

DISERTASI

**PERBANDINGAN EFEK AGONIS RESEPTOR ADRENERGIK β_3 DAN
ANTAGONIS RESEPTOR ADRENERGIK α_1
TERHADAP DERAJAT INFLAMASI MUKOSA KANDUNG KEMIH
PADA PASIEN DENGAN PEMASANGAN STENT URETER**

*COMPARISON OF THE EFFECTS OF β_3 ADRENERGIC RECEPTOR AGONISTS
AND α_1 ADRENERGIC RECEPTOR ANTAGONISTS
ON THE DEGREE OF BLADDER URINARY MUCOSA INFLAMMATION
IN PATIENTS WITH URETERAL STENTS INSTALLATION*



**MUHAMMAD ASYKAR ANSHARULLAH PALINRUNGI
NIM: C013181031**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

DISERTASI

PERBANDINGAN EFEK AGONIS RESEPTOR ADRENERGIK β_3 DAN ANTAGONIS RESEPTOR ADRENERGIK α_1 TERHADAP DERAJAT INFLAMASI MUKOSA KANDUNG KEMIH PADA PASIEN DENGAN PEMASANGAN STENT URETER

COMPARISON OF THE EFFECTS OF β_3 ADRENERGIC RECEPTOR AGONISTS AND α_1 ADRENERGIC RECEPTOR ANTAGONISTS ON THE DEGREE OF BLADDER URINARY MUCOSA INFLAMMATION IN PATIENTS WITH URETERAL STENTS INSTALLATION

Disusun dan diajukan
Oleh


Muhammad Asykar Ansharullah Palinrungi
C013181031

Telah dipertahankan di hadapan Penilai Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal, 18 Juli 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui
Promotor,


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, FINASIM, Sp.GK
Nip. 19680530 199603 2 001


Co. Promotor


Dr. dr. Prihantono, Sp. B.Onk(K), M.Kes
Nip. 19740629 200812 1 001

Co. Promotor


dr. Muh. Husni Cangara, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.PF
Nip. 19770409 200212 1 002

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran


Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
Nip. 19671103 199802 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, FINASIM Sp.GK
Nip. 19680530 199603 2 001



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar 90245 Telp.(0411)586010,(0411)586297
EMAIL : s3kedokteranunhas@gmail.com

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Muhammad Asykar Ansharullah Palinrungi
NIM : C013181015
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

Perbandingan Efek Agonis Reseptor Adrenergik β_3 dan Antagonis Reseptor Adrenergik α_1 terhadap Derajat Inflamasi Mukosa Kandung Kemih pada Pasien dengan Pemasangan Stent Ureter

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 2 Agustus 2023

Yang Menyatakan,



Muhammad Asykar Ansharullah Palinrungi

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillahirabbilalamin, puji dan syukur saya panjatkan kehadiran Allah SWT atas Rahmat dan Hidayah-Nya sehingga saya mampu menyelesaikan disertasi ini. Shalawat dan Salam senantiasa tercurahkan kepada Rasulullah Muhammad SAW beserta keluarganya.

Penyusunan dan penyelesaian disertasi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Terima kasih kepada Rektor Universitas Hasanuddin **Prof. DR. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** dan Dekan Fakultas Kedokteran **Prof. DR. Dr. Haerani Rasyid, Sp.PD-KGH, Sp.GK**, serta Ketua Program studi Doktor Ilmu Kedokteran saat ini **DR. Dr. Irfan Idris, M.Kes**. Terima kasih kepada, **Prof. DR. Dwia Aries Tina Pulubuhu, MA, Prof. Dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med**, dan **Dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med, Ph.D, Sp.GK(K)** selaku Rektor Universitas Hasanuddin dan dekan Fakultas Kedokteran serta KPS Doktor Ilmu Kedokteran saat saya memulai Program Doktorat. Semoga Allah SWT senantiasa memberi Rahmat dan membalas amal kebajikannya. Aamiin.

Ucapan terima kasih yang tak terhingga saya haturkan kepada **Prof. DR. Dr. Haerani Rasyid, Sp.PD-KGH, Sp.GK**, selaku Promotor yang selalu menyempatkan waktu untuk membimbing dan memotivasi saya dengan sabar dan ikhlas sejak persiapan hingga akhir penulisan disertasi ini di sela kegiatan beliau yang padat. Juga kepada **DR. Dr. Prihantono, Sp.B, SubSp.Onk(K), M.Kes** dan **Dr. Muh. Husni Cangara, Ph.D,**

Sp.PA(K), Sp.F selaku Co.Promotor, serta **Prof. Dr. Harrina E. Rahardjo, Sp.U(K), Ph.D** sebagai Penguji Eksternal yang tidak pernah lelah membimbing, mengarahkan, dan mendorong saya dalam penyusunan disertasi ini. Kepada para penguji, **Prof. DR. Dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS(K), FICS, Dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med, Ph.D, Sp.GK(K), DR. Dr. Syakri Syahrir, Sp.U(K), dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM**, saya haturkan pula ucapan terima kasih atas kesediaannya membimbing sekaligus menjadi penguji, memberikan pemikiran positif, dan saran yang membangun substansi disertasi ini.

Kepada Bapak **Prof. DR. Dr. Syafri K. Arif, Sp.An(K)** selaku direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, **Dr. A. Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K)** selaku Direktur RSPTN Unhas, dan **Dr. Hadarati Razak, M.Kes** selaku Direktur RS Akademis Jaury Jusuf Putra beserta jajaran Direksi, staf Administrasi RS, Perawat kamar operasi, serta pasien - pasien, tempat dimana saya melakukan dan mengambil sampel untuk penelitian ini. Demikian juga kepada staf Laboratorium HUMRC dan Laboratorium Patologi Anatomi RSPTN Unhas yang telah membantu memproses bahan penelitian yang terdiri dari sampel darah, urine, dan jaringan mukosa kandung kemih, terima kasih banyak. Kepada semua dosen Program studi S3 Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah mengajar, membimbing, dan memberikan pengetahuan sehingga saya dapat menyelesaikan disertasi ini. Demikian juga untuk staf administrasi Prodi S3 Ilmu Kedokteran yang telah membantu menyediakan peralatan yang diperlukan sejak saya memulai Pendidikan. Terima kasih.

Saya mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada guru – guru saya sejak SD, SMP, SMA, dan dosen – dosen di Fakultas Kedokteran Universitas Muslim

Indonesia dan Universitas Hasanuddin. Kepada Guru saya di Departemen Bedah Fakultas Kedokteran Unhas **Alm. Prof. Dr. John Pieter, SpB(K), FICS; Alm. Prof. Dr. Chairuddin R, Sp.B, Sp.OT(K), Ph.D; Alm. Prof. DR. Dr. Hamdja R. Malawat, Sp.B, Sp.U; Alm. Prof. DR. Dr. H.R. Agung Syaifullah, Sp.B, Sp.OT(K); Alm. Dr. A. Tadjuddin Tjambolang, SpB-KBD; Prof. Dr. Farid Nurmantu, Sp.B, Sp.BA, FICS; Prof. DR. Dr. Daniel Sampepajung, Sp.B, K-Onk; Dr. Nuralim Mallapasi, Sp.B, Sp.BTKV(K); Prof. DR. Dr. A. Asadul Islam, Sp.BS(K), FICS; Dr. Murny Rauf, Sp.B-KBD; Dr. Sulaihi, Sp.B-KBD**, terima kasih telah memberikan dasar – dasar Ilmu Bedah kepada saya. Kepada senior serta staf departemen bedah dan staf administrasi, terima kasih atas dukungannya selama saya menempuh Pendidikan ini.

Terima kasih yang tak terhingga saya haturkan kepada Guru – Guru saya **Alm. Prof. Dr. Djoko Rahardjo, Sp.B, Sp.U(K); Alm. Dr. Iwan Asmara A, Sp.B,Sp.U(K); Dr. Rochani Sumardi, Sp.B, Sp.U(K); Dr. Firdaoessaleh, Sp.B, Sp.U(K); Prof. Dr. Rainy Umbas, Ph.D, Sp.U(K); Prof. Dr.Med. Dr. Akmal Taher, Sp.U(K); Prof. Dr. Chaidir A. Mochtar, Ph.D, Sp.U(K), Dr. Arry Rodjani, Sp.U(K); DR. Dr. Nur Rasyid, Sp.U(K); Alm. Prof. DR. Dr. Suwandi Sugandi, Sp.B, Sp.U(K); DR. Dr. Bambang S. Nugroho, Sp.B, Sp.U(K); DR. Dr. Ferry Safriadi, Sp.U(K); DR. Dr. Tjahjodjati, Sp.B,Sp.U(K), Alm.Prof. DR. Dr. Prawito Singodimedjo, Sp.B, Sp.U(K); Alm. Dr. Sungsang Rochadi, Sp.B, Sp.U; DR. Dr. H.R. Danarto, Sp.B, Sp.U(K); Dr. Trisulo Utomo, Sp.U(K)**, yang telah memberikan dasar – dasar Ilmu Urologi kepada saya dan selalu mendorong saya untuk selalu meningkatkan ilmu.

Kepada staf Divisi Urologi Departemen Bedah Universitas Hasanuddin, **Dr. Khoirul Kholis, Sp.U(K); DR. Dr. Syakri Syahrir, Sp.U(K); DR. Dr. Syarif, Sp.U(K), Dr. Abdul Azis, Sp.U(K), dan A.Besse Uleng, SE**, terima kasih atas dukungan dan doanya. Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan kalian dengan pahala yang berlipat ganda.

Terima kasih yang tak terhingga kepada **Dr. Arham Arsyad, Sp.B-KBD; Dr. Tony Yulianto, Sp.B; Dr. Muhammad Faruk, Sp.B; Dr. Robert Christeven, Sp.B; Dr. Hans Alfons, Dr. Juwita; Dr. Imran Taufik**; serta Residen PPDS Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran UNHAS yang telah membantu dalam pembuatan Disertasi ini.

Rasa haru dan terima kasih yang sangat besar saya haturkan pula untuk kedua orang tua saya **Alm. Prof. Dr. Achmad Makkarasus Palinrungi, Sp.B, Sp.U** dan **A.Achny I.Sulolipu** yang telah membesarkan, mendidik, serta membimbing saya dengan penuh kasih sayang sehingga saya menjadi seperti sekarang ini. Bapak merupakan “*role model*” saya yang semasa hidupnya yang mengajarkan dasar – dasar Ilmu Bedah dan Urologi, dan selalu mendorong saya untuk menempuh pendidikan S3. Tidak ada yang bisa saya berikan sebagai balasan, hanya doa yang tak pernah putus yang dapat saya panjatkan kepada Allah SWT. Terima kasih kepada kedua mertua saya Bapak T. Sutisna dan Ibu E. Sulastri atas doanya.

Kepada saudara dan saudara iparku **Muhammad Kahar Akbar Palinrungi, ST, MM – Risfayanti Muin, S.S; Nugriyanti Radhiah Hayati Palinrungi, SH,M.Kn – DR. Muhammad Ma’ruf Idris, ST, MM; Dr. Ainun Jamila Palinrungi, Sp.OG, M.Kes – Aiptu A. Lolo Farille, SH; dan Dr. Andhini Laila Ramadhani Palinrungi, Sp.B, M.Kes – Dr. A. Makkawaru Chairul**; terima kasih atas doa dan dukungannya.

Ucapan syukur yang tak terhingga telah memiliki Istri tercinta **Tia Chesiana Altirahayu** yang selalu setia mendampingi dalam susah dan senang, serta dengan penuh pengertian dan kesabaran mendukung saya sehingga disertasi ini dapat terselesaikan. Juga untuk anak-anakku, **Muhammad Abdul Majid; Muhammad Ali Asghar Ansharullah; Muhammad Ali Husein Palinrungi; dan Zaynab Putri Asykar Palinrungi.**

Terima kasih buat banyak pihak yang telah membantu saya dalam menyelesaikan Pendidikan Doktor dan penerbitan disertasi ini yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan bapak, ibu, saudara(i) dengan pahala yang berlipat ganda.

Akhir kata, saya berharap semoga disertasi ini dapat memberi manfaat dalam dunia Pendidikan kedokteran dan pelayanan kesehatan demi kemajuan ilmu pengetahuan di masa yang akan datang.

Makassar, Agustus 2023

Muhammad Asykar Ansharullah Palinrungi

ABSTRAK

MUHAMMAD ASYKAR ANSHARULLAH PALINRUNGI. *Perbandingan Efek Agonis Reseptor Adrenergik β 3 dan Antagonis Reseptor Adrenergik α 1 terhadap Derajat Inflamasi Mukosa Kandung Kemih pada Pasien dengan Pemasangan Stent Ureter* (dibimbing oleh Haerani Rasyid, Prihantono, dan Husni Cangara).

Penelitian ini bertujuan menilai perbandingan efek mirabegron, tamsulosin, dan plasebo terhadap derajat inflamasi mukosa kandung kemih, IL-6, kadar IL-10, serta keluhan saluran kemih bagian bawah pada pasien dengan pemasangan stent ureter. Dilakukan penelitian eksperimental prospektif, uji klinis acak, *double blind*, kontrol plasebo pada pasien dengan pemasangan stent ureter di RS Wahidin Sudirohusodo, RSPTN Universitas Hasanuddin, dan RS Akademis Jaury Jusuf Putra Makassar. Sebanyak 50 pasien dibagi menjadi 3 kelompok masing-masing 16 pasien grup plasebo sebagai kontrol, 17 pasien grup tamsulosin 0,4 mg/hari, dan 17 pasien mirabegron 50 mg/hari. Pengambilan sampel darah dan urine untuk IL-6 dan IL-10 yang akan diperiksa dengan cara ELISA dan biopsi mukosa kandung kemih yang diperiksa dengan pewarnaan Hematoksilin Eosin dilakukan sebelum pemasangan dan saat stent ureter akan dilepas. Keluhan saluran kemih bagian bawah dinilai menggunakan USSQ-Urinary Symptom pada pekan I hingga pekan VI setelah pemasangan stent ureter. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 50 subjek penelitian rata-rata umur 41,36 (18-67) tahun dan rata-rata indeks massa tubuh dengan gizi baik (66%). Terdapat hubungan yang signifikan antara derajat inflamasi mukosa kandung kemih dengan keluhan saluran kemih bagian bawah ($p < 0,05$), dan peningkatan IL-6 serum dan urine ($p < 0,05$), tetapi tidak dengan peningkatan IL-10 serum dan urine ($p > 0,05$). Mirabegron dan tamsulosin mempunyai efektifitas yang sama ($p = 0,337$) dan secara signifikan dapat menghambat perubahan derajat inflamasi mukosa kandung kemih lebih baik dibandingkan dengan placebo ($p = 0,001$ dan $p = 0,021$). Mirabegron lebih baik dibandingkan dengan tamsulosin dan placebo ($p = 0,000$) dan tamsulosin lebih baik dibandingkan dengan placebo ($p = 0,05$) dalam mengurangi keluhan saluran kemih bagian bawah. Mirabegron lebih baik dibandingkan dengan tamsulosin dan placebo ($p = 0,036$ dan $p = 0,007$) dalam menurunkan kadar IL-6 serum, tetapi di urine hanya mirabegron yang lebih efektif dibandingkan dengan placebo ($p = 0,007$) dalam menurunkan kadar IL-6. Tidak ada perbedaan signifikan antara placebo, tamsulosin, dan mirabegron dalam meningkatkan kadar IL-10 serum dan urine ($P > 0,05$).

Kata kunci: stent ureter, kandung kemih, Inflamasi mukosa, USSQ interleukin-6, interleukin-10.



ABSTRACT

MUHAMMAD ASYKAR ANSHARULLAH PALINRUNGI. *Comparison of the Effects of β_3 Adrenergic Receptor Agonists and α_1 Adrenergic Receptor Antagonists on the Degree of Bladder Urinary Mucosa Inflammation in Patients with Ureteral Stents Installation.* (supervised by Haerani Rasyid, Prihantono and Husni Cangara)

The research aims at assessing the comparison of the effect of the mirabegron, tamsulosin, and placebo on the degree of the inflammation of the bladder mucosa, IL-6 levels, IL-10 levels and lower urinary tract complaints in the patients with the ureteral stents. The research used the prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled experimental study in patients with the ureteral stents installation in Wahidin Sudirohusodo Hospital, Hasanuddin University Hospital and Jaury Jusuf Putra Academic Hospital, Makassar. A total of 50 patients were divided into 3 groups, 16 patients were in the placebo group as the controls, 17 patients in the tamsulosin 0.4 mg/day group, and 17 patients in the mirabegron 50 mg/day group. The samples of the blood and urine for IL-6 and IL-10 were examined by ELISA and a biopsy of the urinary bladder mucosa was examined by Hematoxyli, eosin staining was carried out before the insertion and when the ureteral stent was removed. The lower urinary tract complaints were assessed using USSQ-Urinary Symptom from week I to week VI after the ureteral stent installation. The research result indicates that 50 study subjects have an average age of 41.36 (18-67) years and an average body mass index with good nutrition (66%). There is the significant relationship between the degree of inflammation of the bladder mucosa and the lower urinary tract complaint ($p < 0.05$), and increased serum and urine IL-6 ($p < 0.05$), but not with increased serum and urine IL-10 ($p > 0.05$). The mirabegron and tamsulosin have the same effectiveness ($p = 0.337$) and significantly inhibited change in the degree of the inflammation of the bladder mucosa better than the placebo ($p = 0.001$ and $p = 0.021$). The mirabegron is better than the tamsulosin and placebo ($p = 0.000$) and the tamsulosin is better than placebo ($p = 0.05$) in reducing the lower urinary tract complaint. The mirabegron is better than the tamsulosin and placebo ($p = 0.036$ and $p = 0.007$) in reducing serum IL-6 level, but the urine only mirabegron is more effective than placebo ($p = 0.007$) in reducing IL-6 levels. There was no significant difference between placebo, tamsulosin, and mirabegron in increasing levels of IL-10 serum and urine ($p > 0.05$).

Keywords: ureteral stent, urinary bladder, mucosal inflammation, USSQ, Interleukin-6, Interleukin-10



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN KEASLIAN	
DISERTASI.....	iError! Bookmark not defined.
KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK	iError! Bookmark not defined.
ABSTRACT	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
I. 1 Latar Belakang	1
I. 2 Rumusan Masalah	4
I. 3 Tujuan Penelitian	4
I. 4 Manfaat Penelitian	6
I.5 Keaslian Penelitian	6
BAB II LANDASAN TEORI	10
II. 1 Stent ureter (<i>Double J-Stent</i>)	10
II. 2 Agonis reseptor adrenergik β_3 (Mirabegron)	12
II. 3 Antagonis reseptor adrenergik α_1 (Tamsulosin)	16
II. 4 Derajat Inflamasi Mukosa Kandung Kemih.....	18
II. 5 <i>Ureteral Stent Symptoms Questionnaire (USSQ)</i>	21
II. 6 Interleukin-6 (IL-6)	24
II. 7 Interleukin 10 (IL-10).....	26

II. 8	Efek mirabegron terhadap derajat inflamasi mukosa kandung kemih dan keluhan saluran kemih bagian bawah (<i>USSQ score – Urinary Symptom</i>).....	32
II. 9	Efek mirabegron terhadap Kadar <i>IL-6</i> dan <i>IL-10</i>	36
II. 10	Efek tamsulosin terhadap derajat inflamasi mukosa kandung kemih dan keluhan saluran kemih bagian bawah (<i>USSQ score – Urinary Symptom</i>)	43
II. 11	Efek tamsulosin terhadap Kadar <i>IL-6</i> & <i>IL-10</i>	45
BAB III KERANGKA TEORI & KONSEP.....		47
III. 1	Kerangka Teori.....	47
III. 2	Kerangka Konsep	50
III. 3	Hipotesis Penelitian.....	51
III. 4	Defisini Operasional dan Kriteria Objektif.....	52
BAB IV METODE PENELITIAN		53
IV. 1	Desain Penelitian.....	53
IV. 2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	53
IV. 3	Populasi Penelitian	53
IV. 4	Sampel dan cara pemilihan sampel	53
IV. 5.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	54
IV. 5.1.	Kriteria Inklusi:	55
IV.5.2.	Kriteria Eksklusi:	55
IV.5.3.	Kriteria <i>drop out</i> :.....	56
IV. 6.	Metode Penelitian.....	56
IV.6.1.	Prosedur Kerja.....	56
IV.6.2.	Pemilihan Alat dan Bahan Perangkat Ureterorenoscopy (URS) ..	58
IV.6.3.	Prosedur ELISA <i>IL-6</i> dan <i>IL-10</i>	60
IV.6.4.	Prosedur biopsi mukosa kandung kemih dan prosedur perwarnaan Hematoxylin –Eosin (HE).....	62
IV. 7.	Alur Penelitian.....	64
IV. 8.	Pelaksanaan Penelitian	65
IV. 9.	Analisis Data	65
IV. 10.	Aspek Etis	65

BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	66
5.1 HASIL PENELITIAN.....	66
5.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian dan Hasil	67
5.1.2. Gambaran Histopatologi Inflamasi Kandung Kemih.....	80
5.2. PEMBAHASAN.....	80
5.2.1. Gambaran perubahan histologi mukosa kandung ..kemih, nilai IL-6, dan IL-10.....	80
5.2.2. Hubungan derajat inflamasi terhadap keluhan saluran kemih bagian bawah (USSQ - <i>urinary symptoms</i>).....	81
5.2.3. Hubungan perubahan derajat inflamasi mukosa kandung kemih dengan kadar IL-6 pada pasien dengan pemasangan stent ureter ..	83
5.2.4. Hubungan perubahan derajat inflamasi mukosa kandung kemih dengan kadar IL-10 pada pasien dengan pemasangan stent ureter	84
5.2.5. Perbandingan efek mirabegron, tamsulosin, dan plasebo terhadap derajat inflamasi mukosa kandung kemih pada pasien dengan pemasangan stent ureter.	86
5.2.6. Perbandingan efek mirabegron, tamsulosin, dan plasebo terhadap keluhan saluran kemih bagian bawah (USSQ - <i>urinary symptom</i>) pada pasien dengan pemasangan stent ureter.....	89
5.2.7. Perbandingan efek mirabegron, tamsulosin, dan plasebo terhadap kadar <i>IL-6</i> sesrum dan urine pada pasien dengan pemasangan stent ureter.	91
5.2.8. Perbandingan efek mirabegron, tamsulosin, dan plasebo terhadap kadar <i>IL-10</i> urine dan serum pada pasien dengan pemasangan stent ureter.....	95
BAB VI RINGKASAN, KESIMPULAN DAN SARAN Error! Bookmark not defined.	
5.1. Ringkasan.....	98
5.2. Kesimpulan	98
5.3. Saran.....	99
DAFTAR PUSTAKA	101

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Stent Ureter	10
Gambar 2.2. Mekanisme kerja adrenoreseptor β_3 (Goulooze dkk., 2015).	14
Gambar 2.3. Ilustrasi mukosa kandung kemih.....	199
Gambar 2.4. Efek keluhan urgensi terhadap keluhan lain OAB	23
Gambar 2.5. Perubahan peran IL-6 dari fase inflamasi akut ke fase kronik.....	26
Gambar 2.6. Ekspresi IL-10 pada sistem imun (Sariva M dkk,2010).....	288
Gambar 2.7. Efek pemberian tamsulosin pada mediator pro inflamasi	46
Gambar 3.1. Kerangka Teori.....	49
Gambar 3.2. Kerangka Konsep	50
Gambar 4.1. Prosedur pengerjaan IL-6 dan IL-10	61
Gambar 4.2. Plate yang telah diberikan reagent pada setiap kolom	62
Gambar 4.3. Alur Penelitian.....	64
Gambar 5.1. Flow Diagram proses randomized clinical trial.....	67
Gambar 5.2. Distribusi perubahan histologi mukosa kandung kemih paska pemasangan stent ureter berdasarkan jenis terapi	73
Gambar 5.3. Grafik perbandingan perubahan keluhan saluran kemih bagian bawah (Skor USSQ – <i>urinary symptom</i>) dari kelompok terapi Mirabegron, Plasebo, dan Tamsulosin dari pekan pertama hingga pekan keenam...	75
Gambar 5.4. Distribusi nilai IL-6 serum post pemasangan stent ureter berdasarkan jenis terapi.....	77

Gambar 5.5. Distribusi Nilai IL-6 Urine post Stent Berdasarkan jenis terapi.....	78
Gambar 5.6. Grading gambaran permukaan mukosa kandung kemih	80
Gambar 5.7. Mekanisme mirabegron dalam menghambat reaksi inflamasi dan mengatasi keluhan saluran kemih bagian bawah.....	97

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Penelitian yang membandingkan mirabegron dan tamsulosine	7
Tabel 2.1. <i>Ureteral Stent Symptoms Questionnaire</i> (USSQ)	21
Tabel 5.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	68
Tabel 5.2. Perubahan histologi mukosa kandung kemih sebelum dan setelah pemasangan stent ureter.....	69
Tabel 5.3. Gambaran nilai IL-6 dan IL-10	70
Tabel 5.4 Hubungan derajat inflamasi mukosa kandung kemih dengan keluhan saluran kemih bagian bawah (USSQ - <i>urinary symptom</i>).....	70
Tabel 5.5 Hubungan antara derajat inflamasi mukosa kandung kemih dengan kadar IL-6 pada serum dan urine pada pasien dengan pemasangan stent ureter	71
Tabel 5.6. Hubungan antara derajat inflamasi mukosa kandung kemih dengan kadar IL-10 pada serum dan urine pada pasien dengan pemasangan stent ureter	72
Tabel 5.7. Hubungan antara jenis terapi terhadap perubahan histologi mukosa kandung kemih	72
Tabel 5.8. Perbandingan jenis terapi terhadap perubahan histologi mukosa kandung kemih	73
Tabel 5.9. Perbandingan keluhan saluran kemih bagian bawah (USSQ - <i>Urinary Symptoms</i>) per pekan pada kelompok Plasebo, Tamsulosin, dan Mirabegron.	74

Tabel 5.10. Perbandingan jenis terapi terhadap Hasil USSQ (<i>Urinary Symptoms</i>) /pekan	75
Tabel 5.11. Perbedaan rerata kadar IL-6 serum berdasarkan jenis terapi	76
Tabel 5.12. Perbandinga jenis terapi terhadap kadar IL-6 serum.....	76
Tabel 5.13. Perbedaan rerata kadar IL-6 urine berdasarkan jenis terapi.....	77
Tabel 5.14. Perbedaan Jenis Terapi terhadap Kadar IL-6 Urine	78
Tabel 5.15. Perbedaan rerata kadar IL-10 serum dan urine berdasarkan jenis terapi.....	78

DAFTAR SINGKATAN

BAFFR	: <i>B-cell activating factor reseptor</i>
CD-40	: <i>Cluster of differentiation-40</i>
CXCL1	: <i>X-C Motif Chemokine Ligand 1</i>
CXC110	: <i>X-C Motif Chemokine Ligand 10</i>
DAMP	: <i>Damage associated molecular patterns</i>
DD	: <i>Death domain</i>
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
ESWL	: <i>Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy</i>
FADD hal 21	: <i>Fas-Associated Via Death Domain</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
GP130	: <i>Glycoprotein 130</i>
H2O2	: <i>Hydrogen peroxide</i>
IKK	: <i>IκB kinase</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IPSS	: <i>International Prostate SymptomsScore</i>
IRAK	: <i>IL-1R activated kinase</i>
I κ B	: <i>Kinase Ikappa B</i>
JNK	: <i>c-Jun N-terminal Kinase</i>
LPS	: <i>Lipopolisakarida</i>
LT β R	: <i>Lymphotoxin-β reseptor</i>

LUTS	: <i>Lower Urinary Tract Symptoms</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MLKL	: <i>Mixed lineage kinase domain-like protein</i>
NA	: <i>Noradrenalin</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NADPHox	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase</i>
NEMO	: <i>NF-κB essential modulator</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear factor-κB</i>
NGF (hal 6)	: <i>Nerve Growth Factor</i>
NIK	: <i>NF-κB-inducing kinase</i>
NLRs	: <i>NOD-like receptors</i>
NOX-2	: <i>NADPH oxidase 2</i>
OAB	: <i>Overactive bladder</i>
PAMP	: <i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PGAM5	: <i>PGAM Family Member 5</i>
PKA	: <i>Protein Kinase</i>
PRR	: <i>Pattern recognition receptors</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
SOD-1	: <i>Superoxidate dismutase 1</i>
STAT3	: <i>Transcription 3</i>
Stent ureter	: <i>Double J stent</i>
TAKI	: <i>transforming growth factor-β-activated kinase 1</i>

TCR	: <i>T-cell receptor</i>
TGF- β	: <i>Transforming growth factor beta</i>
Th	: <i>T helper</i>
TLR-4	: <i>Toll-like receptor-4</i>
<i>TLRs</i>	: <i>toll-like receptors</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i>
<i>TNFR</i>	: <i>Tumor necrosis factor receptor</i>
TRADD	: <i>TNFR-associated death domain protein</i>
TRAF6	: <i>Tumor necrosis factor receptor- associated factor 6</i>
TRAIL	: <i>TNF-related apoptosis inducing ligand</i>
TRIF	: <i>TIR-domain-containing adapter incuding interferon beta</i>
URS	: <i>Ureterosopic lithotripsy</i>
<i>USSQ</i>	: <i>Ureteral Stent Symptoms Questionnaire</i>
β 3-AR	: <i>β3-adrenergic recepto</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I. 1 Latar Belakang

Double J stent (stent ureter) mulai diperkenalkan pada tahun 1978 oleh Finney et.al., dan menjadi suatu prosedur pemasangan yang paling umum dilakukan di bidang urologi untuk tatalaksana batu saluran kemih, mengatasi obstruksi karena tumor jinak maupun ganas, manajemen kebocoran ureter, dan membantu identifikasi ureter saat operasi (Lange dkk., 2015). Stent ureter dapat menimbulkan ketidaknyamanan pada pasien, umumnya akibat iritasi pada mukosa kandung kemih terutama pada daerah trigonum, adanya spasme otot polos, dan refluks urine ke ureter. Keluhan yang sering muncul pada pasien terutama *lower urinary tract symptoms (LUTS)*, nyeri pada pinggang saat berkemih akibat adanya refluks urine, disfungsi seksual, dan hematuria. Keluhan LUTS berupa frekuensi dan urgensi disebabkan oleh stimulus mekanik dari gulungan stent sehingga kandung kemih menjadi overaktif, nokturia muncul karena stimulasi mekanik yang berhubungan dengan aktifitas dan kesadaran stimulus di siang hari. Nyeri berkemih khususnya di akhir akibat iritasi *trigonum* kandung kemih, hematuria muncul akibat pergerakan torso aerobik, disfungsi seksual muncul akibat stent ureter memiliki efek negatif khususnya disfungsi erektil dan ejakulasi akibat rasa sakit terkait stent ureter. (Lee dkk, 2018).

Keluhan yang dialami pasca pemasangan stent ureter dikelompokkan sebagai *stent-related symptoms (sRS)*, dimana sekitar 80% pasien mengalami sejumlah efek samping khususnya keluhan saluran kemih bawah, hematuria, nyeri dan penurunan

kualitas hidup. Pendekatan yang paling efektif dalam tatalaksana efek samping tersebut adalah mencegah kebutuhan akan pemasangan stent ureter walaupun mayoritas pasien yang dilakukan *ureterorenoscopy* dan *litotripsy* batu dilanjutkan dengan pemasangan stent ureter untuk menjaga patensi lumen ureter (Otsuki dkk., 2020). 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). Saat ini untuk menilai keluhan paska pemasangan stent ureter, digunakan instrumen *Ureteral Stent Symptoms Questionnaire (USSQ)* yang terdiri dari 6 topik yaitu: keluhan berkemih, nyeri, kesehatan umum, pekerjaan, masalah seksual, serta hal lainnya (Giannarini dkk., 2011).

Overactive bladder (OAB) ditandai dengan keluhan saluran kemih bawah yaitu frekuensi dan urgensi dengan atau tanpa inkontinensia. Studi terbaru menemukan tanda-tanda inflamasi pada mukosa kandung kemih yang dibiopsi, dan hasil urinalisis dari pasien *OAB* tanpa adanya infeksi saluran kemih. Terdapat peningkatan berbagai biomarker di urine yaitu *NGF*, *IL-6*, *CXCL1* dan *CXCL10* (Furuta dkk., 2018). *Interleukin-6 (IL-6)* adalah sitokin inflamasi yang penting saat terjadi iritasi paska pemasangan stent ureter yang banyak ditemukan di urine dibandingkan serum dalam 24 jam pertama (Roilides dkk., 1999). Mediator anti inflamasi juga memiliki peran dalam menentukan perjalanan proses inflamasi. *Interleukin 10 (IL-10)* adalah sitokin dengan sifat anti-inflamasi kuat yang memainkan peran sentral dalam membatasi respon imun host terhadap patogen, sehingga mencegah kerusakan host dan mempertahankan homeostasis jaringan normal (Iyer SS dkk, 2012). Profil biomarker-biomarker tersebut memiliki potensi dalam menentukan prognosis dan terapi yang tepat (Kuo dkk., 2018).

Respon pertama terhadap cedera akibat stent ureter berupa inflamasi akut yang ditandai dengan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskular, migrasi leukosit, dan aktivasi kaskade biokimia yang melepaskan mediator sehingga menyebabkan gejala iritasi mukosa kandung kemih. Demam ringan dapat terjadi akibat pelepasan sistemik mediator inflamasi. (Grover S dkk., 2011)

Iritasi pada mukosa kandung kemih akan memperlihatkan gambaran *urothelium* yang hilang dan digantikan oleh jaringan granulasi, dan juga ditemukan penipisan dan / atau ulserasi pada tingkat mikroskopis jaringan. (Keay dkk., 2014)

Derajat inflamasi mukosa kandung kemih dinilai menggunakan skala semikuantitatif, yaitu: derajat 0 = tidak ada, derajat 1 = infiltrasi limfositik fokal, derajat 2 = infiltrasi limfositik yang dominan difus, derajat 3 = infiltrasi polimorfonuklear eosinofil yang dominan difus, dan derajat 4 = kombinasi perubahan derajat 3 dengan mikroabses eosinofilik intraepitel (Goble NM dkk., 1989)

Pemasangan stent ureter yang lama dapat menyebabkan perubahan jaringan mukosa transisional kandung kemih *non-maligna* seperti inflamasi (89%), metaplasia squamous, grandularis sistitis, folikularis sistitis, metaplasia interstisial dan displasia (Delnay dkk., 1999).

Mirabegron adalah agonis reseptor adrenergik β_3 memiliki efek antioksidan ganda yang memainkan peran kunci dalam langkah pertama respon antimikroba, dan penyelesaian awal peradangan (Micheal dkk., 2008) sehingga keluhan paska pemasangan stent yang serupa dengan keluhan *OAB* dapat teratasi. Keluhan lain berupa iritasi kandung kemih, nyeri paska pemasangan stent ureter (Tae dkk., 2018) nocturia, disuria dan gangguan berkemih dapat berkurang secara signifikan (Otsuki dkk., 2020).

Selain Mirabegron, obat yang telah digunakan untuk mengatasi *sRS* adalah tamsulosin (selektif α_{1A} - dan α_{1D} -adrenoseptor antagonis) yang memberikan efek relaksasi otot polos di prostat, leher kandung kemih, dan ureter distal sehingga menurunkan reaksi inflamasi dan memperbaiki stress oksidatif dengan mengurangi pembentukan ROS dan mencegah aktivasi p83, ekspresi *IL-6*, *TNF- α* , dan *IL-8* di tingkat protein (Liu Sun dkk., 2021).

Tamsulosin umumnya digunakan untuk pengobatan pembesaran prostat jinak, tetapi ada beberapa laporan tentang penggunaannya dalam pengobatan batu ureter distal. Penelitian oleh navanimitkul dkk menunjukkan tamsulosin 0,4 mg dapat memperbaiki gejala obstruktif dan iritatif paska pemasangan stent ureter, serta meningkatkan *quality of life* (navanimitkul dkk,2010).

Hingga saat ini, belum ada penelitian yang menggunakan mediator inflamasi *IL-6* dan mediator anti inflamasi *IL-10* secara langsung untuk menilai kejadian inflamasi pada terapi mirabegron dan tamsulosin pada pasien dengan stent ureter.

I. 2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

Bagaimana perbandingan efek mirabegron, tamsulosin, dan plasebo terhadap derajat inflamasi mukosa kandung kemih, keluhan saluran kemih bagian bawah, kadar *IL-6*, dan *IL-10* pada pasien dengan pemasangan stent ureter?

I. 3 Tujuan Penelitian

- a. Tujuan umum

Mengetahui perbandingan efek mirabegron, tamsulosin, dan plasebo terhadap derajat inflamasi mukosa kandung kemih, keluhan saluran kemih bagian bawah, kadar *IL-6*, dan *IL-10* pada pasien dengan pemasangan stent ureter.

b. Tujuan khusus

1. Menganalisis hubungan antara derajat inflamasi mukosa kandung kemih dengan keluhan saluran kemih bagian bawah pada pasien dengan pemasangan stent ureter.
2. Menganalisis hubungan antara derajat inflamasi mukosa kandung kemih dengan kadar *IL-6* serum dan urine pada pasien dengan pemasangan stent ureter.
3. Menganalisis hubungan antara derajat inflamasi mukosa kandung kemih dengan kadar *IL-10* serum dan urine pada pasien dengan pemasangan stent ureter.
4. Membandingkan efek mirabegron, tamsulosin, dan plasebo terhadap derajat inflamasi mukosa kandung kemih pada pasien dengan pemasangan stent ureter.
5. Membandingkan efek mirabegron, tamsulosin, dan plasebo terhadap keluhan saluran kemih bagian bawah pada pasien dengan pemasangan stent ureter.
6. Membandingkan efek mirabegron, tamsulosin, dan plasebo terhadap kadar *IL-6* urine dan serum pada pasien dengan pemasangan stent ureter.
7. Membandingkan efek mirabegron, tamsulosin, dan plasebo terhadap kadar *IL-10* urine dan serum pada pasien dengan pemasangan stent ureter.

I. 4 Manfaat Penelitian

a. Bagi dunia Pendidikan

Memberikan pengetahuan tentang peran mirabegron dan tamsulosin terhadap kadar *IL-6* dan *IL-10* serta hubungannya pada pasien dengan pemasangan stent ureter sehingga dapat menambah kepustakaan tentang hal tersebut

b. Bagi penelitian

Menjadi data dasar bagi penelitian lebih lanjut untuk pengembangan dunia kedokteran tentang peran mirabegron dan tamsulosin terhadap kadar *IL-6* dan *IL-10* pada pasien dengan pemasangan stent ureter.

c. Bagi Masyarakat

- Mengetahui manfaat mirabegron dan tamsulosin terhadap perbaikan keluhan paska pemasangan stent ureter, sehingga dapat diterapkan secara klinis untuk tatalaksana medikamentosa.
- Membantu klinisi memilih obat atau metode pengobatan yang telah teruji klinis untuk tatalaksana keluhan paska pemasangan stent ureter.

I.5 Keaslian Penelitian

- Peneliti belum pernah menemukan penulisan karya ilmiah atau penelitian yang sejenis tentang perbandingan efek agonis reseptor adrenergic beta β_3 dan antagonis reseptor adrenergic α_1 terhadap derajat inflamasi mukosa kandung kemih pada pasien dengan pemasangan stent ureter, khususnya dengan kajian histopatologi dan interleukin.
- Peneliti melakukan penelusuran melalui berbagai *search engine* seperti, google, google scholar, PubMed, dan perpustakaan Fakultas Kedokteran

Unhas dengan kata kunci “**The comparison of β 3 adrenergic receptor agonists (mirabegron) and α 1 adrenergic receptor antagonists (tamsulosin) on the bladder mucosal inflammation severity in patients with ureteral stent placement: histopathological studies and interleukin**” yang menghasilkan beberapa penelitian sebagai berikut:

Tabel 1.1 Penelitian yang membandingkan mirabegron dan tamsulosine

No	Referensi penelitian	Intisari
1	Alexander K, Palinrungi A, Palinrungi MA, Kholis K, Syahrir S, Syarif S, (2020). <i>Effectiveness of Tamsulosin Compared with Mirabegron in Treatment of Double-J Stent-Related Lower Urinary Tract Symptoms</i> . Int J Med Rev Case Reports. 2020;4(0):1.	Penelitian ini membandingkan efek pemberian Tamsulosin dan Mirabegron dalam mengurangi gejala <i>stent-related symptoms (SRS)</i> yang diukur dengan USSQ. Hasil: Terapi Tamsulosin 5 mg/hari dibandingkan dengan Mirabegron 50 mg/hari dapat efektif menyembuhkan keluhan LUTS pasca pemasangan DJ Stent
2	Bhattar R, Tomar V, Yadav SS, Dhakad DS (2018). <i>Comparison of safety and efficacy of silodosin, solifenacin, tadalafil and their combinations in the treatment of double-J stent-related lower urinary system symptoms: A prospective randomized trial</i> . Türk Üroloji Dergisi/Turkish J Urol [Internet]. [Updated 2018 Jun 1;228–38; cited 2021 Feb 10]. Available from: https://www.turkishjournalofurology.com/en/comparison-of-safety-and-efficacy-of-silodosin-solifenacin-tadalafil-and-their-combinations-in-the-treatment-of-double-j-stent-related-lower-urinary-system-symptoms-a-prospective-randomized-trial-133253	Penelitian ini membandingkan efek pemberiansilodosin, solifenacin,tadalafil, dan kombinasinya dalam mengurangi gejala <i>stent-related symptoms</i> yang diukur dengan USSQ dan QOL score. Hasil: Terapi kombinasi dengan silodosin dan solifenacin terbukti efektif untuk menghilangkan <i>SRS</i> dengan peningkatan <i>general health</i> dan kebutuhan analgesik yang lebih sedikit
3	Damiano R, Autorino R, De Sio M, Giacobbe A, Palumbo IM, D'Armiento M. Effect of tamsulosin in preventing ureteral stent-related morbidity: a prospective study. J Endourol. 2008 Apr;22(4):651-6. doi 10.1089/end.2007.0257. PMID: 18338955.	Penelitian ini melihat efek pemberian tamsulosin dalam mencegah gejala <i>stent-related symptoms(SRS)</i> . Hasil: Pemberian tamsulosin memiliki mengurangi keluhan <i>SRS</i> dan meningkatkan kualitas hidup.

<p>4 Dellis AE, Papatsoris AG, Keeley FX, Bamias A, Deliveliotis C, Skolarikos AA(2017). <i>Tamsulosin, Solifenacin, and Their Combination for the Treatment of Stent-Related Symptoms: A Randomized Controlled Study</i>. J Endourol [Internet]. [Updated 2017 Jan;31(1):100–9; cited 2021 Feb 10]. Available from: http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/end.2016.0663</p>	<p>Penelitian ini melihat efek pemberian tamsulosin, solifenacin, dan kombinasinya dalam mengurangi gejala <i>stent-related symptoms</i> yang diukur dengan USSQ. Hasil: Tamsulosin dan solifenacin sendiri atau dalam kombinasi, memperbaiki keluhan SRS dan memiliki dampak positif pada kualitas hidup.</p>
<p>5 Lim KT, Kim YT, Lee TY, Park SY (2011). <i>Effects of Tamsulosin, Solifenacin, and Combination Therapy for the Treatment of Stent ureter Related Discomforts</i>. Korean J Urol [Internet]. [Updated 2011;52(7):485; cited 2021 Feb 10]. Available from: https://icurology.org/DOIx.php?id=10.4111/kju.2011.52.7.485</p>	<p>Penelitian ini melihat efek pemberian tamsulosin, solifenacin, dan kombinasinya dalam mengurangi gejala <i>stent-related symptoms</i> yang diukur dengan <i>International Prostate SymptomsScore/quality of life</i> (IPSS/QoL) dan <i>visual analogue pain scale</i> (VAPS) Hasil: Terapi kombinasi tamsulosin dan solifenacin memperbaiki gejala iritatif dan obstruktif lebih baik daripada kelompok lain.</p>
<p>6 Moradi M, Abdi H, Ebrahimi S, Rezaee H, Kaseb K (2017). <i>Effects of Tamsulosin and Tolterodine on double J stent–related symptoms: A double-blind, randomized, plasebo-controlled trial</i>. SAGE Open Med [Internet]. [Updated 2017 Dec 28;5:205031211769643; cited 2021 Feb 10]. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2050312117696436</p>	<p>Penelitian ini melihat efek pemberian tamsulosin dan tolterodine dalam mengurangi gejala <i>stent-related symptoms</i> yang diukur dengan USSQ. Hasil: Tolterodine dapat meminimalkan keluhan SRS dan meningkatkan kualitas hidup pasien dengan double J stent.</p>
<p>7 Navanimitkul N, Lojanapiwat B. Efficacy of tamsulosin 0.4 mg/day in relieving double-J stent-related symptoms: a randomized controlled study. J Int Med Res. 2010 Jul-Aug;38(4):1436-41. doi 10.1177/147323001003800425. PMID: 20926016.</p>	<p>Penelitian ini melihat efek pemberian tamsulosin dalam mengurangi gejala <i>stent-related symptom</i>. Hasil : Tamsulosin dapat memperbaiki SRS dan kualitas hidup tanpa menyebabkan efek samping yang serius.</p>
<p>8 Otsuki H, Yamasaki T, Hori S, Aoki H, Kosaka T, Uehara S, (2020). <i>The Efficacy of Mirabegron for the Relief of Stent ureter-Related Symptoms</i>. Acta Med Okayama [Internet]. [Updated 2020 Apr;74(2):145–50; cited 2021 Jan 27]. Available from:</p>	<p>Penelitian ini melihat efek pemberian mirabegron dalam memperbaiki gejala SRS yang diukur dengan <i>International Prostate SymptomsScore</i> (IPSS), <i>Overactive Bladder SymptomsScore</i> (OABSS), dan <i>Visual Analogue Scale</i> (VAS) Hasil: Mirabegron secara signifikan mengurangi keluhan SRS dan jumlah episode nokturia yang disebabkan oleh stent ureter.</p>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32341589>

9 Palinggi E, Palinrungi MA, Palinrungi A, Seweng A, Kholis K, Syahrir S, (2020). *Effectiveness of using Solifenacin compared to Mirabegron after double-J stent installation for treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS)*. J Med Allied Sci. 2020;10(2):115.

Penelitian ini membandingkan efek pemberian solifenacin dan mirabegron dalam mengatasi keluhan SRS yang diukur dengan USSQ.

Hasil: Tidak ada perbedaan efek penurunan gejala yang signifikan antara solifenacin dan mirabegron, kecuali pada variabel aktivitas kerja dan keluhan lainnya.

10 Tae BS, Cho S, Jeon BJ, Choi H, Park JY, Cho SY, (2018). *Does mirabegron relieve ureteric stent-related discomfort? A prospective, randomized, multicentre study*. BJU Int [Internet]. [Updated 2018 Nov;122(5):866–72, cited 2021 Jan 27]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bju.14416>

Penelitian ini melihat efek pemberian mirabegron dalam mengurangi keluhan SRS yang diukur dengan IPSS dan USSQ.

Hasil: Pemberian mirabegron 50 mg sekali sehari berpotensi mengurangi sensasi tidak nyaman yang berhubungan dengan pemasangan stent ureter.

11 Yavuz A, Kilinc MF, Aydin M, Ofluoglu Y, Bayar G (2020). *Does tamsulosin or mirabegron improve stent ureter-related symptoms? A prospective plasebo-controlled study*. LUTS Low Urine Tract Symptoms [Internet]. [Updated 2020 May 14;luts.12320; cited 2021 Feb 10]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/luts.12320>

Penelitian ini membandingkan efek pemberian tamsulosin dan mirabegron dalam memperbaiki SRS yang diukur dengan menggunakan USSQ.

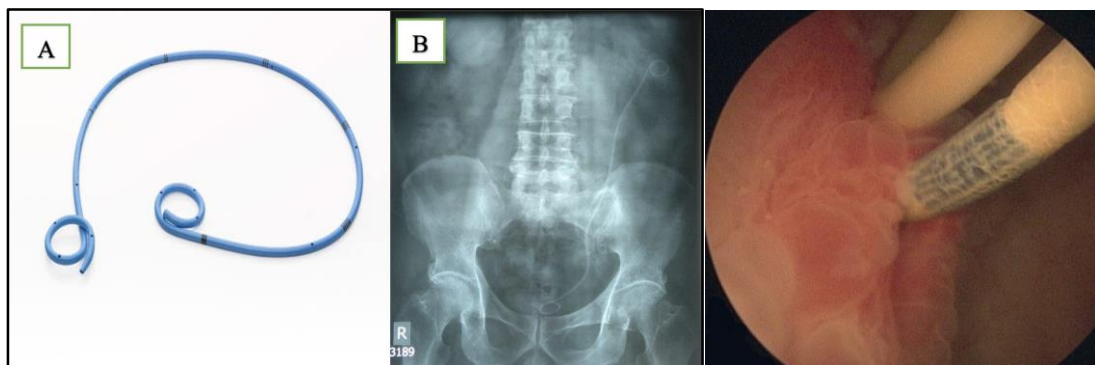
Hasil : Tamsulosin hanya memperbaiki keluhan *urinary symptoms* dan mengurangi kebutuhan akan analgesik. Mirabegron tidak berpengaruh pada SRS, tetapi mengurangi kebutuhan analgesik.

BAB II

LANDASAN TEORI

II. 1 Stent ureter (*Double J-Stent*)

Pemasangan stent ureter (gambar 1a dan 1b) merupakan salah satu tindakan yang sering dilakukan di bidang urologi setelah tindakan ureterorenoskopi tanpa dan dengan litotripsi batu. Indikasi rutin pemasangan stent ureter adalah untuk terapi obstruksi karena batu ginjal dan atau batu ureter, mengatasi obstruksi ureter akibat tumor baik jinak maupun ganas, instrumentasi ureter, visualisasi batu, pengaman untuk *extracorporeal shock wave lithotripsy* (ESWL), serta pencegahan komplikasi operasi terbuka maupun endoskopi, sehingga memungkinkan drainase dari ginjal ke kandung kemih tanpa *diversi* eksternal. Efek samping yang dapat ditimbulkan paska pemasangan stent ureter yaitu nyeri perut bagian bawah, urgensi, frekuensi, disuria, demam, hematuria, dan dalam waktu yang lama dapat terjadi enkrustasi pada stent sehingga akhirnya menyebabkan infeksi. Kondisi terparah yang dapat ditimbulkan adalah retensi urine, kerusakan ureter, infeksi yang rekuren, pielonefritis, dan sepsis (Pansota dkk., 2013, Yang dkk., 2015 dan Dyer dkk., 2002).



Gambar 2.1 a) Stent ureter.

b) Stent ureter terpasang di saluran kemih (Foto polos abdomen dan sistoskopi)

Morbiditas akibat pemasangan stent ureter pada umumnya masih minimal bila durasi pemasangan stent kurang dari 6 pekan (Dyer dkk., 2002). Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kondisi pasien dengan pemasangan stent ureter yaitu panjang stent, diameter stent, material stent, kelenturan, posisi dan lengkungan, terutama bila posisi stent ureter melewati garis tengah (Taguchi dkk., 2017). Kerusakan epitel pasca pemasangan stent menyebabkan respon inflamasi lokal yang meningkatkan level *IL-6*, *IL-8*, faktor pertumbuhan dan sel *A498*, serta *TNF- α* (Elwood dkk., 2010). Selain itu panjang stent serta posisi yang sesuai dapat mengurangi rasa tidak nyaman pada pasien (Lee dan Kim, 2015, Jo JK dkk., 2018), karena posisi stent yang melewati garis tengah dalam kandung kemih dapat memicu keluhan iritatif dan nyeri pada pasien (Inn dkk., 2019). Pasien yang menggunakan stent hidrofilik yang lembut memiliki insidens keluhan yang lebih kecil bila dibandingkan yang menggunakan stent poliuretan. Saat ini beberapa terapi medikamentosa diberikan untuk mengurangi keluhan akibat pemasangan stent ureter, antara lain: anti-inflamasi, antikolinergik, alfa bloker, analgetik, bahkan anestesi.

Komplikasi lain yang dapat terjadi setelah pemasangan stent ureter adalah infeksi akibat terjadi interaksi antara stent, patogen dan *host*. Kolonisasi bakteri pada stent memiliki peran yang penting dalam patogenesis inisiasi dari infeksi stent. Kejadian kolonisasi patogen karena stent sekitar 69% dan bakteriuria sekitar 45% (Scotland dkk., 2019), dimana pasien akan mengeluhkan disuria, nyeri pada pinggang dan nyeri suprapubik. Infeksi ini dapat sembuh dengan sendirinya, atau bisa sebaliknya terjadi kondisi yang lebih parah yaitu sepsis (Kehinde, 2002).

Pemasangan stent ureter yang lama akan menyebabkan trauma urothelial dan merusak lapisan *glycosaminoglycan (GAG)* yang dapat memicu terjadi invasi bakteri. Hal ini kemudian mengaktifkan sistem imun innate yang ditandai dengan aktivasi neutrophil, yang memicu terjadinya inflamasi dan nyeri. (Puyo dkk., 2018). *Lipopolisakarida (LPS)* yang dilepaskan dari bakteri dapat berikatan dan mengaktifasi *Toll-Like Receptor 4 (TLR4)*, serta mengaktifasi respon primer differensiasi *myeloid 88 (MyD88)*. Jalur pensinyalan melalui *TLR4/MyD88* akan memulai aktivasi *Nuclear factor - κ B (NF- κ B)* dan ekspresi selanjutnya dari gen pro-inflamasi yang memicu respons inflamasi host terhadap infeksi (Kang Y dkk, 2018)

Sistitis interstisial kemudian berkembang menjadi suatu nyeri melalui sensasi *visceral* dimana nyeri tersebut dimediasi oleh mediator inflamasi seperti neutrophil yang berimplikasi pada sensitasi perifer nosiseptor radang pada kandung kemih. Sitokin pro inflamasi juga menyebabkan sensitasi serabut-C dan memfasilitasi input A- beta ke medulla spinalis (Gonzalez dkk., 2014). Kebanyakan jalur imunitas innate yang menuju infeksi mengalami inflamasi steril meskipun melalui jalur sinyal yang berbeda.(Shen dkk., 2013).

II. 2 Agonis reseptor adrenergik β 3 (Mirabegron)

Dalam regulasi miksi, kandung kemih manusia mengekspresikan berbagai reseptor simpatis dan parasimpatis. Aktivasi sistem parasimpatis akan mengakibatkan kontraksi kandung kemih. Reseptor sistem saraf parasimpatis yang secara positif mempengaruhi kontraksi kandung kemih dan proses miksi termasuk sub tipe reseptor M2 dan M3 (Abrams dkk, 2006). Reseptor ini meningkatkan kalsium intraseluler dan

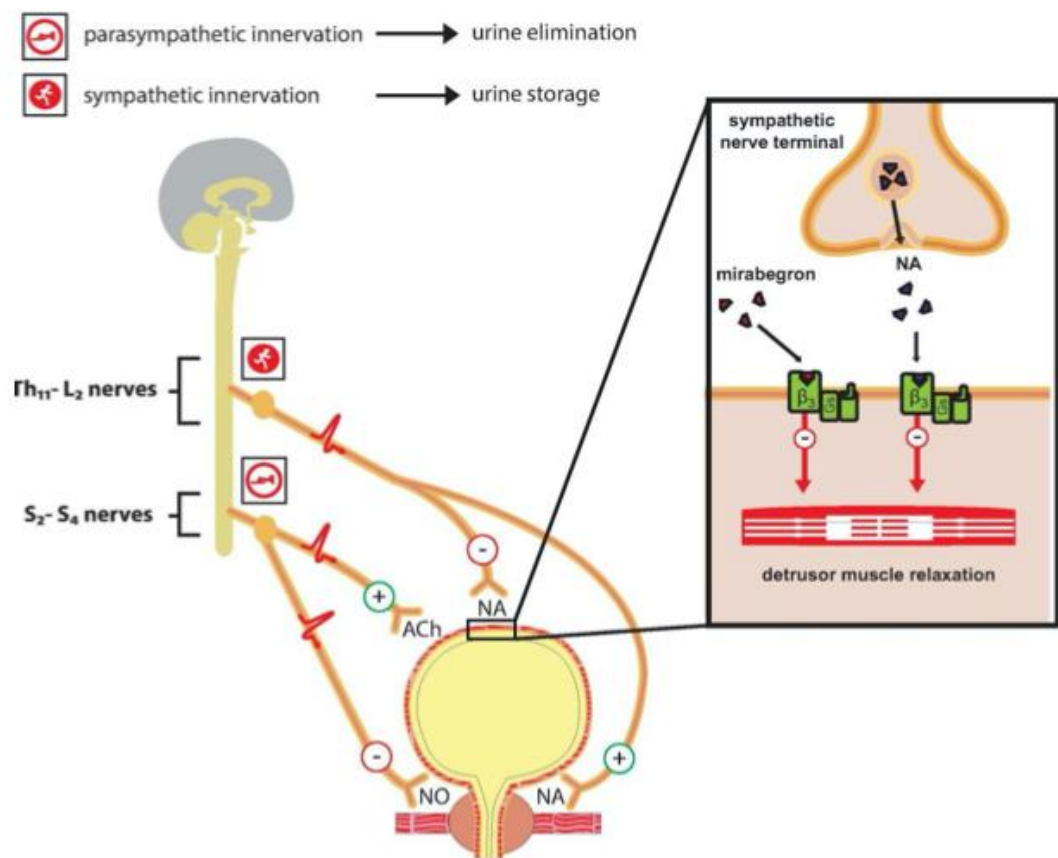
menurunkan siklik-adenosin yang akan meningkatkan kontraksi otot. Proses miksi secara negatif sebagian besar dipengaruhi oleh reseptor adrenergik beta-3 simpatis (Andersson dkk, 2017).

Penelitian oleh Igawa et al menunjukkan bahwa relaksasi otot detrusor terutama distimulasi oleh reseptor adrenergik β_3 pada detrusor manusia, dibandingkan reseptor adrenergik β_1 atau reseptor adrenergik β_2 . Hal ini diperkuat oleh temuan yang menunjukkan bahwa baik dobutamin (agonis reseptor adrenergik β_1) maupun procaterol (agonis reseptor adrenergik β_2) tidak menghasilkan relaksasi yang signifikan pada detrusor manusia. Di sisi lain, agonis selektif reseptor adrenergik β_3 , *BLR37.344*, *CL316.243*, dan *CGP12.177A*, semuanya menghasilkan relaksasi yang bergantung pada konsentrasi. Pada penelitian in vivo, aktivasi reseptor adrenergik β_3 menurunkan tonus otot polos kandung kemih melalui peningkatan dalam aktivitas adenilat siklase selama fase pengisian. (Igawa dkk., 2010).

Relaksasi detrusor terutama dimediasi oleh jalur *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP). Hal ini terlihat dalam jaringan kandung kemih tikus yang relaksasi akibat peningkatan konsentrasi cAMP siklik dalam jaringan. Kondisi ini dapat terjadi pada jaringan kandung kemih manusia (Sharaf A dkk,2017). Selain melalui jalur cAMP, mirabegron diketahui dapat menyebabkan relaksasi otot detrusor melalui jalur fosforilasi *myosin light chain kinase* (MLCK) sehingga mengurangi interaksi myosin dan aktin yang diperantarai kalmodulin kalsium (Maki dkk,2019)

Mekanisme keseimbangan simpatis dan parasimpatis (gambar 2). Ujung saraf simpatis melepaskan noradrenalin (NA) yang mengaktifkan adreno reseptor β_3 . Sehingga otot detrusor pada dinding kandung kemih menjadi relaksasi dan kapasitas

penyimpanan urine akan bertambah. Mirabegron adalah agonis reseptor adrenergik β_3 yang bekerja merelaksasikan otot detrusor yang memungkinkan kandung kemih mampu menyimpan urine lebih banyak (Goulooze dkk., 2015). Studi pada hewan telah memperlihatkan agonis reseptor beta-3 menyebabkan relaksasi otot detrusor yang bergantung pada dosis (dimediasi melalui regulasi atas siklik-adenosin) selama fase penyimpanan urine (Sacco dkk., 2012).



Gambar 2.2. Mekanisme kerja adreno reseptor β_3 (Goulooze dkk., 2015).

Mirabegron adalah agonis β_3 -adreno reseptor yang poten dan selektif dengan waktu paruh 50 jam dan efektivitas maksimal pada 4-12 pekan (Warren K. dkk., 2016), secara cepat diserap setelah pemberian oral dan bersirkulasi dalam plasma sebagai bentuk yang

tidak berubah, konjugat asam glukuronat dan metabolit lainnya. Sekitar 55% disekresikan dalam urine terutama dalam bentuk yang tidak berubah dan 34% ditemukan pada tinja dalam bentuk yang hampir seluruhnya tidak berubah. Mirabegron diekskresikan melalui berbagai mekanisme di ginjal dan kemungkinan ekskresi bilier. Studi terbaru menunjukkan mirabegron dimetabolisme setidaknya 10 metabolik oleh beberapa enzim. Oleh karena itu, obat lain yang memiliki potensi menghambat atau menginduksi enzim atau transporter tertentu diharapkan memiliki kecenderungan yang rendah untuk mempengaruhi farmakokinetik mirabegron (Takusagawa dkk., 2012).

Mirabegron merupakan obat golongan agonis reseptor adrenergik β_3 atau kelas simpatomimetik yang pertama dan satu-satunya yang tersedia dan diterima dalam pengobatan keluhan LUTS terutama pada kondisi *OAB* (Dawood dkk, 2020, Yavuz dkk., 2020). Keluhan berkemih *OAB* urgensi biasanya disertai dengan frekuensi, nokturia, dengan atau tanpa inkontinensia urine tipe urge dan terbukti membaik dengan pemberian mirabegron (Goulooze dkk., 2015, Willis dkk., 2016). Mirabegron telah disetujui oleh *Food and Drug Administration (FDA)* Amerika Serikat pada Juni 2012 untuk pengobatan pasien dengan *OAB*. Dosis mirabegron tersedia dalam sediaan tablet 25 mg atau 50 mg diberikan secara oral. Dosis 25 mg direkomendasikan sebagai dosis awal dan untuk pasien dengan gangguan jantung, gangguan ginjal berat, gangguan hati sedang, atau bila mirabegron dikombinasi dengan antimuskarinik lain. Sedangkan dosis 50 mg direkomendasikan bagi pasien tanpa keluhan di atas, baik dengan atau tanpa makanan pada saat dikonsumsi. (Sacco dkk., 2012).

Selain monoterapi, terapi kombinasi mirabegron 25 mg dan anti-muskarinik dosis rendah solifenacin 5 mg, juga memiliki perbaikan urgensi dan inkontinensia tipe urge

yang signifikan bila dibandingkan dengan monoterapi. Tiga uji coba terkontrol ganda dan acak (*Symphony*, *Beside*, dan *Synergy*) telah menunjukkan keamanan dan kemanjuran terapi kombinasi. Baru-baru ini, FDA telah menyetujui terapi kombinasi untuk pasien dengan gejala urgensi. Lama pengobatan hingga terdapat perbaikan diperkirakan sekitar 4 hingga 8 pekan. Obat ini dilaporkan memiliki toleransi dan kepatuhan yang lebih baik oleh pasien dibandingkan dengan obat jenis antimuskarinik (Dawood dkk., 2020).

Pasien yang sedang dalam terapi mirabegron, sangat penting untuk dipantau tekanan darah karena sering memiliki efek samping hipertensi, selain nasofaringitis, dan infeksi saluran kemih (Wolff dkk., 2014)). Kontraindikasi pemberian mirabegron yaitu hipertensi yang tidak terkontrol dan pada kehamilan (Crococ dkk., 2017). Sehingga optimalisasi tekanan darah harus menjadi pertimbangan sebelum memulai terapi mirabegron (Dawood dkk., 2020).

II. 3 Antagonis reseptor adrenergik α 1 (Tamsulosin)

Antagonis reseptor adrenergik adalah obat yang digunakan dalam pengelolaan dan pengobatan hipertensi esensial, pembesaran prostat jinak, dan pheochromocytoma. Antagonis reseptor adrenergik menghasilkan efek farmakologis melalui perubahan sistem saraf simpatik. Terdapat dua jenis reseptor α -adrenergik: α 1 dan α 2. Reseptor adrenergik α 1 sebagian besar terletak di otot polos pembuluh darah (di kulit, spingter sistem gastrointestinal, ginjal, dan otak) yang menyebabkan vasokonstriksi bila diaktifkan oleh katekolamin seperti *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 (Nachawati D, dkk., 2021).

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 (Nachawati D, dkk., 2021).

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 urine mengalir lebih bebas melalui uretra.

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 (navanimitkul dkk, 2010) dengan waktu paruh 9-13 jam dan efektivitas maksimal pada 4-6 pekan terapi (Pramana IBP, dkk.,2020). Peningkatan tonus otot polos di leher 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 prostatika, dan leher kandung kemih. Tamsulosin akan menghambat adreseptor ini dan menyebabkan otot polos di leher kandung kemih dan prostat menjadi rileks, meningkatkan laju aliran urine dan mengurangi gejala pembesaran prostat jinak (Robinson and Cardozo, 2009).

Pemberian oral tamsulosin HCL 0,4 mg dalam kondisi puasa akan diserap lengkap (90%). 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 600 ng/ ml) (Robinson and Cardozo, 2009).

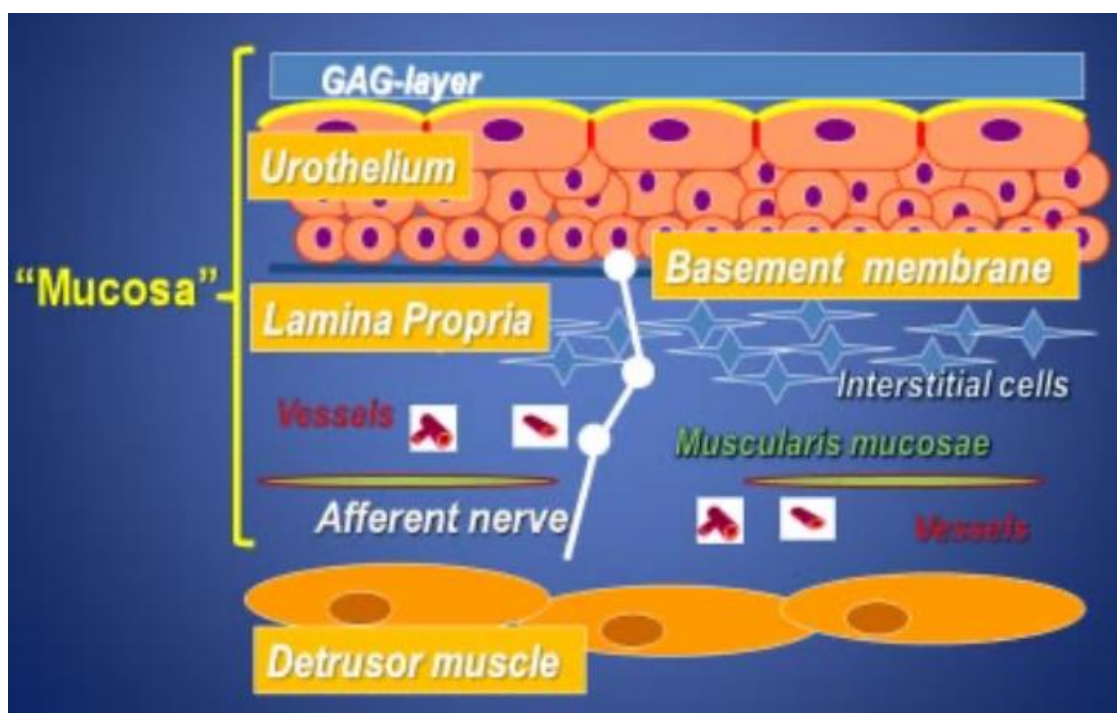
Tamsulosin HCL dimetabolisme secara ekstensif oleh sitokrom enzim P450 dalam hati dan kurang dari 10% dari dosis yang diekskresikan dalam urine tidak berubah. Namun profil farmakokinetik metabolit pada manusia belum ditetapkan. Selain itu, enzim sitokrom P450 yang terutama mengkatalisasi metabolisme fase I dari tamsulosin HCL belum diidentifikasi secara meyakinkan. Metabolit tamsulosin HCL terkonjugasi menjadi glukoronida atau sulfat sebelum ekskresi lewat ginjal (Robinson and Cardozo, 2009).

Meta-analisis studi dari empat *Randomize control trial (RCT)* dengan total 341 pasien menilai efektivitas α -blocker menggunakan *USSQ* secara signifikan mengurangi gejala dan rasa sakit pada saat buang air kecil serta meningkatkan kesehatan secara umum (Robinson and Cardozo, 2009). Hasil serupa juga ditemukan oleh Damiano R dkk yang menemukan perbaikan gejala *sRS*, peningkatan *quality of life (Qol)*, dan penurunan *visual analog score (VAS)* secara signifikan pada pasien dengan pemasangan stent ureter yang mendapat terapi tamsulosin. (Damiano R dkk, 2008)

II. 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).



Gambar 2 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 histologi mukosa kandung kemih 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 – 6 pekan, dan 6 – 12 pekan. Ditemukan reaksi inflamasi eosinofilik 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 *DJ* stent 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 reaksi inflamasi limfositik dan eosinofilik akut, edema, fibrosis, dan dilatasi kapiler.

II. 5 Ureteral Stent Symptoms Questionnaire (USSQ)

Kuesioner ini digunakan untuk mengevaluasi keluhan dan perubahan kualitas hidup pasien dengan pemasangan stent ureter akibat stimulus mekanik dari stent yang menyebabkan iritasi lokal pada kandung kemih dan mukosa ureter, serta spasme otot polos dan refluks vesiko-ureter yang bertekanan tinggi (Inn dkk., 2019).

Tabel 2.1. Ureteral Stent Symptoms Questionnaire (USSQ) (Lee dkk., 2018).

<i>Sections</i>	<i>Item</i>
<i>Urinary symptoms</i>	- <i>Weakstream</i>
	- <i>Intermittent</i>
	- <i>Incomplete empty</i>
	- <i>Straining to start</i>
	- <i>Frequency of spasm</i>

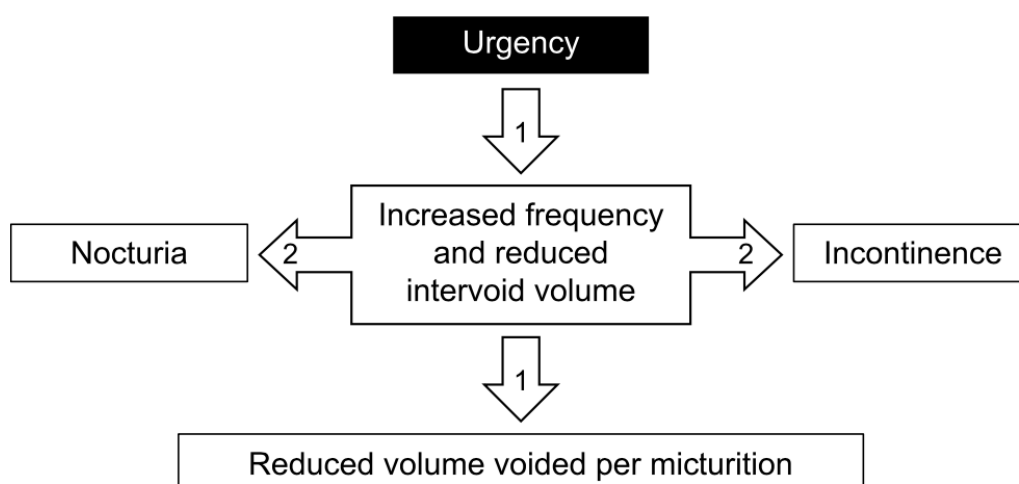
	<ul style="list-style-type: none"> - Urgency - Nocturia - Disuria - Hematuria - Urge incontinence - impact quality of life
<i>Pain</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Loin/flank region - Hypochondrium/lumbar region (anterior side of the kidney) - Groin - Bladder region - External genitalia - Affected by physical activities - Pain voiding - Pain in kidney area at voiding
<i>General Health</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Physical symptoms - Vitality (feeling tired) - Psychosocial impact (feeling calm and peaceful) - Dependence (need extra help) - Social life enjoyment - Physical activities
<i>Work performance</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Failure - Miss work - Reduced work hours - Not concentrate - Not work at times - Functional limitation - Quality of the work
<i>Sexual matters</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Pain during sex - Overall satisfaction - Complete sexual dysfunction
<i>Additional problems</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Question to assess patient views on a balance between the need for and side effects of stents - Sleep disturbances - Painkillers

Over active bladder merupakan salah satu keluhan saluran kemih bawah yang dinilai pada *USSQ*. Keluhan ini ditandai dengan urgensi, frekuensi (berkemih 8 kali atau lebih dalam 24 jam), nokturia, dengan atau tanpa disertai inkontinensia urine pada 45-50% kasus *OAB*. Insiden dan prevalensi *OAB* meningkat dari tahun ke tahun, diperkirakan pada tahun 2030 ada sekitar 20% penduduk Amerika Serikat yang berusia di atas 65 tahun, akan didapatkan 20 juta kasus (Liu dkk., 2017, Basu, 2020).

Etiologi dan patogenesis dari *OAB* belum diketahui secara pasti, tetapi ada dua teori yang diduga berperan yaitu neurogenik dan miogenik. Penelitian menunjukkan

adanya abnormalitas saraf aferen pada kandung kemih, kontraksi otot polos dan peningkatan transmisi impuls otot yang merangsang kontraksi otot polos detrusor sehingga *OAB* terjadi (Wang dkk., 2019).

Urgensi merupakan keluhan yang paling banyak ditemukan pada *OAB* dan bertanggung jawab dalam peningkatan frekuensi berkemih sehingga menurunkan volume kandung kemih yang berkontribusi terhadap memendeknya interval antara 2 waktu berkemih (gambar 4). Selain urgensi yang menyebabkan inkontinensia, pengeluaran urine diatur oleh beberapa faktor seperti kekuatan spinkter uretra, mobilitas individu, akses ke toilet dan faktor lingkungan lainnya. Penurunan interval antar 2 waktu berkemih yang disebabkan oleh urgensi dapat pula menyebabkan munculnya keluhan nokturia, yang ditemukan pada 33% pasien dengan *OAB*. Adanya lingkaran antara urgensi, inkontinensia, dan nokturia akan menyebabkan keluhan *OAB* semakin memburuk (Andersson dkk., 2018).



Gambar 2 4. Efek keluhan urgensi terhadap keluhan lain OAB
(Liu dkk., 2017).

II. 6 *Interleukin-6 (IL-6)*

Interleukin (IL) adalah jenis sitokin yang pertama kali dianggap diekspresikan oleh leukosit saja, tetapi kemudian ditemukan diproduksi oleh banyak sel tubuh lainnya. Sitokin memainkan peran penting dalam aktivasi dan diferensiasi sel-sel kekebalan tubuh, serta proliferasi, pematangan, migrasi, dan adhesi. Selain itu sitokin ini memiliki sifat pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Fungsi utama interleukin adalah memodulasi pertumbuhan, diferensiasi, serta aktivasi selama respons peradangan dan kekebalan tubuh. Interleukin terdiri dari sekelompok besar protein yang dapat menimbulkan banyak reaksi dalam sel dan jaringan dengan mengikat reseptor afinitas tinggi di permukaan sel yang memiliki fungsi parakrin dan autokrin (Akdis dkk., 2011).

Produksi interleukin merupakan proses yang terbatas dimana pengkodean RNA *messenger* sebagian besar tidak stabil dan menyebabkan sintesis sementara. Molekul-molekul ini dengan cepat akan disekresikan setelah disintesis. Respon seluler terhadap interleukin mencakup mekanisme pengaturan naik dan turun dengan induksi dan partisipasi gen yang menyandikan inhibitor reseptor sitokin. Sitokin merangsang peralihan isotype antibodi dalam sel B, diferensiasi sel T helper (Th) ke subset Th-1 dan Th-2, dan aktivasi mekanisme mikrobisida dalam *phagocytes*. Interleukin sering mempengaruhi sintesis dan tindakan interleukin lainnya. Misalnya, IL-1 mempromosikan aktivasi limfosit yang mengarah pada rilis IL-2 (Justiz, 2020). Limfosit T & B, fibroblas dan makrofag berfungsi untuk memproduksi *Interleukin-6 (IL-6)* di mana target utamanya yaitu limfosit B dan hepatosit. Efek utama IL-6 yaitu diferensiasi sel B dan stimulasi protein fase akut (Akdis dkk., 2011, Petes dkk., 2018).

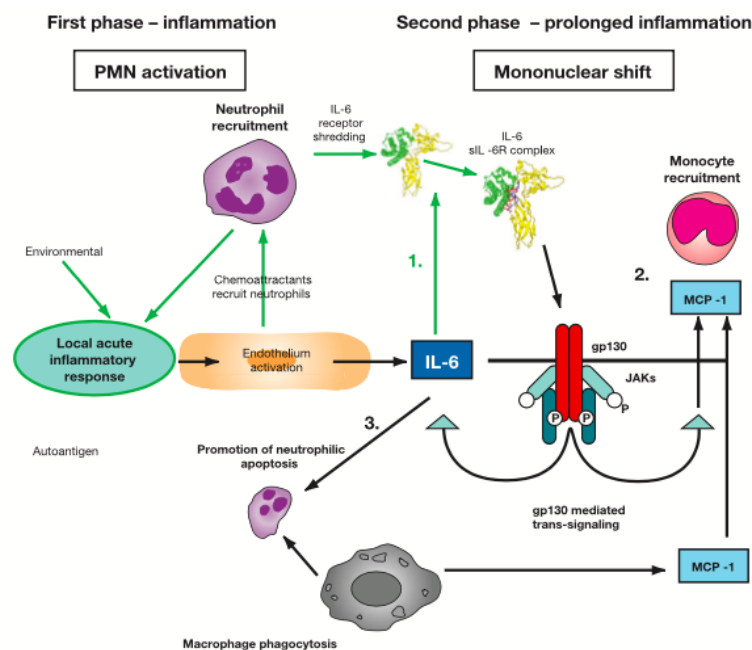
Interleukin-6 merupakan sitokin multifungsional pada inflamasi dan *immunoregulator* yang diekspresikan oleh sebagian besar tipe sel yang ditemukan di jaringan normal kandung kemih termasuk sel epitel, sel otot polos, sel endotel dan fibroblas. *IL-6* merupakan protein asam amino 184 yang merupakan produk tipe sel inflamasi, seperti fagosit mononuklear, sel mast, dan limfosit. Ekspresi *IL-6* di tipe sel normal dicetuskan oleh stimulus tertentu dan meningkat pada derajat yang berbeda dalam suatu penyakit serta menjadi petanda yang bermanfaat dalam diagnosis dan tatalaksana penyakit khususnya terkait inflamasi misalnya infeksi, autoimun, keganasan dan reaksi penolakan transplantasi (Lotz dkk., 1994, Hang dkk., 1994).

Pada awalnya *IL-6* diidentifikasi sebagai faktor 2 stimulator sel B, atau BSF2 yang hingga saat ini menjadi salah satu sitokin yang paling banyak diteliti. Sitokin ini diproduksi dan bekerja pada beberapa tipe sel dengan berikatan dengan reseptor yang disusun oleh *trans-membrane IL-6R* dan *protein GP130 trans membran*. Sel yang memproduksi *IL-6* termasuk sel stromal sum-sum tulang, sel T, makrofag, sel dendritik, fibroblast, sel synovial, sel endotel, sel glia dan keratinosit, sel yang responsif terhadap *IL-6* yaitu sel B, sel T, hepatosit, monosit, sel endothelial vascular, dan syovinosit (Puel dkk., 2019).

Pasien dengan kultur urine positif memiliki konsentrasi *IL-6* di urine yang lebih tinggi juga. Akan tetapi kadar *IL-6* dalam urine sama baik pada kelompok tanpa maupun dengan keluhan yang spesifik (Sundvall dkk., 2014). Dua fungsi *IL-6* berbeda (gambar 5) yaitu pada fase inflamasi akut bersifat melindungi akan tetapi pada inflamasi kronik bersifat proinflamasi. Pada fase akut termasuk perubahan konsentrasi protein plasma,

yang disebut protein fase akut. Sedangkan pada fase inflamasi kronik, *IL-6* berperan dalam kontrol memanjangnya respon inflamasi jaringan (Gabay, 2006).

IL-6 mengaktifkan *STAT3* melalui dua jalur: *classical* dan *trans-signaling*. Pensinyalan *classical IL-6* terjadi pada sel yang mengekspresikan *IL-6Ra* dan menginduksi molekul anti-inflamasi. Di sisi lain, *trans-signaling* dimungkinkan di semua sel yang mengekspresikan *gp130* dan menyebabkan induksi sitokin pro-inflamasi yang mendorong peradangan kronis. *IL-6* juga memainkan peran penting dalam perbaikan kerusakan DNA, sistem pertahanan anti-oksidan, proliferasi, invasi, metastasis, angiogenesis dan pemodelan ulang (Unver dkk., 2018).



Gambar 2 5. Perubahan peran *IL-6* dari fase inflamasi akut ke fase kronik (Hang dkk., 1994)

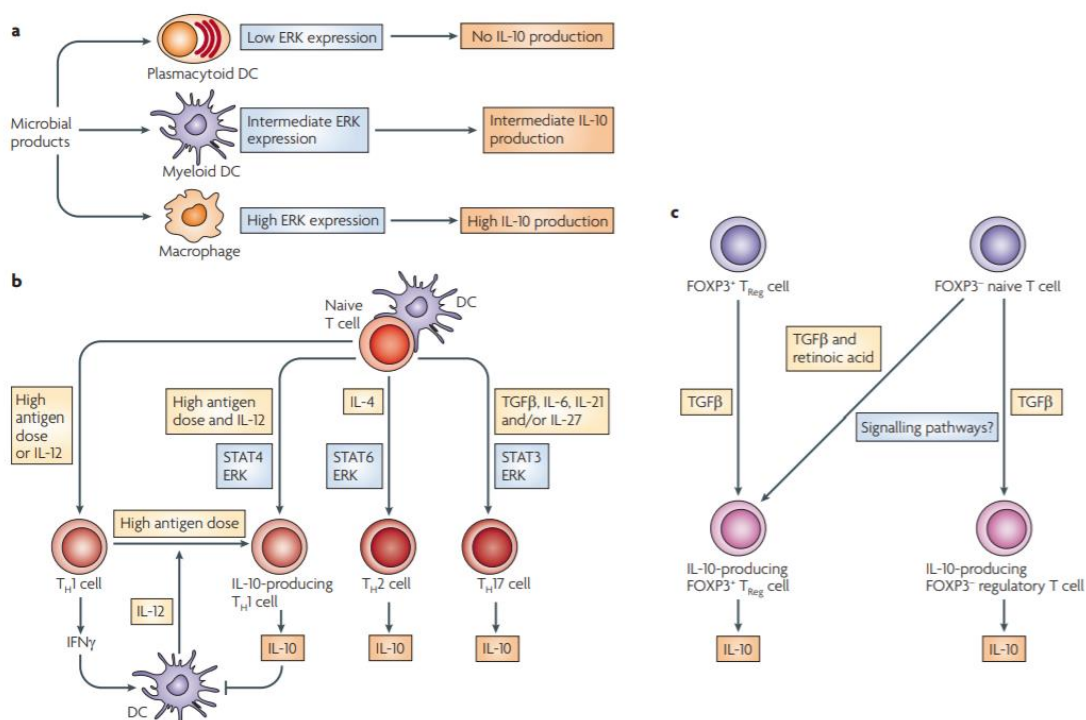
II. 7 *Interleukin 10 (IL-10)*

Interleukin-10 yang dikenal sebagai *cytokine synthesis inhibitory factor (CSIF)*, telah diidentifikasi sebagai produk dari sel T helper Th2 yang menghambat kontrol

sitokin yang disintesis oleh sel helper Th1 dengan adanya *antigen presenting cell* dari monosit-makrofag. Efek ini ditemukan tidak langsung melalui aksi penghambatan pada makrofag. *IL-10* adalah sitokin pleotrofik dengan banyak efek immunosupresif, dan beberapa efek immunostimulasi. *IL-10* juga merupakan sitokin anti inflamasi kuat yang menekan aktivasi neutrofil dan monosit, dan produksi kemokin, sitokin, dan oksida nitrat pada hewan dan manusia. Dengan demikian, *IL-10* bekerja di banyak tempat dalam kaskade inflamasi. *IL-10* menghambat cedera jaringan, peradangan yang dimediasi neutrofil, dan induksi iNOS. *IL-10* eksogen menurunkan kematian akibat sepsis endotoksin, dan mencegah cedera jaringan pada berbagai model hewan. Pada manusia, pretreatment dengan *IL-10* melemahkan demam yang diinduksi endotoksin, produksi toksin, dan akumulasi neutrofil di paru-paru. Potensi dari *IL-10* dalam menghambat produksi sitokin yang dimediasi oleh baik oleh sel-T dan NK secara tidak langsung melalui hambatan pada fungsi sel makrofag / monosit. *IL-10* juga telah diketahui dapat menghambat fungsi dari makrofag termasuk dalam sintesis monokin, produksi nitrit oksida serta ekspresi MHC kelas II dan molekul kostimulator seperti *IL-12* dan *CD80/CD86*. Mula-mula, *IL-10* dianggap sebagai sitokin yang dihasilkan oleh sel Th2 namun telah diterima luas bahwa *IL-10* tidak dihasilkan secara terbatas pada subset sel-T tertentu melainkan dihasilkan oleh hampir semua sel leukosit. Secara in vivo, sumber utama *IL-10* adalah sel Th, monosit, makrofag dan sel dendrit, namun demikian sel imun efektor seperti sel-B, sel-T sitotoksik, sel NK, sel mast, sel granulosit seperti neutrofil dan eosinofil juga mampu menghasilkan *IL-10* (Sariva M dkk,2010).

IL-10 secara poten menghambat produksi *IL-1 α* , *IL-1 β* , *IL-6*, dan *IL-10* itu sendiri, *IL-12*, *IL-18*, *GM-CSF*, *G-CSF*, *M-CSF*, *TNF*, *LIF* dan *PAF* dari monosit / makrofag

yang teraktivasi. Aktivitas inhibisi *IL-10* terhadap *IL-1* dan produksi *TNF* sangat penting terhadap aktivitas anti-inflamasi karena sitokin tersebut memiliki aktivitas yang sinergis dalam jalur dan proses inflamasi serta dalam memperkuat respon inflamasi dengan merangsang mediator sekunder seperti kemokin, prostaglandin dan *PAF*. *Interleukin-10* juga menghambat produksi kemokin *CC* (*MCP1*, *MCP5*, *Mip-1 α* , *Mip-1 β* , *Mip-3 α* , *Mip-3 β* , *Rantes*, *MDC*) dan *CXC* (*IL-8*, *IP-10*, *MIP-2*, *KC(Gro- α)*) oleh monosit yang teraktivasi. Kemokin ini bertanggungjawab dalam perekrutan sel monosit, sel dendritik, neutrofil dan sel-T. Selain itu, *IL-10* juga memiliki kemampuan untuk mempengaruhi respon Th1 dan Th2 secara tidak langsung (Sariva M dkk,2010).



Gambar 2 6. Ekspresi *IL-10* pada sistem imun (Sariva M dkk,2010).

Baik makrofag dan sel dendrit dapat mengekspresikan *IL-10* secara *in vitro* setelah aktivasi PRRs yang spesifik. Agonis *23 toll-like receptor-2* (*TLR-2*) dan *TLR-4* secara

khusus berperan dalam stimulasi ekspresi *IL-10* oleh sel presentasi antigen. Aktivasi makrofag melalui TLRs memberikan dampak pada produksi kadar *IL-10* yang tinggi, sementara sel dendrit mieloid hanya menghasilkan kadar *IL-10* dalam jumlah intermediet serta sel dendrit plasmatisoid (pDCs) tidak menghasilkan kadar *IL-10* yang terdeteksi. Sebagai tambahan, *IL-10* juga dapat dirangsang melalui stimulus yang bebas TLR seperti melalui *C-type lectins DC-specific ICAM3-grabbing non-integrin (DC-SIGN*; juga dikenal sebagai *CLEC4M*) dan dectin1 (juga dikenal sebagai *CLEC7A*). Setelah ligasi TLR, kaskade pensinyalan berikutnya yang teraktivasi adalah melalui *Toll/IL-1 receptor (TIR)-domain* yang mengandung molekul adaptor seperti *myeloid differentiation primaryresponse protein 88 (MYD88)* dan TIR-domain mengandung molekul adaptor pencetus *IFN β* (TRIF; juga dikenal sebagai TICAM1). Hal ini menyebabkan produksi *IL-10* dan sitokin proinflamasi. Pensinyalan TLR melalui *MYD88* menyebabkan aktivasi *mitogen-activated protein kinases (MAPKs)* dan *nuclear factor- κ B (NF- κ B)*.

Jalur pensinyalan *IL-10* yang telah diketahui dengan baik adalah sistem jalur JAK/STAT yaitu pensinyalan ini akan membawa pada perubahan yang besar dalam ekspresi profil gen imunomodulator dengan efek inhibisi mediator proinflamasi, penurunan presentasi antigen dan fagositosis serta peningkatan fungsi inhibisi, toleransi dan scavenger pada sejumlah besar khususnya monosit dan makrofag sebagai target utama *IL-10*.⁴⁸ Interaksi antara *IL-10/IL-10R* terkait dengan keluarga Jak1 dan Tyk2 berhubungan dengan *IL-10R1* dan *IL-10R2*. Interleukin-10 merangsang fosforilasi tyrosin dan aktivasi faktor transkripsi laten *STAT3*, *STAT1* dan pada sel bukan makrofag melalui *STAT5*. Makrofag pada tikus dengan *Jak1^{-/-}* tidak berespon terhadap *IL-10*, hal

ini mengindikasikan bahwa Jak1 memiliki peranan wajib dalam pensinyalan *IL-10*. Inhibisi *IL-10* terhadap transkripsi gen yang diinduksi IFN pada monosit manusia berhubungan dengan inhibisi *IL-10* terhadap aktivasi dan fosforilasi tyrosin STAT1 yang diinduksi IFN. Inhibisi ini menurunkan konsentrasi IFN yang lebih tinggi dibandingkan *IL-10*, hal ini menunjukkan adanya kompetisi atau interaksi antara *IL-10* dan IFN yang terinduksi melalui mekanisme intraseluler (Moore KW dkk,2001).

Interleukin-10 berperan dalam menghambat aktivasi makrofag, produksi monokin, dan aktivasi *NF- κ B* sebagai respon terhadap stimulus in vitro. Inhibisi aktivasi *NF- κ B* pada sel T *CD3+* juga dilaporkan meskipun terjadi secara tidak langsung melalui sel presentasi antigen. Studi yang berkorelasi dengan observasi in vivo, mengungkapkan bahwa inhibisi *IL-10* terhadap aktivasi *NF- κ B* sedikitnya melalui 2 jalur yang berbeda yaitu melalui inhibisi aktivasi *I κ B kinase* dan melalui inhibisi aktivitas *NF- κ B* yang terikat DNA. Juga telah dilaporkan bahwa *IL-10* mengaktivasi AP-1 dan *NF- κ B* pada sel T *CD8+*. Penemuan ini berbanding terbalik dengan efek *IL-10* terhadap makrofag dan sel T *CD4+* dimana *IL-10* memiliki kemampuan untuk merangsang diferensiasi dan aktivitas sitotoksik pada sel T *CD8+* dan sel NK, hal ini menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dalam respon sel *CD4+* dan *CD8+* terhadap *IL-10* (Moore KW dkk,2001)

Sekresi *IL-10* dalam urine orang dewasa yang menunjukkan gejala ISK dan diinduksi dalam beberapa model ISK in vitro, termasuk dalam monosit dan sel mast dan epitel kandung kemih, yang digunakan untuk melihat interaksi *host* dan pathogen. Peran pleiotropic *IL-10* dalam pertahanan melawan infeksi tergantung pada penyakitnya dan patogen penyebab. Seringkali, *IL-10* memfasilitasi penekanan kekebalan mekanisme

inflamasi *moderate* yang dapat merusak *host*. Kontribusi *IL-10* untuk resolusi infeksi mencerminkan ekspresi yang dikontrol ketat, yang dapat menjadi faktor kunci dalam menentukan hasil penyakit. Secara fungsional, tidak adanya *IL-10* pada tikus coba memperburuk kemampuan *host* untuk mengontrol kolonisasi bakteri selama fase infeksi di kandung kemih, sehingga mencerminkan peran regulasi sentralnya di banyak penyakit dan kemampuannya untuk mengurangi kerusakan jaringan dan melindungi integritas jaringan (Acharya dkk, 2019).

Ekspresi *IL-10* diatur secara ketat untuk menghindari penyakit berkaitan dengan kelebihan atau kekurangannya. Baik secara umum maupun spesifik mekanisme pengaturan sel termasuk pemicu jalur pensinyalan spesifik, ekspresi dan aktivasi faktor transkripsi, paska-transkripsi dan regulasi epigenetic memastikan produksi *IL-10* yang sesuai. (Saraiva M dkk, 2020).

Mitogen Activation Protein Kinase (MAPK) adalah salah satu di antara beberapa jalur utama yang mengatur *IL-10*. Aktivasi *downstream ERK1/2* dari lokus perkembangan tumor *MAP3 kinase 2 (Tpl2)* mengatur ekspresi *IL-10* oleh makrofag dan sel dendritik yang diaktifkan TLR, seperti yang ditunjukkan oleh pengurangan produksi *IL-10* yang diamati pada defisiensi *Tpl2* atau pada penghambatan kimiawi *ERK1/2* dalam makrofag (Saraiva M dkk, 2020).

MAPK p38 juga diaktifkan *downstream* pensinyalan TLR dan terbukti mengatur produksi *IL-10*. Beberapa faktor transkripsi diketahui mengatur transkripsi gen *IL-10* dalam makrofag dan sel dendritik diaktifkan pada *downstream ERK1/2* atau p38, seperti halnya *cAMP response element binding protein (CREB)*, *cyclic AMP dependent transcription factor 1 (ATF1)*, cFos, dan Sp1. Kerja sama antara ERK dan p38

mengaktifkan protein kinase 1 (MSK1) dan MSK2 yang diaktifkan oleh mitogen dan stres, yang mendorong produksi *IL-10* dalam makrofag yang dirangsang TLR4, melalui faktor transkripsi *CREB* dan *ATF1* (Saraiva M dkk, 2020).

II. 8 Efek mirabegron terhadap derajat inflamasi mukosa kandung kemih dan keluhan saluran kemih bagian bawah (*USSQ score – Urinary Symptom*)

Keluhan saluran kemih bawah serupa dengan keluhan *OAB*, dengan pemberian mirabegron dapat mengurangi keluhan iritasi kandung kemih dan nyeri terkait pemasangan stent (Yavuz dkk., 2020). Obat ini juga efektif untuk pasien pembesaran prostat jinak karena mengurangi volume urine sisa paska berkemih, dibandingkan dengan obat anti muskarinik lain (Igawa dkk., 2010).

Beberapa studi telah menunjukkan adanya interkomunikasi antara reseptor aferen *urothelium* dan sistem saraf pusat. Berdasarkan penelitian pada hewan coba, diketahui bahwa komunikasi ini dilakukan oleh saraf aferen bermielin (A-delta) dan tidak bermielin (serat C) berambang rendah yang menyampaikan rangsangan mekanis melalui sistem persarafan pelvis ke *cornu dorsalis medulla spinalis*. Aizawa dkk menunjukkan bahwa mirabegron dapat menghambat aktivitas sensitif serat A-delta dan serat C pada tikus. Mempertimbangkan hasil ini dalam konteks temuan pada pasien manusia, dapat disimpulkan bahwa agonis β_3 ini dapat menurunkan sensasi nyeri yang terkait dengan sistitis interstisial/*bladder pain syndrome* (Pereira-Correia JA,2021).

Penelitian oleh Sawada dkk menunjukkan bahwa agonis reseptor adrenergik β_3 dapat mengaktivasi saluran K^+ yang diatur *adenosin trifosfat* pada kandung kemih yang mengalami iskemia serta mungkin memiliki tindakan sitoprotektif (Sawada dkk,2013).

Beberapa penelitian telah menilai efektivitas penggunaan mirabegron pada pasien pria dengan gejala *overactive bladder* (*OAB*). Suatu studi terkontrol menunjukkan bahwa penggunaan mirabegron menyebabkan perbaikan gejala yang signifikan, seperti frekuensi, urgensi, nokturia, dan inkontinensia, serta parameter umum yang diuji, termasuk kualitas hidup, persepsi pasien tentang kondisi kandung kemih, dan kepuasan dengan pengobatan (Dimitropoulos K dkk,2016).

Mirabegron memiliki potensi mengurangi keluhan paska pemasangan stent ureter, skor nyeri pada *USSQ* juga lebih rendah dengan pemberian mirabegron, skor IPSS berkurang dan kualitas hidup juga membaik, serta mengurangi hematuria (Otsuki dkk., 2020). Mirabegron efektif dalam mengobati keluhan *OAB* seperti urgensi, inkontinensia, dan frekuensi. Perbaikan dalam pengobatan objektif ini juga berkorelasi dengan hasil yang dilaporkan pasien seperti perbaikan kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan. Meskipun efektivitas mirabegron hampir sama dengan tolterodin namun insiden efek samping mulut kering dilaporkan 3-5 kali lebih rendah pada kelompok mirabegron. Goulooze SC dkk menganalisis data yang dikumpulkan dari 1740 pasien yang terdaftar dalam 3 percobaan fase 3 menunjukkan efektivitas mirabegron dalam menurunkan keparahan inkontinensia. (Goulooze dkk., 2015).

Peningkatan paparan plasma terhadap mirabegron yang diamati pada subjek wanita tidak dianggap penting secara klinis berdasarkan data efikasi dan tolerabilitas yang tersedia pada pasien dengan *OAB*, sehingga tidak diperlukan penyesuaian dosis berdasarkan usia dan jenis kelamin (Krauwinkel dkk., 2012). Pengobatan dengan mirabegron dikaitkan dengan keamanan sistem kardiovaskuler dan perbaikan gejala *OAB* (Kallner dkk., 2016). Efek samping yang paling banyak dilaporkan diantara pasien

yang diberi pengobatan mirabegron yaitu takikardi dan infeksi saluran kemih. Efek samping yang serius tapi jarang adalah fibrilasi atrium (0,2%). Dalam penelitian dengan relawan yang sehat, mirabegron meningkatkan baik denyut jantung maupun tekanan darah (Goulooze dkk., 2015). Namun penelitian oleh Kato D dkk selama 3 tahun tidak menemukan efek samping dari penggunaan mirabegron (Kallner dkk., 2016).

Mirabegron memiliki mekanisme aksi yang berbeda namun memiliki efikasi yang sama dibandingkan dengan obat anti-muskarinik. Mirabegron terbukti memiliki insiden efek samping yang lebih rendah bila dibandingkan dengan antimuskarinik pada keluhan mulut kering sebesar 1,3% dan konstipasi sebesar 0,3% (Pérez dkk., 2017). Beberapa uji klinis membuktikan mirabegron secara statistik lebih efektif dalam menurunkan keluhan urgensi berat dalam 24 jam dibandingkan dengan plasebo. Dibandingkan dengan anti muskarinik, mirabegron dapat menurunkan keluhan urgensi kurang dari 2 pekan (Andersson dkk., 2018).

Pada pasien dengan usia lebih 65 tahun, mirabegron memiliki efikasi dalam mengatasi keluhan *OAB* dengan pemberian selama 12 pekan. (Wagg dkk., 2020). Dari 10 studi mengenai mirabegron ditemukan adanya keamanan dan kemanjuran mirabegron, dan obat lainnya seperti solifenacin dan tolterodin pada pasien dewasa dengan berbagai perbedaan kelompok usia dan jenis kelamin (Chapple dkk., 2020).

Obat golongan lain seperti α -bloker dan kombinasinya juga terbukti memiliki morbiditas yang rendah selama pemasangan stent (Deliveliotis dkk., 2020). Selain itu kombinasi silodosin dan solifenasin efektif dalam menangani keluhan paska pemasangan stent dengan memperbaiki kualitas hidup dan menurunkan kebutuhan analgetik (Bhattar dkk., 2018). Kombinasi α -bloker dan antimuskarinik dapat

mengurangi skor *USSQ* dan *IPSS* khususnya keluhan obstruksi dan iritatif serta memperbaiki kualitas hidup dibandingkan bila hanya diberikan sebagai mono terapi (Zhou dkk., 2015, Lim dkk., 2011 dan Dellis dkk., 2017). Penelitian lain juga mendukung terapi kombinasi α -bloker dan antimuskarinik terbukti dapat mengurangi efek samping paska pemasangan stent dengan perbaikan skor *IPSS* (Zhang dkk., 2017, Yan dkk., 2016). Pemberian mirabegron 100 mg dapat meningkatkan konsentrasi plasma maksimal dan minimal sebesar 1,23 dan 1,26 kali lipat. Sementara solifenacin 10 mg meningkatkan konsentrasi plasma minimal mirabegron sebesar 1,15 kali (Krauwinkel dkk., 2013).

Obat golongan antikolinergik seperti tolterodin juga dapat memperbaiki kesehatan umum paska pemasangan stent ureter (Moradi dkk., 2017). Tadalafil memperbaiki keluhan paska pemasangan stent ureter yaitu keluhan berkemih, nyeri, keluhan seksual (Farshi dkk., 2019). Penelitian yang dilakukan oleh Alexander dkk melaporkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara tamsulosin dan mirabegron dalam mengatasi keluhan paska pemasangan stent, akan tetapi tamsulosin lebih baik dalam mengatasi keluhan berkemih dan aktifitas seksual (Alexander dkk., 2020). Selain itu penelitian oleh Palinggi dkk juga menunjukkan solifenasin memiliki efektifitas yang lebih baik dari mirabegron dengan menggunakan *USSQ* khususnya keluhan berkemih, nyeri, kesehatan umum dan aktivitas kerja (Palinggi dkk., 2020).

Walaupun belum ada penelitian mengenai peran mirabegron pada remodelling mukosa kandung kemih, beberapa obat antimuskarinik lain termasuk Darifenacin, Solifenacin, dan Tolterodine ditemukan dapat memberi efek protektif terhadap perubahan mukosa kandung kemih. Mekanismenya ialah melalui penurunan sitokin

inflamasi dan penurunan deposisi kolagen setelah 12 pekan pengobatan. (Liu dkk., 2017)

Penelitian terbaru menunjukkan mirabegron menghambat kontraksi otot polos melalui jalur neurogenik dan α 1-adrenergik. Penghambatan ini mungkin berdasarkan efek antagonis pada α 1-adrenoseptor oleh mirabegron, dan mungkin tidak termasuk efek dari aktivasi β 3-adrenoseptor yang dimiliki mirabegron dan membutuhkan konsentrasi berkisar 50-100 kali lipat lebih tinggi dari konsentrasi plasma dari dosis normal (Huang R dkk, 2021).

II. 9 Efek mirabegron terhadap Kadar *IL-6* dan *IL-10*

Over-expressi IL-6 memiliki peran penting dalam patogenesis sistitis interstitial. Sitokin ini diproduksi hampir di seluruh tipe sel sebagai respon dari stimuli. Level *IL-6* ditemukan meningkat pada urine dan memiliki hubungan yang erat dengan keluhan nyeri pada pasien sistitis interstitial. Hal ini menunjukkan bahwa *IL-6* merupakan indikator yang sensitif yang dapat digunakan dalam tatalaksana sistitis interstitial baik asimtomatis dan simptomatis (Lotz dkk., 1994). Pada infeksi saluran kemih, *IL-6* memiliki efek proinflamasi dan antiinflamasi di sistem tubuh yang lain. Dalam *urothelium*, *IL-6* jaringan native, tipe sel target, dan efek akhir sitokin belum diketahui (Wood dkk., 2011). Selain *IL-6*, ditemukan pula peningkatan kadar *IL-8* yang berhubungan dengan sel darah putih di urine. Baik *IL-6* dan *IL-8* meningkat pada pasien demam akibat infeksi saluran kemih dan berkurang sebagai respon terhadap terapi antibiotik. *IL-8* di urine meningkat pada pasien dengan organisme *E. coli* yang memproduksi hemolisin (Jantusch dkk., 2000).

Penyebab sistitis interstitial masih belum diketahui, beberapa faktor yang diduga seperti infeksi kronik atau subklinis, autoimun, kerentanan genetik, yang berperan dalam memulai respon inflamasi (Grover dkk., 2011). Selain itu *IL-6* yang merupakan sitokin yang diproduksi oleh sel mesangial yang berperan pada perubahan struktur dan fungsi podosit dan sel tubulus proximal yang berhubungan dengan glomerulonekrosis dan lesi fibrosis interstitial (Segarra dkk., 2013).

Toll-like receptor 4 (TLR4) ditemukan sebagai target utama yang memediasi respon inflamasi potensial terhadap komponen lipopolisakarida (LPS) dari endotoksin yang diproduksi terutama oleh bakteri gram negatif. Aktivasi oleh LPS melibatkan transfer kompleks TLR4 / LPS dari CD14 ke MD-2 yang menghasilkan kompleks dimer LPS / MD-2 / TLR4. Pembentukan kompleks intraseluler ini mengaktifkan respons proinflamasi yang dimediasi oleh pensinyalan MyD88 dan jalur NF- κ B dan mengarah ke produksi sitokin proinflamasi (Adams dkk., 2016, Matsumoto dkk., 2013).

β 3-AR memiliki efek antioksidan ganda, pertama dengan langsung menghambat produksi ROS yang dimediasi *NADPHox* dan kedua dengan menginduksi ekspresi katalase, scavenger utama *H2O2*. *NOX-2* adalah sumber utama produksi ROS di makrofag, di mana *NOX-2* memainkan peran kunci dalam langkah pertama respons antimikroba, dan dalam penyelesaian awal peradangan. Penelitian Tarik hadi dkk, menunjukkan bahwa stimulasi β 3-AR menghambat aktivasi dan ekspresi *NOX-2* yang diinduksi *LPS* di miometrium manusia (Hadi, 2017). β 3-AR biasanya dijelaskan untuk digabungkan dengan protein Gs, yang mengarah ke aktivasi *PKA* (Micheal dkk., 2008).

Di antara pertahanan alami antioksidan enzimatik, stimulasi β 3-AR menginduksi ekspresi katalase. Menariknya, tidak ada efek stimulasi β 3-AR yang diamati pada

protein antioksidan lain, seperti SOD-1 tetapi sebaliknya: stimulasi β 3-AR membalikkan ekspresi SOD-1 yang diinduksi LPS (Hadi, 2017). Untuk menghindari kerusakan internal akibat produksi ROS, makrofag menghasilkan enzim antioksidan sebagai respons terhadap LPS, terutama SOD-1, yang akan memicu terjadinya pelepasan anion superoksida yang sangat reaktif ($O_2^{\cdot -}$) menjadi H_2O_2 yang lebih stabil (Hadi, 2017, Finkel, 2001).

Stimulasi β 3-AR di makrofag menginduksi PKA / Src dependen mengaktivasi *Extracellular signal-regulated kinase* (Erk) 1 / 2 (Cao W dkk,2000). Erk kemudian meregulasi aktivasi dari *peroxisome proliferator activated receptors* γ (PPAR γ). Aktivasi PPAR γ dapat menghambat aktivitas NOX-2 yang diinduksi LPS dan berikutnya menghambat produksi ROS. PPAR γ juga menginduksi ekspresi H_2O_2 katalase. Secara kolektif, efek tersebut akan menyebabkan penghambatan aktivasi NF κ B, sebuah jalur yang diperlukan untuk sekresi sitokin *IL-6* pada proses inflamasi.

Tarik Hadi dkk., mengamati bahwa blokade aktivitas NOX-2 mengganggu aktivasi NF κ B. mereka secara khusus berfokus pada faktor transkripsi pro-inflamasi karena telah dilaporkan memainkan peran kunci baik dalam onset persalinan prematur dan matur (Hadi, 2017). Persyaratan adanya aktivasi NOX-2 telah dilaporkan dalam aktivasi NF κ B yang dimediasi TLR-4 (Lin dkk., 2010, Gandhirajan, 2013). β 3-AR dengan demikian menginduksi efek anti-inflamasi yang kuat yang mungkin tidak hanya terbatas pada penghambatan jalur LPS/ TLR-4. Produksi ROS yang dimediasi NOX telah dilaporkan untuk banyak pensinyalan sitokin inflamasi, seperti $IL-1\beta$ dan TNF α (Bedard dkk., 2007). Dengan demikian, efek penghambatan β 3-AR pada NOX-2 juga

dapat menyebabkan blokade efek *IL-1 β* dan *TNF α* , dua sitokin yang memainkan peran penting dalam onset persalinan prematur pada manusia (Hadi, 2017).

Nuclear factor- κ B (*NF- κ B*) mewakili famili faktor transkripsi yang dapat diinduksi, yang mengatur sejumlah besar gen yang terlibat dalam berbagai proses respons imun dan inflamasi (Oeckinghaus dkk., 2009). Famili ini terdiri dari lima anggota yang terkait secara struktural, termasuk *NF- κ B1* (juga dinamai p50), *NF- κ B2* (juga dinamai p52), *RelA* (juga dinamai p65), *RelB* dan *c-Rel*, yang memediasi transkripsi gen target dengan (Sun dkk., 2013). Protein *NF- κ B* biasanya diasingkan dalam sitoplasma oleh keluarga protein penghambat, termasuk anggota famili I κ B dan protein terkait yang ditandai dengan adanya pengulangan ankyrin (Sun dkk., 2008).

Aktivasi *NF- κ B* melibatkan dua jalur pensinyalan utama, jalur kanonik dan nonkanonikal (atau alternatif), keduanya penting untuk mengatur respons imun dan inflamasi meskipun ada perbedaan dalam mekanisme pensinyalan. Jalur *NF- κ B* kanonik merespons beragam rangsangan, termasuk ligan dari berbagai reseptor sitokin, *pattern recognition receptors* (*PRR*), anggota superfamili *TNF receptor* (*TNFR*), serta *T-cell receptor* (*TCR*) dan reseptor sel-B. Mekanisme utama untuk aktivasi *NF- κ B* kanonik adalah degradasi *I κ B α* yang dapat diinduksi yang dipicu melalui tempat fosforilasi spesifik oleh kompleks multi-subunit *I κ B kinase* (*IKK*) (Liu dkk., 2017, Karin dkk., 2000).

IKK terdiri dari dua subunit katalitik, *IKK α* dan *IKK β* , dan subunit pengatur bernama *NF- κ B essential modulator* (*NEMO*) atau *IKK γ* (Sun dkk., 2008). *IKK* dapat diaktifkan oleh rangsangan yang berbeda, termasuk sitokin, faktor pertumbuhan, mitogen, komponen mikroba dan agen penyebab stres (Israël, 2010). Setelah aktivasi,

IKK memfosforilasi I κ B α pada dua serin N-terminal dan, dengan demikian, memicu degradasi I κ B α yang bergantung di mana-mana di proteasom, menghasilkan translokasi nuklir yang cepat dan sementara dari anggota *NF- κ B* kanonik terutama p50 / RelA dan p50 / c-Rel dimer (Hayden dkk., 2008, Beinke kk., 2011).

Berbeda dengan jalur *NF- κ B* kanonik, jalur *NF- κ B* nonkanonik secara selektif menanggapi kelompok rangsangan tertentu, termasuk ligan dari subset anggota famili *TNFR* seperti *LT β R*, *BAFFR*, *CD40* dan *RANK* (Sun, 2012). Selain itu, aktivasi *NF- κ B* nonkanonik tidak melibatkan degradasi I κ B α tetapi lebih bergantung pada pemrosesan protein prekursor *NF- κ B2*, *p100* (Sun, 2010). Sebuah molekul pusat pensinyalan untuk jalur ini adalah *NF- κ B-inducing kinase* (NIK), yang mengaktifkan dan secara fungsional bekerja sama dengan *IKK α* untuk memediasi fosforilasi *p100*, yang pada gilirannya menginduksi *ubiquitination* dan pemrosesan *p100* (Liu dkk., 2017, Senftleben, 2001). Pemrosesan *p100* melibatkan degradasi struktur *C-terminal I κ B-like*, menghasilkan pembentukan *NF- κ B2 p52* matang dan translokasi nuklir dari kompleks *NF- κ B* nonkanonik *p52 / RelB* (Zhang dkk., 2015). Secara fungsional, *NF- κ B* kanonik terlibat dalam hampir semua aspek respons imun, sedangkan jalur *NF- κ B* nonkanonik tampaknya berevolusi sebagai sumbu pensinyalan tambahan yang bekerja dengan jalur *NF- κ B* kanonik dalam regulasi fungsi spesifik dari sistem kekebalan adaptif (Hadi, 2017).

Fungsi *NF- κ B* yang paling umum adalah regulasi respon inflamasi. Selain memediasi induksi berbagai gen proinflamasi dalam sel imun bawaan, *NF- κ B* mengatur aktivasi, diferensiasi, dan fungsi efektor sel T inflamasi (Lawrence, 2009). Peradangan adalah respons pelindung inang terhadap infeksi dan kerusakan jaringan, yang ditandai

dengan serangkaian reaksi, termasuk vasodilatasi dan perekrutan sel kekebalan dan protein plasma ke tempat infeksi atau cedera jaringan (Liu dkk., 2017, Zhang dkk., 2015). Biasanya, peradangan bermanfaat bagi host dan dapat menurun serta menghilang secara tepat waktu; Namun, respons inflamasi yang dideregulasi dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang berlebihan atau bertahan lama, berkontribusi pada perkembangan penyakit inflamasi akut atau kronis (Liu dkk., 2017).

NF- κ B adalah mediator sentral dari induksi gen pro-inflamasi dan berfungsi baik dalam sel imun bawaan maupun adaptif. Sel imun bawaan, termasuk makrofag, sel dendritik, dan neutrofil, adalah sel yang penting pada imunitas bawaan dan peradangan. Sel-sel ini mengekspresikan PRR yang mendeteksi berbagai komponen mikroba, yang disebut *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP) (Newton dkk., 2012). PRR juga mengenali *damage associated molecular patterns* (DAMP), yang merupakan molekul yang dilepaskan oleh sel nekrotik dan jaringan yang rusak. Sel mamalia mengekspresikan lima keluarga PRR, termasuk *toll-like receptors* (TLRs), *RIG-I-like receptors*, *NOD-like receptors* (NLRs), *C-type lectin-like receptors* dan *cytosolic DNA sensors* (Newton dkk., 2012, Takeuchi dkk., 2010). Famili PRR yang berbeda memiliki sifat struktural yang berbeda dan merespons PAMP dan DAMP yang berbeda, tetapi mereka memiliki banyak kesamaan dalam jalur transduksi sinyal hilir (Liu dkk., 2017).

Peristiwa pensinyalan umum dari PRRs adalah aktivasi jalur NF- κ B kanonik, yang bertanggung jawab pada induksi transkripsi dari sitokin pro-inflamasi, kemokin dan mediator inflamasi tambahan dalam berbagai jenis sel imun bawaan (Sun dkk., 2013, Hayden dkk., 2011). Mediator inflamasi ini dapat secara langsung terlibat dalam induksi inflamasi dan bertindak secara tidak langsung melalui peningkatan diferensiasi

sel T inflamasi. Komponen pensinyalan yang mengintegrasikan jalur PRR berbeda untuk aktivasi NF- κ B adalah *transforming growth factor- β -activated kinase 1 (TAK1)* (Hu dkk., 2016, Lu dkk., 2008). *TAK1* memiliki dua subunit pengaturan, *TAB1* dan *TAB2*, yang terakhir mampu mengikat poli rantai -ubiquitin, yang diperlukan untuk aktivasi *TAK1*. Setelah aktivasi, TAK1 mengaktifkan IKK kinase hilir, dengan demikian memediasi fosforilasi *I κ B α* dan aktivasi *NF- κ B* (Liu dkk., 2017).

Fungsi pro-inflamasi *NF- κ B* telah dipelajari secara ekstensif di makrofag, famili sel imun bawaan yang berada di jaringan yang berbeda dan berfungsi di garis depan respon imun terhadap infeksi (Liu dkk., 2017). Menanggapi beragam PAMP dan DAMP, makrofag menjadi aktif dengan cepat dan mengeluarkan sejumlah besar sitokin dan kemokin. Di bawah kondisi patofisiologis yang berbeda, makrofag yang diaktifkan mampu berdiferensiasi menjadi keadaan yang berbeda secara fenotip, termasuk makrofag yang diaktifkan secara klasik (*M1*) dan yang diaktifkan secara alternatif (*M2*) (O'Shea dkk., 2010; Wang dkk., 2014). Makrofag *M1* dicirikan oleh produksi sitokin pro-inflamasi, seperti *IL-1*, *IL-6*, *IL-12*, *TNF- α* dan kemokin, terlibat dalam berbagai proses inflamasi (Liu dkk., 2017).

Makrofag *M1* juga mendorong diferensiasi sel T inflamasi, termasuk sel *Th1* dan *Th17*, yang pada gilirannya memediasi inflamasi (Wang dkk., 2014, Sica dkk., 2012). Sebaliknya, makrofag *M2* menghasilkan sitokin antiinflamasi, seperti *IL-10* dan *IL-13*, dan bersifat penting untuk resolusi inflamasi dan mediasi penyembuhan luka (Mosser, 2003). Sinyal TLR memiliki peran penting dalam mengatur polarisasi makrofag (Wang dkk., 2014). Secara khusus, TLR4 ligan lipopolisakarida (*LPS*) mempromosikan

diferensiasi makrofag menuju fenotipe M1. 24 LPS merangsang pensinyalan makrofag melalui dua adaptor TLR yang berbeda, *MyD88* dan *TRIF* (Liu dkk., 2017).

Bukti genetik menunjukkan bahwa jalur TLR yang bergantung pada *MyD88* sangat penting untuk polarisasi makrofag M1 dan ekspresi sitokin proinflamasi yang dapat diinduksi (Yuan, 2021, Ma, 2018). Pensinyalan TLR yang bergantung pada *MyD88* melibatkan aktivasi famili kinase *IRAK*, yang pada gilirannya merangsang aktivitas *ligase ubiquitin E3* dari *TRAF6*, memungkinkan *TRAF6* untuk menjalani self-ubiquitination dan untuk mengkonjugasikan rantai ubiquitin ke molekul pensinyalan lain yang terlibat dalam aktivasi kinase yang bergantung di mana-mana, *TAK1* (Hu dkk., 2016). Setelah aktivasi, *TAK1* mengaktifkan *IKK* kinase hilir, yang pada gilirannya memfosforilasi NF- κ B inhibitor *I κ B α* , yang mengarah ke degradasi *I κ B α* dan aktivasi *NF- κ B* yang bermigrasi ke nukleus (Hoesel dkk., 2013, Rothstein dkk., 2013). *NF- κ B* adalah faktor transkripsi kunci dari makrofag M1 dan diperlukan untuk induksi sejumlah besar gen inflamasi, termasuk yang mengkode *TNF- α* , *IL-1 β* , *IL-6*, *IL-12p40* dan siklooksigenase-2 (Sun dkk., 2008, Montana dkk., 2016, Günthner dkk., 2013).

Efek langsung dari agonis β 3-adrenoseptor terhadap *IL-10* belum pernah dilaporkan dalam penelitian sebelumnya. Mirabegron sebagai agonis β 3-adrenoseptor dapat menginduksi pembentukan *IL-10* melalui jalur yang menghasilkan aktivasi *Erk* yang pada akhirnya mengarah ke produksi *IL-10*.

II. 10 Efek tamsulosin terhadap derajat inflamasi mukosa kandung kemih dan keluhan saluran kemih bagian bawah (USSQ score – Urinary Symptom)

Antagonis $\alpha 1$ 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 $\alpha 1$ selektif, menginduksi relaksasi otot polos ureter bagian distal, kandung kemih, dan leher kandung kemih. Oleh karena itu, antagonis $\alpha 1$ 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 sebagai lapisan luar yang menutupi *urothelium* membentuk sebuah sistem pertahanan nonspesifik terhadap infeksi, 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 Symptoms 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.

II. 11 Efek tamsulosin terhadap Kadar *IL-6* & *IL-10*

Efek tamsulosin terhadap mediator inflamasi belum banyak dilaporkan dalam literatur. Selain menurunkan kemungkinan terjadinya reaksi inflamasi melalui relaksasi otot polos kandung kemih dan ureter, tamsulosin diketahui memiliki efek langsung terhadap perubahan kadar sitokin proinflamasi. Penelitian oleh Liu Sun dkk mengenai efek pemberian tamsulosin pada kasus kerusakan endothelial glomerular pada kasus diabetic nefropati menunjukkan bahwa tamsulosin dapat memperbaiki stres oksidatif dengan mengurangi pembentukan *ROS* dan mencegah aktivasi p38. Secara mekanis, tamsulosin melemahkan aktivasi *NF- κ B* yang diinduksi oleh kadar glukosa tinggi.

Berdasarkan temuan ini, dapat disimpulkan bahwa tamsulosin dapat melemahkan cedera yang diinduksi glukosa melalui pengurangan stres oksidatif dan respons inflamasi (Gambar 2.7). Pada penelitian Liu Sun, kadar glukosa tinggi secara signifikan meningkatkan kadar mRNA dari *IL-6*, *TNF- α* , dan *IL-8* sebanyak 5,6-, 3,1 – dan 4,5 kali lipat. Namun, dengan pemberian tamsulosin 25 nM, terjadi penurunan secara berturut dari *IL-6*, *TNF- α* , dan *IL-8* sebanyak 4,2-, 2,3-, dan 3,3- kali lipat. Tamsulosin juga menghambat ekspresi *IL-6*, *TNF- α* , dan *IL-8* pada tingkat protein (Liu Sun dkk, 2021). Efek langsung dari antagonis reseptor adrenergic α 1 dengan *IL-10* belum pernah dilaporkan dalam penelitian sebelumnya. Akan tetapi, telah diketahui bahwa tamsulosin dapat mengaktifasi protein kinase dan CREB (Seung-Eun Kim dkk, 2017). Hal ini pada akhirnya mengarah pada pembentukan *IL-10*.



Gambar 2 7. Efek pemberian tamsulosin pada mediator pro inflamasi (Liu Sun dkk, 2021)

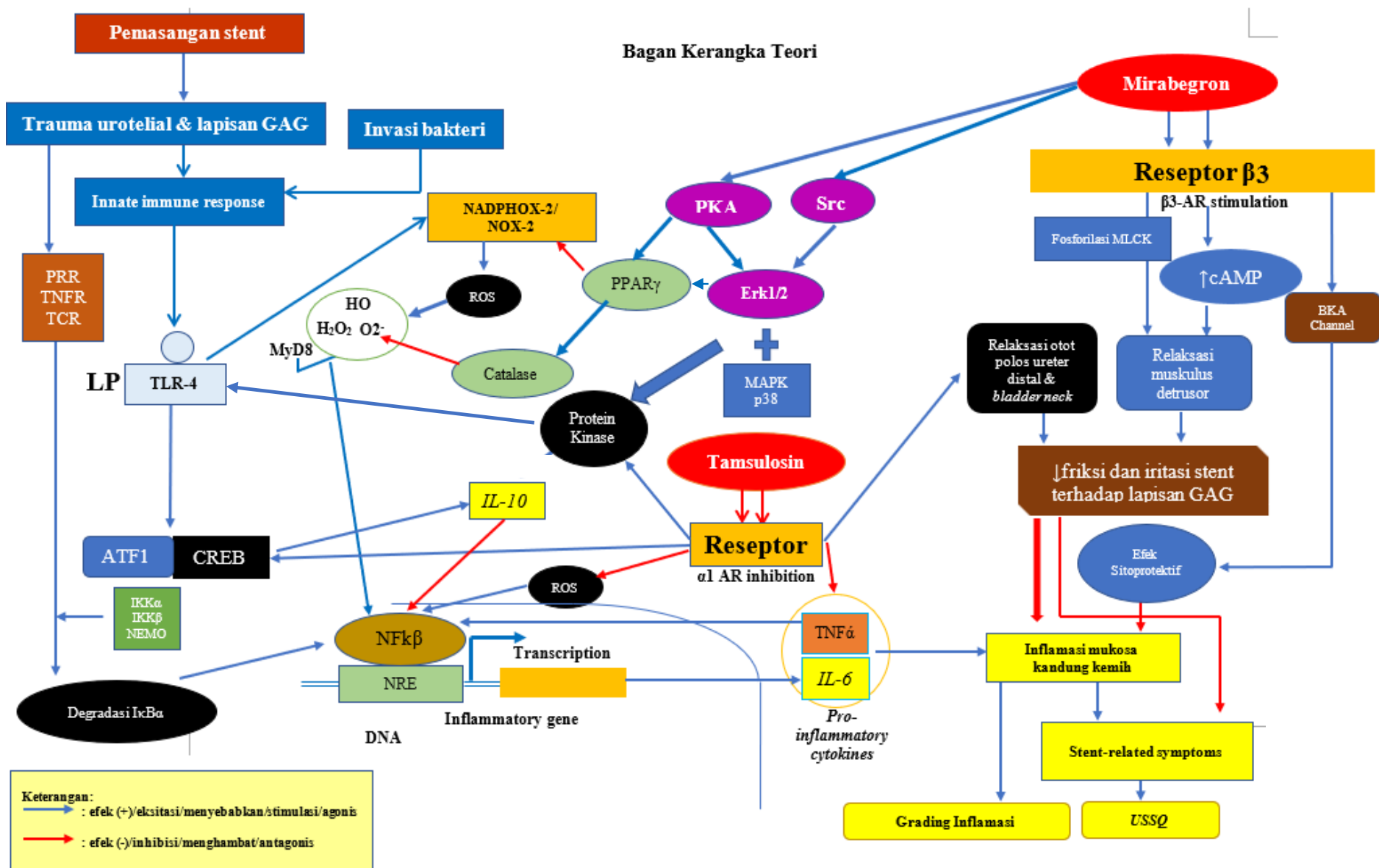
BAB III

KERANGKA TEORI & KONSEP

III. 1 Kerangka Teori

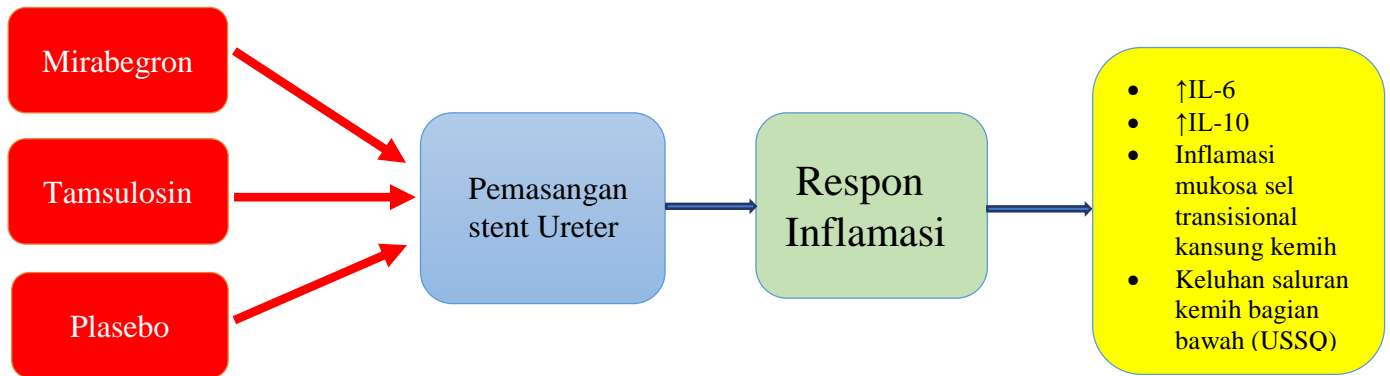
1. Pemasangan DJ-stent yang lama akan menyebabkan perubahan jaringan mukosa transisional kandung kemih, yaitu perubahan mukosa seperti inflamasi, metaplasia squamous, grandularis cistitis, folikularis cistitis, metaplasia interstitial dan displasia.
2. Mirabegron sebagai agonis reseptor adrenergik β_3 meningkatkan cAMP yang menginduksi terjadinya relaksasi otot polos. Selain itu, mirabegron juga memiliki efek antagonis terhadap reseptor adrenergik α_1 .
3. Mirabegron adalah agonis reseptor adrenergik β_3 , stimulasi β_3 -AR di makrofag menginduksi PKA / Src dependen mengaktivasi Erk 1 / 2 yang mengarah ke aktivasi PPAR γ .
4. Aktivasi PPAR γ dapat menghambat aktivitas Nox2 yang diinduksi LPS dan berikutnya menghambat produksi ROS. PPAR γ juga menginduksi ekspresi H₂O₂ katalase.
5. Secara kolektif, efek tersebut akan menyebabkan penghambatan aktivasi NF κ B, sebuah jalur yang diperlukan untuk sekresi sitokin *IL-6* pada proses inflamasi.
6. Kerja sama antara ERK dan p38 mengaktifkan protein kinase 1 (MSK1) dan MSK2 yang diaktifkan oleh mitogen dan stres, yang mendorong produksi *IL-10* dalam makrofag yang dirangsang TLR4, melalui faktor transkripsi CREB dan ATF1.

7. Aktivasi dari *IL-10* menyebabkan inhibisi pada NFκB.
8. Tamsulosin adalah antagonis reseptor adrenergic α1 yang menginduksi terjadinya relaksasi otot polos pada ureter distal dan *bladder neck*. Hal ini mengurangi friksi dari stent terhadap lapisan GAG berkurang sehingga mencegah terjadinya reaksi inflamasi.
9. Tamsulosin memiliki efek menghambat aktivasi NFκB, sebuah jalur yang diperlukan untuk sekresi sitokin *IL-6* pada proses inflamasi.

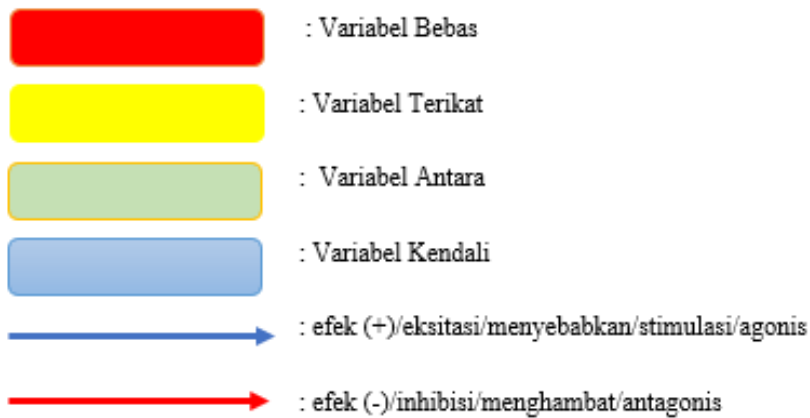


Gambar 3.1. Kerangka Teori

III. 2 Kerangka Konsep



Gambar 3.2. Kerangka Konsep



III.3 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat hubungan antara derajat inflamasi mukosa kandung kemih dengan keluhan saluran kemih bagian bawah pada pasien dengan pemasangan stent ureter.
2. Terdapat hubungan antara derajat inflamasi mukosa kandung kemih terhadap kadar IL-6 serum dan urin pada pasien dengan pemasangan stent ureter.
3. Terdapat hubungan antara derajat inflamasi mukosa kandung kemih terhadap kadar IL-10 serum dan urin pada pasien dengan pemasangan stent ureter.
4. Mirabegron dan tamsulosin lebih baik dari plasebo dalam menghambat inflamasi mukosa kandung kemih pada pasien dengan pemasangan stent ureter.
5. Mirabegron dan tamsulosin lebih baik dari plasebo dalam mengurangi keluhan saluran kemih bagian bawah pada pasien dengan pemasangan stent ureter.
6. Mirabegron dan tamsulosin lebih baik dari plasebo dalam menghambat peningkatan konsentrasi IL-6 pada pasien dengan pemasangan stent ureter.
7. Mirabegron dan tamsulosin lebih baik dari plasebo dalam meningkatkan konsentrasi IL-10 pada pasien dengan pemasangan stent ureter.

III.4 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

No	Variabel	Definisi Operasional	Skala	Kriteria Objektif
1.	Mirabegron	Mirabegron yang digunakan pada penelitian adalah mirabegron dosis 50 mg yang dikonsumsi 3 hari sebelum tindakan hingga 6 pekan paska pemasangan (efektifitas maksimum 4-12 pekan)	-	Tidak dilakukan pengukuran pada variabel ini.
2	Tamsulosin	Tamsulosin yang digunakan pada penelitian adalah tamsulosin dosis 0,4 mg yang dikonsumsi 3 hari sebelum tindakan hingga 6 pekan paska pemasangan (efektivitas maksimum 4-6 pekan)	-	Tidak dilakukan pengukuran pada variabel ini.
3	Derajat inflamasi mukosa kandung kemih	<ul style="list-style-type: none"> Perubahan histologi mukosa kandung kemih sebelum dan sesudah dilakukan intervensi. histologi dinilai berdasarkan hasil jaringan sistoskopi yang dinilai oleh ahli Patologi Anatomi.0 	Ordinal	derajat 0 = tidak ad perubahan, derajat 1 = infiltrasi limfositik fokal, derajat 2 = infiltrasi limfositik yang dominan difus, derajat 3 = infiltrasi polimorfonuklear eosinofil yang dominan difus, dan derajat 4 = kombinasi perubahan derajat 3 dengan mikroabses eosinofilik intraepitel
4	Keluhan saluran kemih bagian bawah	Keluhan yang dievaluasi menggunakan Kuisisioner USSQ	Numerik	Urinary symptoms (2-47)
5	<i>IL-6</i>	Sitokin pro-inflamasi yang dideteksi pada urine dan serum menggunakan metode ELISA	numerik	• pg/ml
6	<i>IL-10</i>	Sitokin anti-inflamasi yang dideteksi pada urine dan serum menggunakan metode ELISA	numerik	• pg/ml
7	Delta <i>IL-6</i>	Selisih kadar <i>IL-6</i> pre dan post pemasangan stent ureter	Numerik	• Pg/ ml
8	Delta <i>IL-10</i>	Selisih kadar <i>IL-10</i> pre dan post pemasangan stent ureter	Numerik	• Pg/ ml