

PERDARAHAN INTRAKRANIAL PADA BAYI DENGAN KOLESTASIS: SEBUAH LAPORAN KASUS

Nadya Gratia Juliawan¹, Ida Ayu Putu Purnamawati²

¹Dokter Magang KSM Ilmu Kesehatan Anak RSUD Kabupaten Buleleng

²Dokter Spesialis Anak RSUD Kabupaten Buleleng

E-mail: nadyagratia77@gmail.com, dayu.purnama04@gmail.com

Abstrak

Perdarahan intrakranial merupakan salah satu penyebab kecacatan dan kematian bayi yang dapat disebabkan oleh adanya suatu defisiensi kompleks protrombin didapat (DKPD). DKPD ini memicu bayi mengalami gangguan koagulasi dengan salah satu pemicunya adalah kolestasis. Pada laporan kasus ini, bayi perempuan berusia 1 bulan 8 hari datang dengan keluhan kejang dan penurunan kesadaran secara mendadak, disertai demam dan kulit berwarna kekuningan. Pada pemeriksaan fisik ditemukan ubun-ubun besar menonjol, dengan hasil CT-scan kepala menunjukkan adanya perdarahan intrakranial. Pemeriksaan darah didapatkan anemia berat (4.2 gr/dL), leukositosis (29.060/uL), trombositopenia (36.000/uL), serta kenaikan kadar prokalsitonin (>50 ng/mL). Ditemukan juga pemanjangan *prothrombine time* (PT), *activated partial thromboplastine time* (APTT), kenaikan enzim hati, serta kenaikan bilirubin direk >20% dari bilirubin total. Pasien kemudian didiagnosis mengalami perdarahan intrakranial akibat DKPD, kolestasis, dan sepsis, diberikan tata laksana berupa injeksi vitamin K, transfusi *fresh frozen plasma* (FFP), transfusi *packed red cells* (PRC), asam ursodeoksikolat, antibiotik, citicoline, dan fenitoin. Pada hari ke-20 perawatan pasien menunjukkan perbaikan klinis sehingga dipulangkan.

Kata kunci: Bayi, defisiensi kompleks protrombin didapat, kolestasis, perdarahan intrakranial, sepsis

Abstract

Intracranial haemorrhage inducing disability and death in infants can be caused by an acquired prothrombin complex deficiency (APCD). This APCD triggers the baby to experience coagulation disorders with one of the underlying etiology is cholestasis. In this case report, a baby girl (1 month 8 days) came with seizures and sudden loss of consciousness, accompanied by fever and icteric skin. On physical examination, a bulging fontanel was found, with the head CT scan showing intracranial haemorrhage. Blood tests showed severe anemia (4.2 gr/dL), leucocytosis (29.060/uL), thrombocytopenia (36.000/uL), and increased procalcitonin levels (>50 ng/mL). There was also prolongation of prothrombin time (PT) and partial thromboplastin time (APTT), elevated liver enzymes, as well as an increase in direct bilirubin >20% of total bilirubin. The patient was then diagnosed with intracranial bleeding due to APCD, cholestasis, and sepsis and was given vitamin K injection, fresh frozen plasma (FFP) transfusion, packed red cells (PRC) transfusion, ursodeoxycholic acid, antibiotics, citicoline, and phenytoin. On the 20th day of treatment, the patient showed clinical improvement, so she was sent home.

Keywords: Infant, acquired prothrombin complex deficiency, cholestasis, intracranial haemorrhage, sepsis

PENDAHULUAN

Perdarahan intrakranial merupakan salah satu penyebab kecacatan dan kematian pada bayi. Oleh karena pesatnya perkembangan otak seseorang pada dua tahun pertama kehidupan, maka adanya gangguan seperti perdarahan intrakranial dalam tahap ini akan menimbulkan efek jangka panjang bagi bayi. Hingga saat ini belum ada data terkait epidemiologi perdarahan intrakranial pada bayi di seluruh belahan dunia, akan tetapi diperkirakan persentase perdarahan intrakranial pada bayi yang disebabkan oleh ketiadaan profilaksis vitamin K berkisar antara 0.25% hingga 1.7%.^[1] Secara garis besar, perdarahan intrakranial pada bayi dapat disebabkan oleh etiologi sebagai berikut: 1) Stroke hemoragik pada neonatus, 2) Perdarahan yang berkaitan dengan prematuritas, 3) Gangguan koagulasi, 4) Genetik, 5) Infeksi, 6) Trauma, 7) Tumor, dan 8) Malformasi pembuluh darah.^[2] Gangguan koagulasi yang memicu perdarahan intrakranial

dapat disebabkan oleh beberapa etiologi, salah satunya adalah kolestasis.

KASUS

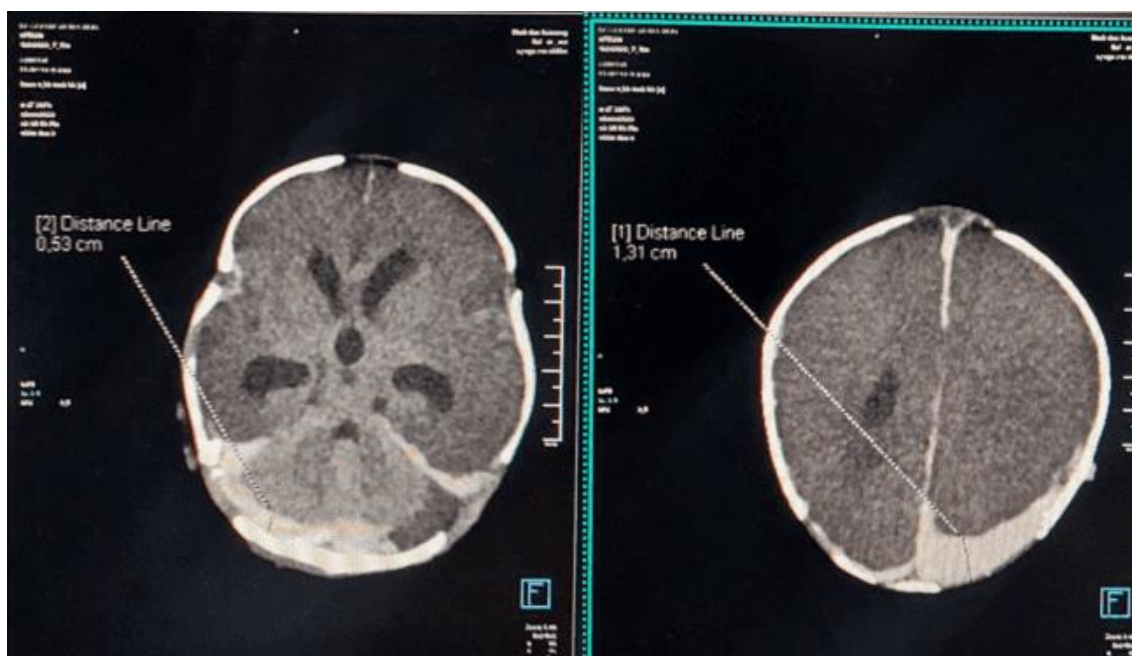
Bayi perempuan usia 1 bulan 8 hari dirujuk dengan keluhan kejang berulang sejak 4 jam sebelum masuk rumah sakit. Kejang berupa kelojotan seluruh tubuh dengan mata mendelik keatas, durasi kejang kurang lebih 5 menit, dan tidak ada pemulihan kesadaran diantara periode kejang. Keluarga juga mengatakan pasien terlihat lemas, tidak mau menyusu, dan tidak menangis saat dibangunkan sejak 15 jam yang lalu. Sebelumnya, sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit pasien mengalami demam tidak terlalu tinggi disertai munculnya lebam kebiruan pada area pinggang kanan. Seluruh kulit pasien juga dikatakan terlihat kekuningan. Keluhan urine berwarna seperti teh atau feses berwarna dempul disangkal. Riwayat pasien terjatuh dari ketinggian, atau mengalami kekerasan juga disangkal. Pasien riwayat lahir spontan, ditolong oleh bidan dan sudah pernah mendapatkan injeksi vitamin K saat lahir.



Gambar 1. Warna kulit pasien saat datang yang tampak ikterik akibat kolestasis

Pada pemeriksaan fisik, ditemukan *Glasgow Coma Score* (GCS) 4, suhu aksila 37.8, ubun-ubun besar menonjol, ikterus kramer 5, serta tampak ruam biru kemerahan berukuran 15x10 cm pada area punggung kanan. Hasil pemeriksaan penunjang didapatkan kadar hemoglobin 5.8 gr/dL, leukosit 10.900/uL, trombosit 333.000/uL, prokalsitonin 0.71 ng/mL, MCV/MCH/MCHC 99.5/31.4/31.5 (normostik normokrom), *bleeding time* dan *clotting time* normal, pemanjangan PT (17.1 detik) dan APTT (1.36 detik), pemeriksaan fungsi tiroid didapatkan kadar

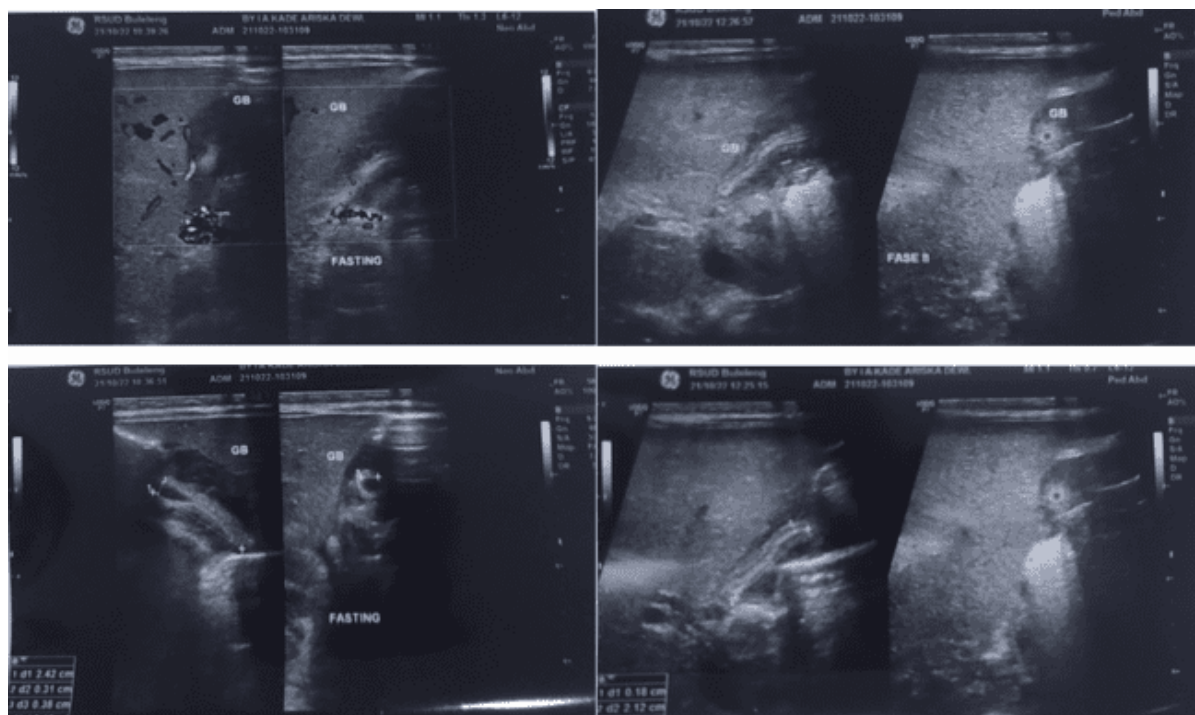
TSHS normal, bilirubin total 7.88 mg/dL, bilirubin direk 3.15 mg/dL. Pada pemeriksaan CT scan kepala tanpa kontras didapatkan perdarahan subdural di regio parieto-okspital kiri, regio oksipital kanan, dan tentorium serebelli kanan-kiri, perdarahan sub-arakhnoid di regio temporoparietal kanan-kiri, serta edema serebri. Pasien kemudian diberikan transfusi *Fresh Frozen Plasma* (FFP), *Packed Red Cells* (PRC), cefotaxime, asam ursodeoksikolat, fenitoin, dan citicoline.



Gambar 2. Gambaran CT Scan kepala pasien menunjukkan adanya perdarahan subdural pada area oksipital kanan dan kiri.

Setelah dirawat selama 1 minggu, kulit tampak semakin ikterik dan pasien masih terlihat lemas sehingga dilakukan pemeriksaan darah ulang, didapatkan hemoglobin 4.2 gr/dL, leukosit 29.060/uL, trombosit 36.000/uL, bilirubin total 26.30 mg/dL, bilirubin direk 19.90 mg/dL, SGOT 173 U/L, SGPT 119 U/L, prokalsitonin >50 ng/mL. Berdasarkan hasil pemeriksaan penunjang ini, dilakukan pemeriksaan lanjutan berupa USG abdomen 2 fase dan kultur darah. Hasil USG abdomen menunjukkan adanya penebalan difus dinding kantung empedu tanpa disertai

tanda-tanda atresia bilier, sedangkan pada hasil kultur darah tidak terdeteksi adanya kuman. Antibiotik cefotaxime yang sudah diberikan selama 10 hari kemudian diganti menjadi cefoperazone-sulbactam dan amikacin, pasien juga kembali diberikan transfusi *Fresh Frozen Plasma* (FFP) dan *Packed Red Cells* (PRC), serta injeksi vitamin K selama 3 hari berturut-turut. Pasien kemudian menunjukkan adanya perbaikan klinis, setelah dirawat inap selama 20 hari pasien dipulangkan.



Gambar 3. Gambaran USG abdomen 2 fase pasien menunjukkan adanya penebalan difus dinding kantong empedu pasien oleh karena proses infeksi, pada gambar ini tidak tampak adanya atresia bilier.

PEMBAHASAN

Kolestasis pada neonatus merupakan peningkatan kadar bilirubin direk berkepanjangan akibat terganggunya sekresi empedu ke dalam duodenum.^[3] Bilirubin sendiri merupakan produk akhir proses katabolisme heme yang dihasilkan dari proses penghancuran sel darah merah (hemoglobin) di dalam sistem retikuloendotelial. Di dalam sistem ini, heme dioksidasi menjadi biliverdin yang selanjutnya diubah menjadi bilirubin indirek (*unconjugated bilirubin*) yang larut dalam lemak. Bilirubin indirek kemudian berikatan dengan albumin, dibawa menuju hati untuk dikonjugasikan menjadi bilirubin direk (*conjugated bilirubin*), proses konjugasi ini dibantu oleh enzim *uridine diphosphate glucoronyl transferase* (UDPGT). Berbeda dari bilirubin indirek, bilirubin direk bersifat larut air dan disekresikan ke dalam kantong empedu untuk selanjutnya masuk ke dalam usus halus sebagai salah satu bahan penyusun empedu.^[4] Adanya gangguan dari setiap proses metabolisme dan sekresi bilirubin akan memicu peningkatan kadar bilirubin (hiperbilirubinemia). Hiperbilirubinemia secara garis besar dapat dibedakan menjadi *unconjugated hyperbilirubinemia* dan *conjugated*

hyperbilirubinemia (kolestasis). Berbeda dari *unconjugated hyperbilirubinemia* yang dapat bersifat sementara dan fisiologis, *conjugated hyperbilirubinemia* (kolestasis) selalu bersifat patologis. Berdasarkan temuan laboratorium, bayi dikatakan mengalami kolestasis jika kadar bilirubin direk >1 mg/dL (pada kadar bilirubin total ≤5 mg/dL), atau >20% total bilirubin serum pada kadar bilirubin total >5 mg/dL.^[5]

Terdapat berbagai penyebab kolestasis pada bayi diantaranya gangguan ekstrahepatik (atresia bilier, stenosis saluran empedu, kolelitiasis, massa), gangguan intrahepatik (kolangitis sklerosis neonatal, sindrom Alagille), infeksi, pemberian nutrisi parenteral total, gangguan endokrin (hipotiroid), obat-obatan, gangguan metabolik dan genetik. Salah satu etiologi yaitu infeksi dan sepsis dapat memicu terjadinya kolestasis oleh karena bakteri terutama jenis gram negatif melepaskan endotoksin seperti lipopolisakarida menuju sirkulasi sistemik. Endotoksin ini akan merangsang sel Kupffer di dalam hati untuk menghasilkan sitokin inflamatorik seperti interleukin-6 dan TNF- α yang akan menghambat proses sekresi dari empedu.^[6]

Tertumpuknya empedu akibat kolestasis akan menyebabkan empedu masuk ke dalam membran sel hati sehingga memicu kerusakan hati yang akan memperberat kondisi kolestasis. Empedu yang tertumpuk dalam sel hati lama kelamaan juga masuk ke dalam sistem sirkulasi termasuk ginjal sehingga memicu warna urine menjadi lebih gelap seperti teh atau kecoklatan. Di sisi lain, empedu yang gagal disekresikan ke dalam usus memicu malabsorpsi nutrisi terutama lemak oleh karena aktivitas enzim lipase sangat bergantung pada keberadaan empedu. Malabsorpsi dari lemak menyebabkan anak kehilangan salah satu sumber kalori terpenting untuk pertumbuhannya. Kondisi ini juga memicu anak mengalami defisiensi vitamin-vitamin larut lemak seperti vitamin A, D, E, dan K. Defisiensi vitamin K akibat malabsorpsi selanjutnya memicu koagulopati oleh karena terganggunya produksi faktor koagulasi yang bergantung pada vitamin K di dalam sel hati (faktor II, VII, IX, X, protein C dan protein S). Kerusakan sel hati oleh penumpukan empedu juga mengganggu proses sintesis faktor V oleh hati. Seluruh kondisi ini mengakibatkan anak rentan untuk mengalami perdarahan salah satunya adalah perdarahan intrakranial yang berpotensi menimbulkan kecacatan bagi anak di kemudian hari.^[7]

Perdarahan akibat defisiensi vitamin K sebenarnya jarang terjadi sejak program pemberian vitamin K intramuskular rutin diberikan pada bayi baru lahir. Akan tetapi, adanya gangguan hati dan kolestasis dapat meningkatkan risiko bayi untuk mengalami perdarahan ini. Sebagai bentuk lanjutan, gangguan perdarahan akibat defisiensi vitamin K disebut sebagai defisiensi kompleks protein didapat (DKPD), dengan perdarahan intrakranial merupakan manifestasi klinis terbanyak (80-90%). Perdarahan intrakranial yang terjadi akan menyebabkan bayi yang sebelumnya terlihat sehat, mendadak sulit dibangunkan, lemas, malas minum, serta kejang. Pada pemeriksaan fisik, dapat ditemukan tanda-tanda peningkatan tekanan intrakranial seperti ubun-ubun besar menonjol, papil edema, dan penurunan kesadaran. Selain itu, terdapat

juga tanda-tanda defisit neurologis seperti hemiparesis, kelumpuhan nervus kranial, dan kejang fokal.^[3] Pada pemeriksaan penunjang, dapat ditemukan adanya anemia berat akibat perdarahan masif yang terjadi dengan jumlah trombosit dalam rentang normal. Pada pemeriksaan faal hemostasis, terlihat adanya pemanjangan *prothrombine time* (PT) yang menandakan adanya gangguan pada faktor VII, X, V, protrombin, dan fibrinogen. Sedangkan, untuk nilai *activated partial thromboplastin time* (APTT) yang menggambarkan gangguan pada faktor VIII, IX, XI, XII, protrombin, dan fibrinogen dapat normal atau memanjang. USG atau CT-Scan kepala juga dilakukan untuk melihat seberapa luas perdarahan intrakranial yang terjadi.^[8]

Pada laporan kasus ini, pasien mendadak mengalami penurunan kesadaran, kejang, disertai temuan ubun-ubun besar yang menonjol sehingga dilakukan pemeriksaan CT-scan dan didapatkan adanya perdarahan intrakranial dan edema serebral. Adanya perdarahan intrakranial pada bayi yang muncul secara mendadak, maka salah satu diagnosis banding yang dipertimbangkan pertama kali adalah DKPD. Hal ini didukung oleh temuan kulit pasien yang tampak ikterik, disertai peningkatan kadar bilirubin direk >20% bilirubin total yang mengarah pada suatu kolestasis yang memicu gangguan penyerapan vitamin K sehingga mengganggu produksi faktor-faktor koagulasi ditandai oleh pemanjangan PT (17.1 detik) dan APTT (1.36 detik) pada kasus. Perdarahan intrakranial masif akibat DKPD juga menyebabkan bayi mengalami anemia berat, terlihat pada nilai kadar hemoglobin saat awal masuk 5.8 gr/dL dengan nilai MCV/MCH/MCHC menunjukkan bayi mengalami anemia normostik normokrom. Kolestasis pada kasus ini dipicu oleh adanya infeksi yang tidak tertangani dengan baik hingga akhirnya bayi mengalami sepsis. Hal ini didukung dengan adanya riwayat demam sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit disertai peningkatan nilai prokalsitonin (0.71 ng/mL). Penyebab kolestasis lainnya sudah disingkirkan melalui hasil pemeriksaan USG abdomen 2 fase yang menunjukkan tidak ada tanda-tanda

atreasia bilier, serta pemeriksaan TSHS yang normal menunjukkan kolestasis tidak disebabkan oleh hipotiroid. Meskipun berdasarkan pemeriksaan, penyebab kolestasis bayi diperkirakan oleh karena infeksi, akan tetapi pada laporan kasus ini tidak diketahui darimana sumber infeksi primer pasien. Riwayat batuk, diare, keluar cairan dari telinga, muntah, ataupun infeksi kulit tidak ditemukan pada anamnesis dan pemeriksaan fisis. Selain itu, pada pemeriksaan penunjang tidak dilakukan pemeriksaan urinalisis untuk memastikan adanya infeksi saluran kemih. Seperti yang diketahui, kolestasis merupakan salah satu komplikasi yang dapat terjadi akibat adanya infeksi terutama infeksi gram negatif pada bayi dengan patogen tersering yang memicu bakteremia adalah *Escherichia coli*.^{[9],[10],[11]}

Berdasarkan diagnosis kerja diatas, bayi kemudian diberikan penatalaksanaan berupa transfusi *Fresh Frozen Plasma* (FFP) dan *Packed Red Cells* (PRC), fenitoin untuk mencegah kejang berulang, citicoline, asam ursodeoksikolat, serta pemberian antibiotik spektrum luas yaitu cefotaxime. Satu minggu pasca perawatan pasien tidak mengalami kejang dengan penggunaan fenitoin, akan tetapi kulit pasien tampak semakin ikterik dan pasien masih tampak lemas. Hasil darah perifer menunjukkan adanya kenaikan leukosit (29.060/uL), penurunan trombosit (36.000/uL), kadar prokalsitonin yang semakin tinggi (>50 ng/mL), disertai kenaikan pada SGOT/PT serta kadar bilirubin total dan bilirubin direk. Hal ini menandakan infeksi pasien tidak berhasil tertangani dan pasien mengalami sepsis yang memperberat kondisi kolestasis, sehingga dilakukan pemeriksaan kultur darah dan penggantian regimen antibiotik menjadi cefoperazone-sulbactam dan amikacin. Pasien juga kembali diberikan transfusi *Fresh Frozen Plasma* (FFP) dan *Packed Red Cells* (PRC) serta injeksi vitamin K 1 mg selama 3 hari berturut-turut. Setelah penggantian regimen antibiotik serta pemberian injeksi vitamin K, pasien berangsur menunjukkan perbaikan klinis hingga akhirnya berhasil dipulangkan dalam kondisi stabil. Pemberian vitamin K pada kasus ini merupakan salah satu tatalaksana terpenting oleh karena

kolestasis yang terjadi akan menghambat empedu untuk disekresikan ke dalam usus sehingga terjadi gangguan dari penyerapan vitamin larut-lemak salah satunya adalah vitamin K yang memegang peranan penting dalam produksi faktor koagulasi. Selain itu, oleh karena beratnya perdarahan intrakranial pada pasien, maka diberikan transfusi FFP untuk mengembalikan kadar faktor koagulasi secara cepat serta transfusi PRC untuk mengatasi anemia berat yang terjadi. Tatalaksana tambahan yaitu asam ursodeoksikolat diberikan untuk membantu mengatasi kerusakan hati akibat kolestasis dengan cara menstabilkan membran hepatosit dari efek sitolisis asam empedu serta mencegah apoptosis dari sel hati. Asam ursodeoksikolat juga membantu meningkatkan kelancaran aliran empedu ke dalam duodenum.^{[12],[13]}

Berdasarkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Tatalaksana Sepsis pada Anak tahun 2021, sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang dipicu oleh gangguan regulasi sistem imun akibat adanya infeksi yang ditandai dengan skor PELOD ≥ 10 .^[14] Pada pasien ini, kecurigaan adanya infeksi didukung oleh temuan laboratorium yaitu leukositosis (29.060/uL), serta kenaikan kadar prokalsitonin (>50 ng/mL). Infeksi yang dialami oleh pasien menyebabkan disfungsi organ yang ditandai oleh adanya gangguan neurologis (*Glasgow Coma Score* 4 dan pupil yang non-reaktif terhadap rangsang cahaya), gangguan pada sistem hepatik (kenaikan SGOT/SGPT dan kadar bilirubin), serta gangguan pada sistem hematologis (trombositopenia) dengan total skor PELOD 11. Sehingga, meskipun kultur darah tidak menemukan pertumbuhan kuman, namun berdasarkan adanya bukti infeksi dan disfungsi organ yang terjadi maka pasien tetap dikategorikan mengalami sepsis. Pada anak yang mengalami sepsis, pilihan pemberian antibiotik empiris lini pertama seharusnya berdasarkan pada fokus infeksi yang ada, namun pada kasus dengan fokus infeksi yang belum diketahui, maka dapat

diberikan antibiotik empiris spektrum luas^[14] sehingga penggantian regimen

KESIMPULAN

DKPD merupakan perdarahan akibat defisiensi vitamin K dengan perdarahan intrakranial merupakan manifestasi klinis tersering sehingga setiap bayi yang mendadak mengalami kejang disertai ubun-ubun besar menonjol harus dicurigai sebagai DKPD. DKPD dapat disebabkan oleh kolestasis yang dipicu

antibiotik menjadi cefoperazone-sulbactam dan amikacin dalam kasus ini sudah tepat

oleh sepsis, sehingga jika ditemukan kasus serupa, pasien harus segera diberikan injeksi vitamin K, asam ursodeoksikolat serta antibiotik spektrum luas sebagai tatalaksana awal. Pengambilan sampel kultur darah sedapat mungkin dilakukan sebelum pemberian antibiotik spektrum luas untuk mempermudah menemukan etiologi penyebab sepsis

DAFTAR PUSTAKA

- Ainosah, R. H., Hagra, M. M., Alharthi, S. E., & Saadah, O. I. (2020). The effects of ursodeoxycholic acid on sepsis-induced cholestasis management in an animal model. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 15(4), 312–320. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2020.04.007>
- Bernstein, J., & Brown, A. K. (1962). Sepsis and jaundice in early infancy. *Pediatrics*, 29, 873–882.
- Bilirubin Metabolism—An overview | ScienceDirect Topics. (n.d.). Retrieved February 14, 2023, from <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/bilirubin-metabolism>
- Cholestasis: Background, Pathophysiology, Epidemiology. (2021). <https://emedicine.medscape.com/article/927624-overview#a5>
- Eyal, F. G. (2020). Coagulation Disorders. In Gomella's Neonatology (8th ed., pp. 838–853). McGraw-Hill Education.
- Hoffbrand, A. V., & Steensma, D. P. (2020). Platelets, Blood Coagulation and Haemostasis. In Hoffbrand's Essential Haematology (8th ed., pp. 303–307). Wiley Blackwell.
- Kolestasis. (2009). In Pedoman Pelayanan Medis Ikatan Dokter Anak Indonesia (Vol. 1, pp. 170–173). Ikatan Dokter Anak Indonesia.
- Newborn Hemorrhagic Disease—An overview | ScienceDirect Topics. (n.d.). Retrieved April 22, 2023, from <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/newborn-hemorrhagic-disease>
- Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran: Tatalaksana Sepsis Pada Anak. (2021). Kementerian Kesehatan RI.
- Pereira, N. M. D., & Shah, I. (2017). Neonatal cholestasis mimicking biliary atresia: Could it be urinary tract infection? *SAGE Open Medical Case Reports*, 5, 2050313X17695998. <https://doi.org/10.1177/2050313X17695998>
- Roma, M. G., Toledo, F. D., Boaglio, A. C., Basiglio, C. L., Crocenzi, F. A., & Sánchez Pozzi, E. J. (2011). Ursodeoxycholic acid in cholestasis: Linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clinical Science*, 121(12), 523–544. <https://doi.org/10.1042/CS20110184>
- Tan, A. P., Svrckova, P., Cowan, F., Chong, W. K., & Mankad, K. (2018). Intracranial hemorrhage in neonates: A review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes. *European Journal of Paediatric Neurology: EJP: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society*, 22(4), 690–717.

Uy, C. (2020). Hyperbilirubinemia: Conjugated. In Gomella's Neonatology (8th ed.). McGraw-Hill Education.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.04.008>

Zimmerman, H. J., Fang, M., Utili, R., Seeff, L. B., & Hoofnagle, J. (1979). Jaundice due to bacterial infection. *Gastroenterology*, 77(2), 362–374.
[https://doi.org/10.1016/0016-5085\(79\)90293-2](https://doi.org/10.1016/0016-5085(79)90293-2)