KARYA AKHIR

EFEKTIFITAS PEMBERIAN SOLIFENACIN DIBANDINGKAN KOMBINASI SOLIFENACIN DAN MIRABEGRON TERHADAP KELUHAN *URETERAL STENT-RELATED SYMPTOMS (SRSs)* PADA PASIEN PASCA PEMASANGAN *DOUBLE J STENT*

EFFECTIVENESS OF SOLIFENACIN COMPARED TO MIRABEGRONE AND SOLIFENACIN COMBINATION AGAINST URETERAL STENT-RELATED SYMPTOMS (SRSs) COMPLAINTS IN PATIENTS AFTER DOUBLE J STENT INDWELLING

DENNY MIFTAHUR RAMADHAN
C104215202

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.-1)
PROGRAM ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021

EFEKTIFITAS PEMBERIAN SOLIFENACIN DIBANDINGKAN KOMBINASI SOLIFENACIN DAN MIRABEGRON TERHADAP KELUHAN *URETERAL STENT-RELATED SYMPTOMS (SRSs)* PADA PASIEN PASCA PEMASANGAN *DOUBLE J STENT*

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis Bedah

Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan Diajukan Oleh

dr. Denny Miftahur Ramadhan

C104215202

KARYA AKHIR

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.-1)

PROGRAM ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

EFEKTIFITAS PEMBERIAN SOLIFENACIN DIBANDINGKAN KOMBINASI SOLIFENACIN DAN MIRABEGRON TERHADAP KELUHAN URETERAL STENT RELATED SYMPTOMS PADA PASIEN PASCA PEMASANGAN DOUBLE J STENT

Disusun dan diajukan oleh

Denny Miftahur Ramadhan
C104215202

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 27 Maret 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama	Pembimbing Pendamping
dr. Muhammad Asyker M. Balinrungi, Sp.U(K)	dr. Muhammad Firdaus Kasim, M.Sc
NIP. 197412142002121001	NIP. 198412012018073001

Ketua Program Studi	Dekan Fakultas Kedokteran
Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk.M.Kes	Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K),M.MedEd
NIP. 197406292008121001	NIP. 196512311995031009

iv

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Denny Miftahur Ramadhan

Nim : C104215202

Program Studi : Ilmu Bedah

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa tesis yang saya tulis benar-benar merupakan karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 12 Mei 2021

Yang menyatakan

METERAI TEMPEL

760AJX346064540

dr. Denny Miftahur Ramadhan

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.

Penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada dosen pembimbing yaitu Alm. Prof. dr. Achmad M. Palinrungi, Sp.B, Sp.U, dan dr. M. Asykar A. Palinrungi, Sp.U(K), dan dr. Firdaus Kasim, M.Sc atas segala kesabaran, waktu, bantuan, bimbingan, nasihat, dan arahan yang diberikan selama ini kepada penulis.

Rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan pula kepada dosen-dosen penguji yang telah memberikan arahan, saran dan masukan demi perbaikan penelitian ini. Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran, Ketua Departemen Ilmu Bedah, Ketua Program Studi Ilmu Bedah, Sekertaris Program Studi Ilmu Bedah, Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran atas kesempatan yang telah diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Terimakasih yang tak terhingga penulis ucapkan kepada ayahanda H. M. Maman dan ibunda Hj. Olya Ulfah, istri tercinta dr. Disylvawanti serta ke 2 buah hati kami dan keluarga besar lainya yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu, yang telah mengerti, mendoakan,

mendukung dan mencurahkan perhatian yang besar selama penulis menjalani pendidikan ini.

Terimakasih penulis ucapkan untuk rekan angkatan “Top Ten” Januari 2016 atas segala saran, dukungan dan bantuannya selama pendidikan. Terimakasih juga kepada seluruh staf pegawai bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terutama kepada ibu Andi Esse Tenri Uleng, kak Marlina Rajab, mbak Nunung Mujiwiyanti, rekan-rekan sejawat dan perawat serta staf kamar operasi bedah yang telah banyak membantu selama proses pendidikan penulis.

Terima kasih penulis ucapkan kepada para Guru Besar dan seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Bedah atas segala bimbingan dan arahannya selama penulis mengikuti program pendidikan dokter spesialis bedah. Semoga ilmu yang penulis dapatkan selama pendidikan ini dapat diamalkan dan manfaatkan sebaik baiknya untuk kepentingan masyarakat luas.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penyusunan karya akhir ini dan tidak menutup kemungkinan penulis mempunyai khilaf dan salah terhadap saudara - saudara yang turut serta dalam penyusunan karya akhir ini, untuk itu penulis mengucapkan permohonan maaf yang sebesar-besarnya.

Akhir kata, penulis mengucapkan terima kasih sebanyak-banyaknya kepada semua pihak yang turut berperan serta dalam penyelesaian karya akhir ini yang tidak bisa penulis sebutkan namanya

vii

satu persatu. Semoga Tuhan Yang Maha Esa memberikan rahmat, kesehatan dan berkat yang melimpah dan semoga kita dapat dipertemukan kembali dalam suasana bahagia dan semoga karya akhir ini dapat bermanfaat dalam pengembangan ilmu pengetahuan.

Makassar, 12 Mei 2021

Denny M.R.

ABSTRAK

DENNY M. R.. *Efektivitas Pemberian Solifenacin Dibandingkan Kombinasi Solifenacin dan Mirabegron terhadap Keluhan Ureteral Stent-Related Symptoms (SRSs) pada Pasien Pascapemasangan Double J. Stent* (dibimbing oleh M. Asykar Palinrungi dan M. Firdaus Kasim).

Tujuan penelitian ini adalah menilai perbandingan keefektivitasan *solifenacin* dan kombinasi *mirabegron-solifenacin* dalam pengobatan *ureteral stent-related symptoms. Stent ureter* digunakan untuk diversi saluran kemih, penanganan obstruksi ureter, dan drainase pascaoperasi. Komplikasi dari pemasangan *stent* berupa *ureteral stent-related symptoms* (SRSs). Secara klinis, *muscarinic-antagonist receptor* (*solifenancine*) dan *agonis beta 3* (*mirabegrone*) maupun kombinasinya dapat menjadi pilihan terapi terkait keluhan SRSs pascapemasangan *stent ureter*.

Sampel penelitian sebanyak 54 pasien pascapemasangan DJ *stent* yang ditentukan dengan teknik penyampelan acak. Mereka dibagi dalam dua kelompok, yakni kelompok tunggal (n=26) mendapatkan *solifenacin* 5 mg/hari dan kelompok kombinasi (n=28) mendapatkan *solifenacin* 5 mg dan *mirabegrone* 25 mg/hari. USSQ dinilai saat hari ke-7, 14, 21, dan 28 pascainsersi DJ *stent*. Data dianalisis menggunakan SPSS 24.0 dan dikatakan signifikan jika $p<0,05$.

Hasil penelitian menunjukkan rerata penurunan skor untuk kelompok tunggal 9,95 ± 3,33 dibandingkan kelompok kombinasi 12,92 ± 4,44 untuk variabel US. Pada variabel N masing-masing 8,61 ± 3,46 dan 7,34 ± 3,43. Pada variabel KU rerata penurunan skor menunjukkan 6,02 ± 3,06 dan 8,13 ± 3,68 dan variabel AK adalah 4,32 ± 2,41 dan 3,94 ± 3,50. Selanjutnya, variabel S menunjukkan nilai rerata penurunan skor 2,63 ± 1,2 dan 1,91 ± 1,52, terakhir untuk variabel KL nilai rerata penurunan skor adalah 4,63 ± 2,26 dan 5,04 ± 1,84.

Kata kunci: *stent-related symptoms*, *mirabegrone, solifenacine*, USSQ

KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
PUSAT BAHASA

ABSTRACT

DENNY M.R. *Effectiveness of Solifenacin Compare to Mirabegrone and Solifenacin Combination against Ureteral Stent-Related Symptoms (SRSs) complaints in Patients after Double J. Stent Indwelling* (Supervised by **M Asykar Palinrungi** and **Firdaus Kasim**)

The purpose of this study is to determine the effectiveness comparison between solifenacin and mirabegrone-solifenacin combination in the treatment of ureteral stent-related symptoms. Ureteral stents are used for urinary tract diversion, ureteral obstruction, and postoperative drainage. The complication of stenting is Ureteral Stent-Related Symptoms (SRSs). Clinically, Muscarinic-antagonist receptors (Solifenacine) and beta 3 agonists (Mirabegrone) or their combinations are the preferred drugs for SRSs associated after ureteral stenting.

54 patients with indwelling DJ stent, randomly sampled, divided into 2 groups: single group (n = 26) received solifenacin 5 mg/day, combination group (n = 28) received solifenacin 5 mg and mirabegrone 25 mg/day. USSQ filled at the 7th, 14th, 21th and 21th and 28th day after the insertion of DJ Stent. Data were analyzed using SPSS 24.0, assisted significantly if $p<0.05$.

The mean of decreased score for single group is 9.95 ± 3.33 compared to the combination group of 12.92 ± 4.44 for US variables. At variable N 8.61 ± 3.46 and 7.34 ± 3.43. At variable KU, mean of decreased score shows 6.02 ± 3.06 and 8.13 ± 3.68 and variable AK are 4.32 ± 2.41 and 3.94 ± 3.50. Furthermore, variable S shows mean of decreased score 2.63 ± 1.2 and 1.91 ± 1.52, lastly for variable KL, the mean of decreased score is 4.63 ± 2.26 and 5.04 ± 1.84.

Keywords: Stent-Related Symptoms, Mirabegrone, Solifenacine, USSQ

KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
PUSAT BAHASA

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL i

KATA PENGANTAR v

ABSTRAK viii

ABSTRACT ix

DAFTAR ISI x

DAFTAR TABEL xiii

DAFTAR GRAFIK xiv

DAFTAR BAGAN xv

DAFTAR GAMBAR xvi

DAFTAR LAMPIRAN xvii

BAB I PENDAHULUAN 1

A. Latar Belakang 1

B. Rumusan Masalah 4

C. Tujuan Penelitian 5

D. Manfaat Penelitian 6

BAB II TINJAUAN PUSTAKA 7

A. Anatomi Saluran Kemih 7

B. Fisiologi Saluran Kemih 15

C. Double J Stent 19

D. Gejala-gejala Saluran Kemih Bagian Bawah Terkait DJ Stent 21

E. Ureteral Stent Symptoms Questionnaire (USSQ) 23

F. Solifenacine 24
G. Mirabegron 27
H. Kombinasi solifenacin dan Mirabegron 29
I. Kerangka Teori 31
J. Kerangka Konsep 32
K. Definisi Operasional 33
L. Hipotesis Penelitian 37
BAB III METODE PENELITIAN 38
A. Desain Penelitian 38
B. Lokasi Dan Waktu Penelitian 40
C. Populasi dan Sampel Penelitian 40
D. Instrumen Penelitian 42
E. Pengumpulan Data 42
F. Alur Penelitian 43
G. Pengolahan Dan Analisis Data 44
H. Pertimbangan Etika 45
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN 46
A. Hasil Penelitian 46
1. Karakteristik responden 46
2. Skor USSQ pada pasien pasca pemasangan DJ stent 48
a. Perbedaan skor urinary symptom (US) 48
b. Perbedaan skor nyeri (N) 49
c. Perbedaan skor keadaan umum (KU) 51

d. Perbedaan skor aktivitas kerja (AK) 52

e. Perbedaan skor aktivitas seksual (S) 54

f. Perbedaan skor keluhan lainnya (KL) 55

B. Pembahasan 57

1. Gambaran Umum 57

2. Perbedaan nilai USSQ pada pasien pasca pemasangan DJ Stent. 58

3. Efektifitas pemberian terapi kombinasi solifenacin 5 mg + mirabegrone 25mg/hari dan solifenacin 5 mg/hari terhadap SRSs 62

C. Keterbatasan Penelitian 69

BAB V PENUTUP 70

A. Kesimpulan 70

B. Saran 71

DAFTAR PUSTAKA 72

LAMPIRAN 76

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Indikasi Untuk Penggantian Stent 20

Tabel 2. Karakteristik Responden Berdasarkan Usia, Jenis Kelamin, Tinggi Badan, Berat Badan, dan Indeks Massa Tubuh (IMT) 46

Tabel 3. Perbedaan Skor Urinary Symptom (US) 48

Tabel 4. Nilai Perbedaan Skor Nyeri (N) 49

Tabel 5. Nilai Perbedaan skor Keadaan Umum (KU)..... 51

Tabel 6. Nilai Perbedaan Skor Aktivitas Kerja (AK) 52

Tabel 7. Perbedaan Skor Aktivitas Seksual (S) 54

Tabel 8. Nilai Perbedaan Skor Keluhan Lainnya (KL)..... 55

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Perbedaan Skor Urinary Symptom (US)..... 48

Grafik 2. Nilai Perbedaan Skor Nyeri (N) 50

Grafik 3. Perbedaan Skor Keadaan Umum (KU) 51

Grafik 4. Perbedaan Skor Aktivitas Kerja (AK)..... 53

Grafik 5. Perbedaan Skor Aktivitas Seksual (S)..... 54

Grafik 6. Nilai Perbedaan Skor Keluhan Lainnya (KL) 55

DAFTAR BAGAN

Bagan 1. Kerangka Teori Penelitian 31

Bagan 2. Kerangka Konsep Penelitian 32

Bagan 3. Alur Penelitian 43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi Struktur Ginjal 8

Gambar 2. Anatomi struktur ureter..... 10

Gambar 3. Anatomi vesica urinaria dan lapisan vesica urinaria 11

Gambar 4. Persarafan vesiva urinaria 14

Gambar 5. Proses pengosongan vesika urinaria 16

Gambar 6. Double J Stent 19

Gambar 7. Solifenacin (C23H26N2O2)..... 25

Gambar 8. Mirabegron (C21H24N4O2S)..... 27

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Ureteric Stent Symptoms Questionnaire 76

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Stent ureter merupakan alat untuk mempermudah aliran urin dari ginjal ke kandung kemih yang terganggu akibat adanya obstruksi. Penggunaan *stent* ureter awalnya diperkenalkan oleh Zimskind dkk tahun 1967, kemudian berkembang hingga sekarang. (Dellis et al., 2010)

Stent ureter memiliki peran yang penting dalam drainase sementara pada saluran kemih bagian atas dan merupakan prosedur yang sering dilakukan dalam operasi endourologi. Terdapat berbagai indikasi untuk pemasangan *stent* ureter, seperti obstruksi saluran kemih bagian atas, infeksi yang disebabkan hidronefrosis, edema ureter iatrogenik, perforasi, dan trauma ureter. *Stent* ureter menjadi metode yang sederhana dan efektif dalam hal drainase ureter untuk mempertahankan fungsi ginjal, mengatasi nyeri akibat obstruksi di ureter, dan menghindari alat-alat yang dipasang dari luar tubuh. (Guyton & Hall, 1997; Dahm, Philipp , & Dmochowski, 2018; Tanagho, Emil, & McAninch, 2007).

Stent ureter memiliki banyak manfaat, namun juga dikaitkan dengan berbagai efek samping mulai dari gejala saluran kemih bagian bawah hingga disfungsi seksual yang dapat menurunkan kualitas hidup

pasien. Joshi dkk, melaporkan insidens keluhan efek samping pemasangan DJ pada pasien mencapai 50%-80%. Keluhan yang berkaitan dengan *stent* ini disebut pula dengan *Ureteral Stent-Related Symptoms (SRSs)* dapat beragam, seperti frekuensi (60%), urgensi (60%) dan disuria (40%), selain itu keluhan nyeri (80%) dan hematuria (54%). (Joshi *et al.*, 2002; Otsuki *et al*, 2020)

Patofisiologi mengenai efek samping dari *stent* ini masih belum jelas, namun terdapat beberapa teori seperti spasme otot polos ureter ataupun lengkungan distal *stent* yang menyebabkan iritasi mukosa/ trigonum vesika dan refluks urin yang menimbulkan berbagai keluhan. (Joshi *et al*, 2002; Joshi, Stainthorpe, *et al.*, 2003; Otsuki *et al*, 2020)

Mengingat besarnya angka keluhan dari pasien, maka dikembangkan sistem kuesioner yang dapat mengevaluasi morbiditas dan efek samping dari pasca pemasangan DJ *stent*. *Ureteral Stent Symptoms Questionnaire (USSQ)* adalah kuesioner *gold standard* untuk menilai morbiditas dan menyediakan perbandingan data yang lebih baik. (Abrams, 2006; Blandy, John, & Kaisary, 2009)

Seiring dengan kemajuan teknologi dan modifikasi dari *stent* ureter yang terus dikembangkan sampai saat ini, berbagai penelitian untuk mengatasi efek samping berkaitan dengan gejala pasca pemasangan DJ *stent*, mencakup modifikasi desain *stent*, medikamentosa, posisi *stent*, pelapisan *stent* dan terapi intravesical. (Guyton & Hall, 1997; Dahm, Philipp , & Dmochowski, 2018; Merseburger, Kuczyk, & Moul, 2014).

Saat ini, didapatkan bahwa desain *stent* yang paling ideal dan digunakan secara luas adalah desain *double J stent* (DJ *Stent*). Terapi untuk mengatasi keluhan terkait DJ Stent dengan medikamentosa dianggap pilihan terapi yang paling sederhana dan non-invasif sehingga dikembangkan beberapa obat seperti *alfa blocker, antikolinergik, phosphodiasteric inhibitor* dan analgetik. (Joshi *et al*, 2002; Fischer, Louie and Mucksavage, 2018)

Keluhan saluran kemih bagian bawah sebagai efek samping pasca pemasangan DJ *Stent* serupa dengan gejala saluran kemih bagian bawah yang disebabkan oleh benigna hipertofi prostat (BPH) dan keluhan urgensi dan frekuensi seperti pada pasien dengan *Overactive Bladder (OAB)*. Terapi *alfa blocker* dan antimuscarinik yang digunakan untuk terapi BPH dan OAB kemudian juga digunakan untuk mengurangi keluhan. Komplikasi disebabkan oleh insersi DJ-*stent*, belum secara luas diteliti dan dipublikasikan terutama di Indonesia .(Tanagho, Emil, & McAninch, 2007; Hohenfellner, Rudolf, & Stolzenburg, 2005; Probzt , Razvi, & Dendstedt , 2012).

Solifenacin adalah obat antagonis reseptor muskarinik kompetitif yang menghalangi asetilkoline berikatan dengan reseptor M-3 muskarinik yang ada di otot detrusor buli, sehingga mencegah kontraksi buli. (White *et al.*, 2018)

Mirabegrone adalah agonis selektif untuk reseptor adrenergik beta-3. Beta-3 adrenoreseptor adalah reseptor predominan beta yang terdapat

di sel-sel otot polos detrusor, dan stimulasinya akan menyebabkan relaksasi otot detrusor. (White *et al.*, 2018)

Penggunakan kombinasi mirabegron dan solifenacin dapat meningkatkan efektivitas obat tanpa mengorbankan tolerabilitas, sehingga meningkatkan keberhasilan dalam tatalaksana OAB. (Abrams et al., 2017)

Telah dipaparkan efikasi dan keamanan dari solifenacin dan mirabegron serta kombinasinya untuk pemakaian lebih dari 12 bulan pada kasus OAB, terapi ini dapat dijadikan sebagai pilihan. (Gratzke *et al.*, 2018)

Penelitian ini membahas secara khusus mengenai efektivitas pemberian obat solifenacin (anti muscarinik) dibandingkan kombinasi solifenacin (anti muscarinik) dan mirabegron (beta-3 adrenergic agonis) terhadap *Ureteral Stent-Related Symptoms (SRSs)* pada pasien pasca pemasangan DJ *stent*.

B. Rumusan Masalah

Manakah yang lebih efektif pemberian solifenacin 5 mg/hari dibandingkan kombinasi solifenacin 5 mg dan mirabegron 25 mg/hari terhadap keluhan *Ureteral Stent-Related Symptoms (SRSs)* pasca pemasangan DJ *Stent*.

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui efektivitas terapi obat solifenacin 5 mg/hari dibandingkan kombinasi solifenacin 5 mg dan mirabegron 25 mg/hari terhadap keluhan *SRSs* pasca pemasangan DJ *Stent*

2. Tujuan Khusus

a. Mengukur skor keluhan *SRSs* yang muncul pada pasien pasca pemasangan DJ *stent*.
b. Mengukur efektivitas terapi solifenacin 5 mg/hari terhadap keluhan *SRSs* pasca pemasangan DJ *Stent*
c. Mengukur efektifivitas terapi kombinasi solifenacin 5 mg dan mirabegron 25 mg/hari terhadap keluhan *SRSs* pasca pemasangan DJ *Stent.*
d. Membandingkan efektivitas terapi solifenacin 5 mg/hari dengan kombinasi solifenacin 5 mg dan mirabegron 25 mg/hari terhadap keluhan *SRSs* pasca pemasangan DJ *Stent*.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini memberikan informasi mengenai efektivitas terapi obat solifenacin 5 mg/hari dibandingkan kombinasi solifenacin 5 mg dan mirabegron 25 mg/hari terhadap keluhan *SRSs* pasca pemasangan DJ *Stent* demi pengembangan ilmu kedokteran dan penelitian selanjutnya.

2. Manfaat Praktis

Penelitian ini memberikan informasi kepada klinisi mengenai efek samping dari pemasangan DJ *stent* dan terapi yang efektif yang dapat digunakan untuk mengatasi keluhan *SRSs* pasca pemasangan DJ *Stent*.

BAB II

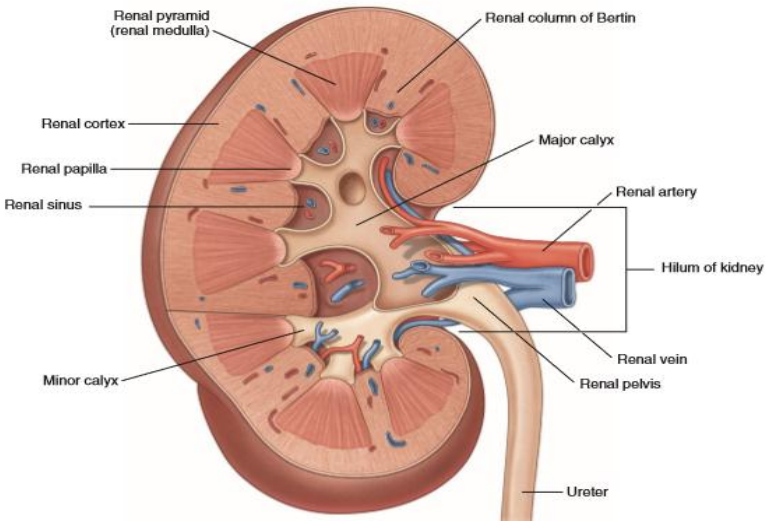
TINJAUAN PUSTAKA

A. Anatomi Saluran Kemih

Sistem perkemihan merupakan suatu sistem dimana terjadinya proses penyaringan darah sehingga darah bebas dari zat-zat yang tidak dipergunakan oleh tubuh dan menyerap zat-zat yang masih dipergunakan oleh tubuh. Zat-zat yang tidak dipergunakan oleh tubuh larut dalam air dan dikeluarkan berupa urin (air kemih). Susunan sistem perkemihan terdiri dari:

1. Ginjal (Ren)

   Ginjal terletak pada dinding posterior di belakang peritoneum pada kedua sisi vertebra torakalis ke-12 sampai vertebra lumbalis ke-3. Bentuk ginjal seperti biji kacang. Ginjal kanan sedikit lebih rendah dari ginjal kiri, karena adanya lobus hepatis dextra yang besar. Fungsi ginjal adalah memegang peranan penting dalam pengeluaran zat-zat toksis atau racun, mempertahankan suasana keseimbangan cairan, mempertahankan keseimbangan kadar asam dan basa dari cairan tubuh, dan mengeluarkan sisa-sisa metabolisme akhir dari protein ureum, kreatinin dan amoniak. (Guyton & Hall, 1997; Dahm, Philipp , & Dmochowski, 2018; Abrams, 2006).



Gambar 1. Anatomi Struktur Ginjal

Setiap ginjal terbungkus oleh selaput tipis yang disebut kapsula fibrosa, terdapat korteks renalis di bagian luar, yang berwarna cokelat gelap, medulla renalis di bagian dalam yang berwarna cokelat lebih terang dibandingkan korteks. Bagian medulla berbentuk kerucut yang disebut piramides renalis, puncak kerucut tadi menghadap kaliks yang terdiri dari lubang-lubang kecil yang disebut papilla renalis. Hilum adalah pinggir medial ginjal berbentuk konkaf sebagai pintu masuknya pembuluh darah, pembuluh limfe, ureter dan nervus. Pelvis renalis berbentuk corong yang menerima urin yang diproduksi ginjal. Terbagi menjadi dua atau tiga calices renalis majores yang masing-masing akan bercabang menjadi dua atau tiga calices renalis minores. Struktur halus ginjal terdiri dari banyak nefron yang merupakan unit fungsional ginjal. Diperkirakan ada 1 juta nefron dalam setiap ginjal. Nefron terdiri dari glomerulus, tubulus proximal, ansa henle, tubulus distal dan tubulus urinarius.(Guyton & Hall, 1997; Dahm, Philipp ,

&Dmochowski, 2018; Tanagho, Emil, & McAninch, 2007).

Ginjal mendapatkan darah dari aorta abdominalis yang mempunyai percabangan arteri renalis, arteri ini berpasangan kiri dan kanan. Arteri renalis bercabang menjadi arteri interlobularis kemudian menjadi arteri akuarta. Arteri interlobularis yang berada di tepi ginjal bercabang manjadi arteriole aferen glomerulus yang masuk ke gromerulus. Kapiler darah yang meninggalkan gromerulus disebut arteriole eferen gromerulus yang kemudian menjadi vena renalis masuk ke vena cava inferior. (Guyton & Hall, 1997; Dahm, Philipp , & Dmochowski, 2018; Tanagho, Emil, & McAninch, 2007).

Ginjal mendapatkan persarafan dari fleksus renalis (vasomotor). Saraf ini berfungsi untuk mengatur jumlah darah yang masuk ke dalam ginjal, saraf ini berjalan bersamaan dengan pembuluh darah yang masuk ke ginjal yang menghasilkan urin. (Guyton & Hall, 1997; Dahm, Philipp , & Dmochowski, 2018).

2. Ureter

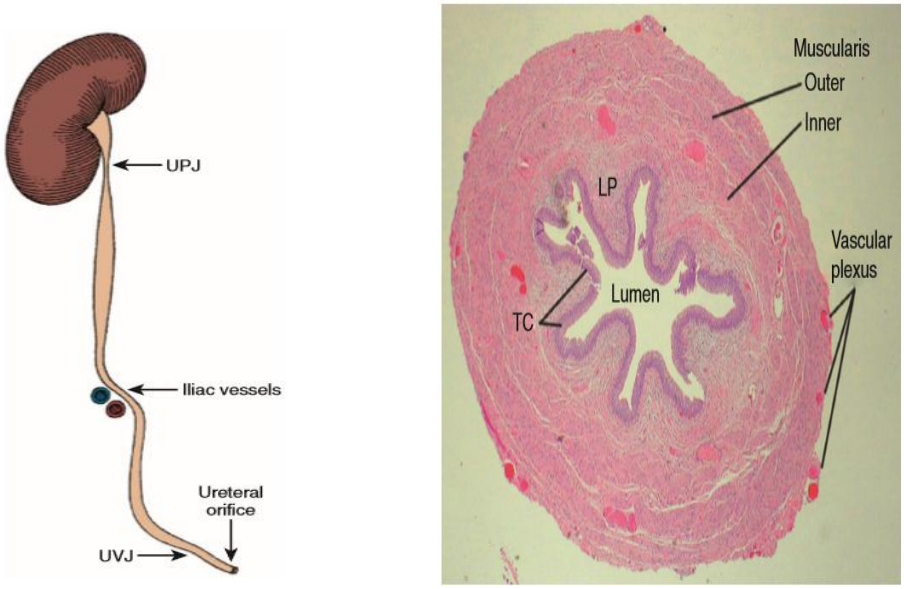
Terdiri dari 2 saluran pipa masing-masing bersambung dari ginjal ke vesika urinaria. Panjangnya ± 25-34 cm, dengan penampang 0,5 cm. Ureter sebagian terletak pada rongga abdomen dan sebagian lagi terletak pada rongga pelvis. Lapisan dinding ureter menimbulkan gerakan-gerakan peristaltik yang mendorong urin masuk ke dalam kandung kemih.(Guyton & Hall, 1997; Dahm, Philipp , & Dmochowski, 2018).

Lapisan dinding ureter terdiri dari:

a. Dinding luar jaringan ikat (jaringan fibrosa)

b. Lapisan tengah lapisan otot polos

c. Lapisan sebelah dalam lapisan mukosa



Gambar 2. Anatomi struktur ureter

3. Vesika urinaria (kandung kemih)

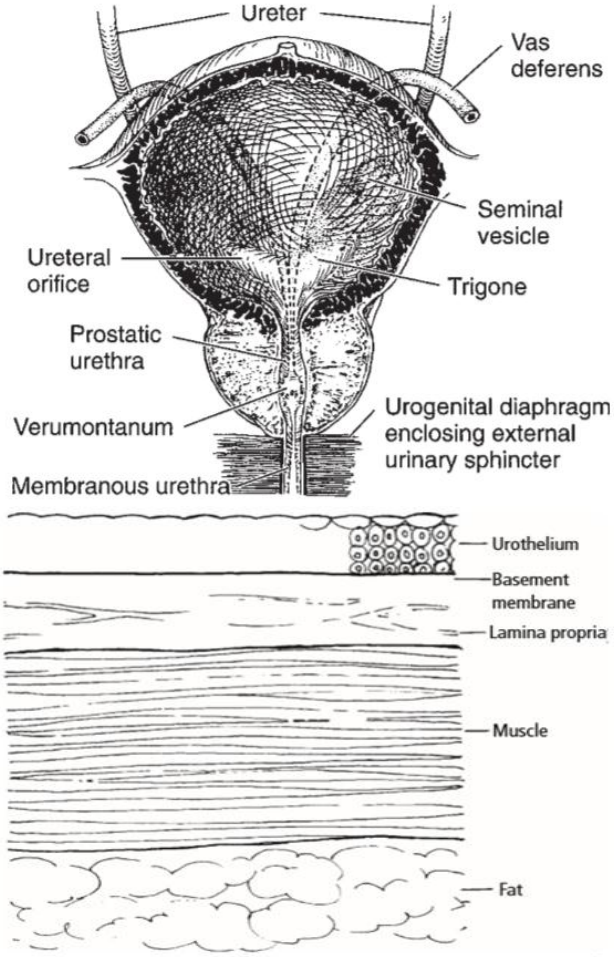
Vesika urinaria berfungsi menampung dan mengeluarkan urin, ketika tidak sedang terisi oleh urin (kosong) memiliki bagian: (Guyton & Hall, 1997; Dahm, Philipp , & Dmochowski, 2018; Tanagho, Emil, & McAninch, 2007)

a. Fundus vesicae : sisi berbentuk segitiga dan menghadap ke kaudodorsal, berhadapan dengan rektum. Pada pria dipisahkan dari rektum oleh fascia rektovesikalis yang meliputi vesikular seminalis dan ampulla duktus deferens. Sedangkan pada wanita dipisahkan dari rektum oleh forniks, portio supravaginalis.

b. Apex / vertex vesicae : terdapat plika umbilicalis mediana dan ligamentum Umbilicale mediana

c. Facies Superior : sisi berbentuk segitiga yang dibatasi oleh margo lateral di kedua sisi lateralnya dan margo posterior di bagian dorsalnya. Terdapat fossa paravesicalis (lekukan peritoneum di sebelah lateral margo lateral). Pada pria menghadap colon sigmoid dan lengkung ileum. Sedangkan pada wanita menghadap corpus uteri.

d. Facies Inferior : diliputi oleh fascia endopelvina



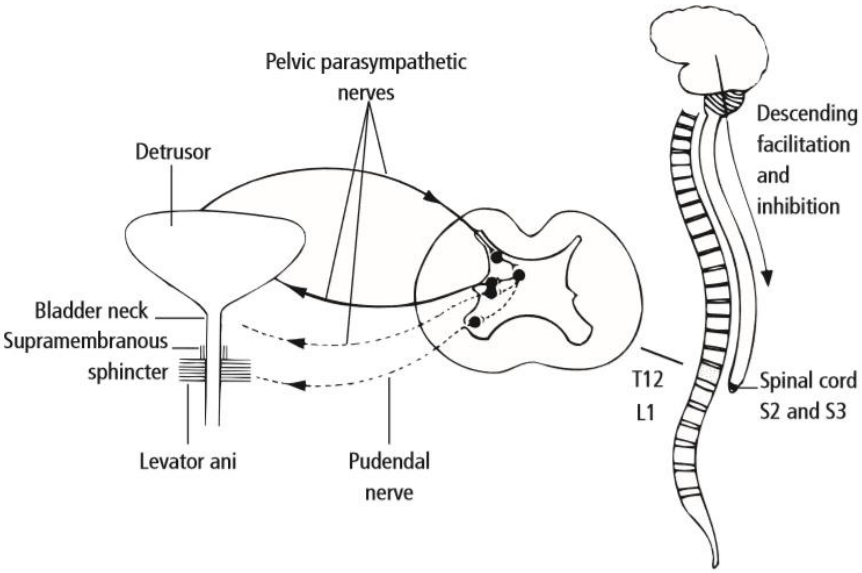
Gambar 3. Anatomi vesika urinaria dan lapisan vesika urinaria

Vesika urinaria tidak memiliki kapsul, setelah otot adalah lemak, jaringan konektif dan plexus dari vena. Lapisan Vesika Urinaria dari luar ke dalam : Tunica Serosa (Peritoneum Parietal) – Tela Subserosa (Fascia Endopelvina) – Tunica Muscularis (muskulus detrussor) – Tela Submucosa – Tunica Mucosa. Serat dari muskulus detrusor tidak tersusun lapis demi lapis seperti pada usus, tetapi tersusun selang-seling, seperti lapisan keranjang. Muskulus detrusor dilapisi oleh lapisan tipis submukosa dan dilapisi lapisan urothelium yang bersifat *waterproof*.

Pada bagian dalam dari Vesika Urinaria terdapat sebuah area yang disebut dengan Trigonum Lieutaudi. Trigonum Lieutaudi ini dibentuk oleh sepasang ostium ureteris (lubang tempat masuknya ureter ke dalam VU) dan ostium urethra internum (OUI). Pada pria trigonum lieutaudi ini akan terfiksasi pada prostat. Sedangkan pada wanita akan terfiksasi pada dinding anterior vagina. Mucosa pada trigonum Lieutaudi ini akan melekat erat pada m. Trigonalis.(Guyton & Hall, 1997; Dahm, Philipp , & Dmochowski, 2018; Tanagho, Emil, & McAninch, 2007).

Vesika urinaria bagian cranial divaskularisasi oleh 2 atau 3 arteri vesicalis superior (cabang dari a. umbilicalis). Sedangkan bagian caudal dan cervix divaskularisasi oleh a. vesicalis inferior. Pada wanita mendapatkan tambahan vaskularisasi dari a. vaginalis. Pada bagian fundus vesicae pada pria divaskularisasi

oleh a. deferentialis dan pada wanita oleh a. vaginalis dan a. vesicalis inferior. Sedangkan aliran venanya akan bermuara pada plexus venosus prostaticus & vesicalis yang akan bermuara pada v.hypogastrica.(Guyton & Hall, 1997; Dahm, Philipp , & Dmochowski, 2018; Tanagho, Emil, & McAninch, 2007; Merseburger, Kuczyk, & Moul, 2014).



Gambar 4. Persarafan vesika urinaria

Persarafan simpatik vesika urinaria (segmen Thoracal XI – Lumbal II) dari Plexus prostaticus & plexus vesicalis yang berasal dari plexus hipogastricus inferior. Persarafan ini memberikan fungsi untuk menggiatkan m. spinchter interna dan menginhibisi m.detrussor serta menghantarkan rasa nyeri dari VU. Selain itu VU juga mendapatkan persarafan parasimpatik dari n. splanchnicus pelvicus Segmen Sacral II-IV. Persarafan ini memberikan fungsi untuk merelaksasi sfingter interna, menggiatkan m.detrussor,

menghantarkan peregangan dinding VU dan mengosongkan VU.(Tanagho, Emil, & McAninch, 2007; Merseburger, Kuczyk, & Moul, 2014).

Fungsi sistem persarafan bergantung pada pelepasan zat kimiawi yaitu neurotransmitter. Zat yang paling penting mempengaruhi vesika urinaria adalah asetilkolin (ACH) yang dilepaskan oleh akson parasimpatis postganglionik. Ketika ACH dilepas akan menyebabkan otot-otot kandung kemih mengalami kontraksi. Pelepasan ACH ini diakibatkan adanya stimulasi dari M3 reseptor muskarinik yang terdapat pada otot polos vesika urinaria. Pelepasan zat kimiawi ini mengatur respon dari sistem persarafan pada kandung kemih. Selain asetilkolin, sistem saraf simpatis postganglionik juga melepaskan noradrenalin yang diaktivasi oleh reseptor β3 adrenergik yang merelaksasikan otot polos vesika urinaria dan adanya aktivasi dari alfa1 adrenergik yang mengkontraksikan otot polos uretra. Akson somatis dari nervus pudendus akan melepaskan ACH yang diakibatkan kontraksi oleh otot spinchter eksterna yang diaktivasi oleh reseptor kolinergik nikotinik. (Guyton & Hall, 1997; Dahm, Philipp , & Dmochowski, 2018; Tanagho, Emil, & McAninch, 2007).

4. Uretra

Uretra merupakan saluran sempit yang berpangkal pada vesika urinaria yang berfungsi menyalurkan air kemih ke luar. Pada laki-laki

panjangnya kira-kira 13,7-16,2 cm dan terdiri dari: uretra pars prostatika, uretra pars membranosa, uretra pars spongiosa. Uretra pada wanita panjangnya kira-kira 3,7-6,2 cm dengan sphincter uretra terletak di sebelah atas vagina (antara clitoris dan vagina) dan hanya sebagai saluran ekskresi.(Guyton & Hall, 1997; Dahm, Philipp , & Dmochowski, 2018; Tanagho, Emil, & McAninch, 2007).

B. Fisiologi Saluran Kemih

1. Proses Pembentukan Urin

   a. Proses filtrasi di glomerulus

Terjadi penyerapan darah yang tersaring adalah bagian cairan darah kecuali protein. Cairan yang tersaring ditampung oleh simpai bowmen yang terdiri dari glukosa, air, sodium, klorida, sulfat, bikarbonat, diteruskan ke tubulus ginjal. Cairan yang disaring disebut filtrat glomerulus. (Guyton & Hall, 1997; Tanagho, Emil, & McAninch, 2007).

   b. Proses reabsorbsi

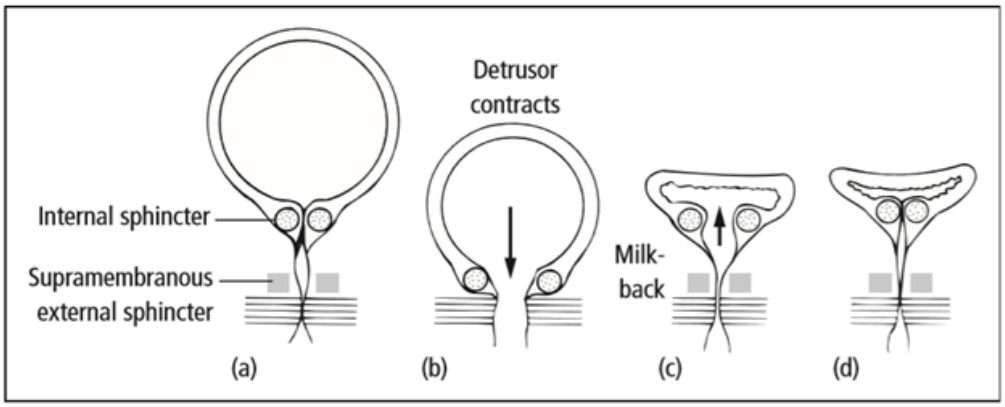
Pada proses ini terjadi penyerapan kembali sebagian besar dari glukosa, sodium, klorida fosfat dan beberapa ion bikarbonat. Prosesnya terjadi secara pasif (obligator reabsorbsi) di tubulus proximal. Sedangkan pada tubulus distal terjadi kembali penyerapan sodium dan ion bikarbonat bila diperlukan tubuh. Penyerapan terjadi secara aktif (reabsorbsi fakultatif) dan sisanya dialirkan pada papilla renalis. (Guyton & Hall, 1997; Tanagho, Emil, & McAninch, 2007).

c. Proses sekresi

Sisa dari penyerapan kembali yang terjadi di tubulus distal dialirkan ke papilla renalis selanjutnya diteruskan ke luar.

2. Proses pengosongan vesika urinaria

Vesika urinaria yang telah terisi dengan urin ureter akan menampung dan mengeluarkan urine secara bertahap.



Gambar 5. Proses pengosongan vesika urinaria

Dinding ureter terdiri dari otot polos yang tersusun spiral, memanjang dan melingkar, tetapi batas lapisan yang jelas tidak ditemukan. Kontraksi peristaltik yang teratur timbul 1-5 kali tiap menit akan mendorong urine dari pelvis renal menuju kandung kemih, dan akan masuk secara periodik sesuai dengan gelombang peristaltik. Ureter menembus dinding kandung kemih secara miring, dan meskipun tidak ada sfingter ureter, kemiringan ureter ini cenderung menjepit ureter sehingga ureter tertutup kecuali selama adanya gelombang peristaltik, dan refluks urine dari kandung kemih ke ureter dapat dicegah.(Guyton & Hall, 1997; Tanagho, Emil, & McAninch, 2007; Abrams, 2006).

Otot polos kandung kemih seperti pada ureter, tersusun secara spiral, memanjang, melingkar dan karena sifat dari kontraksinya otot ini disebut muskulus detrusor, terutama berperan dalam pengosongan kandung kemih selama berkemih. Susunan otot berada di samping kiri dan kanan uretra, serat ini disebut spingter uretra interna, meskipun tidak sepenuhnya melingkari uretra. Lebih distal, terdapat spingter pada uretra yang terdiri dari otot rangka, yaitu spingter uretra membranosa (spingter uretra eksterna).

Sistem saraf perifer dari saluran kemih bawah terutama terdiri dari sistem saraf otonom, khususnya melalui sistem parasimpatis yang mempengaruhi otot detrusor terutama melalui transmisi kolinergik. Perjalanan parasimpatis melalui nervus pelvikus dan muncul dari S2-S4. Transmisi simpatis muncul dari T10-T12 membentuk nervus hipogastrikus inferior yang bersama-sama dengan saraf parasimpatis membentuk pleksus pelvikus.

Persarafan parasimpatis dijumpai terutama di kandung kemih dari dindingnya sangat kaya akan reseptor kolinergik. Otot detrusor akan berkontraksi atas stimulasi asetil kolin. Serabut simpatis-adrenergik mempersarafi kandung kemih dan uretra. Reseptor adrenergik di kandung kemih terdiri dari reseptor alfa dan beta. Bagian trigonum kandung kemih tidak mempunyai reseptor kolinergik karena bagian ini terbentuk dari mesodermis, tetapi kaya akan reseptor adrenergik alfa dan sedikit reseptor beta. Sementara uretra memiliki ketiga reseptor ini.

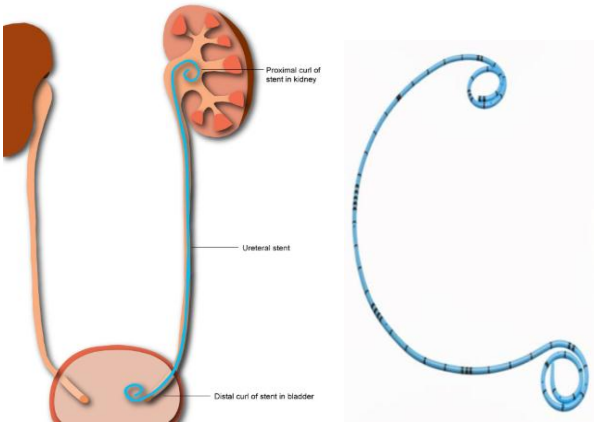
Berkemih pada dasarnya merupakan reflex spinal yang akan difasilitasi dan dihambat oleh pusat susunan saraf yang lebih tinggi, dimana fasilitasi dan inhibisi dapat bersifat volunteer. Urine yang memasuki kandung kemih tidak begitu meningkatkan tekanan intravesika sampai telah terisi penuh.

Akhirnya timbul peningkatan tekanan yang tajam akibatnya tercetus reflex berkemih. Keinginan pertama untuk berkemih timbul bila volume kandung kemih sekitar 150 cc, dan rasa penuh timbul pada pengisian sekitar 400 cc.

Pada kandung kemih, peningkatan tekanan hanya akan sedikit saja sampai organ tersebut relatif penuh. Selama proses berkemih, otot perineum dan spingter uretra eksterna relaksasi, otot detrusor berkontraksi dan urine akan mengalir melalui uretra. Mekanisme awal yang menimbulkan proses berkemih volunter belum diketahui secara pasti. Salah satu peristiwa awal adalah relaksasi otot-otot dasar panggul, dan hal ini mungkin menimbulkan tarikan ke bawah yang cukup besar pada otot detrusor untuk merangsang kontraksi. Kontraksi otot perineum dan spingter eksterna dapat dilakukan secara volunter, sehingga dapat menghentikan aliran urine saat sedang berkemih. Melalui proses belajar seorang dewasa dapat mempertahankan kontraksi spingter eksterna sehingga mampu menunda berkemih sampai saat yang tepat. (Abrams, 2006; Tanagho, Emil, & McAninch, 2007).

c. Double J *Stent*

Double-J *stent* (DJ *Stent*) atau *pigtail stent* merupakan sebuah kateter atau *tube* yang ditempatkan di dalam lumen ureter secara retrograde maupun antegrade yang bertujuan untuk menjaga patensi ureter. Alat ini sering digunakan dalam endourologi dengan bentuk seperti 2 buah huruf J, dengan ujung proksimal berada di sistem pelvikokaliks ginjal dan ujung distal di kandung kemih. (Joshi, Stainthorpe, *et al.*, 2003; Gravas *et al.*, 2015)



Gambar 6. Double J *Stent*

Desain double J *Stent* dengan dengan *double coil* di distal dan proximal saat ini dinyatakan sebagai desain yang paling ideal untuk mempertahankan posisi *stent* tidak berubah pada saluran ureter. Desain ini dianggap dapat menghindari pergeseran *stent* ke prokimal atau distal akibat aliran urine, gerakan aktivitas pasien, dan peristaltik ureter. (Miyaoka and Monga, 2009; Park *et al.*, 2012; Gravas *et al.*, 2015)

Double J *Stent* memiliki peranan yang penting dalam drainase

urine. Indikasi urgent pemasangan Double J *stent* diperlukan seperti pada kasus obstruksi akibat pielonefritis, kolik renal akut, dan pada proses prosedur endoskopi. (Pansota *et al.*, 2013)

Tabel 1. Indikasi Untuk Penggunaan*Stent*

No.	Current Indication For *Stent* Replacement
1.	Urgent
	a. Obstructive pyelonephritis
	b. Intolerable acute renal colic
	c. Renal failure secondary to ureteral obstruction
2.	Safety related
	a. Ureteral edema
	b. Ureteral perforation
	c. Steinstrasse
	d. Previous history of renal failure
	e. Solitary kidney
	f. Transplant kidney
3.	Relative
	a. Stone burden >2 cm before SWL
	b. Pregnancy
	c. Long-standing impacted stone
	d. Recent history of urinary tract infection or sepsis
	e. Passive dilation of ureteral orifice and ureter
	f. Prolonged endoscopic operative time
	g. Patients with imminent post operative plans (2nd look)

Pemasangan DJ *Stent* dapat diindikasikan apabila terjadi edema atau perforasi ureter, *steinstrasse* (mencegah potensi obstruksi post *ESWL* akibat batu yang hancur dan turun ke ureter), terdapat riwayat gagal ginjal sebelumnya, ginjal soliter atau pun post transplantasi ginjal. Adapun indikasi relatif dari insersi DJ *stent* ini adalah batu yang berukuran lebih dari 2 cm sebelum *ESWL*, kehamilan, batu ureter impaksi lama, riwayar sepsis sebelumnya, dilatasi pasif dari ureter dan uretra, operasi endoskopi yang lama dan pasien yang direncanakan operasi lagi. (Pansota et al., 2013)

d. Gejala-gejala Saluran Kemih Bagian Bawah Terkait *DJ Stent*

Gejala-gejala yang timbul pasca pemasangan *stent* atau yang dikenal dengan *Ureteral Stent Related Symptoms(SRSs)* dapat beragam pada setiap pasien. Sekitar 80% dari pasien memiliki keluhan pasca pemasangan *stent* ureter. Keluhan pasien beragam seperti frekuensi (60%), urgensi (60%) and disuria (40%), selain itu keluhan nyeri (80%) dan hematuria (54%). (Betschart *et al.*, 2017; Otsuki *et al*., 2020)

Patofisiologi mengenai efek samping dari *stent* ini masih belum jelas, namun terdapat beberapa teori seperti spasme otot polos ureter ataupun lengkungan distal *stent* yang menyebabkan iritasi mukosa/ trigonum vesika dan refluks urin yang menimbulkan berbagai keluhan SRSs. (Joshi, Stainthorpe, *et al.*, 2003; Otsuki *et al.*, 2020)

Keluhan frekuensi yang muncul akibat stimulus mekanis yang berasal dari ujung distal DJ *stent* (*bladder coil*). Stimulus mekanis ini berkaitan pula dengan aktifitas fisik dari pasien sehingga lebih sering muncul di siang hari, dibandingan malam hari. Posisi *stent* yang tidak tepat, atau terlalu distal dapat menambah ketidaknyamanan dan keluhan pasien. (Lee *et al*., 2019)

Keluhan urgensi diduga berasal dari stimulus dari adanya *stent*, yang dapat pula berasal dari aktivitas berlebihan dari otot-otot detrusor buli-buli. Inkontinensia timbul dari episode urgensi, ataupun sebagai akibat dari migrasi DJ *stent* masuk ke *bladder neck*, sampai ke uretra proksimal

dengan melewati sfingter uretra, sehingga dapat terjadi inkontinensia. (Lee *et al.,* 2019)

Keluhan disuria timbul akibat dari ujung distal *Stent* yang mengiritasi trigonum pada buli-buli, terutama bila ujung *stent* melewati garis tengah buli-buli ataupun loop *stent* yang inkomplit. Terdapat beberapa penelitian yang mengemukakan bahwa keluhan disuria dan urgensi, timbul pada pasien dengan DJ *stent* yang berukuran lebih panjang. (Lee et al., 2019)

Nyeri pinggang dapat timbul sebagai hasil aliran balik urine ke ginjal, yang menyebabkan peningkatan intra pelvic yang berakibat nyeri pinggang. Nyeri ini dapat bersifat ringan sampai sedang, dan tidak dipengaruhi oleh posisi ujung proksimal DJ *stent*, baik di kaliks maupun di pelvis renalis. (Lee *et al*., 2019)

Nyeri suprapubik akibat dari ujung distal DJ *stent* yang mengiritasi mukosa buli-buli atau merupakan tanda komplikasi yang dapat berupa infeksi ataupun pembentukan batu pada *stent* (enkrustasi). Adanya komplikasi ini dapat dikonfirmasi dari pemeriksaan urinalisa maupun radiologi. (Lee *et al*., 2019)

Disfungsi seksual dianggap gejala sekunder akibat pemasangan DJ Stent. Bolat dkk. mempublikasikan studi terkontrol secara acak yang melibatkan 72 pasien dan kesimpulan mereka menunjukkan bahwa pemasangan DJ tampaknya memiliki efek negatif pada fungsi seksual pria, terutama pada disfungsi ereksi dan disfungsi ejakulasi. Skor

International Index of Erectile Function Questionnaire dan Male Sexual Health Questionnaire secara signifikan lebih rendah pada pasien pasca pemasangan DJ stent dibandingkan dengan kelompok kontrol untuk periode 1 dan 3 bulan pasca operasi. Selama hubungan seksual dan ejakulasi, beberapa mengalami sensasi iritasi dan rasa sakit yang dikaitkan dengan stent ureter. (Lee *et al*., 2019)

Semua keluhan *Stent Related Symptoms (SRSs)* yang dapat timbul dan menjadi morbiditas pasca pemasangan DJ *stent*. Mengingat pemasangan DJ *stent* dengan berbagai morbiditasnya maka insersi DJ *Stent* bukan merupakan prosedur yang mutlak harus dilakukan pada semua operasi urologi di saluran kemih, namun dengan mempertimbangkan lebih tingginya morbiditas yang akan muncul akibat obstruksi dari ureter yang tidak paten, maka insersi DJ *stent* masih direkomendasikan sesuai dengan indikasi dan pada kasus-kasus yang meragukan, tetap dilakukan insersi DJ *stent*. (Miyaoka and Monga, 2009; Betschart *et al*., 2017; Lee *et al*., 2019)

e. Ureteral *Stent* Symptoms Questionnaire (USSQ)

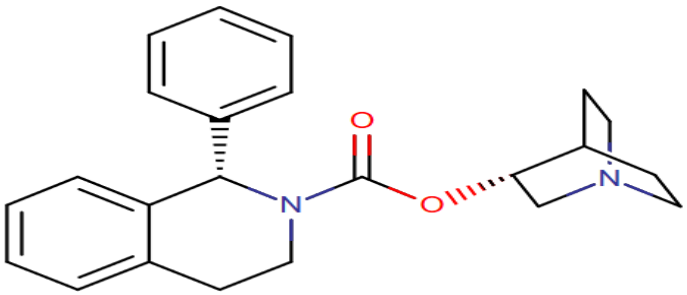
Ureteral *Stent* Symptoms Questionnaire (USSQ) adalah kuesioner dengan pengukuran multidimensional yang dirancang untuk kepentingan klinis dan penelitian. Kuestioner ini digunakan untuk menilai keluhan yang muncul pada pasien pasca pemasangan DJ *Stent* dan merupakan *gold*

standard untuk menilai morbiditas dan menyediakan data yang lengkap. Kuesioner ini telah digunakan secara internasional dan diterjemahkan ke dalam berbagai bahasa untuk melihat efek samping dari penggunaan *stent*. *(Fischer, Louie and Mucksavage, 2018)*

USSQ terdiri dari 6 bagian yang ditanyakan yakni nyeri pada tubuh, keadaan berkemih, status kesehatan umum, aktivitas bekerja, masalah seksual, ketidaknyamanan lainnya dengan masing-masing bagian dapat dihitung sehingga mendapatkan *urinary index score (UIS), pain index score (PIS), general health index score (GHIS),work performance score (WPS), and sexual matters score (SMS).* Adapun format lengkap kuesioner ini kami lampirkan. (Miyaoka and Monga, 2009; Park *et al.*, 2012; Betschart *et al.*, 2017)

f. Solifenacin

Solifenacine ($C_{23}H_{26}N_2O_2$) adalah antagonis reseptor muskarinik kompetitif, selektif untuk subtipereseptor M3. Solifenacin disetujui untuk penggunaan medis di Amerika Serikat pada tahun 2004. Reseptor muskarinik memiliki peranan yang penting dalam beberapa sistem mayor yang dimediasi kolinergik, yaitu kontraksi otot polos buli-buli dan stimulasi sekresi kelenjar saliva. (White *et al.*, 2018)



Gambar 7. Solifenacin ($C_{23}H_{26}N_2O_2$)

Mekanisme kerja solifenacin adalah sebagai berikut: otot detrusor di persarafi oleh nervus parasimpatis dengan neurotranmitter utama adalah asetilkoline, yang merangsang reseptor muskarinik (*M-cholinoreceptors*) pada otot sel sel otot polos. Reseptor muskarinik ini selain ada di detrusor, juga ada di kelenjar saliva dan sistem saraf pusat dan perifer. Reseptor muskarinik memiliki 5 macam sub tipe yaitu M1-M5, dengan M2 dan M3 berada dominan di detrusor. Jumlah subtipe M2 lebih banyak, tetapi yang memiliki fungsi yang lebih dominan pada kontraksi detrusor adalah M3. Efek muskarinik ini dapat pula dipicu atau dimodulasi oleh urothelium buli buli atau pun sistem saraf pusat. Pengikatan asetilkolin pada reseptor ini, terutama subtipe reseptor M3, memainkan peran penting dalam kontraksi otot polos. Dengan mencegah pengikatan asetilkolin pada reseptor ini, solifenacin mengurangi tonus otot polos di kandung kemih, memungkinkan kandung kemih untuk mempertahankan volume urin yang lebih besar dan mengurangi jumlah episode inkontinensia. (Katoh *et al.*, 2016; Chen *et al.*, 2018)

Efikasi : dari berbagai penelitian, solifenacin memberikan hasil yang baik mengatasi keluhan *urinary symptoms* akibat OAB. (Katoh *et al.*, 2016; Chen *et al.*, 2018)

Solifenacin dimetabolisme di hati oleh enzim sitokrom P450 CYP3A4. Ketika diberikan bersamaan dengan obat yang menghambat CYP3A4, seperti ketokonazole, metabolisme solifenacin terganggu, menyebabkan peningkatan konsentrasi dalam tubuh dan pengurangan ekskresi. Solifenacin juga dapat memperpanjang interval QT, sehingga pemberian secara bersamaan dengan obat yang juga memiliki efek ini, seperti moxifloxacin atau pimozide, dapat meningkatkan risiko aritmia.

Setelah pemberian oral solifenacin, akan mencapai kadar maksimal dalam plasma darah dalam 3-8 jam setelah diminum. Solifenacin dimetabolisme secara luas di hati. Dosis yang diberikan adalah 2,5 mg, 5 mg dan 10 mg per 24 jam per oral. Sisa- sisa metabolisme obat ini akan disekresikan melalui urine (24%) dan feses (66%) dalam 26 hari. Eliminasi waktu paruh solifenasin pada pemakaian kronik adalah 45-68 jam. (Kim, Y. *et al*., 2018)

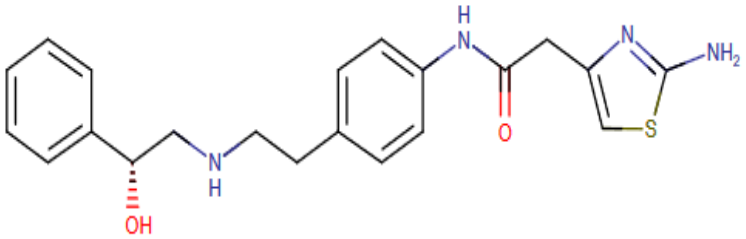
Efek samping antimuskarinik yang dapat muncul adalah mulut kering (1,5%) dan konstipasi, pada keadaan intoleransi seperti dilatasi pupil menetap, penglihatan kabur, *heat-stroke*, keringat berkurang, lemas, nausea, tremor dan kulit kering). Insiden mulut kering dan konstipasi lebih tinggi pada penggunaan dosis solifenacin 10 mg dari pada 5 mg per hari. Reaksi alergi yang berat dapat berupa angioedema pada wajah, dan

udem hebat di jalan napas, gatal-gatal. Overdosis dengan solifenacin berpotensi menyebabkan efek antikolinergik yang parah dan harus diobati dengan tepat. (Katoh *et al.*, 2016; Wein, 2018)

Kontraindikasi pemberian obat ini adalah gangguan fungsi hati, gangguan fungsi ginjal, riwayat glaukoma, retensi urine, *long-QT sindrome*, kehamilan, sedang hemodialisa, hipersensitifitas terhadap obat solifenacin.

g. Mirabegron

Mirabegron ($C_{21}H_{24}N_4O_2S$) adalah agonis adrenergik beta-3 yang diindikasikan untuk pengobatan kandung kemih yang terlalu aktif (OAB) dengan gejala-gejala inkontinensia urin, urgensi, dan frekuensi urin. Mirabegron 50 mg adalah beta-3 agonis pertama secara klinis yang tersedia dan disetujui untuk terapi *OAB* pada pasien dewasa. Mirabegron telah menjalani penelitian uji coba yang ketat di Eropa, Australia, Amerika Utara dan Jepang. Mirabegron disetujui untuk penggunaan medis di Amerika Serikat pada 2012. (White *et al.*, 2018)



Gambar 8. Mirabegron ($C_{21}H_{24}N_4O_2S$)

Mekanisme kerja: Beta-3 adrenoreseptor adalah reseptor predominan beta yang terdapat di sel sel otot polos detrusor, dan stimulasinya akan menyebabkan relaksasi otot detrusor. Mirabegron adalah agonis ampuh dan selektif untuk reseptor adrenergik beta-3. Setelah reseptor beta-3 diaktifkan, otot polos detrusor rileks untuk memungkinkan kapasitas kandung kemih yang lebih besar. Lebih lanjut, mirabegron meningkatkan tekanan darah tergantung pada dosis yang digunakan. Namun, efek ini menghilang ketika mirabegron dihentikan. Mirabegron juga meningkatkan denyut jantung yang terkait dengan dosis. (Gibson *et al.*, 2017; Kelleher *et al.*, 2018)

Efikasi: mirabegron menunjukkan efikasi yang signifikan untuk terapi *overactive bladder*, termasuk frekuensi, urgensi urin incontinensia, urgency dengan dominan dilakukan pada pasien wanita. Dosis di mana efektifitas setengah maksimal ditunjukkan adalah 25 mg. Secara komparatif, dosis yang menunjukkan efektifitas maksimal adalah 100 mg. (Gibson *et al.*, 2017; Kelleher *et al.*, 2018)

Kadar maksimum mirabegron dalam plasma akan dicapai dalam 3,5 jam setelah pemberian oral. Mirabegron dimetabolisme melalui beberapa jalur yang melibatkan dealkilasi, oksidasi, glukuronidasi (langsung), dan hidrolisis amida. Mirabegron dieliminasi melalui urin dan tinja. Tingkat eliminasi melalui urin tergantung pada dosis. Waktu paruh eliminasi terminal adalah 50 jam. Efek samping yang paling sering dilaporkan (>2% dan plasebo) adalah hipertensi, nausea, nasofaringitis,

infeksi saluran kemih, dan sakit kepala. (Gibson *et al.*, 2017; Kelleher *et al.*, 2018)

Toleransi dan keamanan: mirabegron dikontraindikasikan untuk pasien dengan hipertensi berat yang tidak terkontrol (tekanan darah sistol ≥ 180 mmHg atau diastole ≥ 110 mmHg, atau keduanya). Tekanan darah harus diukur terlebih dahulu sebelum memulai pengobatan dan dipantau reguler selama pengobatan. Mirabegron tidak menaikkan tekanan intraokular sehingga dapat digunakan pada pasien dengan glaukoma. Percobaan dengan kelinci membuktikan penggunaan mirabegrone pada kelinci hamil dapat menyebabkan kematian janin, kardiomegali dan dilatasi aorta pada kelinci, sehingga tidak dianjurkan pada wanita hamil. (Gibson *et al.*, 2017; Kelleher *et al.*, 2018; White *et al.*, 2018)

h. Kombinasi Solifenacin dan Mirabegron

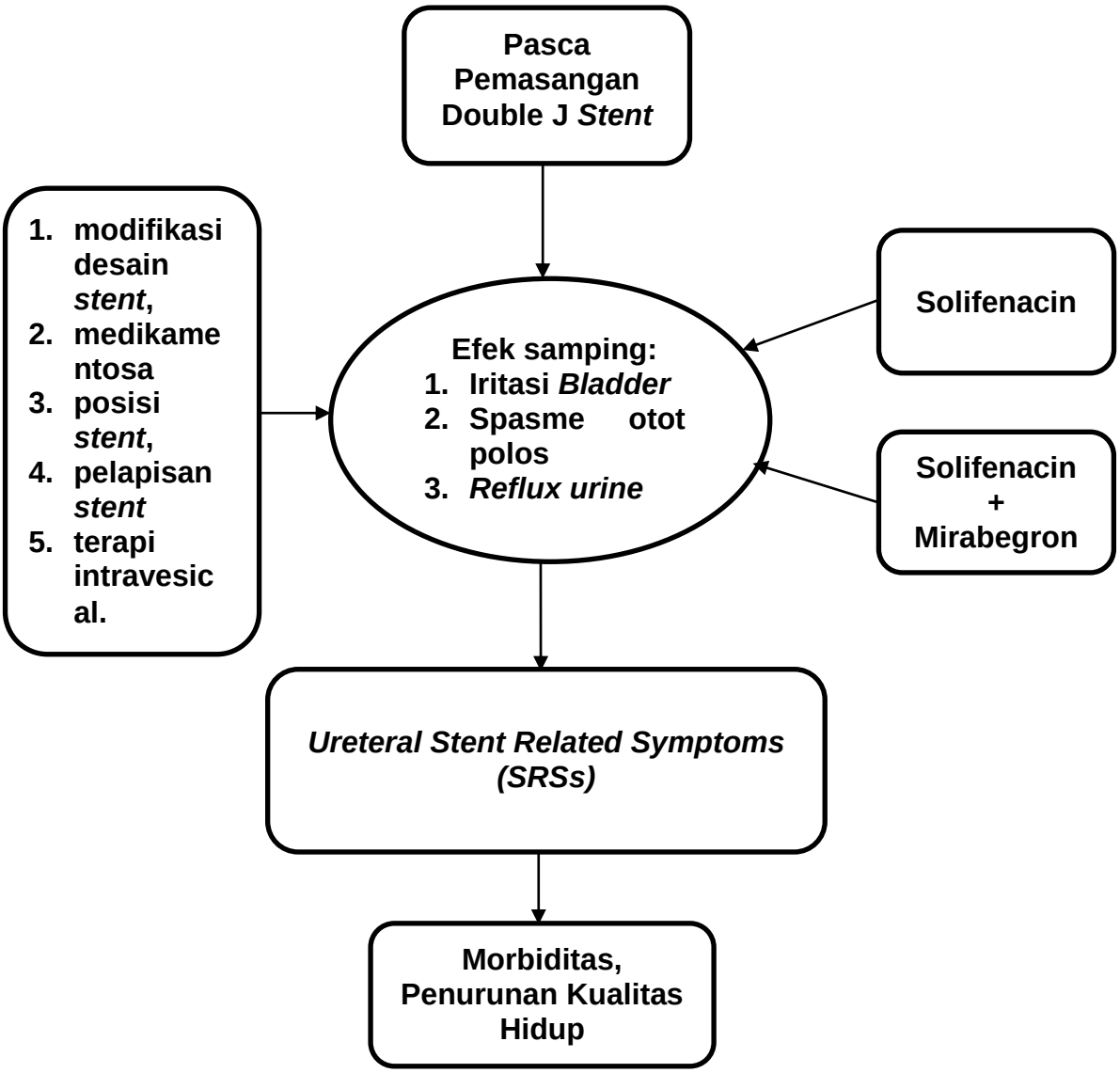
Antimuskarinik (solifenacin) dan agonis adrenoseptor β3 (mirabegron) merupakan obat oral yang sering digunakan untuk mengobati keluhan pada kasus over active bladder (OAB), kedua obat ini menunjukkan efek yang serupa, akan tetapi mirabegron tidak terkait dengan efek samping seperti antikolinergik. (Abrams et al., 2017)

Pasien dengan OAB biasanya dimulai dengan pemberian antimuskarinik, dengan peningkatan dosis atau perubahan obat jika tidak ada perbaikan gejala. Namun peningkatan dosis meningkatkan risiko efek samping dari antimuskarinik dan jika keluhan sangat mengganggu

pemberian pengobatan sebaiknya dihentikan. Penggunakan kombinasi mirabegron dan solifenacin dapat meningkatkan efektivitas obat tanpa mengorbankan tolerabilitas, sehingga meningkatkan keberhasilan dalam tatalaksana OAB. (Abrams et al., 2017)

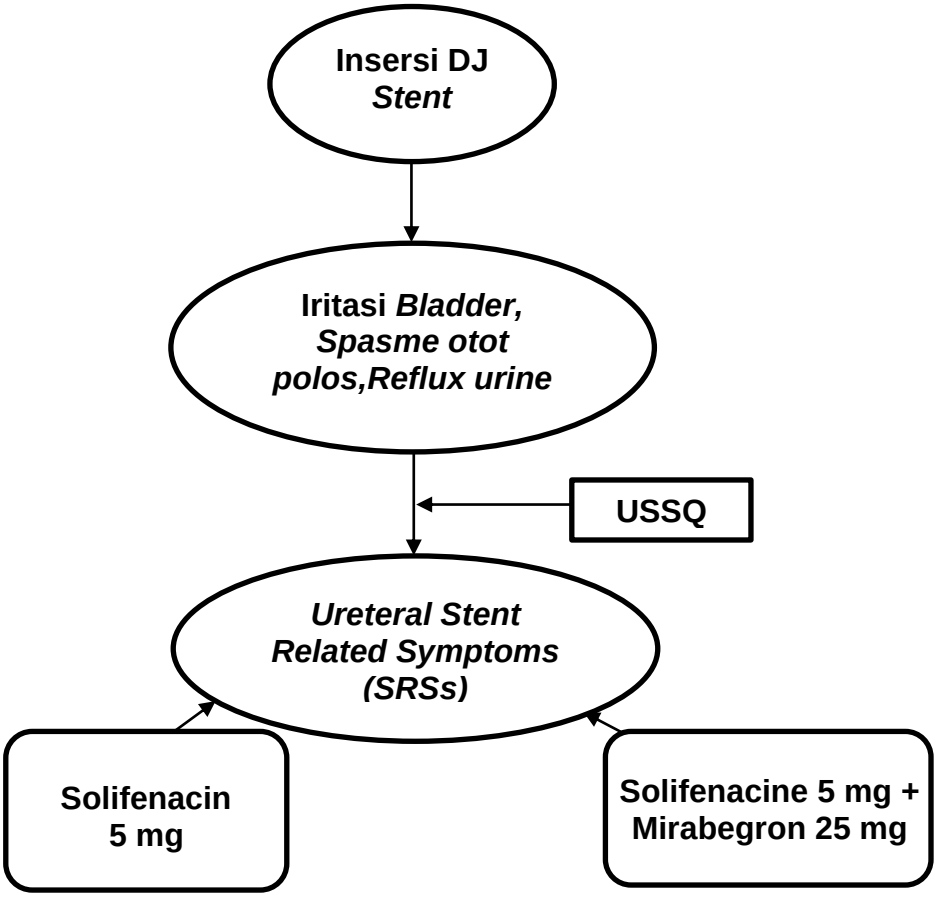
Telah dipaparkan efikasi dan keamanan dari solifenacin dan mirabegron serta kombinasinya untuk pemakaian lebih dari 12 bulan pada kasus OAB, terapi ini dapat dijadikan sebagai pilihan.(Gratzke *et al*, 2018)

i. Kerangka Teori



Bagan 1. Kerangka Teori Penelitian

j. Kerangka Konsep



Bagan 2. Kerangka Konsep Penelitian

Variabel bebas :

Variabel tergantung :

Variabel kendali :

k. Definisi Operasional

Definisi operasional adalah suatu definisi yang didasarkan pada karakteristik yang dapat diobservasi dari variabel atau mengubah konsep-konsep dengan kata-kata yang menggambarkan perilaku atau gejala yang dapat diamati dan yang dapat diuji dan ditentukan kebenarannya oleh orang lain. Berikut ini adalah definisi operasional dari beberapa variabel yang diteliti, yaitu sebagai berikut

1. Variabel Karakteristik Responden
   a. Pasien yang menjalani operasi endo, atau PCNL yang diikuti insersi DJ Stent
      i. Kriteria inklusi
         a) Bersedia menjalani penelitian dengan sukarela
         b) Pria dan wanita
         c) Pasien dengan indikasi penyisipan DJ *stent* secara endoskopi yang didiagnosa dengan batu ureter <10 mm (dengan atau tanpa dilatasi pelvis, kaliks, ureter), stenosis ureter dan atau batu ginjal akan menjalani *shockwave lithotripsy* (*ESWL*)
         d) Pasien menjalani pemasangan *DJ* Stent pertama kali dan unilateral dengan keluhan SRSs pada hari ke 7 pasca operasi

ii. Kriteria eksklusi

a) Riwayat keganasan pada saluran kemih

b) Riwayat pasien memiliki penyakit prostat sebelumnya

c) Pasien dengan riwayat disfungsi seksual sebelumnya

d) Mengalami ISK

e) Kehamilan

f) Riwayat penyakit (diabetes melitus, kardiovaskuler, hipertensi)

g) Pernah atau sedang menjalani terapi radiasi/ terapi hormonal dan atau prosedur pembedahan di pelvis minor, pembedahan rekonstruksi ureter.

h) Riwayat alkoholis

i) Riwayat stroke, Alzheimer, Trauma susunan saraf pusat

j) Terdapat penyakit penyerta batu di buli-buli

k) Terdapat divertikel urethra pada wanita

l) Hipersensitifitas terhadap obat senyawa solifenacin atau mirabegron

b. Umur Responden

Umur merupakan lama hidup seseorang sampai hari ulang tahun terakhir. Cara pengukuran menggunakan kuesioner. Skala yang digunakan adalah skala interval. Klasifikasi umur menurut Depkes (2009) yang digunakan sebagai pedoman kriteria objektif yang terbagi atas:

Remaja : Bila responden berumur 18-25 tahun

Dewasa : Bila responden berumur 26-45 tahun

Lansia Awal : Bila responden berumur 46-55 tahun

Lansia Akhir : Bila responden berumur 56-65 tahun

Manula : Bila responden berumur >65 tahun

c. Jenis Kelamin Responden

Jenis kelamin atau gender yang dimiliki oleh responden, diukur menggunakan kuesioner. Skala yang digunakan adalah skala nominal dengan kriteria objektif yang terdiri atas: (1) Laki-Laki dan (2) Perempuan.

d. Pekerjaan Responden

Pekerjaan responden adalah kegiatan pokok yang dilakukan oleh responden setiap hari untuk memperoleh upah/gaji. Diukur menggunakan kuesioner. Skala yang digunakan adalah skala nominal, dengan kriteria objektif yaitu:

Bekerja : Bila responden memiliki kegiatan pokok yang dilakukan setiap hari untuk memperoleh upah/gaji.

Tidak Bekerja : Bila responden tidak memiliki kegiatan pokok yang dilakukan setiap hari untuk memperoleh upah/gaji.

e. Status Perkawinan Responden

Status perkawinan adalah status legitimasi responden yang

terikat perkawinan saat penelitian berlangsung. Diukur menggunakan kuesioner. Skala yang digunakan adalah skala nominal, dengan kriteria objektif yaitu:

Kawin : Bila responden memiliki status legitimasi perkawinan dengan berlawan jenis kelamin

Tidak Kawin : Bila responden tidak memiliki status legitimasi perkawinan dengan lawan jenis kelamin

2. Variabel Dependen (Tergantung)
   a. Insersi DJ Stent
   b. Iritasi *Bladder, Spasme otot polos, Reflux urine*
   c. Keluhan *SRSs*
3. Variabel Independen (Bebas)
   a. Solifenacin 5 mg
   b. Solifenacin 5 mg + Mirabegron 25 mg
4. Variabel kendali

   Kuestioner USSQ

I. Hipotesis Penelitian

Dalam penelitian ini, akan diuji efektifitas pemberian solifenacin dibandingkan kombinasi solifenacin dan mirabegron terhadap keluhan *ureteral stent-related symptoms (SRSs)* pada pasien pasca pemasangan double J *stent*, yang dijelaskan sebagai berikut :

1. Terdapat perbaikan keluhan *SRSs* setelah pemberian solifenacin 5 mg/hari pada pasien pasca pemasangan DJ *stent*.
2. Terdapat perbaikan keluhan *SRSs* setelah pemberian kombinasi solifenacin 5 mg dan mirabegron 25 mg/hari pada pasien pasca pemasangan DJ *stent*.
3. Terdapat perbedaan perbaikan keluhan *SRSs* setelah pemberian solifenacin 5 mg/hari dibandingkan dengan pemberian kombinasi solifenacin 5 mg dan mirabegron 25 mg/hari pada pasien pasca pemasangan DJ *stent*.