Jenis obat yang diminum pasien tidak dapat ditentukan sehingga faktor risiko terkait jenis NSAID tidak dapat dinilai.

Penggunaan NSAID apa pun dikaitkan dengan risiko perdarahan yang nyata sejak awal pengobatan (*crude incidence rate* di hari 0-3 : 7,3 [95% CI, 5,6-9,9]; *adjusted hazard ratio* (HR) , 3,37 [95% CI, 2,57-4,41]), dan risiko menetap hingga hari ke 31-90 (*crude incidence rate* pada hari ke 31-90 : 3,3 [95% CI, 2,6-4,2]; HR, 1,67 [95% CI, 1,32-2,11]). (Schjerning Olsen et al, 2015) Studi ini menegaskan bahwa, risiko efek samping dari NSAID pada gastrointestinal tidak dipengaruhi oleh lamanya penggunaan, karena risiko sudah meningkat sejak hari 0-3 penggunaan. Penelitian retrospektif berbasis rumah sakit lainnya oleh Chi et al. termasuk 4728 pasien berusia di atas 60 tahun yang diresepkan NSAID. NSAID yang digunakan selama 0,5 - 3 bulan (OR, 0,780; P = 0,000) dikaitkan dengan kejadian perdarahan gastrointestinal. (Chi et al, 2018) Hal ini menegaskan bahwa, meskipun penggunaan NSAID pada pasien dalam kasus hanya 2 minggu, durasi ini sudah meningkatkan risiko terjadinya perdarahan dari ulkus peptikum terkait NSAID.

NSAID menyebabkan kerusakan pada mukosa akibat penghambatan COX-1 melalui penurunan prostaglandin mukosa sitoprotektif dan penurunan sekresi barier mukus bikarbonat di lambung dan usus halus. Bjarnason et al. dalam upaya menjelaskan hal ini lebih lanjut mengajukan hipotesis “*three hit*”. Pertama, lipid fosfolipid pada permukaan mukosa terlarutkan, menyebabkan kerusakan langsung pada mitokondria epitel. Kerusakan mitokondria ini mengakibatkan penghabisan energi antar sel yang menyebabkan penghabisan kalsium dan induksi radikal bebas. Gangguan *junction* antar sel kemudian terjadi sehingga menyebabkan peningkatan permeabilitas usus. Sawar mukosa kemudian menjadi lemah sehingga menyebabkan peningkatan infiltrasi asam empedu endoluminal, bakteri, enzim proteolitik, dan toksin. Oleh karena itu, neutrofil dan banyak mediator inflamasi lainnya diaktifkan dan terjadi kerusakan inflamasi pada lapisan saluran pencernaan, seperti erosi, ulserasi, perdarahan, dan hilangnya protein. Selain itu, sirkulasi enterohepatik NSAID dan empedu memperberat kerusakan pada usus halus. (Esther et al, 2019)

Klinis dari gastropati akibat NSAID tidak spesifik. Sepertiga pasien yang mengonsumsi NSAID mengalami gejala dispepsia (nyeri epigastrium, kembung, mual pasca-prandial, rasa kenyang dini, dan bersendawa) dan refluks gastroesophageal (mulas dan regurgitasi). (Bordin et al, 2023; Tai et al, 2021) Risiko perdarahan ditemukan paling besar selama 3 bulan pertama penggunaan NSAID (*odds ratio* [OR] 11.7; 6.5–21.0). (Bordin et al, 2023) Erosi dan ulserasi mukosa yang dangkal juga dapat menyebabkan pendarahan pada saluran pencernaan bagian atas, tengah dan bawah yang menyebabkan kekurangan zat besi dan anemia. Pendarahan ulkus lambung terjadi ketika ulkus terkikis ke dalam pembuluh darah subepitel. Gejalanya berkisar dari *oozing* darah dari kapiler mukosa kaliber lebih kecil hingga perdarahan lebih cepat dari cabang arteri kaliber lebih besar. (Tai et al, 2021) Secara klinis, perdarahan saluran cerna dapat muncul sebagai perdarahan nyata (*overt*) atau tersembunyi (*occult*). Perdarahan nyata dapat dimanifestasikan oleh hematemesis, “*coffee-ground emesis*”, melena atau hematochezia. Dalam pemeriksaan penunjang, penurunan hemoglobin dan hematokrit dan peningkatan urea akibat darah dicerna menjadi protein dan dimetabolisme menjadi urea di dalam hati. Syok hipovolemik sering terjadi, terutama pada kasus dengan gejala tertunda atau

erosi mendadak pada pembuluh darah yang besar. Ulserasi yang dalam juga bisa terkomplikasi dengan perforasi. Ulkus peptikum perforasi akibat NSAID lebih sering terjadi di lambung dibandingkan duodenum, dan berhubungan dengan dosis NSAID yang tinggi. (Tai et al, 2021; Valle et al, 2022; Kamboj et al, 2019)

Penilaian awal yang paling penting adalah evaluasi status mental dan hemodinamik pasien. Adanya hipotensi dan/atau takikardia harus segera dilakukan resusitasi cairan. Perubahan status mental dan/atau ketidakmampuan untuk mempertahankan patensi jalan napas mengindikasikan intubasi segera. (Lee et al, 2021; Perisetti et al, 2019) Pada pasien dalam kasus, tidak ditemukan adanya tanda-tanda syok sehingga resusitasi cairan tidak diberikan segera. Inisiasi PPI adalah praktik umum di rumah sakit ketika pasien datang dengan gejala perdarahan saluran gastrointestinal bagian atas. PPI diberikan secara kontinu, seperti dalam kasus, untuk menghindari produksi asam lambung berlebihan yang dapat memperberat ulkus dan menghambat penyembuhan. Tatalaksana lainnya seperti anti-emetik, gastroprotektan diberikan sebagai terapi suportif. (Valle et al, 2022; Kamboj et al, 2019)

Hayashi et al mendefinisikan kriteria enteropati NSAID sebagai 1. Riwayat penggunaan NSAID; 2. Temuan endoskopi, seperti erosi, ulkus, dan striktur mirip diafragma; 3. Perbaikan manifestasi klinis dan/atau temuan endoskopi setelah penghentian NSAID; Dan; 4. Pengecualian terhadap etiologi lain, seperti *inflammatory bowel disease* (IBD), infeksi, dan keganasan. (Hayashi et al, 2009) Menurut konsensus, endoskopi sebaiknya dalam waktu 24 jam setelah resusitasi yang memadai dan mempertimbangkan endoskopi dini dalam waktu 12 jam pada pasien dengan dugaan perdarahan variseal. (Lee et al, 2021) Namun pasien kami tidak dapat melakukan endoskopi karena sarana prasarana yang tidak memadai di fasilitas kesehatan kami. Pasien juga sudah diarahkan untuk dirujuk ke fasilitas kesehatan yang lebih memadai namun pasien dan keluarga menolak dikarenakan permasalahan finansial.

Beberapa alat penilaian risiko yang umum digunakan (yaitu, skor *Glasgow-Blatchford* dan skor *Rockall*) dapat membantu dalam stratifikasi risiko mengenai keselamatan pasien untuk dipulangkan. Skor *Glasgow-Blatchford* berkisar antara 0 - 23, dengan skor yang lebih tinggi menunjukkan risiko yang lebih tinggi. Berbagai variabel klinis, termasuk *blood urea nitrogen* (BUN), hemoglobin, tekanan darah sistolik, detak jantung, melen, sinkop, penyakit hati, dan gagal jantung, dimasukkan dalam skor. Skor *Glasgow-Blatchford* yang rendah (didefinisikan sebagai 0–1, 0–2 untuk pasien berusia kurang dari 70 tahun) telah terbukti berhubungan dengan risiko intervensi dan kematian yang minimal sehingga dapat dipertimbangkan untuk dipulangkan lebih awal dengan tindak lanjut rawat jalan yang ketat. (Valle et al, 2022; Kamboj et al, 2019) Pada pasien ini, skor *Glasgow-Blatchford* yang didapatkan yaitu 7. Oleh karena itu, pasien perlu ditatalaksana secara komprehensif di rumah sakit dengan rawat inap. Skor *Rockall* adalah penilaian yang dilakukan berdasarkan pertimbangan temuan endoskopi. (Kamboj et al, 2019) Karena pada pasien kami tidak dilakukan endoskopi, maka skor *Rockall* tidak dapat ditentukan.

Pada pasien dalam kasus, direncanakan pemeriksaan dan tatalaksana *H. pylori*. Risiko penyakit ulkus peptikum akibat penggunaan NSAID dan infeksi *H pylori* diperkirakan 3 - 4 kali lipat. Meskipun faktor-faktor ini merupakan faktor risiko independen, namun tampaknya mempunyai efek sinergis dan aditif terhadap perkembangan penyakit ulkus lambung. (Lee et al, 2021) Eradikasi *H. pylori* telah terbukti mengurangi risiko perdarahan berulang akibat penyakit ulkus peptikum dengan dan tanpa penggunaan NSAID. (Kanno et al, 2020) Eradikasi dini *H. pylori* tampaknya lebih efektif dalam mengurangi risiko kejadian perdarahan ulang. Sebuah penelitian membandingkan pemberantasan dini (dalam waktu 120 hari setelah diagnosis ulkus peptikum) dan eradikasi yang terlambat (> 120 hari), dan menunjukkan bahwa kelompok eradikasi yang terlambat memiliki tingkat komplikasi kejadian perdarahan ulang yang lebih tinggi. (Lee et al, 2021)

KESIMPULAN

Penggunaan NSAID dikaitkan dengan peningkatan risiko kejadian perdarahan gastrointestinal akibat gastropati terkait NSAID. Risiko ini meningkat pada pasien lansia.

Penggunaan NSAID dan risikonya harus diedukasi secara adekuat kepada pasien, terutama pasien berisiko, untuk mencegah kejadian efek samping terkait morbiditas dan mortalitas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bordin, D. S., Livzan, M. A., Gaus, O. V, Mozgovoi, S. I., & Lanas, A. (2023). Drug-Associated Gastropathy: Diagnostic Criteria. In *Diagnostics* (Vol. 13, Issue 13). <https://doi.org/10.3390/diagnostics13132220>
2. Chi, T.-Y., Zhu, H.-M., & Zhang, M. (2018). Risk factors associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced gastrointestinal bleeding resulting on people over 60 years old in Beijing. *Medicine*, 97(18). https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2018/05040/risk_factors_associated_with_nonsteroidal.59.aspx
3. Davis, A., & Robson, J. (2016). The dangers of NSAIDs: Look both ways. *British Journal of General Practice*, 66(645), 172–173. <https://doi.org/10.3399/bjgp16X684433>
4. Esther, S., Rajvinder, R., & Mahima, S. (2019). *NSAID Enteropathy : A Review of the Disease Entity and Its Distinction from Crohn ' s Enteropathy*. 78–86.
5. Hayashi, Y., Yamamoto, H., Taguchi, H., Sunada, K., Miyata, T., Yano, T., Arashiro, M., & Sugano, K. (2009). Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel lesions identified by double-balloon endoscopy: endoscopic features of the lesions and endoscopic treatments for diaphragm disease. *Journal of gastroenterology*, 44 Suppl 19, 57–63. <https://doi.org/10.1007/s00535-008-2277-3>
6. Hnepa, Y. Y., Chohey, I. V., Chubirko, K. I., & Bratasyuk, A. M. (2021). Short- and Long-Term Effects of Nsaids on the Gastrointestinal Mucosa: Complex Analysis of Benefits and Complications Prevention. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 74(4), 1011–1018. <https://doi.org/10.36740/wlek202104138>
7. Kamboj, A. K., Hoversten, P., & Leggett, C. L. (2019). Upper Gastrointestinal Bleeding: Etiologies and Management. *Mayo Clinic Proceedings*, 94(4), 697–703. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.022>
8. Kanno, T., & Moayyedi, P. (2020). Who Needs Gastroprotection in 2020? *Current Treatment Options in Gastroenterology*, 18(4), 557–573. <https://doi.org/10.1007/s11938-020-00316-9>
9. Lee, M. W., & Katz, P. O. (2021). Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Anticoagulation, and Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clinics in Geriatric Medicine*, 37(1), 31–42. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2020.08.004>
10. Massó González, E. L., Patrignani, P., Tacconelli, S., & García Rodríguez, L. A. (2010). Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis and rheumatism*, 62(6), 1592–1601. <https://doi.org/10.1002/art.27412>
11. McEvoy, L., Carr, D. F., & Pirmohamed, M. (2021). Pharmacogenomics of NSAID-Induced Upper Gastrointestinal Toxicity. *Frontiers in Pharmacology*, 12(June), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.684162>
12. Perisetti A, Kopel J, Shredi A, Raghavapuram S, Tharian B, Nugent K. Prophylactic pre-esophagogastroduodenoscopy tracheal intubation in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2019;32(1):22-25
13. Schjerning Olsen, A.-M., Gislason, G. H., McGettigan, P., Fosbøl, E., Sørensen, R., Hansen, M. L., Køber, L., Torp-Pedersen, C., & Lamberts, M. (2015). Association of NSAID Use With Risk of Bleeding and Cardiovascular Events in Patients Receiving Antithrombotic Therapy After Myocardial Infarction. *JAMA*, 313(8), 805–814. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.0809>
14. Syamimee, W., Ghazali, W., Mohd, W., Bin, K., & Zainudin, W. (2021). *Older age and diclofenac are associated with increased risk of upper gastrointestinal bleeding in gout patients*. 1–12. <https://doi.org/10.7717/peerj.11468>

15. Tai, F. W. D., & McAlindon, M. E. (2021). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clinical medicine (London, England)*, 21(2), 131–134. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0039>
16. Valle, J. Del. (2022). Peptic Ulcer Disease and Related Disorders. In J. Loscalzo, A. Fauci, D. Kasper, S. Hauser, D. Longo, & J. L. Jameson (Eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21e. McGraw-Hill Education. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1198711639>