

## Prostatitis Bakterial Akut dan Kronis

Reza Maulana

Bagian Anatomi Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

### ABSTRAK

**Kata Kunci:**

Prostatitis,  
Bakterial,  
Akut,  
Kronik,  
Antibiotik

Prostatitis adalah inflamasi dengan atau tanpa infeksi pada kelenjar prostat yang timbul dengan beberapa sindrom dan gambaran klinis yang bervariasi. Prostatitis merupakan kondisi urologi umum yang terjadi pada laki-laki dari semua kelompok usia, terutama pada laki-laki berusia kurang dari 50 tahun. Pada prostatitis bakterial, tingkat prevalensi sekitar 20% dari seluruh kasus prostatitis dan umumnya dialami pria berusia 20 hingga 40 tahun dan usia lebih dari 60 tahun. Pengobatan untuk prostatitis tergantung pada penyebabnya. Pada prostatitis bakteri, antibiotik adalah pengobatan utamanya. Artikel ini bertujuan untuk memberikan informasi terkait terapi pada prostatitis bakterial akut dan kronik. Sumber referensi dari *literature review* ini berasal dari jurnal internasional yang diperoleh dengan melakukan *literature searching* dengan berbasis komputer dari *database* PubMed, Cochrane Library dan Google Scholar dengan rentang tahun publikasi dari 2018 hingga 2023. Kata kunci yang digunakan dalam proses *literature searching* ini yaitu "Prostatitis", "Antibiotik" dan "Terapi" dengan hasil pencarian sebanyak 6.140 artikel kemudian dipilih 13 artikel berdasarkan informasi yang dibutuhkan. Selanjutnya, artikel yang didapatkan dianalisis dengan metode *systematic literature review* meliputi kegiatan pengumpulan, evaluasi, dan pengembangan penelitian dengan fokus tertentu. Hasil *literature review* ini menunjukkan bahwa antibiotik merupakan pengobatan utama, dan Fluoroquinolone menjadi terapi lini pertama, diikuti dengan *Trimethoprim-Sulfamethoxazole* (TMP-SMX) atau Doksisisiklin.

**Korespondensi:** reza.maulana@usk.ac.id (Reza Maulana)

---

## ABSTRACT

---

### Keywords:

Prostatitis,  
Bacterial,  
Acute,  
Chronic,  
Antibiotics

*Prostatitis is inflammation with or without infection of the prostate gland that presents with several syndromes and varied clinical features. Prostatitis is a common urological condition that occurs in men of all age groups, especially in men aged less than 50 years. In bacterial prostatitis, the prevalence rate is around 20% of all prostatitis cases and generally affects men aged 20 to 40 years and over 60 years of age. Treatment for prostatitis depends on the cause. In bacterial prostatitis, antibiotics are the main treatment. This article aims to provide information regarding therapy for acute and chronic bacterial prostatitis. The reference source for this literature review comes from international journals obtained by conducting computer-based literature searching from the PubMed, Cochrane Library and Google Scholar databases with a publication year range from 2018 to 2023. The keyword used in this literature searching process is "Prostatitis" , "Antibiotics" and "Therapy" with search results of 6,140 articles then 13 articles were selected based on the information needed. Next, the articles obtained were analyzed using a systematic literature review method including collection, evaluation and research development activities with a specific focus. The results of this literature review show that antibiotics are the main treatment, and Fluoroquinolone is the first line therapy, followed by Trimethoprim-Sulfamethoxazole (TMP-SMX) or Doxycycline.*

---

## PENDAHULUAN

**P**rostatitis adalah inflamasi dengan atau tanpa infeksi pada kelenjar prostat yang timbul dengan beberapa sindrom dan gambaran klinis yang bervariasi. Prostatitis merupakan kondisi urologi umum yang terjadi pada laki-laki dari semua kelompok usia, terutama pada laki-laki berusia kurang dari 50 tahun.<sup>1,2</sup> Pada prostatitis bakterial, tingkat prevalensi sekitar 20% dari seluruh kasus prostatitis dan umumnya dialami pria berusia 20 hingga 40 tahun dan usia lebih dari 60 tahun.<sup>3</sup> *National Institute of Health*<sup>4,5</sup> mengklasifikasikan prostatitis dalam 4 kategori, yaitu :

1. Kategori I: prostatitis bakterial akut (Peradangan yang menyakitkan di dalam prostat disertai bukti infeksi baru atau sedang berlangsung).
2. Kategori II: prostatitis bakterial kronis (Gejala urogenital kronis atau berulang dengan bukti adanya infeksi bakteri)
3. Kategori III: prostatitis non bakterial kronis atau sindrom *pelvic* kronis (Gejala urogenital kronis

atau berulang tanpa bukti infeksi bakteri), dibedakan berdasarkan: III A: Inflamasi dan III B: Non Inflamasi

4. Kategori IV: Prostatitis inflamasi asimtomatik (Bukti peradangan ditemukan secara kebetulan tanpa gejala urogenital).

Kelenjar prostat memiliki suplai saraf yang padat dan berkontribusi terhadap produksi cairan untuk memberikan nutrisi pada sperma dan mekanisme untuk beralih antara buang air kecil dan ejakulasi. Inflamasi yang terjadi pada kelenjar prostat akan menyebabkan terjadinya pembesaran kelenjar prostat yang menekan uretra dan mengganggu proses berkemih sehingga manifestasi klinis yang umum terjadi (gejala urologi) yaitu peningkatan frekuensi buang air kecil, nyeri panggul bahkan infertil serta dapat menimbulkan gejala dan sindrom diluar dari gejala urologi, seperti manifestasi usus atau sistem saraf.<sup>1,2,6</sup>

Etiologi prostatitis yaitu inflamasi yang disebabkan oleh infeksi mikroorganisme (umumnya

bakteri), abnormalitas struktural (berupa striktur uretra, batu uretra, pembesaran prostat/ *benign prostatic hyperplasia*, maupun keganasan, obstruksi saluran ejakulatori, hipertrofi atau obstruksi leher buli, dan disfungsi dasar panggul akibat cedera neurologis), atau penyebab lain yang belum terbukti secara definitif. Secara onset, etiologi prostatitis dibagi menjadi akut dan kronis. Onset akut umumnya disebabkan oleh bakteri (terutama gram negatif) dan etiologi utama prostatitis kronis adalah *Escherichia coli*.<sup>6</sup>

Pemeriksaan pada Prostatitis diawali dengan anamnesis yaitu onset penyakit dan simptom yang dialami pasien berupa demam hingga menggigil, malaise, mialgia, keluhan *lower urinary tract symptoms* (LUTS) seperti *frekuensi, hesitancy, urgensi, disuria, nokturia, urinasi yang tidak tuntas, pancaran urin yang melemah, nyeri di area suprapubik atau perineal, disfungsi ereksi, serta ada atau tidaknya discharge*.<sup>6</sup>

Pemeriksaan fisik yang dilakukan untuk Prostatitis adalah pemeriksaan status lokalis regio suprapubik, perineal, dan dilakukan pemeriksaan *digital rectal examination (rectal toucher)*, dijumpai adanya pembesaran kelenjar prostat dan seringkali terasa lunak, keras, serta terdapat nyeri tekan (5). Selain itu, penegakkan diagnosis dilakukan dengan pemeriksaa penunjang yaitu urinalisis dan atau kultur urine dengan Uji 4 tabung Meares-Stamey atau dengan uji 2 tabung menggunakan urine sebelum dan sesudah masase prostat. Analisis sekresi prostat, analisis urodinamik, dan pemeriksaan USG.<sup>7</sup>

Terapi pada Prostatitis dapat berupa farmakologis dan dengan atau tanpa non farmakologis. Terapi awal dengan antibiotik tetap menjadi pengobatan utama, meskipun kurang dari 10% kasus terbukti tidak mengalami infeksi bakteri. Terapi pada Prostatitis masih menjadi tantangan karena sedikitnya antibiotik yang mampu menembus prostat dan meningkatnya resistensi antibiotik terhadap bakteri penyebab prostatitis bakterial. *Fluoroquinolone* menjadi terapi lini pertama pada ABP, sedangkan pada Prostatitis kategori CBP menurut NICE 2019 diberikan trimetoprim 200 mg

dua kali sehari atau doksisisiklin 100 mg dua kali sehari selama 4–6 minggu. Namun, yang lain merekomendasikan fluoroquinolon untuk penetrasi jaringan yang lebih baik.<sup>5</sup>

Prostatitis dalam jangka panjang (*Chronic Prostatitis*) meningkatkan risiko kanker prostat dan *benign prostatic hyperplasia* sehingga diagnosis dini perlu segera ditegakkan guna memberikan terapi yang tepat pada pasien. Meskipun Prostatitis (terutama disebabkan oleh bakteri) sulit ditegakkan dikarenakan kasusnya tidak banyak, keterlambatan penegakkan diagnosis dapat mempengaruhi hampir separuh kehidupan pasien yang berdampak negatif terhadap kualitas hidup pasien.<sup>1,2</sup>

## METODE

Tujuan artikel ini adalah memberikan penjelasan ringkas dan padat mengenai Prostatitis serta membekali dokter yang berpraktik dengan kemampuan mengelola prostatitis yang dijumpai dalam praktik klinis. Sumber referensi dari *literature review* ini berasal dari jurnal internasional yang diperoleh dengan melakukan *literature searching* dengan berbasis komputer dari *database* PubMed, Cochrane Library dan Google Scholar dengan rentang tahun publikasi dari 2018 hingga 2023. Kata kunci yang digunakan dalam proses *literature searching* ini yaitu “Prostatitis”, “Antibiotik” dan “Terapi” dengan hasil pencarian sebanyak 6.140 artikel kemudian dipilih 13 artikel berdasarkan informasi yang dibutuhkan. Selanjutnya, artikel yang didapatkan dianalisis dengan metode *systematic literature review* meliputi kegiatan pengumpulan, evaluasi, dan pengembangan penelitian dengan fokus tertentu.

## HASIL

Dari *literature review* yang telah dilakukan, terapi pada prostatitis kategori I (Prostatitis bakterial akut) Fluoroquinolone menjadi terapi lini pertama, diikuti dengan *Trimethoprim-Sulfamethoxazole* (TMP-SMX) atau Doksisisiklin. Fosfomycin juga digunakan kembali karena meningkatnya insidensi resistan terhadap beberapa obat (7). *The National Institute*

for Health and Clinical Excellence (NICE) tahun 2018, Antibiotik lini pertama adalah ciprofloxacin dengan dosis 500 mg dua kali sehari atau ofloxacin 200 mg diberikan dua kali sehari selama 14 hari. Fluoroquinolon telah terbukti memiliki penetrasi jaringan yang baik ke jaringan prostat dibandingkan dengan golongan antibiotik lainnya. Pemberian Trimethoprim 200 mg dua kali sehari selama 14 hari juga dapat diberikan jika fluoroquinolon tidak ada.<sup>5</sup>

Pada Prostatitis kategori II, terapi Pemberian antibiotik tunggal dianjurkan jika gejalanya menetap kurang dari 6 bulan. NICE 2019 menyarankan trimetoprim 200 mg dua kali sehari atau doksisisiklin 100 mg dua kali sehari selama 4–6 minggu. Namun, yang lain merekomendasikan fluoroquinolone untuk penetrasi jaringan yang lebih baik. Penelitian menunjukkan tingkat kesembuhan dalam 6 bulan sebesar 60-70% bila fluoroquinolon diberikan selama 4 minggu atau lebih.<sup>5</sup>

## PEMBAHASAN

Prostatitis adalah suatu kondisi peradangan prostat yang ditandai dengan nyeri di area genital atau panggul yang dapat menyebabkan gangguan saluran kemih dan akhirnya menyebabkan disfungsi seksual (8). Pemeriksaan fisik pasien Prostatitis yang penting dilakukan adalah pemeriksaan status lokalis regio suprapubik, perineal, dan dilakukan pemeriksaan *digital rectal examination (rectal toucher)*, yaitu dijumpai adanya pembesaran kelenjar prostat dan terdapat nyeri tekan pada area prostat.<sup>7</sup>

Pada pemeriksanan penunjang dapat dilakukan dengan urinalisis untuk melihat sel leukosit dan atau kultur urine dengan Tes *The Meares-Stamey 4-glass* atau tes *modified 2-glass* menggunakan urine sebelum dan sesudah masase prostat. masase prostat dilarang saat pasien mengalami demam atau prostatitis bakterial akut, karena dikhawatirkan meningkatkan risiko sepsis. Selain itu, dapat dilakukan analisis sekresi prostat, analisis urodinamik, dan pemeriksaan USG. Pilihan terapi pada prostatitis juga disesuaikan dengan penyebab penyakitnya.<sup>7</sup>

Prostatitis bakterial merupakan infeksi yang sangat umum dan menyebabkan morbiditas yang

signifikan dikarenakan dapat berlanjut menjadi abses, sepsis dan syok septik jika tidak ditangani dengan baik. Penyebab umum terjadinya penyakit prostatitis bakterial adalah uropatogen tipikal. Penegakkan diagnosis dan terapi pada prostatitis bakterial masih dikatakan rumit. Kesulitan dalam diagnosis disebabkan oleh ketidakjelasan riwayat pasien, pemeriksaan fisik yang tidak spesifik, dan keraguan pada temuan yang didapat dari pemeriksaan laboratorium.<sup>5,9</sup>

Umumnya, pasien dengan prostatitis bakterial akut (kategori I), gejala yang dijumpai berupa demam, mialgia, infeksi saluran kemih akut; disuria, nyeri saat buang air kecil, dan frekuensi buang air kecil yang meningkat. Bakteremia pada kasus ABP dapat terjadi secara sistemik, sehingga infeksi dapat mengancam jiwa. Masuknya patogen melalui uretra merupakan mekanisme utama terjadinya infeksi, dapat melalui saluran prostat ataupun refluks urin intraprostatik, mencakup inokulasi langsung (seperti biopsi prostat atau prosedur transurethral; kateterisasi dan sistoskopi). Infeksi paling sering disebabkan oleh bakteri gram negatif, khususnya *E.coli* (sekitar 55–88%). Namun, bakteri gram positif (misalnya *Staph Aureus*), infeksi jamur atau tuberkulosis pada prostat juga dapat menyebabkan prostatitis. Infeksi urogenital menular seksual seperti uretritis dan epididimitis juga dapat menyerang prostat secara akut yang umumnya disebabkan *Neisseria gonorrhoeae* dan *Chlamydia trachomatis*.<sup>5</sup>

Tatalaksana pada pada ABP (kategori I), konsepnya serupa dengan penyakit infeksi saluran kemih, namun pada kasus kronik memerlukan terapi jangka panjang, minimal 4 minggu dan maksimal 12 minggu terapi.<sup>7</sup> Pemberian antibiotik yang tepat pada Prostatitis tergantung pada kemampuan penetrasi antibiotik ke dalam jaringan prostat yang terinfeksi serta mekanisme transportasinya (mengingat tidak banyak antibiotik yang dapat menembus prostat). Berat molekul antibiotik yang rendah dan tidak terikat protein mudah memasuki jaringan prostat melalui lubang di antara sel endotel kapiler. Penetrasi antibiotik yang dipengaruhi oleh; ukuran molekul yang kecil, pengikatan protein dan

derajat ionisasi yang rendah, kelarutan lipid tinggi, konstanta disosiasi tinggi, serta gradien konsentrasi tinggi. Berdasarkan hal tersebut dan sesuai dengan rekomendasi, turunan penisilin spektrum luas, yaitu fluoroquinolon atau sefalosporin generasi ketiga adalah lini pertama pada pengobatan penyakit ini diikuti dengan *Trimethoprim-Sulfamethoxazole* (TMP-SMX) atau Doksisisiklin.<sup>4,7</sup> *The National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) tahun 2018, Antibiotik lini pertama yang dipakai adalah ciprofloxacin dengan dosis 500 mg dua kali sehari atau ofloxacin 200 mg diberikan dua kali sehari selama 14 hari. Fluoroquinolon telah terbukti memiliki penetrasi jaringan yang baik ke jaringan prostat dibandingkan dengan golongan antibiotik lainnya. Pemberian Trimethoprim 200 mg dua kali sehari selama 14 hari juga dapat diberikan jika fluoroquinolon tidak ada. Menurut NICE tahun 2019 merekomendasikan agar pengobatan antibiotik ditinjau ulang setelah 2 minggu terapi dan dilanjutkan selama 2 minggu berikutnya berdasarkan penilaian riwayat, gejala, pemeriksaan, dan temuan laboratorium. *American Academy of Family Practitioners* merekomendasikan pengobatan selama 4 minggu jika pasien masih menunjukkan gejala atau bahkan infeksi menjadi lebih parah. Beberapa spesialis menganjurkan terapi selama 4 hingga 6 minggu guna memastikan pemberantasan dan mencegah gejala kronis, namun harus dipertimbangkan dengan risiko efek samping yang lebih tinggi dari fluoroquinolon (misalnya tendonitis, aritmia, *Clostridium difficile*). Dalam hal pengobatan simtomatik pada ABP, antiinflamasi nonsteroid (NSAID) seperti ibuprofen, atau parasetamol dengan tambahan kodein dapat digunakan untuk mengatasi nyeri. Untuk gejala saluran kemih obstruktif, pemberian *alpha-blocker* (misalnya tamsulosin) dapat digunakan 4-6 minggu.<sup>5</sup>

Perawatan rawat inap di rumah sakit dapat dipertimbangkan pada ABP jika terdapat tanda-tanda sepsis, retensi urin, atau jika pasien tidak dapat mengonsumsi obat oral. Parasetamol atau ibuprofen dapat diberikan untuk meredakan nyeri, jika diperlukan. Pasien juga diedukasi untuk menjaga asupan cairan oral yang baik untuk menghindari

dehidrasi. Pasien harus dievaluasi setelah 48 jam, dan jika gejala tidak membaik, disarankan untuk merujuk pasien ke rumah sakit untuk perawatan lebih baik.<sup>5</sup>

Pada pasien Prostatitis bakteri kronis (kategori II) didiagnosis ketika episode infeksi bakteri saluran kemih yang disebabkan oleh mikroorganisme yang sama dan terjadi berulang dengan kemunculan gejala harus minimal selama tiga dari 6 bulan sebelumnya. Keluhan nyeri urogenital umumnya tidak jelas, dan dapat digambarkan sebagai nyeri yang tajam atau tumpul (tidak kolik) dengan durasi yang bervariasi; mulai dari terus-menerus hingga terasa selama beberapa hari. Diantara episode gejala, pasien umumnya tidak mengalami nyeri kronis. Pada sebagian besar kasus, patogen yang mendasarinya tidak teridentifikasi, meskipun pemicu bakteri ditemukan pada beberapa pasien. Mekanisme etiologinya juga belum sepenuhnya dipahami hingga saat ini, sehingga memerlukan cara diagnostik dan pengobatan khusus. Pada CBP umumnya berulang dan menyebabkan penurunan libido, disfungsi ereksi serta ejakulasi dini, sehingga sangat mempengaruhi kualitas hidup dan kesehatan mental pasien.<sup>3,5,8,10.</sup>

Pemberian antibiotik tunggal dianjurkan jika gejalanya menetap kurang dari 6 bulan. NICE tahun 2019 menyarankan pemberian trimetoprim 200 mg dua kali sehari atau doksisisiklin 100 mg dua kali sehari selama 4 sampai 6 minggu. Namun, yang lain merekomendasikan fluoroquinolone untuk penetrasi jaringan yang lebih baik. Pengobatan simtomatik, disesuaikan berdasarkan gejala utama. Antiinflamasi nonsteroid (NSAID) seperti ibuprofen, atau parasetamol dengan tambahan kodein dosis rendah dapat diresepkan jika diperlukan untuk mengatasi nyeri. Untuk gejala saluran kemih obstruktif, dapat diberikan *alpha-blocker* (misalnya tamsulosin). Terapi perilaku kognitif (CBT) berguna untuk efek psikososial dan penghambat fosfodiesterase-5 (misalnya sildenafil) direkomendasikan untuk disfungsi seksual. Untuk mengevaluasi terapi pada prostatitis kategori II, dapat menggunakan *The NIH Chronic Prostate Symptom Index (NIH-CPSI)* atau *International Prostate Symptom Score* sebagai dua sistem

penilaian kuesioner yang digunakan untuk memantau kemajuan selama terapi (digunakan secara serial dan di-*follow up*).<sup>5</sup> Literatur terbaru menjelaskan pilihan pengobatan untuk prostatitis bakteri kronis yang sulit disembuhkan dengan antibiotik konvensional, dapat menggunakan obat alternatif seperti fosfomisin, suntikan antibiotik langsung ke prostat, dan operasi pengangkatan jaringan prostat yang terinfeksi. Saat ini telah dikembangkan terapi menggunakan bakteriofag untuk menargetkan bakteri yang resisten antibiotik (11). Tinjauan terbaru untuk terapi non-farmakologis Prostatitis kategori II saat ini juga sedang dikembangkan, diantaranya dengan terapi gelombang kejut ekstrakorporeal intensitas rendah (LI-ESWT) sebagai pengobatan alternatif. Kelebihan terapi ini karena prosedurnya yang nyaman dan non-invasif. Namun, protokol pasti untuk pengobatan ini tidak tersedia karena variabilitas protokol pengobatan dan kurangnya penelitian yang membandingkan kemanjuran protokol ini.<sup>12</sup> Akupunktur juga telah terbukti mengurangi gejala dibandingkan dengan terapi medis standar.<sup>13</sup>

## KESIMPULAN

Antibiotik merupakan pilihan lini pertama dalam penatalaksanaan Prostatitis bakti akut dan kronis. Turunan penisilin spektrum luas, yaitu fluoroquinolon atau sefalosporin generasi ketiga, diikuti dengan *Trimethoprim-Sulfamethoxazole* (TMP-SMX) atau Doksisiklin.

## DAFTAR PUSTAKA

1. He H, Luo H, Xu H, Qian B, Zou X, Zhang G, et al. Preclinical models and evaluation criteria of prostatitis. *Front Immunol*. 2023;14(May):1–18.
2. Yebes A, Toribio-Vazquez C, Martinez-Perez S, Quesada-Olarte JM, Rodriguez-Serrano A, Álvarez-Maestro M, et al. Prostatitis: A Review. *J Mens health*. 2023;24:241–251.
3. Xiong S, Liu X, Deng W, Zhou Z, Li Y, Tu Y. Pharmacological Interventions for Bacterial Prostatitis. *Front Pharmacol -Sec Drugs Outcomes Res Policies*. 2020;11(April):1–18.
4. Balagobi B, Sarma ST, Gobishangar S, Brammah TR, Jenil AA, Gobinath S, et al. Prostatitis : current perspective on diagnosis and management. *Sri Lanka J Surg*. 2023;41(1):36–42.
5. Kanani DS, Mujtaba DN, Sadler DP. Acute and chronic prostatitis. *AGE journals*. 2021;14(1):1–5.
6. Davis NG, Silberman M. Acute Bacterial Prostatitis NCBI Bookshelf [Internet]. StatPearls Publishing LLC; 2023. 13–14 p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459257/?report=reader#!po=3.57143>
7. Lam JC, Lang R, Stokes W. How I manage bacterial prostatitis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2023;1:32–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35709903/>
8. Ene CV, Geavlete P, Bulai C, Georgescu D. Actualities In The Diagnosis and Treatment Of Prostatitis. *Rom J Urol*. 2020;19(3):2020.
9. Brehm TJ, Trautner BW, Kulkarni PA. Acute and Chronic Infectious Prostatitis in Older Adults. Vol. 37, *Infectious Disease Clinics of North America*. 2023. p. 175–94.
10. Tsunemori H, Sugimoto M. Effects of inflammatory prostatitis on the development and progression of benign prostatic hyperplasia : A literature review. *Int J Urol*. 2021;28:1086–92.
11. Su ZT, Zenilman JM, Sfanos KS, Herati AS. Management of Chronic Bacterial Prostatitis. *Curr Urol Rep*. 2020;21(7).
12. Lin K, Chueh K, Lu J, Chuang S, Wu B. Low Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy as a Novel Treatment for Stress Urinary Incontinence : A Randomized-Controlled Clinical Study. *Medicina (B Aires)*. 2021;57(947):1–11.
13. Kang Y, Song P, Cao D, Di X, Lu Y, Liu P, et al. The Efficacy and Safety of Extracorporeal Shockwave Therapy versus Acupuncture in the Management of Chronic Prostatitis / Chronic Pelvic Pain Syndrome : Evidence Based on a Network Meta-analysis. *Am J Mens Health*. 2021;(127).