

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stent ureter merupakan alat untuk mempermudah aliran urine dari ginjal ke kandung kemih yang terganggu akibat adanya obstruksi. Penggunaan stent ureter awalnya diperkenalkan oleh Zimskind et al tahun 1967, kemudian berkembang hingga sekarang. Stent ureter memiliki peran yang penting dalam drainase sementara pada saluran kemih bagian atas dan merupakan prosedur yang sering dilakukan dalam operasi endourologi. Terdapat berbagai indikasi untuk pemasangan stent ureter, seperti obstruksi saluran kemih bagian atas, infeksi yang disebabkan hidronefrosis, edema ureter iatrogenik, perforasi, dan trauma ureter. Stent ureter menjadi metode yang sederhana dan efektif dalam hal drainase ureter untuk mempertahankan fungsi ginjal, menjaga patensi lumen ureter, dan membantu mengidentifikasi ureter saat operasi. (Lange dkk, 2015).

Selain memiliki cukup banyak manfaat, stent ureter juga memiliki berbagai efek samping yang dikenal dengan SRS (*Stent Related Syndrome*) terutama keluhan saluran kemih bagian bawah, nyeri saat berkemih, hingga disfungsi seksual yang dapat menurunkan kualitas hidup pasien. Joshi dkk, Sheng-wei dkk melaporkan insidensi efek samping pemasangan Stent ureter pada pasien dapat mencapai 50%-80%. Keluhan yang terkait dengan keluhan saluran kemih bagian bawah seperti frekuensi (60%), urgensi (60%) dan disuria (40%), nyeri (80%) dan hematuria (54%).(Lee dkk, 2018).

Mengingat besarnya angka keluhan dari pasien, maka dikembangkan sistem kuesioner yang



asi morbiditas dan efek samping dari pasca pemasangan stent ureter yang *Ureteral Stent Symptoms Questionnaire (USSQ)*, dimana kuesioner ini dapat menilai morbiditas dan menyediakan perbandingan data yang lebih baik.

Ureteral Stent Symptom Questionnaire (USSQ) yang terdiri dari 6 topik yaitu: keluhan berkemih, nyeri, kesehatan umum, pekerjaan, masalah seksual, (Giannarini dkk., 2011).

Keluhan saluran kemih bagian bawah sebagai efek samping pasca pemasangan stent ureter adalah serupa dengan keluhan saluran kemih bagian bawah yang disebabkan oleh hipertrofi prostat serta keluhan urgensi dan frekuensi serupa dengan pasien yang mengalami Overactive Bladder (OAB). Selain itu dengan adanya stent ureter dapat menyebabkan iritasi pada mukosa kandung kemih sehingga terjadi inflamasi kronis atau sistitis interstisial.

Patofisiologi mengenai efek samping dari stent ureter ini masih belum jelas, namun terdapat beberapa teori seperti spasme otot polos ureter ataupun lengkungan distal stent yang menyebabkan iritasi mukosa/ trigonum vesika dan refluks urin yang menimbulkan berbagai keluhan SRS. Saat kontak dengan urine, stent ureter akan terpapar oleh kalsium fosfat dan kalsium oksalat yang akan menjadi kerak yang merusak *urothelium*, menyebabkan nyeri dan mencetuskan terjadinya infeksi (Buhmann dkk, 2019).

Terapi medikamentosa untuk mengatasi SRS (*Stent Related Syndrome*) dianggap pilihan terapi yang paling sederhana dan non-invasif sehingga dikembangkan beberapa obat seperti alfa blocker, antikolinergik, phosphodiasteric inhibitor dan analgetik.

Tamsulosin adalah selektif α_{1A} - dan α_{1D} - adrenoceptor antagonis yang memberikan efek relaksasi otot polos di prostat, leher kandung kemih, dan ureter distal. Hal ini umumnya digunakan untuk pengobatan hiperplasia prostat jinak, tetapi ada beberapa laporan tentang penggunaannya dalam pengobatan batu ureter distal. Penelitian oleh Navanimitkul,dkk menunjukkan Tamsulosin



mperbaiki gejala obstruktif dan iritatif pasca pemasangan stent ureter , serta
i *Quality of Life*. [11]

Hingga saat ini, efektifitas pemberian Tamsulosin terhadap perubahan epitel mukosa kandung kemih pasca pemasangan stent ureter masih belum banyak diteliti. Oleh sebab itu, peneliti tertarik untuk meneliti efek pemberian Tamsulosin terhadap mukosa kandung kemih pasca pemasangan stent ureter.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas, maka rumusan masalah dari penelitian ini adalah

1. Bagaimana gambaran derajat inflamasi mukosa kandung kemih paska pemasangan stent ureter ?
2. Apakah pemberian tamsulosin dapat mengurangi derajat inflamasi mukosa kandung kemih pasca pemasangan stent ureter ?
3. Apakah pemberian tamsulosin dapat mengurangi gejala keluhan saluran kemih bagian bawah pada pasien pasca pemasangan stent ureter ?
4. Bagaimana hubungan antara derajat inflamasi mukosa kandung kemih dengan *USSQ* setelah pemberian tamsulosin pada pasien paska pemasangan stent ureter?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menilai efek pemberian tamsulosin terhadap derajat inflamasi mukosa kandung kemih pasca pemasangan stent ureter.

1.3.2 Tujuan Khusus

a. Untuk mengetahui gambaran derajat inflamasi mukosa kandung kemih paska pemasangan stent ureter.



b. Untuk mengetahui efek pemberian tamsulosin terhadap derajat inflamasi mukosa bagian bawah saluran kemih paska pemasangan stent ureter.

- c. Untuk mengetahui efek pemberian tamsulosin dalam mengurangi keluhan saluran kemih bagian bawah paska pemasangan stent ureter.
- d. Untuk mengetahui hubungan antara derajat inflamasi mukosa kandung kemih dengan *USSQ* setelah pemberian tamsulosin paska pemasangan stent ureter.

1.4 Manfaat Penelitian

- a. Manfaat aplikatif

Hasil penelitian dapat menjadi dasar penggunaan terapi tamsulosine dalam perbaikan keluhan paska pemasangan stent ureter dalam praktik klinisi sehari-hari.

- b. Manfaat metodologik

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar untuk pengembangan penelitian lebih lanjut terutama mengenai peran tamsulosine terhadap perbaikan derajat inflamasi mukosa kandung kemih pada pasien pasca pemasangan stent ureter.

- c. Manfaat teoretik

Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk meningkatkan pengetahuan dan menambah kepustakaan mengenai efek tamsulosin terhadap perbaikan derajat inflamasi mukosa kandung kemih pada pasien pasca pemasangan stent ureter.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Stent ureter

A. Sejarah

Penggunaan kateter ureter pertama kali berasal dari lebih dari seabad yang lalu, ketika Shoemaker mendeskripsikan alat pertamanya pada wanita. Sejak saat itu, stent ureter telah digunakan untuk berbagai kondisi urologi. Meskipun Zimskind et al. menjelaskan penggunaan pertama dari stent silikon ujung terbuka di ureter untuk obstruksi ganas pada tahun 1967, desainnya masih rentan terhadap migrasi. Untuk mengatasi masalah ini, Gibbons et al. merancang stent baru dengan flensa distal untuk mencegah migrasi proksimal dan duri tajam untuk mencegah migrasi distal, yang tersedia secara komersial pada tahun 1974. Tak lama kemudian, Finney dan Hepperlen et al. hampir secara bersamaan, melaporkan desain stent baru untuk mencegah migrasi proksimal dan distal dengan ikal berbentuk J di setiap sisi stent, pigtail ganda atau stent double-J yang masih diketahui. Kebanyakan desain stent baru merupakan perubahan pada model ini dan akan dibahas lebih detail di bawah ini.[12]

B. Indikasi

Stent ureter adalah implan yang digunakan untuk mengalirkan air ke saluran kemih bagian atas, jika ada atau diantisipasi adanya obstruksi ureter. Obstruksi ini mungkin disebabkan oleh masalah internal atau eksternal, seperti edema setelah manipulasi ureter, striktur ureter, fragmen batu yang lewat atau kompresi eksternal ureter. Stent juga sering digunakan dalam bedah rekonstruksi, di mana stent berfungsi sebagai perancah untuk menyembuhkan rekonstruksi ureter [12].

Terdapat tiga indikasi utama insersi stent ureter pada kasus urolitiasis, yaitu[12]:



ureter yang mengalami obstruksi akibat fragmen batu saluran kemih (BSK)
erorenoskopi

- Insersi profilaksis sebelum *Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy* (ESWL) atau ureterorenoskopi (fleksibel)

2.2 Stent-Related Symptoms (SRS)

Pemasangan stent ureter dapat menyebabkan ketidaknyamanan pada tiga perempat atau sekitar 80% pasien. Stent ureter yang dipasang pada pasien umumnya dikaitkan dengan efek samping berikut: masalah dengan penyimpanan dan / atau buang air kecil, gejala kandung kemih yang terlalu aktif, hematuria, infeksi, dan berbagai gejala lainnya, seperti nyeri. Ini dinamakan sebagai gejala terkait stent atau *Stent-Related Symptoms* (SRS) yang tak terhindarkan yang dapat mengganggu kualitas hidup pasien.

Patofisiologi gejala terkait pemasangan stent ureter masih belum jelas. Gejala ini mungkin disebabkan oleh spasme otot polos akibat iritasi lokal jaringan saraf dengan banyak reseptor α -1D yang terletak di mukosa kandung kemih dan ujung distal ureter, seperti yang terjadi pada BPH.

Beberapa penelitian melaporkan bahwa panjang stent, penyesuaian diameter dan menghindari ujung distal melewati garis tengah dapat secara signifikan mengurangi gejala terkait stent. Menurut Chew et al, perubahan posisi tubuh dapat menyebabkan pergerakan ujung distal stent dalam kandung kemih dan menyebabkan lebih banyaknya iritasi trigonal dan gejala terkait stent. [13,14]

Dalam sebuah studi oleh Joshi et al., gejala kemih, termasuk inkontinensia dan hematuria, diamati pada 78% pasien dengan stent. Dalam studi yang sama, lebih dari 80% pasien mengalami nyeri yang mempengaruhi kehidupan sehari-hari mereka, 38% mengalami disfungsi seksual, dan 58% melaporkan penurunan kinerja dalam pekerjaan mereka. Dari 79% peserta penelitian dengan kehidupan seks aktif, 12% melaporkan bahwa stent ureter mereka memiliki pengaruh yang mengganggu pada aktivitas seksual mereka; rasio mereka yang mengalami gangguan fungsi seksual ditemukan menjadi 37,5%. Sebagian besar, pasien menderita nyeri di daerah selangkangan dan panggul selama hubungan seksual. [13,14].



pengangkatan total stent ureter, gejala nyeri yang terkait dengan stent menghilang. pasien mempengaruhi kualitas kehidupan seksnya. Psikologi dan sensasi benda asing,

penyakit mendasari, dan faktor pribadi dapat berpengaruh pada tubuh. stent ureter mungkin menjadi penyebab yang mendasari keluhan ini. [13,14]

2.2.1 Faktor risiko:

- a. Aktivitas fisik : Ditemukan adanya perubahan posisi stent saat berdiri, duduk, dan membungkuk di bawah pencitraan fluoroskopi, yang mungkin menjelaskan mengapa aktivitas fisik dapat memengaruhi ketidaknyamanan disebabkan oleh stent. Untuk memperbaiki kondisi ini diperlukan penyesuaian dengan aktivitas fisik, desain stent di masa mendatang harus mempertimbangkan rentang gerak ureter selama perubahan posisi tubuh. Gerakan stent mungkin merupakan kombinasi dari gaya membungkuk pada ureter proksimal dan bergerak di dalam kandung kemih. Sebuah penelitian kecil terhadap enam pasien menemukan hingga 2,5 cm gerakan dari *renal coil* atau *bladder coil*, terkait gerakan membungkuk pada ureter proksimal dengan perubahan posisi pasien. [13,14].
- b. Ukuran dan panjang stent : Ada studi pengukuran ureter in vivo yang menunjukkan bahwa kateter ureter 5 Fr sering dianggap sebagai lebar ureter yang sebenarnya. Ukuran stent yang lebih besar dapat menyebabkan iritasi kandung kemih dan sensasi benda asing. Sebuah desain inovatif diperkenalkan dalam model Tail Stent™ (Microvasive Urology / Boston Scientific) untuk meminimalkan gejala kandung kemih yang mengganggu. Stent ini memiliki pigtail 7 Fr proksimal dan poros yang meruncing ke ekor 3 Fr lurus tanpa lumen yang terletak di kandung kemih. Dunn dkk. juga mendukung kesimpulan bahwa ukuran tail stent yang lebih kecil menghasilkan gejala iritasi yang lebih sedikit daripada stent 7 Fr standar dalam uji coba *single-blind* acak yang melibatkan 60 pasien. [13,14].



Ukuran stent, panjang stent juga tampaknya memainkan peran penting dalam desain stent karena berhubungan langsung dengan iritasi kandung kemih. Panjang kandung kemih yang lebih panjang mengandaikan lebih banyak

ketidaknyamanan. Namun, panjang kumparan kandung kemih yang terlalu pendek dapat menyebabkan perpindahan stent ureter ke atas. Beberapa cara berbeda untuk menilai panjang stent yang ideal telah diperkenalkan. Ho et al. gejala terkait stent yang dinilai secara prospektif pada 87 pasien dan menentukan bahwa stent 22 cm akan lebih cocok untuk mereka yang kisaran tinggi badannya 149,5–178,5 cm, dengan median 161,9 cm. [13,14]

Pilcher dan Patel mengumumkan model prediksi untuk panjang stent ideal menurut tinggi pasien dan menemukan yang berikut ini: <177,8 cm (5 kaki 10 inci): stent 22 cm; 177,8–193,04 cm (5 kaki 10 inci sampai 6 kaki 4 inci): stent 24 cm; dan > 193,04 cm (6 kaki 4 inci): stent 26-cm. Rumus matematika juga telah diusulkan untuk menghitung panjang stent. Hao dkk digunakan sebagai berikut: (Panjang = $0,125 \times$ tinggi badan + 0,5 cm) atau jarak vertikal dari vertebra lumbal kedua ke simfisis pubis minus 2 cm. Hrubby dkk menyarankan bahwa jarak dari proses xifoid ke jarak simfisis pubis serta dari proses akromium ke kepala ulna keduanya dapat digunakan untuk memprediksi panjang stent ureter yang sesuai. [13,14].

c. Tekstur : Selain kerak dan kolonisasi bakteri, tekstur atau kekuatan stent ureter juga harus diperhatikan. Stent durometer ganda dikombinasi dengan bahan biomaterial yang kuat di ujung ginjal yang dengan mulus berubah menjadi biomaterial lunak di ujung kandung kemih untuk mengurangi iritasi mekanis urothelium kandung kemih.[15]

d. *Stent coating* : Permukaan stent ureter dapat memberikan pembentukan biofilm, kolonisasi bakteri dan pengerasan. Setelah pembentukan biofilm, bakteri yang terbungkus akan kan dormansi dan resistensi terhadap antibiotik. Kerak stent dapat menyebabkan ireter dan kerak stent ureter distal mungkin berhubungan dengan iritasi kandung



kemih. Pemasangan stent selama lebih dari 12 minggu memiliki 76% insiden kerak. [13,14].

Pembentukan biofilm adalah proses multistep, menghasilkan struktur terorganisir yang kompleks dan berlapis-lapis yang terdiri dari molekul organik, ruang berisi cairan dan bakteri yang menempel pada permukaan stent. Dalam biofilm ini, mikroorganisme dilindungi dari pertahanan inang dan antibiotik, yang dapat mempercepat perkembangan resistensi antibiotik. Pengendapan molekul film pengkondisian, langkah pertama pembentukan biofilm, dimulai segera setelah pemasangan stent dalam tubuh manusia. Kolonisasi bakteri dilaporkan pada 24% sebelum 4 minggu, 33% setelah 4-6 minggu dan 71% setelahnya. Selain itu, diabetes mellitus, gagal ginjal kronis dan kehamilan dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi dari bakteriuria terkait stent. Skrining rutin untuk dan pengobatan bakteriuria asimtomatik tidak dianjurkan. Perawatan antibiotik dosis rendah terus menerus selama seluruh waktu pemasangan stent tidak menunjukkan penurunan kuantitas dan keparahan ISK dan tidak berpengaruh pada SRS, dibandingkan dengan profilaksis antibiotik peri-intervensi tunggal pada penempatan stent[12,16]

Urease memproduksi bakteri dalam biofilm dan karakteristik lithogenic urin di pembentuk batu tampaknya menjadi penyebab paling mungkin mempengaruhi kerak dari permukaan stent[17](Gambar 1). Waktu tinggal adalah faktor risiko yang paling penting untuk kerak dengan kerak yang muncul pada stent di 9.2% -26.8% sebelum 6 minggu, 47.5% -56.9% setelah 6 sampai 12 minggu dan 75.9% -76.3% setelahnya. Kerak ini dapat menghalangi drainase urin, mengakibatkan gejala pasien atau secara signifikan lit pelepasan stent[12].





Gambar 1. Kerak pada permukaan stent ureter pasca 2 minggu insersi

- e. Stent yang terabaikan (*neglected stent*) : Setiap stent yang telah dipasang, pada akhirnya perlu dilepas atau diganti. Meskipun upaya terbaik bagaimanapun, stent yang terlupakan masih muncul, sering menyebabkan komplikasi utama seperti pengerasan kulit, fragmentasi, obstruksi aliran kemih, gagal ginjal, dan bahkan kematian. Dalam serangkaian 22 kasus stent yang terlupakan, Monga et al. menemukan bahwa setelah waktu tinggal rata-rata 22,7 bulan, 68% stent mengalami kalsifikasi, 45% terfragmentasi dan 14% terkalsifikasi dan terfragmentasi. Karena masalah ini, pelepasan perangkat mungkin merupakan upaya yang menantang, seringkali membutuhkan beberapa prosedur yang menggabungkan pendekatan endourologis atau bahkan terbuka atau laparoskopi yang berbeda. Dengan demikian, pelepasan stent yang terlupa bisa jadi 7 kali lipat lebih mahal daripada pelepasan stent tepat waktu . Untuk menghindari konsekuensi hukum dan pembedahan dari stent yang terlupakan, beberapa pendekatan telah dikembangkan untuk



stent ureter yang menetap. Hampir semua ini didasarkan pada program di mana penempatan stent terdaftar dan pengingat otomatis dikirim ke pasien ahli urologi setelah periode waktu yang telah ditentukan. Karena ini masih

membutuhkan registrasi yang tepat untuk setiap pemasangan stent, kesalahan manusia tidak dapat dihilangkan sepenuhnya. [13,14]

Gejala yang dilaporkan pada SRS berupa keluhan saluran kemih bagian bawah termasuk diantaranya frekuensi (50-60%), urgensi (57-60%), disuria (40%), pengosongan tidak lengkap (76%), nyeri panggul (19-32%), nyeri suprapubik (30%), dan inkontinensia (25%). Seperti yang dikatakan sebelumnya bahwa patofisiologi pasti dari SRS masih belum diketahui. Beberapa teori telah diajukan untuk menjelaskan kondisi ini, seperti: (1) iritasi pada mukosa kandung kemih, terutama trigonumnya, oleh gulungan/kumparan kandung kemih dari stent; (2) spasme otot polos; dan (3) refluks urin dan / atau reaksi inflamasi ureter dan kandung kemih, atau kombinasi berbagai faktor. Berikut akan dibahas patomekanisme gejala-gejala tersebut.[15,18]

a. *Keluhan saluran kemih bagian bawah* : Frekuensi dan urgensi disebabkan oleh stimulus mekanis dari kumparan kandung kemih, yang juga dapat meningkatkan aktivitas berlebihan dari detrusor yang sudah ada sebelumnya. Frekuensi bersama dengan urgensi mempengaruhi sebagian besar pasien (60%). Namun, frekuensi malam hari (nokturia) adalah keluhan yang lebih jarang, menunjukkan bahwa rangsangan mekanis berhubungan dengan aktivitas fisik atau kesadaran akan rangsangan ini pada siang hari.[15] Inkontinensia urgensi terjadi secara langsung akibat iritasi oleh kumparan kandung kemih. Kadang-kadang, inkontinensia terjadi ketika stent bermigrasi ke uretra proksimal, sehingga iritasi yang disebabkan oleh mekanisme kontinensia oleh sfingter uretra. Jika bagian distal dari stent keluar dari uretra, kebocoran urin terus menerus (inkontinensia total) dapat diketahui.[15]



berkemih dan nyeri panggul : Pada pasien dengan stent ureter, nyeri berkemih ginjal biasanya dialami di akhir buang air kecil. Nyeri berkemih dianggap sebagai iritasi trigonal oleh kumparan kandung kemih ketika melewati garis tengah atau

membentuk lingkaran yang tidak lengkap. Sebuah uji klinis acak yang baru-baru ini diterbitkan juga menyiratkan bahwa urgensi dan nyeri berkemih lebih sering terjadi dengan stent yang lebih panjang tetapi berdampak negatif pada kualitas hidup pasien. Kolik ginjal berhubungan dengan pergerakan stent ureter di ureter dan spasme ureter. Nyeri diperkirakan terjadi dari distensi kapsul ginjal karena refluks urin melalui stent ureter. Namun, harus berhati-hati dalam mempertimbangkan bahwa semua gejala terkait morbiditas stent. Kadang-kadang, hal itu dapat disebabkan oleh infeksi saluran kemih dan pengerasan kulit. Dengan demikian, tidak termasuk morbiditas dengan urinalisis dan pencitraan diperlukan.[15]

- c. Hematuria : Joshi dkk. melaporkan bahwa hematuria signifikan pada akhir minggu pertama dan gejala menetap selama periode penggunaan stent. Kemungkinan penyebab hematuria mungkin berhubungan dengan aktivitas tertentu, terutama gerakan aerobik batang tubuh. Pembatasan aktivitas dan mencegah aktivitas berlebihan yang dapat menyebabkan hematuria dapat menurunkan terjadinya hematuria. Hematuria dapat terjadi akibat radioterapi atau terapi antikoagulan bahkan iritasi atau trauma kecil dari stent jika pasien memiliki penyakit tertentu yang mendasarinya. Peningkatan jumlah urin dan suplai cairan yang cukup penting untuk pasien ini. Selain itu, infeksi saluran kemih harus diperhatikan dan ditangani dengan tepat bila terjadi hematuria.[15]
- d. Disfungsi seksual : Disfungsi seksual baru-baru ini dianggap sebagai akibat sekunder dari pemasangan stent ureter. Bolat dkk. menerbitkan studi terkontrol secara acak yang melibatkan 72 pasien dan kesimpulan mereka menunjukkan bahwa stent ureter tampaknya



efek negatif pada fungsi seksual pria, terutama pada disfungsi ereksi dan ejakulasi. Skor International Index of Erectile Function Questionnaire dan Male

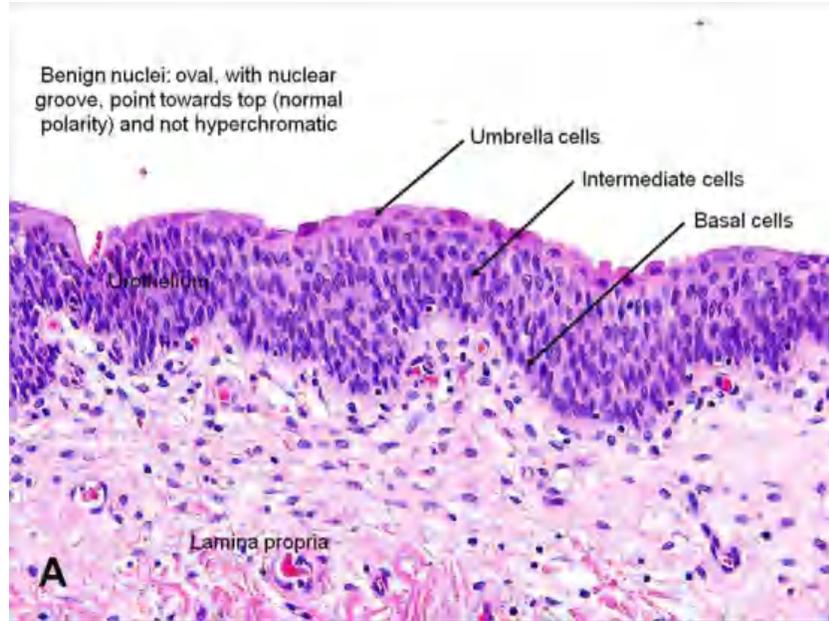
Sexual Health Questionnaire secara signifikan lebih rendah pada pasien yang memasang stent ureter dibandingkan dengan kelompok kontrol untuk periode 1 dan 3 bulan pasca operasi. Selama hubungan seksual dan ejakulasi, beberapa sensasi dan rasa sakit yang mudah tersinggung dapat dikaitkan dengan stent ureter. Karena itu, jika memungkinkan, pemasangan stent harus dihindari.[15]

2.3 Efek Stent Ureter Terhadap Permukaan Mukosa Kandung kemih

a. Anatomi dan Fisiologi Kandung kemih

Urine yang dibentuk oleh nefron ginjal diangkut ke kandung kemih untuk disimpan sebelum dikeluarkan melalui uretra. Kandung kemih merupakan kantung yang berfungsi sebagai tempat penampungan urin. Kandung kemih terletak di ruang ekstrapertoneal panggul di belakang os pubis dan meluas ke abdomen saat diisi dengan urin. Kandung kemih terbagi menjadi dua bagian utama, masing-masing dengan ciri khasnya sendiri: bagian atas, di atas lubang ureter, terdiri dari puncak dan corpus kandung kemih sedangkan bagian bawah terdiri dari fundus, trigonum, dan leher. Kapasitas kandung kemih sekitar 500 mL pada orang sehat (Sellers et al., 2018). Saat kandung kemih terisi, ia meregang, mensimulasikan sinyal aferen. Sinyal eferen menghasilkan kontraksi otot kandung kemih dan relaksasi sfingter uretra. Selain mechanoreceptors, berbagai faktor psikologis seperti stres, rasa lingkungan yang dapat diterima, dan status emosional, memainkan peran penting dalam pengaturan waktu dan pengaturan miksi(Chai et al., 2016).





Gambar 2. 2. Histologi mukosa kandung kemih normal (Bolla et al., 2020)

Struktur mikroskopis dari dinding kandung kemih diurutkan ke dalam lapisan berikut dari dalam ke luar.

- Lapisan epitel (*lining epithelium*)

Epitel yang melapisi kandung kemih adalah epitel berlapis khusus yang disebut sebagai urothelium. Urothelium secara eksklusif berada di struktur kemih seperti ureter, kandung kemih, dan uretra proksimal (Bolla et al., 2020). Urothelium terdiri dari tiga lapisan, yaitu:

Lapisan apikal - Lapisan paling dalam berfungsi sebagai penghalang antara lumen kandung kemih dan jaringan di bawahnya. Ini adalah satu lapisan sel berbentuk payung

(yaitu sel payung) yang sering berinti ganda. Sel payung apikal urothelium ini membentuk g yang tidak tembus air; persimpangan ketat antara sel mengurangi fluks



paraseluler sementara lapisan glikoprotein uroplakin membentuk plak superfisial yang menutupi sel payung(Abelson et al., 2018).

Lapisan perantara (intermediete) - Dibentuk dari dua hingga tiga lapisan sel poligonal(Abelson et al., 2018).

Lapisan basal - Dibentuk dari dua hingga tiga lapisan sel kuboid kecil.

Pada kandung kemih yang rileks, urothelium memiliki ketebalan lima hingga tujuh lapisan. Saat kandung kemih terisi dengan urin, dinding kandung kemih meregang untuk mengakomodasi peningkatan volume. Pada kandung kemih yang buncit, urothelium diatur ulang menjadi dua atau tiga lapisan tanpa kerusakan struktural. Karena kemampuan transisi urothelium ini, ia juga dikenal sebagai epitel transisional(Abelson et al., 2018).

- Lamina propria

Lamina propria adalah lapisan suburothelial yang memisahkan urothelium dan muscularis propria (otot detrusor). Struktur ini dipisahkan dari urothelium atasnya oleh membran basal. Komposisinya adalah matriks ekstraseluler dengan serat elastis, kapiler, limfatik, sel imun, ujung saraf aferen dan eferen, fibroblas, miofibroblas, adiposit, sel interstitial Cajal atau telosit, dan lapisan otot polos yang tidak jelas, dan mukosa muskularis(Bolla et al., 2020).

Sel interstitial dari Cajal berada di dalam lamina propria; mereka membentuk syncytium dengan sel otot polos dan ujung saraf. Sel interstitial dari Cajal dikatakan berfungsi sebagai sel alat pacu jantung di usus, uretra, dan prostat. Di kandung kemih, mereka tampak bertindak sebagai transduser sinyal saraf ke sel otot polos kandung

la et al., 2020).

s propria



Muscularis propria juga dikenal sebagai otot detrusor, terdiri dari tiga lapisan: inner longitudinal, middle circular, dan outer longitudinal. Lapisan ini terlihat jelas di sekitar leher kandung kemih; Namun, di bagian dinding kandung kemih lainnya, mereka berjalan secara acak, tanpa orientasi. Tubuh kandung kemih memiliki kandungan otot polos yang lebih tinggi dibandingkan dengan trigonum, yang mencerminkan jaringan miofibroblas lamina propria dan muskularis mukosa yang berkembang dengan baik(Bolla et al., 2020).

- Serosa / Adventitia

Serosa adalah Lapisan jaringan ikat tipis ini menutupi kubah kandung kemih dan bersambung dengan lapisan peritoneal dinding perut. Ini juga mengandung pembuluh darah dengan berbagai ukuran. Sedangkan Adventitia adalah Lapisan jaringan ikat yang longgar ini berfungsi sebagai lapisan luar kandung kemih di area kandung kemih di mana tidak ada serosa(Bolla et al., 2020).

Ketika terdapat benda asing pada kandung kemih, maka akan terjadi proses inflamasi dan proliferasi patologik, yang kemungkinan bisa menjadi *pre-malignant*, seperti metaplasia skuamosa keratinizing dan sistitis glandularis. Metaplasia skuamosa umumnya berasal dari iritasi kandung kemih yang kronik dan infeksi. Hubungan antara metaplasia skuamosa dengan ataupun tanpa keratinizing dengan karsinoma sel skuamosa masih kontroversi. Perubahan sel transisional yang paling sering ditemukan pada biopsi kandung kemih yaitu inflamasi (89%), metaplasia skuamosa non-keratinizing (47%), sistitis glandularis (17%), sistitis sistika (12%), sistitis folikularis (10%), metaplasia skuamosa keratinizing (6%), metaplasia interstitial (4%), dan displasi (2%) (Delnay dkk., 1999).

Aboutaleb dkk pada 2016 mengamati perubahan histopatologi pada 30 pasien yang dilakukan biopsi



ureter tempat Stent ureter berbahan silikon, *single loop*, kelenturan standar, ukuran 4,7 – 26 cm; yang terpasang selama 2 pekan, 4 – 6 pekan, dan 6 – 12 pekan. Ditemukan sinofilik akut ringan dan udem ringan pada stent yang dipasang kurang 14 hari. Sistitis

eosinofilik limfositik akut pada stent yang dipasang selama 2-6 pekan. dan sistitis sistika ditemukan pada stent yang dipasang lebih dari 12 pekan (Aboutaleb dkk., 2016).

Studi lain menemukan gambaran inflamasi pada *urothelium* akibat iritasi stent ureter pada mukosa kandung kemih. (Vogt dkk., 2020) Gambaran dilatasi intraluminal yang parah, epitel yang lecet, edema submukosa, dan inflamasi pada lapisan epitel ureter didapatkan pada babi yang menggunakan stent ureter (Janssen dkk., 2017). Olweny dkk. mengamati kandung kemih minipig Yucatan yang dipasang stent ureter 7 F dan menemukan edema pada mukosa kandung kemih dan fibrosis di lamina propria pada pekan pertama. Sementara Natalin dkk. menemukan bahwa skor penilaian histologis untuk peradangan dan fibrosis lebih jelas ketika ureter atau lumen ureter babi dipasang dengan stent pigtail ganda 6 F (Vogt dkk., 2020).

Mukosa kandung kemih yang mengalami iritasi memperlihatkan gambaran hilangnya *urothelium* kandung kemih dan digantikan oleh jaringan granulasi, serta peningkatan yang mendasari sel inflamasi, fibrosis, dan kapiler. Selain itu dapat juga ditemukan penipisan dan/ atau ulserasi pada tingkat mikroskopis di jaringan. Dengan menggunakan mikroskop elektron ditemukan gambaran pelebaran abnormal pada ruang antara sel di semua lapisan *urothelium* kandung kemih (Keay dkk., 2014).

Pembuatan Preparat Jaringan

Biopsi jaringan untuk pemeriksaan histopatologi kandung kemih dilakukan melalui sistoskopi atau dari sampel kistektomi radikal. Dokter ahli diagnostik dapat menggunakan biopsi kandung kemih dengan panduan gambar jika terdapat kontraindikasi terhadap sistoskopi. Jaringan berformalin yang tertanam dalam lilin parafin atau *frozen section* digunakan untuk histopatologi hematoksilin dan eosin rutin kandung kemih(Bolla et al., 2020).

Histokimia dan Sitokimia



sel berbentuk payung adalah CK20 +, dan sel basal adalah CD44 +. Pada karsinoma adalah CK20 +, p53 +, dan menunjukkan indeks proliferasi Ki-67 yang lebih besar(Wang 19).

Di bawah mikroskop cahaya, di bagian histologis dinding kandung kemih, urothelium, lamina propria, muskularis propria, dan serosa dapat dilihat. Lapisan urothelium yang paling dangkal terdiri dari sel payung berbentuk kubah yang bentuknya menjadi datar pada kandung kemih yang membengkak. Sel-sel pada lapisan ini seringkali berinti banyak. Di bawah sel payung, urothelium berisi lapisan antara multi-sel dan lapisan sel basal sel tunggal yang menghubungkan membran basal. Sel-sel pada lapisan perantara tidak berinti; Jumlah lapisan di lapisan perantara tergantung pada tingkat distensi kandung kemih. Lapisan basal mengandung sel kuboid yang mononukleasi dengan kemampuan mitosis. Meskipun laju pergantiannya bertahap, lapisan ini menunjukkan kapasitas regeneratif yang besar(Bolla et al., 2020).

Mikroskop Elektron

Sel payung menunjukkan ciri ultrastruktural yang khas - plak atau membran unit asimetris - yang merupakan area fokus tebal dari membran sel yang berhubungan dengan filamen aktin. Filamen aktin memanjang dari permukaan bagian dalam plak ke sitoplasma sel payung. Pada kandung kemih yang tidak membengkak, sel-sel superfisial tampak melipat ke dalam; plak terlipat ini tampaknya membentuk vesikula fusiform sitoplasma yang terikat membran. Ketika kandung kemih membengkak selama pengisian, vesikula ini terbuka menjadi bagian dari permukaan yang halus saat sel-selnya rata(Bolla et al., 2020).

Pasca Pemasangan Stent ureter

Pada pasien pasca pemasangan stent ureter biasanya akan mengalami SRS akibat iritasi mukosa kandung kemih. Hal ini dibuktikan oleh penelitian yang dilakukan oleh Vogt dkk. Yang menemukan gambaran inflamasi pada urothelium(Vogt dan Chokri, 2020). Janssen dkk. menggambarkan dilatasi intraluminal yang parah, epitel lecet, dan edema submukosa dan inflamasi pada lapisan epitel ureter babi yang menggunakan stent ureter (Janssen et al., 2017). Olweny dkk. mengamati edema mukosa kandung

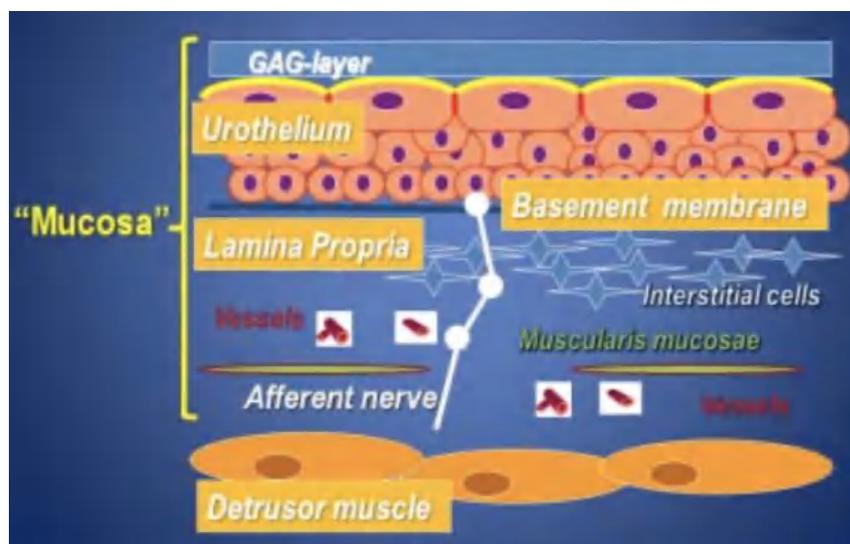


di lamina propria pada minggu ke-1 ketika minipig Yucatan dipasang dengan stent atalin dkk. menemukan bahwa skor penilaian histologis untuk peradangan dan fibrosis ureter atau lumen ureter babi dipasang dengan stent pigtail ganda 6 F(Vogt dan Chokri,

Mukosa kandung kemih yang mengalami iritasi dapat menunjukkan gambaran dimana terjadi hilangnya urethelium kandung kemih dan digantikan oleh jaringan granulasi, serta peningkatan yang mendasari sel inflamasi, fibrosis, dan kapiler. Selain itu dapat juga ditemukan penipisan dan / atau ulserasi pada tingkat mikroskopis di jaringan. Pada mikroskop elektron dapat ditemukan gambaran pelebaran abnormal ruang antara sel-sel di semua lapisan urothelium kandung kemih(Keay et al., 2014).

2.4 Derajat Inflamasi Mukosa Kandung Kemih

Permukaan dalam dari dinding otot polos detrusor kandung kemih dibungkus oleh mukosa yang melindungi otot dari urine. Mukosa terdiri dari *urothelium*, *membrana basalis* dan *lamina propia* (gambar 3). Lamina propia merupakan lapisan yang berada di antara membrana basalis mukosa dan otot detrusor, terdiri dari matriks ekstraseluler yang merupakan kumpulan beberapa komponen sel termasuk fibroblast, adiposit, sel interstitial, saraf aferen dan eferen. Sebagai tambahan, lapisan ini juga terdiri dari pembuluh vaskuler, sel limfatik, serat elastis, fasies muskularis. Lapisan selanjutnya adalah muskularis mukosa yang terdiri dari saraf. Kandung kemih memiliki 2 fungsi yaitu untuk menampung dan mengeluarkan urine saat berkemih. Saat mengalami kelainan patologis seperti *OAB*, maka terjadi aktivitas yang tidak terkontrol seperti urgensi dan nyeri (Anderssoon dkk., 2014, Fry dkk., 2016).



ur 3. Ilustrasi mukosa kandung kemih (Andersson dkk., 2014).



Kandung kemih terdiri dari lapisan *urothelium*, lamina propria, mikrovaskular, dan serat otot polos (muskularis mukosa). Muskularis mukosa tidak selalu ada di mukosa, fungsi barrier pada mukosa kandung kemih dalam menghalangi penetrasi dari molekul yang kecil dan nanopartikel (Chai dkk., 2016). Adanya cedera mekanik fokal dari *urothelium* akan menambah ikatan dan penetrasi dari peptida *CGKRRK*. Ikatan *CGKRRK* berikatan dengan *urothelium* dan kemudian berpenetrasi ke lapisan muskularis. Fenomena ini tidak tergantung dari perdarahan intravesika dan tidak disebabkan oleh respon inflamasi (Griffin dkk., 2017). Polisakarida di permukaan yang berperan sebagai barrier permeabilitas kandung kemih dalam modulasi baik pada perubahan molekul kecil yang dapat diubah maupun yang tidak dapat diubah (Parsons dkk., 1990).

Ketika terdapat benda asing pada kandung kemih, maka akan terjadi proses inflamasi dan proliferasi patologik, yang kemungkinan bisa menjadi *pre-malignant*, seperti metaplasia skuamosa keratinizing dan sistitis glandularis. Metaplasia skuamosa umumnya berasal dari iritasi kandung kemih yang kronik dan infeksi. Hubungan antara metaplasia skuamosa dengan ataupun tanpa keratinizing dengan karsinoma sel skuamosa masih kontroversi. Perubahan sel transisional yang paling sering ditemukan pada biopsi kandung kemih yaitu inflamasi (89%), metaplasia skuamosa non-keratinizing (47%), sistitis glandularis (17%), sistitis sistika (12%), sistitis folikularis (10%), metaplasia skuamosa keratinizing (6%), metaplasia interstitial (4%), dan displasi (2%) (Delnay dkk., 1999).

Aboutaleb dkk pada 2016 mengamati perubahan histopatologi pada 30 pasien yang dilakukan biopsi di sekitar orifisium ureter tempat stent ureter berbahan silikon, *single loop*, kelenturan standar, ukuran 4,7 – 6 Fr, dan panjang 24 – 26 cm; yang terpasang selama 2 pekan, 4 - 12 pekan. Ditemukan reaksi inflamasi eosinofilik akut ringan dan udem ringan dipasang kurang 14 hari. Sistitis eosinofilik limfositik akut pada stent yang



dipasang selama 2-6 pekan. dan sistitis sistika ditemukan pada stent yang dipasang lebih dari 12 pekan (Aboutaleb dkk., 2016).

Studi lain menemukan gambaran inflamasi pada *urothelium* akibat iritasi stent ureter pada mukosa kandung kemih. (Vogt dkk., 2020) Gambaran dilatasi intraluminal yang parah, epitel yang lecet, edema submukosa, dan inflamasi pada lapisan epitel ureter didapatkan pada babi yang menggunakan stent ureter (Janssen dkk., 2017). Olweny dkk. mengamati kandung kemih minipig Yucatan yang dipasang stent ureter 7 F dan menemukan edema pada mukosa kandung kemih dan fibrosis di lamina propria pada pekan pertama. Sementara Natalin dkk. menemukan bahwa skor penilaian histologis untuk peradangan dan fibrosis lebih jelas ketika ureter atau lumen ureter babi dipasang dengan stent pigtail ganda 6 F (Vogt dkk., 2020).

Mukosa kandung kemih yang mengalami iritasi memperlihatkan gambaran hilangnya *urothelium* kandung kemih dan digantikan oleh jaringan granulasi, serta peningkatan yang mendasari sel inflamasi, fibrosis, dan kapiler. Selain itu dapat juga ditemukan penipisan dan/ atau ulserasi pada tingkat mikroskopis di jaringan. Dengan menggunakan mikroskop elektron ditemukan gambaran pelebaran abnormal pada ruang antara sel di semua lapisan *urothelium* kandung kemih (Keay dkk., 2014).

2.5 Antagonis Reseptor Adrenergik α_1 (Tamsulosine)

Antagonis reseptor adrenergik adalah obat yang digunakan dalam pengelolaan dan pengobatan hipertensi esensial, hiperplasia prostat jinak (BPH), dan pheochromocytoma. Antagonis reseptor adrenergik menghasilkan efek farmakologis mereka melalui perubahan sistem saraf simpatik. Ada dua jenis reseptor



n α_2 . Sebagian besar reseptor adrenergik α_1 terletak di otot polos pembuluh darah (di 1 gastrointestinal, ginjal, dan otak) dan menyebabkan vasokonstriksi bila diaktifkan oleh epinefrin dan norepinefrin (NE). Reseptor adrenergik α_2 terletak di ujung saraf perifer

dan menghambat pelepasan NE saat diaktifkan; ini memberikan mekanisme umpan balik bagi NE untuk menghambat pelepasannya.[26]

Antagonis α adrenergik nonselektif menyebabkan vasodilatasi dengan memblokir reseptor α_1 dan α_2 . Penghambatan reseptor α_2 akan meningkatkan pelepasan NE, yang akan mengurangi kekuatan vasodilatasi yang disebabkan oleh blokade reseptor α_1 . [26]

Antagonis adrenergik α_1 selektif menyebabkan vasodilatasi dengan mencegah NE mengaktifkan reseptor α_1 , menghasilkan penurunan tekanan darah dan menyebabkan relaksasi otot polos di prostat dan leher kandung kemih (*bladder neck*) yang memungkinkan urin mengalir lebih bebas melalui uretra. [26]

Tamsulosin adalah antagonis reseptor α_1 selektif yang memiliki selektivitas preferensial untuk reseptor α_{1A} dan α_{1D} dalam prostat, leher kandung kemih, dan ureter distal. Peningkatan tonus otot polos dileher prostat dan kandung kemih yang menyebabkan penyempitan outlet kandung kemih. Gerakan otot polos dimediasi oleh stimulasi saraf simpatik dari reseptor adrenergik α_1 yang banyak terdapat di prostat, kapsul prostat, uretra pars prostatica, kapsul prostat, dan leher kandung kemih. Blokade adrenoceptor ini dengan pemberian tamsulosin dapat menyebabkan otot polos dikandung kemih dan prostat menjadi rileks, meningkatkan laju aliran urin dan pengurangan gejala BPH. [27].

Penyerapan tamsulosin HCL 0,4 mg lengkap (90%) setelah pemberian oral dalam kondisi puasa. Tamsulosin HCL terikat secara luas dengan protein plasma manusia (94% hingga 99%) terutama alpha-1 acid glycoprotein (AAG), dengan pengikatan linier pada rentang konsentrasi yang luas (20 hingga 600ng/ml) [27].

Tamsulosin HCL dimetabolisme secara ekstensif oleh sitokrom enzim P450 dalam hati dan kurang dari 10% dari dosis diekskresikan dalam urin tidak berubah. Namun profil farmakokinetik metabolit pada manusia belum ditetapkan. Selain itu, enzim sitokrom P450 yang terutama

metabolism fase I dari tamsulosin HCL belum diidentifikasi secara meyakinkan. Tamsulosin HCL terkonjugasi menjadi glukoronida atau sulfat sebelum ekskresi lewat



Sebuah meta-analisis memberikan bukti untuk meningkatkan tolerabilitas stent ureter dengan tamsulosin. Study meta-analisis dari empat RCT dengan total 341 pasien menilai efektivitas α -blocker menggunakan USSQ dan mengungkapkan bahwa penggunaan α blocker secara signifikan mengurangi gejala dan rasa sakit pada kencing sambil meningkatkan kesehatan secara umum [27]. Hasil serupa juga ditemukan oleh Damiano R dkk yang menemukan perbaikan gejala SRS, peningkatan nilai *quality of life* (*Qol*), dan penurunan *visual analog score* (VAS) secara signifikan pada pasien pasca pemasangan stent ureter yang mendapat terapi tamsulosin.[27]

2.5.1 Efek tamsulosin terhadap derajat inflamasi mukosa kandung kemih

Antagonis α 1 reseptor adrenergik telah digunakan untuk mengurangi beberapa morbiditas yang terkait dengan penempatan stent ureter. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa peningkatan kadar ekskresi *glycosaminoglycan* (*GAG*) urine terjadi setelah cedera *urothelial*. Telah dilaporkan bahwa patogen berbahaya, seperti infeksi saluran kemih dan batu saluran kemih melukai lapisan *GAG* dan menyebabkan peningkatan ekskresi *GAG* urine. Pada model tikus, peningkatan ekskresi *GAG* urine setelah cedera *urothelial* dikaitkan dengan kerusakan pada permukaan superfisial dari *GAG urothelial*. Dengan demikian, pemasangan stent ureter tentu juga dapat menyebabkan cedera pada lapisan *GAG*. Antagonis α 1 selektif, menginduksi relaksasi otot polos ureter bagian distal, kandung kemih, dan leher kandung kemih. Oleh karena itu, antagonis α 1 selektif (alfuzosin, tamsulosin) memiliki efek pencegahan kerusakan pada lapisan *GAG* dengan mengurangi friksi/gesekan stent pada pasien dengan stent ureter (Liu S dkk,2016).

Lapisan *GAG* terdiri dari lapisan mukus yang tebal dari *glikoprotein* dan *proteoglikan* pada permukaan sel *urothelial*. Lapisan *GAG* juga terletak di antara barisan sel dan bahkan di seluruh dinding kandung kemih. Di dalam mukosa terdapat lapisan mukus hidrofilik pada molekul air yang tertanam memberikan penghalang yang baik terhadap ion, zat terlarut, air, dan patogen. *GAG*



ar yang menutupi *urothelium* membentuk sebuah sistem pertahanan nonspesifik saluran kemih, zat terlarut, dan toksin (Klingler CH dkk, 2016). Peningkatan

ekskresi GAG pada urine dapat menjadi suatu penanda klinis pada berbagai penyakit saluran kemih, yang telah didukung oleh beberapa studi (Liu S dkk,2016).

Penelitian oleh Liu S dkk pada pasien dengan pemasangan stent ureter telah menunjukkan bahwa peningkatan ekskresi GAG urine berkorelasi positif dengan keparahan keluhan *stent-related symptoms* (sRS) yang dinilai dari peningkatan *International Prostate Symptom Score* (IPSS) dan *Visual Analogue Scale* (VAS). Meskipun, pada penelitian Liu dkk ini tidak dilakukan penilaian sRS dengan *USSQ*, tetapi dapat menghubungkan kerusakan lapisan GAG dengan sRS. Gangguan lapisan GAG kandung kemih dapat meningkatkan fluks transepitel komponen urine, seperti urea, air, dan kalsium, serta kation dan anion monovalen di epitel kandung kemih. Perlu diketahui bahwa cedera epitel saja tidak secara langsung memprovokasi reaksi inflamasi local, tetapi dengan adanya fluks urine transepitel dapat menginduksi proses inflamasi (Liu S dkk, 2016). Hal ini menunjukkan bahwa antagonis $\alpha 1$ reseptor adrenergik mampu mencegah reaksi inflamasi secara tidak langsung dengan mengurangi friksi stent dengan lapisan GAG.

2.6 Evaluasi Gejala

Pemasangan stent ureter merupakan prosedur yang umum dilakukan dalam bedah urologi. Namun, efek samping dan morbiditas terkait stent merupakan masalah kesehatan yang sering terjadi. Keluhan saluran kemih bagian bawah dilaporkan sebanyak 80% pasien dengan pemasangan stent ureter. Nyeri regio flank, abdomen, inguinal, genitalia, masalah seksual, dan aktivitas kerja dilaporkan pada paska pemasangan stent ureter, gejala-gejala ini memiliki dampak yang mengganggu pada kualitas hidup pasien. [8,29].

Untuk menilai bagaimana ketidaknyamanan, dampaknya terkait kualitas hidup pasien dan efektivitas pengobatan, penggunaan instrument yang divalidasi untuk mengevaluasi efek pemasangan stent ureter diperlukan. Joshi dkk mengembangkan dan memvalidasi Ureter Stent Symptoms (USQ) yang merupakan alat kuesioner untuk mengevaluasi gejala yang berkaitan dengan pemasangan stent ureter. Dampaknya terhadap kualitas hidup pasien, USSQ terdiri dari enam bagian terkait gejala



pasca pemasangan stent ureter diantaranya gejala urinari, nyeri, keadaan umum, aktivitas kerja, masalah seksual dan keluhan tambahan. Penulis melaporkan bahwa sekitar 78% pasien mengalami gejala saluran kemih, pemasangan > 80% mengalami nyeri terkait stent, 58% mengalami penurunan kapasitas dan 38% disfungsi seksual. Sebuah studi kohort prospektif melaporkan bahwa hampir sepertiga kasus memerlukan pelepasan dini stent ureter karena ketidaknyaman yang tidak dapat ditoleransi. [8,29].

Setiap bagian terdiri dari beberapa pertanyaan, dengan jawabannya yang dijumlahkan untuk mendapatkan indeks skor. Bagian gejala urinary (11-56 skor), nyeri (2-43 skor), keadaan umum (4-28 skor), kapasitas kerja (5-25 skor), masalah seksual (1-12 skor) dan keluhan tambahan (5-17 skor).



Optimized using
trial version
www.balesio.com