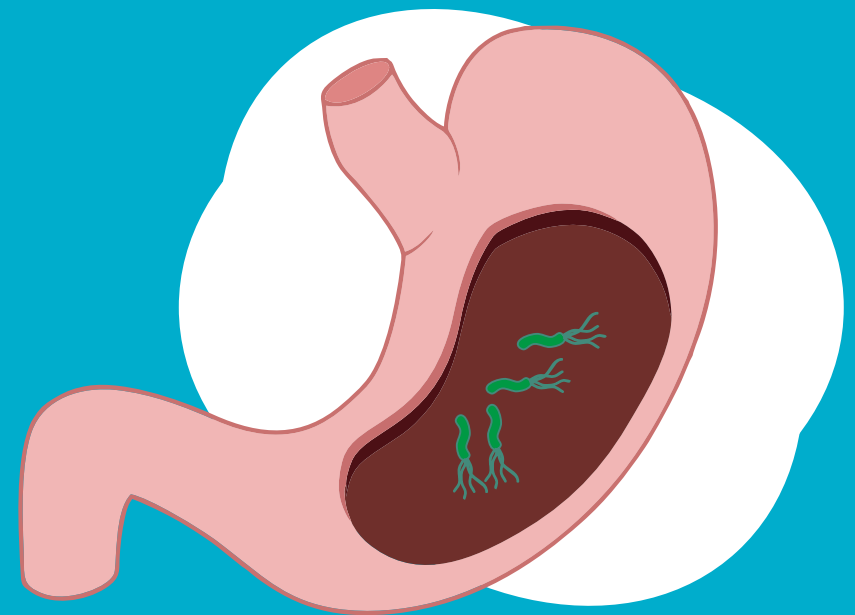


# INFEKSI *HELICOBACTER PYLORI*



**INFEKSI**  
***HELICOBACTER PYLORI***

**dr. Rabbinu Rangga Pribadi, SpPD-KGEH**

# **INFEKSI *HELICOBACTER PYLORI***

## **Penulis**

dr. Rabbinu Rangga Pribadi, SpPD-KGEH

15 x 23 cm

v + 12 Halaman

ISBN. 978-602-5532-41-2

**Hak cipta dilindungi undang-undang.** Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apa pun, baik secara elektronik maupun mekanik, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari Penerbit.

Diterbitkan pertama kali oleh

## **PIPInterna**

Perkumpulan Informasi dan Penerbitan Interna  
Gedung Cimandiri One, Lantai 3, Unit 302  
Jl. Cimandiri No:1 - Cikini, Jakarta Pusat 10330,  
Tlp: 021-31903775. Email: pipfkui@yahoo.com

Jakarta, Maret, 2021

# KATA PENGANTAR

Seri buku panduan klinis “*Acid Related Diseases in Daily Practice*” yang ditulis oleh para ahli gastroenterologi di Indonesia ini merupakan panduan penatalaksanaan untuk berbagai penyakit terkait asam lambung pada praktik kedokteran sehari-hari.

Penyakit-penyakit yang berkaitan dengan asam lambung merupakan masalah yang seringkali ditemukan dalam bidang gastroenterologi dan dapat menimbulkan berbagai manifestasi klinis. Seri keempat dari rangkaian buku ini akan mengulas mengenai infeksi *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) yang disusun berdasarkan *evidence-based medicine* terbaru, sehingga dapat menjadi panduan untuk para dokter di Indonesia dalam praktik sehari-hari. Dengan adanya seri buku ini, diharapkan para dokter Indonesia dapat lebih meningkatkan pelayanan terhadap pasien-pasien dengan infeksi *H. pylori*.

Kami mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada seluruh kontributor yang telah meluangkan waktu dalam penyusunan seri buku panduan klinis “*Acid Related Diseases in Daily Practice*”. Ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada PT. Mega LifeSciences Indonesia yang telah membantu dalam terbitnya seri buku panduan klinis “*Acid Related Diseases in Daily Practice*” ini. Tentunya, kritik dan saran dari para teman sejawat mengenai seri buku panduan klinis “*Acid Related Diseases in Daily Practice*” akan sangat kami hargai.

Akhir kata, dengan memanjatkan puji syukur ke hadirat Allah SWT atas karunia-Nya, kami persembahkan seri buku panduan klinis “*Acid Related Diseases in Daily Practice*” ini. Semoga rangkaian buku ini bermanfaat bagi seluruh rekan sejawat di Indonesia.

Jakarta, \_\_\_\_\_ 2021

**Tim Editor**

# DAFTAR ISI

<b>PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
<b>PATOFISIOLOGI.....</b>	<b>2</b>
<b>DIAGNOSIS .....</b>	<b>4</b>
<b>TATALAKSANA.....</b>	<b>8</b>
<b>KOMPLIKASI .....</b>	<b>10</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>10</b>

# INFEKSI *HELICOBACTER PYLORI*

dr. Rabbinu Rangga Pribadi, SpPD, KGEH

## PENDAHULUAN

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) merupakan bakteri gram negatif yang telah menginfeksi 4,4 milyar penduduk dunia.<sup>1</sup> Infeksi bakteri ini umumnya terjadi dini saat usia kanak-kanak dan berlangsung seumur hidup apabila tidak ditangani dengan baik.<sup>2,3</sup> *H. pylori* juga terdokumentasi sebagai bakteri karsinogenik pertama yang menyebabkan adenokarsinoma gaster.

Bakteri ini dapat menyebabkan berbagai spektrum penyakit lambung mulai dari gastritis aktif, ulkus peptikum, hingga adenokarsinoma gaster dan *gastric mucosa-associated tissue lymphoma*, meskipun pada mayoritas kasus infeksi bakteri ini bersifat asimtomatik. Selain keterlibatan utama pada lambung, *H. pylori* juga telah banyak diasosiasikan dengan manifestasi ektragastrointestinal dan dikaitkan dengan berbagai penyakit dari sistem organ lain seperti penyakit Alzheimer dari sistem saraf dan aterosklerosis dari sistem kardiovaskular.<sup>4</sup>

Prevalensi infeksi *H. pylori* bervariasi pada area geografis yang berbeda dan berbagai studi menunjukkan adanya perubahan epidemiologi yang signifikan dalam beberapa dekade terakhir. Bakteri *H. pylori* ditularkan melalui jalur transmisi fekal-oral. *H. pylori* lebih sering ditemukan pada negara berkembang dibandingkan dengan negara maju. Faktor risiko yang berhubungan dengan peningkatan kejadian infeksi *H. pylori* antara lain bermukim di rumah dengan jumlah orang yang banyak, lingkungan tinggal yang memiliki keterbatasan akses air bersih, tinggal di negara

berkembang, serta tinggal dengan individu yang terinfeksi dengan *H. pylori*.<sup>2</sup>

Indonesia merupakan negara dengan tingkat prevalensi infeksi *H. pylori* yang rendah (22,1%) bila dibandingkan dengan negara-negara Asia lainnya. Syam dkk mendapatkan bahwa faktor-faktor sosioekonomi seperti higienitas yang buruk, agama dan etnisitas tertentu menjadi faktor risiko dari infeksi *H. pylori* di Indonesia.<sup>5</sup> Prevalensi infeksi *H. pylori* di Indonesia lebih banyak ditemukan pada etnis Papua, Batak dan Bugis dibandingkan etnis Jawa, Dayak dan Tionghoa. Infeksi *H. pylori* juga jauh lebih sering ditemukan pada kelompok umur 50-59 tahun dibandingkan pada usia 30-39 tahun serta lebih berisiko diderita pada penduduk yang menggunakan air sumur atau air sungai sebagai sumber air minum.<sup>6</sup>

## PATOFISIOLOGI

Hingga saat ini, terdapat 20 spesies bakteri dari genus *Helicobacter*. Anggota dari genus *Helicobacter* seluruhnya bersifat mikroaerofilik dan dapat dibagi menjadi dua kategori besar, *gastric Helicobacter* dan *enterohepatic (non-gastric) Helicobacter*. Kedua kelompok ini memiliki spesifisitas yang tinggi terhadap bagian organ tersebut dan tidak dapat mengkolonisasi bagian yang lain. Kuman *H. pylori*, sebagai bagian dari *gastric Helicobacter* memiliki ukuran panjang 2-4  $\mu\text{m}$  dan lebar 0,5-1  $\mu\text{m}$ . Morfologi bakteri ini umumnya berbentuk spiral, walaupun pada kultur *in vitro* dapat tampak berbentuk batang dan *coccoid*.<sup>1,2</sup>

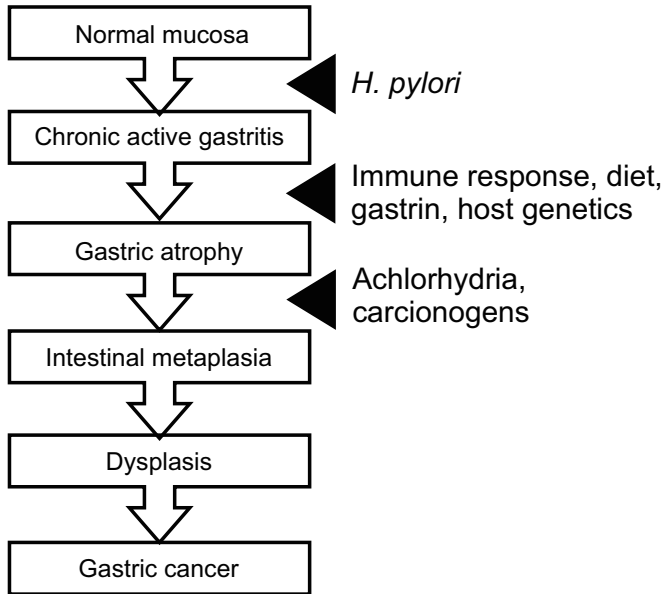
Untuk dapat mengkolonisasi gaster pejamu, *H. pylori* mempunyai berbagai macam komponen yang berperan penting dalam patogenesis proses infeksi. Salah satu komponen penting yang dimiliki *H. pylori* adalah flagela yang motil. Gerakan flagela tersebut membantu *H. pylori* bergerak di dalam lambung dan menempel ke lapisan mukus gaster dengan cepat.

Selain flagela, *H. pylori* juga memiliki adhesin yang berperan dalam perlekatan dinding sel bakteri dengan epitel gaster.<sup>7,8</sup>

*H. pylori* menghasilkan enzim urease yang berfungsi untuk mengatabolisme urea menjadi karbondioksida dan amonia. Amonia akan bekerja sebagai penyangga untuk melemahkan asiditas lambung. Enzim ini menggunakan logam nikel sebagai kofaktor. Selain enzim urease, enzim hidrogenase juga berperan penting sebagai bagian dari hantaran kaskade sinyal yang memudahkan *H. pylori* menggunakan molekul hidrogen sebagai energi untuk metabolismenya.<sup>9</sup> Komponen lain dari *H. pylori* seperti lipopolisakarida dan sitotoksin tereduksi serta kemampuan untuk menghambat maturasi fagosom juga berperan dalam kronisitas infeksi *H. pylori*, menyebabkan bakteri ini dapat bertahan selama beberapa dekade dan mengaktifkan respons inflamasi dengan menginisiasi transduksi sinyal dan produksi sitokin proinflamasi. Respons *T-helper* 1 (Th-1) dari pejamu dan antibodi yang ditujukan untuk *H. pylori* tidak mampu mengeliminasi organisme ini.<sup>8</sup>

Tahap patogenesis dari mukosa normal menjadi kanker gaster diawali dari gastritis aktif kronik yang dipicu oleh *H. pylori*. Terdapat dua pola gastritis yaitu pangastritis yang berhubungan dengan penurunan sekresi asam lambung dan kanker gaster serta pola gastritis di antrum yang diasosiasikan dengan peningkatan asam dan ulkus duodenum. Gastritis yang berjalan kronik ditambah dengan respons imun pejamu, pola diet dan genetik pejamu memicu perkembangan atrofi gaster. Atrofi gaster dapat mencetuskan terjadinya metaplasia intestinal dalam keadaan aklorhidria dan keberadaan zat karsinogenik. Metaplasia intestinal dapat berkembang menjadi displasia dan pada akhirnya adenokarsinoma gaster (**Gambar 1**).<sup>1</sup>





**Gambar 1.** Patogenesis infeksi *H. pylori* yang memicu terjadinya kanker lambung<sup>1</sup>

## DIAGNOSIS

Terdapat dua teknik dasar untuk mengidentifikasi adanya *H. pylori*, yaitu dengan modalitas invasif dan non-invasif.<sup>10</sup> Tes diagnostik diindikasikan pada pasien dengan ulkus peptikum aktif, baik di gaster maupun duodenum, pasien dengan riwayat ulkus peptikum yang belum pernah diterapi sebelumnya, pasien dengan *low-grade gastric MALT lymphoma*, pasien yang telah menjalani reseksi melalui endoskopi atas indikasi kanker gaster stadium dini serta pasien dengan dispepsia yang belum diketahui dengan usia di bawah 55 tahun dan tanpa *alarm symptoms*.<sup>2</sup>

Modalitas diagnostik invasif yang dimaksud adalah esofago-gastroduodenoskopi (EGD). Prosedur tersebut dapat mengidentifikasi

*H. pylori* melalui biopsi pada daerah antrum dan/atau tes *rapid urease* secara langsung. Tes *rapid urease* memiliki sensitivitas melebihi 98% dan spesifisitas melebihi 99%. Tes ini menggunakan spesimen biopsi lambung dan dimasukkan ke dalam larutan yang mengandung urea atau gel urea dengan larutan penyangga. *H. pylori* akan segera memecah urea dan menghasilkan amonia. Amonia yang terbentuk akan meningkatkan pH dan mengubah warna indikator menjadi merah muda. Selain itu, terdapat pemeriksaan histopatologik yang memiliki sensitivitas melebihi 95% dan spesifisitas melebihi 95%. Biopsi yang diambil saat EGD dapat dipulas dengan Giemsa, pulasan perak atau hematoksilin dan eosin. Pemeriksaan histopatologik dapat memberikan informasi mengenai kondisi gaster seperti adanya displasia atau limfoma. Kultur dan resistensi dari organisme yang didapatkan dari biopsi gaster bersifat esensial untuk menentukan sensitivitas antibiotik. Meskipun pemeriksaan ini sangat spesifik, pemeriksaan ini membutuhkan biaya yang relatif mahal. Pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR) juga dapat mendeteksi *deoxyribonucleic acid* (DNA) bakteri pada aspirat gaster, namun kurang dapat digunakan dalam praktek klinik sehari-hari karena belum terstandarisasi. Selain itu, visualisasi dari ulkus duodenum juga mengindikasikan kuat untuk diagnosis infeksi *H. pylori* bila pasien tidak memiliki riwayat konsumsi obat-obatan seperti aspirin dan obat antiinflamasi non-steroid (OAINS) sebelumnya (**Tabel 1**).<sup>10,11</sup>

Modalitas diagnostik non-invasif adalah dengan pemeriksaan *urea breath test* (UBT) yang memiliki sensitivitas 95% dan spesifisitas 96%. Tes ini menggunakan urea yang telah ditandai dengan isotop dan diingesti melalui jalur oral. Ekskresi dari CO<sub>2</sub> yang terlabel isotop pada ekspirasi akan diukur. Pemeriksaan ini dinyatakan sebagai baku emas untuk mendeteksi infeksi *H. pylori*. Selain dengan *urea breath test*, terdapat berbagai pemeriksaan lain seperti dengan serologi ELISA, antigen feses

**Tabel 1.** Modalitas Diagnostik Infeksi *H. Pylori* dengan Endoskopik<sup>10</sup>

Tes	Sn	Sp	Keterangan
Dengan endoskopi			
<i>Rapid urease test</i>	>98%	99%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepat dan murah</li> <li>• Sensitifitas pascaterapi berkurang</li> <li>• Sampel diambil dari antrum</li> </ul>
Histopatologi	>95%	95%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deteksi meningkat dengan pewarnaan khusus (Warthin-starry/hemaktosilin-eosin/Giemsa)</li> <li>• Sampel diambil dari antrum dan korpus</li> </ul>
Kultur			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sangat spesifik, sensitivitas buruk bila media transportasi tidak tersedia</li> <li>• Dibutuhkan pengalaman</li> <li>• Mahal, sering tidak tersedia</li> <li>• Sampel diambil dari antrum dan korpus</li> <li>• Media yang digunakan antara lain Sparrow</li> </ul>
PCR			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitif dan spesifik</li> <li>• Tidak terstandarisasi</li> <li>• Sampel diambil dari antrum dan korpus</li> <li>• Terhitung eksperimental</li> </ul>

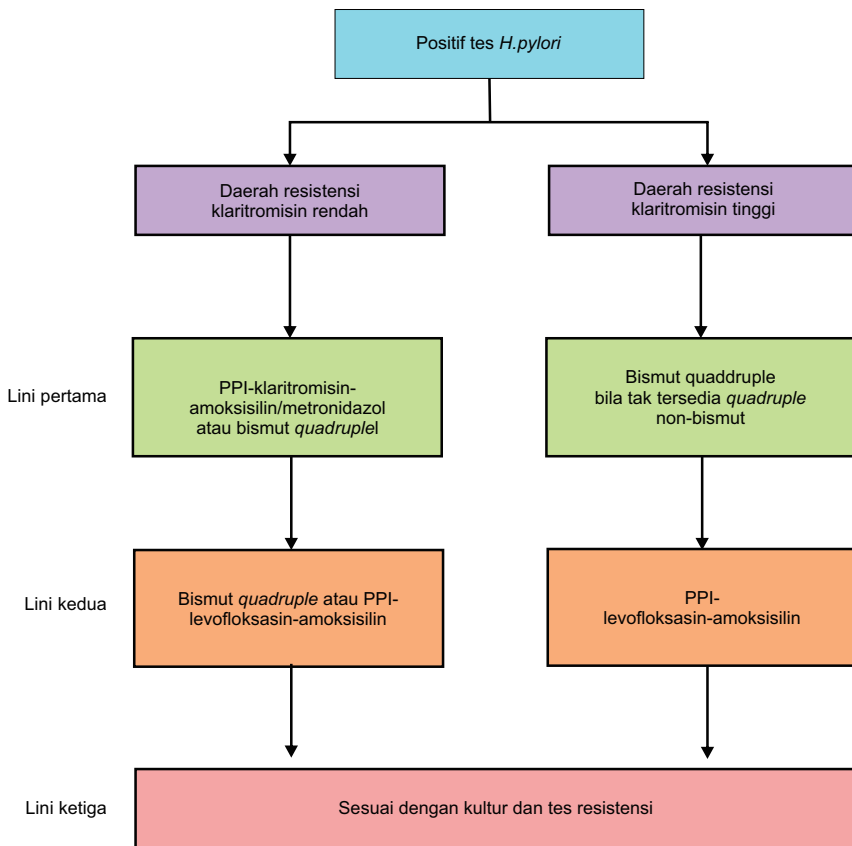
dan antibodi dalam urin. Pemeriksaan serologi ELISA memiliki sensitivitas 85-92% dan spesifisitas 79-83%. Namun, walaupun pemeriksaan ini dapat menjadi prediktor infeksi yang baik untuk negara berkembang dengan prevalensi tinggi dan cocok untuk survei epidemiologis, pemeriksaan ini kurang akurat dalam menggambarkan infeksi aktif sehingga tidak direkomendasikan. Antigen feses memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi, namun jarang digunakan. Sedangkan, antibodi dalam urin belum tersedia di Indonesia, namun sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan ini masih cenderung fluktuatif dari berbagai studi. (Tabel 2).<sup>10,11</sup>

**Tabel 2.** Modalitas Diagnostik Noninvasif Infeksi *H. pylori*<sup>10</sup>

Tanpa endoskopi			
Serologi ELISA	85-92%	79-83%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kurang akurat dan tidak menggambarkan infeksi aktif</li> <li>• Prediktor infeksi yang handal dinegara berkembang dengan prevalensi tinggi</li> <li>• Tidak direkomendasikan setelah terapi</li> <li>• Murah dan tersedia</li> </ul>
<sup>13</sup> C urea breath test (UBT) misal: <sup>13</sup> CO <sub>2</sub> breath analyzer	95%	96%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Direkomendasikan untuk diagnosis <i>H.pylori</i> sebelum terapi</li> <li>• Tes terpilih untuk konfirmasi eradikasi</li> <li>• Pasien tidak boleh mengonsumsi PPI dan antibiotik selama 2 minggu sebelum pemeriksaan dilakukan</li> <li>• Ketersediaan bervariasi</li> </ul>
Antigen feses	95%	94%	Tidak sering digunakan meskipun sensitivitas dan spesifitas tinggi sebelum dan sesudah terapi
Serologi finger-stick			Sangat buruk dan tidak dapat menyamai serologi ELISA
Antibodi di urin:			Saat ini <i>urine test</i> belum tersedia di Indonesia
• <i>Rapid urine Test</i> <sup>17-19</sup>	73,2-82%	78,6-90,7%	
• <i>Urine-based ELISA</i> <sup>18,19</sup>	74,4-90%	68-81%	

## TATALAKSANA

Resistensi bakteri telah menjadi tantangan utama dalam tatalaksana infeksi *H. pylori*. Algoritma manajemen infeksi *H. pylori* mengacu pada Konsensus Nasional Penatalaksanaan Dispepsia dan *H. pylori* tahun 2017 dengan mempertimbangkan tingkat resistensi klaritromisin di daerah tempat tinggal pasien dan ketersediaan bismut di fasilitas kesehatan (**Gambar 2**).<sup>10</sup>



**Gambar 2.** Algoritma Tata Laksana Infeksi *Helicobacter pylori*<sup>10</sup>

Berdasarkan konsensus nasional, terapi lini pertama untuk infeksi *H. pylori* adalah *proton pump inhibitor* (PPI) 2x1, amoksisilin 2x1000 mg dan klaritromisin 2x500 mg selama 14 hari. Pada daerah di mana terjadi resistensi klaritromisin lebih dari 20%, pengobatan dapat memakai PPI 2x1, bismut subsitrat 2x2 tablet, metronidazol 3x500 mg, dan tetrasiklin 4x250 mg selama 14 hari. Terapi lini kedua juga dapat digunakan apabila gagal dengan regimen yang mengandung klaritromisin, yaitu dengan PPI 2x1, bismut subsitrat 2x2 tablet, amoksisilin 2x1000 mg dan levofloksasin 2x500 mg selama 14 hari (**Tabel 3**).<sup>10</sup>

**Tabel 3.** Pilihan Pengobatan Infeksi *H. pylori*<sup>10</sup>

Obat	Dosis	Durasi
	2x1 1000 mg (2x1) 500 mg (2x1)	7-14 hari
Di daerah yang diketahui resistensi klaritromisin >20%		
PPI*	2x1	7-14 hari
Bismut subsitrat	2x2 tablet	
Metronidazole	500 mg (3x1)	
Tetrasiklin	250 mg (4x1)	
Jika bismut tidak ada		
PPI	2x1	7-14 hari
Amoksisilin	1000 mg (2x1)	
Klaritromisin	500 mg *2x1)	
Metronidazole	500 mg (3x1)	
Lini kedua: Golongan obat ini dipakai bila gagal dengan rejimen yang mengandung klaritromisin		
PPI*	2x1	7-14 hari
Bismut subsitrat	2x2 tablet	
Metronidazole	500 mg (3x1)	
Tetrasiklin	250 mg (4x1)	

PPI*	2x1	7-14 hari
Amoksisilin	1000 mg (3x1)	
Levofloksasin	500 mg (2x1)	
Lini ketiga: Jika gagal dengan rejimen lini kedua. Bila memungkinkan, pilihan ditentukan berdasarkan uji resistensi dan/atau perubahan klinis		
PPI	2x1	7-14
Amoksisilin	1000 mg 92x1)	
Levofloksasin	500 mg (2x1)	
Rifabutin		

## KOMPLIKASI

Komplikasi yang mungkin dapat timbul akibat infeksi *H. pylori* adalah adenokarsinoma gaster dan *gastric MALToma*. Terdapat berbagai mekanisme yang berperan dalam karsinogenesis dan mayoritas mekanisme tersebut berkaitan dengan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang merusak dan menyebabkan mutasi DNA.<sup>12</sup> Hipermetilasi dari berbagai gen promotor juga dikaitkan dengan infeksi *H. pylori*. Selain itu *H. pylori* juga diasosiasikan dengan *immune thrombocytopenia purpura* (ITP) yang diduga merupakan akibat dari reaksi silang dari antibodi anti-CagA dengan antigen trombosit.<sup>13</sup>

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kusters JG, Van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection [Internet]. Vol. 19, *Clinical Microbiology Reviews*. Clin Microbiol Rev; 2006 [cited 2021 Jan 28]. p. 449–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16847081/>
2. Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop CS, Fierbințeanu-Braticevici C. *Helicobacter pylori* infection: old and new. *J Med Life* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jan 28];10(2):112–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28616085>

3. Domşa A-MT, Gheban D, Lazăr C, Pop B, Borzan CM. Particular Morphological Features in the Diagnosis of Pediatric *Helicobacter pylori* Gastritis: A Morphometry-Based Study. *J Clin Med*. 2020 Nov 12;9(11):3639.
4. Santos MLC, De Brito BB, Da Silva FAF, Sampaio MM, Marques HS, Oliveira E Silva N, et al. *Helicobacter pylori* infection: Beyond gastric manifestations [Internet]. Vol. 26, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co., Limited; 2020 [cited 2021 Jan 27]. p. 4076–93. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v26/i28/4076.htm>
5. Syam AF. Current situation of *Helicobacter pylori* infection in Indonesia. *Med J Indones* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2021 Jan 27];25(4):263–6. Available from: <https://mji.ui.ac.id/journal/index.php/mji/article/view/1408/1801>
6. Syam AF, Miftahussurur M, Makmun D, Nusi IA, Zain LH, Zulkhairi, et al. Risk factors and prevalence of *Helicobacter pylori* in five largest islands of Indonesia: A preliminary study. *PLoS One* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2021 Jan 28];10(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26599790/>
7. Kalali B, Mejías-Luque R, Javaheri A, Gerhard M. H. *pylori* virulence factors: Influence on immune system and pathology. Vol. 2014, *Mediators of Inflammation*. 2014.
8. McGee DJ, Mobley HLT. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Curr Opin Gastroenterol*. 2000;16(1):24–31.
9. De Brito BB, Da Silva FAF, Soares AS, Pereira VA, Cordeiro Santos ML, Sampaio MM, et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection [Internet]. Vol. 25, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co., Limited; 2019 [cited 2021 Jan 27]. p. 5578–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34888888/>
10. Syam AF, Simadibrata M, Makmun D, Abdullah M. National Consensus on Management of Dyspepsia and *Helicobacter pylori* Infection | Request PDF. *Acta Med Indones* [Internet]. 2017 Jul [cited 2021 Jan 28];49(3):279–87. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/326232611\\_National\\_Consensus\\_on\\_Management\\_of\\_Dyspepsia\\_and\\_Helicobacter\\_pylori\\_Infection](https://www.researchgate.net/publication/326232611_National_Consensus_on_Management_of_Dyspepsia_and_Helicobacter_pylori_Infection)
11. Bateson MC. *Helicobacter pylori* [Internet]. Vol. 76, *Postgraduate Medical Journal*. The Fellowship of Postgraduate Medicine; 2000 [cited 2021 Jan 27]. p. 141–4. Available from: <http://pmj.bmj.com/>
12. Prasad Ashwini, N Sumana M, U Shilpa, P Mamatha, Kumari MP, Lakkappa Dhananjaya Bhadrapura, et al. (PDF) A review on *Helicobacter pylori*: its biology, complications and management. *Int J Pharm Pharm Sci* [Internet]. 2015 Sep [cited 2021 Jan 29]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/275111111>



net/publication/281631501\_A\_review\_on\_Helicobacter\_pylori\_its\_biology\_complications\_and\_management

13. Kuwana M. Helicobacter pylori -associated immune thrombocytopenia: Clinical features and pathogenic mechanisms. World J Gastroenterol [Internet]. 2014 [cited 2021 Jan 29];20(3):714–23. Available from: /pmc/articles/PMC3921481/?report=abstract