

ARTIKEL PENELITIAN

**PREVALENSI HIPOKALEMIA DAN HIPONATREMIA PADA PASIEN
TUBERKULOSIS *MULTIDRUG RESISTANCE* DI RS. HASAN SADIKIN BANDUNG
(*PREVALENCE OF HYPOKALEMIA AND HYPONATREMIA AMONG MULTIDRUG
RESISTANCE TUBERCULOSIS IN HASAN SADIKIN GENERAL HOSPITAL
BANDUNG*)**

Raja Iqbal Mulya Harahap^{1,2}, Nina Tristina^{1,2}, Tiene Rostini^{1,2}, Nida Suraya^{1,2}

¹Departemen/KSM Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Jawa Barat, Indonesia

²RSUP Hasan Sadikin Bandung, Jawa Barat, Indonesia

Email korespondensi: rajanafiah@gmail.com

ABSTRAK

Tuberkulosis *Multidrug Resistance* (TB MDR) adalah infeksi *M. tuberculosis* yang resisten rifampisin, isoniazid, atau obat antituberkulosis lainnya. TB MDR dapat menyebabkan berbagai komplikasi baik lokal ataupun sistemik seperti *electrolyte imbalance*, termasuk hiponatremia dan hipokalemia. Hiponatremia dan hipokalemia pada pasien TB MDR disebabkan oleh berbagai faktor seperti invasi ke organ lain, *Syndrome Inappropriate Antidiuretic Hormone* (SIADH), asupan rendah, serta efek samping pengobatan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi hiponatremi dan hipokalemi pada penderita TB MDR. Penelitian adalah deskriptif retrospektif dengan data pasien baru TB MDR. Subjek adalah 115 pasien yang berobat di Poliklinik TB MDR RSHS Bandung yang memeriksakan elektrolitnya di laboratorium RSHS. Subjek penelitian laki-laki (54,8%) lebih banyak dibanding subjek penelitian wanita (45,2%), dengan rerata usia pasien $38,06 \pm 12,83$ tahun. Rerata kadar natrium adalah 136 ± 4 mEq/L, 67% subjek memiliki kadar natrium normal, dan 33% subjek memiliki kadar natrium di bawah normal. Rerata kadar kalium adalah $3,9 \pm 0,5$ mEq/L, sebesar 85,2% subjek memiliki kadar kalium normal, dan 14,8% subjek memiliki kadar kalium di bawah normal. Hiponatremia pada pasien MDR disebabkan asupan kurang, anoreksia dan SIADH. Hipokalemia dapat disebabkan efek samping pengobatan TB sebelumnya, dan peningkatan katabolisme protein yang menyebabkan efluks kalium dari plasma. Hiponatremia pada pasien memiliki prevalensi sebesar 33%, dan Hipokalemia sebesar 14,8%.

Kata Kunci: kalium, *multidrug resistance*, natrium, tuberkulosis

ABSTRACT

Multidrug Resistance Tuberculosis (MDR TB) is an infection with M. tuberculosis that is resistant to rifampin, isoniazid, or other antituberculosis drugs. MDR TB can cause various local and systemic complications such as electrolyte imbalance, including hyponatremia and

hypokalemia. Hyponatremia and hypokalemia in MDR TB patients are caused by various factors such as invasion of other organs, Syndrome Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH), low intake, and side effects of treatment. This study aims to determine the prevalence of hyponatremia and hypokalemia in patients with MDR TB. The study was a retrospective descriptive with data on new MDR TB patients. The subjects were 115 patients who were treated at the MDR TB Polyclinic RSHS Bandung who had their electrolytes checked in the RSHS laboratory. Male study subjects (54.8%) were more than female study subjects (45.2%), with a mean patient age of 38.06 ± 12.83 years. The mean sodium level was 136 ± 4 mEq/L, 67% of subjects had normal sodium levels, and 33% of subjects had below-normal sodium levels. The mean potassium level was 3.9 ± 0.5 mEq/L, 85.2% of the subjects had normal potassium levels, and 14.8% of the subjects had below normal potassium levels. Hyponatremia in MDR patients is caused by inadequate intake, anorexia and SIADH. Hypokalemia can be due to side effects of previous TB treatment, and increased protein catabolism leading to efflux of potassium from plasma. Hyponatremia in patients has a prevalence of 33%, and hypokalemia of 14.8%.

Keywords: kalium, multidrug resistance, natrium, tuberculosis

PENDAHULUAN

Organisasi Kesehatan Dunia memperkirakan 12 juta penduduk di dunia telah terinfeksi tuberculosis dan sekitar 650.000 kasus tuberculosis merupakan tuberculosis *multi-drug resistance*.¹ Tuberculosis resistensi-ganda (*multi-drug resistance*) adalah infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap rifampisin dan isoniazid dengan atau tanpa resistensi terhadap obat-obat lain. *Mycobacterium tuberculosis* dikatakan resistan jika satu atau lebih kuman dalam satu populasi resistan terhadap obat pada kadar yang dianjurkan.^{2,3,4}

Gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit pada pasien tuberculosis *multidrug resistance* terkait dengan penyakitnya antara lain cairan tubuh total berkurang, terjadinya *Syndrome*

Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH), invasi ke kelenjar adrenal, invasi ke kelenjar pituitari, tuberculosis meningitis dan tuberculosis pleura.^{2,5} Selain karena penyakit tuberculosis itu sendiri, gangguan elektrolit pada penderita tuberculosis disebabkan oleh pengobatan atau efek samping dari pengobatan.^{6,7} Natrium merupakan kation utama ekstraselular (intravaskular) dalam tubuh yang berfungsi sebagai pengaturan osmolaritas serta volume cairan tubuh. Pengaturan kadar natrium ekstrasel diatur oleh *anti diuretic hormone* (ADH) dan aldosterone.⁸

Tuberculosis dapat menginduksi hiponatremia melalui berbagai mekanisme seperti invasi lokal dari kuman *M. tuberculosis* ke kelenjar adrenal. Kondisi ini menyebabkan insufisiensi adrenal, tuberculosis meningitis, penurunan volume

cairan dalam tubuh akibat asupan cairan berkurang, serta terjadinya SIADH.⁴ Kalium merupakan kation utama yang terdapat dalam cairan intrasel yang berfungsi sebagai pemicu eksitabilitas neuromuskuler dan kontraksi otot. Keseimbangan kalium diatur oleh ginjal dengan mekanisme perubahan ion natrium dalam tubulus ginjal dan sekresi aldosteron. Aldosteron berfungsi mengatur keseimbangan kadar kalium dalam plasma (cairan ekstrasel).^{6,8} Gangguan keseimbangan kalium pada penderita tuberkulosis sering kali mengikuti pola pemberian terapi, terutama golongan aminoglikosida, kapreomisin, atau streptomisin yang seringkali mengganggu aktivitas Na-K ATPase.⁹ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi hiponatremi dan hipokalemi pada penderita Tuberkulosis MDR di RS. Hasan Sadikin Bandung.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini dilakukan di laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Hasan Sadikin pada bulan September 2016 sampai Maret tahun 2017. Desain penelitian ini adalah potong lintang (*cross-sectional*) dengan metode deskriptif retrospektif. Data elektrolit natrium dan kalium dari subjek penelitian merupakan data retrospektif. Data ini didapatkan dari *laboratory information system* (LIS)

laboratorium Patologi Klinik RS Hasan Sadikin Bandung. Subjek yang termasuk kriteria inklusi adalah pasien TB-MDR yang baru terdiagnosis oleh klinisi melalui pemeriksaan elektrolit. Penelitian ini telah mendapatkan izin dari Komite Etik Penelitian RS. Hasan Sadikin dengan nomor: LB.02.01/X.3.5/27/2017

Data dari penelitian ini kemudian diolah secara statistik dengan *Microsoft Excel* dan *SPSS* versi 17 untuk mendapatkan data deskriptif seperti distribusi, rerata, dan persentase dari variabel yang sudah ditentukan. Data kemudian disajikan dalam bentuk tabel yang dilihat pada bagian hasil dan pembahasan

HASIL DAN PEMBAHASAN

Selama bulan September 2016 hingga Januari 2017, pasien TB MDR adalah sebanyak 127 pasien dengan pemeriksaan elektrolit sebanyak 115 pasien, sehingga jumlah pasien yang masuk kedalam kriteria inklusi adalah 115 pasien. Uji normalitas dilakukan dengan uji *One-sample Kolmogorov Smirnov test*. Hasilnya menunjukkan bahwa data usia, Natrium, dan Kalium berdistribusi secara normal dengan $p > 0,05$. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan variabel umur dan jenis kelamin dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1 Karakteristik subjek penelitian

| Variabel | Hasil | N | % |
|----------------------|-------------|----|----|
| Umur (tahun) | | | |
| Rerata ± SD | 38,06±12,83 | | |
| Median | 38,0 | | |
| Range | 7-72 | | |
| Jenis Kelamin | | | |
| Laki-laki | | 63 | 55 |
| Perempuan | | 52 | 45 |

Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 38 dari 115 (33%) subjek penelitian mengalami hiponatremia, dan 17 dari 115 subjek (14,8%) mengalami

hipokalemia Data prevalensi hiponatremia dan hipokalemia beserta sebarannya dapat dilihat lebih lengkap pada Tabel 2.

Tabel 2 Prevalensi hiponatremia dan hipokalemi pada subjek penelitian

| No | Variabel | Range (mEq/L) | Nilai rujukan (mEq/L) | Rerata (±SD) (mEq/L) | Kadar Natrium (mEq/L) | Jumlah (%) |
|----|----------|---------------|-----------------------|----------------------|-------------------------------|------------|
| 1 | Natrium | 125-143 | 135-145 (mEq/L) | 136±4 (mEq/L) | Normonatremia (135-145) | 77 (67) |
| | | | | | Hiponatremia Ringan (130-135) | 31 (27) |
| | | | | | Hiponatremia Sedang (125-130) | 7 (6) |
| | | | | | Hiponatremia Berat (<125) | 0 (0) |
| 2 | Kalium | 1,9-5,5 | 3,6-5,5 (meq/L) | 3,9±0,5 (mEq/L) | Normokalemia (3,6-5,5) | 98 (85,2) |
| | | | | | Hipokalemia Ringan (3,0-3,5) | 11 (9,6) |
| | | | | | Hipokalemia Sedang (2,5-2,9) | 5 (4,3) |
| | | | | | Hipokalemia Berat (<2,5) | 1 (0,9) |

Jumlah pasien didominasi oleh laki-laki dibandingkan perempuan (54,8%), namun korelasi secara pasti mengapa laki-laki lebih banyak daripada perempuan belum bisa dibuktikan pada penelitian ini. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Jafari dan

Jazadi (2013). Pada penelitiannya mengenai hiponatremia pada pasien tuberkulosis, ditemukan bahwa subjek penelitian sebanyak 54,5% adalah laki-laki. Salah satu penyebabnya adalah laki-laki lebih aktif dan banyak menghabiskan waktu di luar rumah dibanding perempuan.

Hal ini menyebabkan terpapar oleh infeksi *M.tuberculosis* dari droplet para penderita lain lebih besar ketika berada di luar rumah.^{10,11}

Pasien TB MDR yang menjadi subjek usia penelitian adalah usia kurang dari 40 tahun. TB lebih sering menyerang usia produktif karena pada rentang usia tersebut, manusia dalam kondisi aktif bekerja dan paparan untuk mendapatkan transmisi kuman *M. tuberculosis* lebih besar. Pada usia produktif, kepatuhan meminum obat-obatan tuberkulosis dapat lebih buruk dibandingkan kelompok usia tua. Hal ini disebabkan pada usia produktif aktif bekerja di luar rumah sehingga dapat menyebabkan komplians meminum obat terganggu oleh faktor – faktor sosial.^{2,10,11} Sebanyak 38 dari 115 (33%) subjek penelitian mengalami hiponatremia, dengan 31 hiponatremia ringan, dan 7 orang hiponatremia sedang. Kondisi pengobatan TB sebelumnya dapat menyebabkan pasien mengalami anoreksia atau muntah yang menyebabkan asupan Natrium ke dalam tubuh berkurang. Kondisi ini menyebabkan hiponatremia akibat asupan makanan dan cairan ke dalam tubuh yang kurang (*low intake*).^{10, 11}

Hasil penelitian dari Jafari dan Jazadi (2013) menyebutkan bahwa dari 200 pasien tuberkulosis sebanyak 51% mengalami hiponatremia, dengan rerata kadar Natrium sebanyak 134 ± 5 mEq/L.

Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian ini dimana 33% subjek didapatkan mengalami hiponatremia dengan rerata kadar Natrium sebanyak 136 ± 4 mEq/L. Penurunan kadar Natrium pada subjek penelitian terjadi karena asupan yang berkurang (*low intake*) akibat anoreksia dan kehilangan nafsu makan karena inflamasi kronis pada tuberkulosis. Tuberkulosis dapat memengaruhi nafsu makan dengan memodulasi berbagai sitokin yang dapat memengaruhi susunan saraf pusat. Selain itu, tuberkulosis MDR dapat memengaruhi fungsi dari saluran gastrointestinal dan menyebabkan perubahan pada *bowel habit*, sehingga dapat terjadi diare yang akan menyebabkan *wasting* dari elektrolit terutama natrium.^{10,11}

Pada penelitian ini, tidak diperiksa dan dievaluasi secara lanjut dan spesifik mengenai penyebab hiponatremia pada subjek penelitian. Penelitian Jafari dan Jazadi (2013) mengungkapkan bahwa SIADH adalah salah satu penyebab hiponatremia paling sering pada pasien TB dengan penyulit seperti TB-MDR, meningitis, atau TB dengan HIV. Disebutkan juga bahwa pada pasien TB, terjadi peningkatan kadar ADH yang dihasilkan oleh jaringan granuloma akibat infeksi *Mycobacterium*.^{10,1}

Penelitian lain dari Folaranmi di India (2014) menyebutkan bahwa 70%

pasien Tuberkulosis dengan HIV mengalami hiponatremia dengan rerata $125,8 \pm 5,8$ mEq/L. Hasil dari penelitian berbeda dengan penelitian ini, karena pada pasien TB dengan koinfeksi HIV, kebanyakan penyebab hiponatremia adalah kehilangan cairan akibat diare yang kronis.^{12,13}

Pada penelitian ini sebanyak 17 dari 115 (14,8%) subjek penelitian mengalami hipokalemia, dengan 11 hipokalemia ringan, 5 hipokalemia sedang dan 1 tergolong hipokalemia berat. Beberapa kondisi dapat menyebabkan hipokalemia pada pasien TB-MDR, di antaranya adalah pemberian obat-obatan anti tuberkulosis. Pada umumnya, pasien sebelum didiagnosis TB-MDR, sudah mendapatkan obat-obatan TB regimen awal terlebih dahulu. Beberapa jenis obat-obatan antituberkulosis memicu hipokalemia, terutama golongan streptomisin, kanamisin, dan kapreomisin.^{9,12,13}

Mekanisme bagaimana obat-obatan tersebut menyebabkan gangguan keseimbangan kalium masih belum jelas. Akan tetapi mekanisme yang paling kuat berkaitan dengan stimulasi dari *calcium-sensing receptor* (CaSR) oleh obat-obatan tersebut.¹⁴ Stimulasi oleh obat-obatan ini dapat mengganggu transpor elektrolit pada lengkung Henle yang melibatkan empat jalur berbeda, yaitu *Na, K, Cl symporter channel* (NKCC2), *renal outer medullary*

potassium channel (ROMK), *Na/K ATPase*, dan *paracellular diffusion*. Hambatan pada jalur menyebabkan terganggunya reabsorpsi kalium pada lengkung Henle, sehingga ekskresi kalium akan meningkat.^{15,16,17}

Menurut Sonya (2014), 31,3% pasien TB-MDR yang menjadi subjek penelitian mengalami hipokalemia dengan rerata $3,5 \pm 0,5$ mEq/L. Penelitian ini menggunakan sampel yang lebih besar, dan sebagian subjek penelitian sudah diberikan terapi obat-obatan TB-MDR seperti kapreomisin dan atau amikasin. Terapi ini kemungkinan terjadinya hipokalemia pada subjek penelitian menjadi lebih besar.^{9,18,19}

Beberapa penelitian menunjukkan hasil yang berbeda mengenai prevalensi hipokalemia pada pasien TB. Hal ini dapat dijelaskan bahwa *baseline* kondisi klinis dan pengobatan pasien atau subjek penelitian yang diikutsertakan sering kali berbeda beda. Pada pasien TB dengan riwayat gangguan elektrolit terutama Kalium, sering kali diberikan suplementasi, sehingga kadar Kalium dalam darahnya dapat berubah.^{20,21}

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu tidak mencantumkan hasil data klinis termasuk riwayat pengobatan oleh klinisi, sehingga hubungan pengobatan dan faktor lain

dengan kadar elektrolit tidak bisa dianalisis lebih lanjut,

KESIMPULAN

Hiponatremia terdapat pada 33% pasien TB-MDR, dengan 27% termasuk hiponatremia ringan, dan 6% termasuk hiponatremia sedang. Hipokalemia terdapat pada 14,8% pasien, dengan hipokalemia ringan terdapat pada 9,6% pasien, hipokalemia sedang terdapat pada 4,3% pasien, dan hipokalemia berat terdapat pada 0,9% pasien. Saran dari penelitian ini adalah pentingnya bagi klinisi untuk mengevaluasi kadar elektrolit pada pasien TB-MDR untuk menentukan status elektrolitnya. Hal ini dilakukan agar pencegahan untuk koreksi bisa dilakukan. Upaya meneliti tentang korelasi dan faktor risiko spesifik pada pasien TB-MDR dengan gangguan elektrolit.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian dan penulisan artikel ini, penelitian dilakukan secara independen oleh peneliti dan tidak melibatkan adanya sponsor atau pihak ketiga yang membiayai penelitian

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar besarnya kepada Kepala Departemen/KSM Patologi Klinik FK Unpad/RSHS, Ketua Program Studi

Patologi Klinik FK Unpad/RSHS, Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Unpad/RSUP dr. Hasan Sadikin serta tim poliklinik TB-MDR RSHS Bandung (Ibu Ii, Bapak Suwardi dan rekan-rekan yang bertugas di Poliklinik).

DAFTAR PUSTAKA

1. Yahya WSP, Agustin H, Yunus F. Tatalaksana Tuberkulosis Resisten Ganda Pada Anak. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2016;43(2016).
2. Dirjen P2PL. *Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis*. Jakarta. 2014.
3. Raviglione MC, O'Brien RJ. Tuberculosis. Dalam: Kasper DL, Fauci AS, editor. *Harrison's Principle of Internal Medicine*. Massachusetts: Mc Gram Hill; 2012. hlm. 953-6.
4. Olaniyan, Mathew & Adesiyani, Adesoji. (2014). Comparative study of plasma electrolytes (Na, K, Cl, and HCO₃) and urea levels in HIV/AIDS and pulmonary tuberculosis infected subjects. *Biokemistri (ISSN: 0795-8080) Vol 16 Num 1*.
5. Kuntarti. *Keseimbangan Elektrolit, Cairan, dan Asam Basa*. Pelatihan Perawatan Ginjal Intensif; Jakarta. 2015.
6. Guyton A. *The Body Fluid Compartments: Extracellular and*

- Intracellular Fluids; Interstitial Fluid and Edema. Dalam: Guyton AF, Hall J, editor. *Textbook of Medical Physiology*. Massachusetts: Elsevier; 2012. hlm. 291-305.
7. Yaswir, Rismawati & Ferawati, Ira. (2016). Fisiologi dan Gangguan Keseimbangan Natrium, Kalium dan Klorida serta Pemeriksaan Laboratorium. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 1. 10.25077/jka.v1i2.48.
 8. Hood JL, Scott MG. *Physiology and Disorders of Water, Electrolyte, and Acid-Base Metabolism*. Dalam: Burtiz CE, Burns DE, editor. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. St Louis: Elsevier; 2011. hlm. 1609-81
 9. Shin, Sonya & Furin, Jennifer & Alcantara, Felix & Hyson, Anne & Joseph, Keith & Sánchez, Epifanio & Rich, Michael. (2016). Hypokalemia Among Patients Receiving Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis*. *Chest*. 125. 974-80. 10.1378/chest.125.3.974.
 10. Jonaidi Jafari N, Izadi M, Sarrafzadeh F, Heidari A, Ranjbar R, Saburi A. Hyponatremia due to pulmonary tuberculosis: review of 200 cases. *Nephrourol Mon*. 2013;5(1):687-691. doi:10.5812/numonthly.7091
 11. Ruru Y, Matasik M, Oktavian A, Seniorita R, Mirino Y, Tarigan LH, van der Werf MJ, Tiemersma E, Alisjahbana B. Factors associated with non-adherence during tuberculosis treatment among patients treated with DOTS strategy in Jayapura, Papua Province, Indonesia. *Glob Health Action*. 2018;11(1):1510592. doi: 10.1080/16549716.2018.1510592. PMID: 30394200; PMCID: PMC6225439
 12. Nisar, A. , Lail, A. , Nisar, D. , Waheed, S. , Saifullah, N. and Lail, G. (2019) The Prevalence of Hyponatremia in Pulmonary Tuberculosis Patients, a Tertiary Care Hospital Experience from Pakistan. *Journal of Tuberculosis Research*, **7**, 259-266. doi: 10.4236/jtr.2019.74026.
 13. Chaya BE, Rajesh KN, Mohan K, Mahesh DM. Hyponatremia in tuberculosis: Focus on brain instead of adrenals. *Neurol India*. 2018 Sep-Oct;66(5):1515-1516. doi: 10.4103/0028-3886.241340. PMID: 30233041.
 14. Dholakia YN, Shah DP. Clinical profile and treatment outcomes of drug-resistant tuberculosis before directly observed treatment strategy plus: Lessons for the program. *Lung*

- India. 2013 Oct;30(4):316-20. doi: 10.4103/0970-2113.120608. PMID: 24339490; PMCID: PMC3841689.
15. Dash, Manoranjan & Sen, Ranjan & Behera, Bibhu & Sahu, Swapna. (2019). Prevalence of hyponatremia in pulmonary tuberculosis. *International Journal of Advances in Medicine*. 7. 63. 10.18203/2349-3933.ijam20195638.
 16. Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. *Gangguan Keseimbangan Air, Elektrolit dan Asam Basa*. Edisi ke-3rd. Darwis D, editor Jakarta: Balai Penerbit FK UI;2012.
 17. Mrudula, Naga & Patil, Lingraj. (2019). Effect of antitubercular treatment on serum electrolyte and bicarbonate among pulmonary tuberculosis patients in tertiary care Hospital: An observational study. *International Journal of Clinical Biochemistry and Research*. 6. 41-44. 10.18231/2394-6377.2019.0011.
 18. Bokham BR, Badikillaya VU. Prevalence of hyponatremia in pulmonary tuberculosis – A pilot study from a tertiary care center in south India. *International Journal of Medical Sciences*. 2016;6(1):75-80.
 19. Amalia L, Zulfa IM, Soeroto AY. Comparative Study Of Kanamycin And Capreomycin On Serum Potassium Level Of Multidrug Resistance Tuberculosis Patients At A Hospital In Bandung, Indonesia *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Patients*. 2015;8(1):307-19.
 20. Kim YW. Antimicrobial-Induced Electrolyte and Acid Base Disorder. *Electrolyte and Blood Pressure Journal*. 2016;5(1):310-5.
 21. Gumz ML, Rabinowitz L, Wingo CS. An Integrated View of Potassium Homeostasis. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):60-72. Erratum in: *N Engl J Med*. 2015 Sep 24;373(13):1281.