

KARYA AKHIR

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

**EFFECTIVENESS BETWEEN TADALAFIL VERSUS
COMBINATION MIRABEGRON AND SOLIFENACIN ON
TREATMENT OF URETERAL STENT-RELATED SYMPTOMS
(SRSs) ON PATIENT OF POST DOUBLE-J STENT INSERTION**



**TJIA ADYNATA CIAYADI
C045172006**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**EFEKTIVITAS PEMBERIAN TADALAFIL DIBANDINGKAN
KOMBINASI MIRABEGRON DAN SOLIFENACIN 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. Tjia Adynata Ciayadi

C045172006

KARYA AKHIR

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS**EFEKTIVITAS PEMBERIAN TADALAFIL DIBANDINGKAN KOMBINASI
MIRABEGRON DAN SOLIFENACIN TERHADAP KELUHAN URETERAL
STENT-RELATED SYMPTOMS PADA PASIEN PASCA PEMASANGAN
DOUBLE-J STENT**

Disusun dan diajukan oleh

Tjia Adynata Ciayadi
C045172006

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 28 Agustus 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

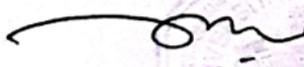
Pembimbing Utama


dr. M. Asykar Palimyanji, Sp.U(K)
NIP. 19741214 200212 1 001

Pembimbing Pendamping


dr. Joko Hendarto, M.Biomed, Ph.D
NIP. 19801127 200604 1 002

Ketua Program Studi


Dr. dr. Sachraswaty R. Lalding, Sp.B, Sp.BP-RE(K)
NIP. 19760112 200604 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran


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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Tjia Adynata Ciayadi
NIM : C045172006
Program Studi : Ilmu Bedah

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

Makassar, 01 Desember 2022

Yang Menyatakan,



dr. Tjia Adynata Ciayadi

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.

Penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada dosen pembimbing yaitu dr. Muhammad Asykar Palinrungi, Sp.U(K) dan dr. Joko Hendarto, M.Biomed, Ph.D 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, Sekretaris Program Studi Ilmu Bedah, Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran atas kesempatan yang telah diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan Spesialis-1 Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Terima kasih yang tak terhingga penulis ucapkan kepada ayahanda Samuel Ciayadi dan ibunda Tjiang Siong Lan, ayah mertua Daud Tunggalidinata, ibu mertua Herli Septiwati, serta keluarga besar lainnya yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu, yang telah mengerti, mendoakan, mendukung dan mencurahkan perhatian yang besar selama penulis menjalani pendidikan ini.

Terima kasih penulis ucapkan untuk saudara angkatan "ANOMALI" Januari 2018 atas segala saran, dukungan, dan bantuannya selama pendidikan.

Terima kasih juga kepada seluruh staf tenaga kependidikan Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, rekan-rekan sejawat dan perawat serta staf kamar operasi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS Jejaring lainnya 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 arahnya selama

penulis mengikuti program pendidikan dokter spesialis bedah. Semoga ilmu yang penulis dapatkan selama pendidikan ini dapat diamankan dan dimanfaatkan 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 kepada semua pihak yang turut berperan serta dalam penyelesaian karya akhir ini yang tidak bisa penulis sebutkan namanya satu persatu. Semoga Tuhan Yang Maha Esa memberikan rahmat, kesehatan, dan berkat yang melimpah serta semoga karya ini dapat bermanfaat dalam pengembangan ilmu pengetahuan.

Makassar, 01 Desember 2022

Yang Menyatakan,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'T' followed by several vertical strokes and a horizontal line at the bottom.

dr. Tjia Adynata Ciayadi

ABSTRAK

TJIA ADYNATA CIAYADI. *Efektivitas pemberian tadalafil dibandingkan dengan kombinasi mirabegron dan solifenacin terhadap keluhan ureteral stent-related symptoms pada pasien pascapemasangan double-j stent* (dibimbing oleh Muhammad Asykar Palinrungi dan Joko Hendarto).

Stent ureter mengalirkan urin dari saluran kemih bagian atas ke kandung kemih untuk mengatasi obstruksi ginjal dan drainase pascaoperasi. Komplikasi yang paling umum adalah *Ureteral Stent-Related Symptoma* (uSRSs). Studi ini untuk mengetahui efektivitas *Tadalafil* dibandingkan dengan kombinasi *Mirabegron* dan *Solifenacin* pada pasien dengan uSRSs setelah pemasangan *Double-J stent*. Uji klinis terkontrol secara acak *double blind* menggunakan metode pengambilan sampel acak berurutan untuk memilih 53 peserta dengan uSRSs setelah pemasangan *Double-J stent*. Kuesioner Gejala *Stent Ureter* (USSQ) digunakan untuk membandingkan hasil pengobatan antara *Tadalafil* 10 mg/hari terhadap kombinasi *Mirabegron* 25 mg/hari, dan *Solifenacin* 5 mg/ hari dengan enam indeks (gejala berkemih, gejala nyeri, kesehatan umum, aktivitas bekerja, disfungsi seksual, dan gejala lainnya) selama empat minggu. Data dianalisis menggunakan *independent-test*. Pemberian terapi *Tadalafil* 10 mg/ hari dibandingkan dengan kombinasi *Mirabegron* 25 mg/ hari dan *Solifenacin* 5 mg, skor USSQ pada gejala berkemih pada minggu III $p \leq 0,001$. Pada gejala nyeri, skor pada minggu II adalah $p \leq 0,001$. Pada keluhan disfungsi seksual pada minggu IV didapatkan skor $p = 0,036$. Pemberian terapi *Tadalafil* 10 mg/ hari dibandingkan dengan kombinasi *Mirabegron* 25 mg/ hari dan *Solifenacin* 5 mg memperbaiki keluhan uSRSs setelah pemasangan *Double-J Stent*. Pemberian *Tadalafil* 10 mg/ hari memberikan hasil yang lebih baik secara bermakna dibandingkan dengan kombinasi *Mirabegron* 25 mg/ hari dan *Solifenacin* 5 mg/ hari dalam memperbaiki uSRSs, kecuali pada keluhan disfungsi seksual minggu ke-2.

Kata kunci: stent-related symptoms, tadalafil, mirabegron, solifenacin, USSQ.



ABSTRACT

TJIA ADYNATA CIAYADI. *Effectiveness of Tadalafil Administration Compared with Combination of Mirabegron and Solifenacin on Ureteral Stent-Related Symptom Complaint on Patients of Post Double-J Stent Insertion* (supervised by Muhammad Asykar Palinrunji and Joko Hendarto).

The ureteral stents drain the urine from the upper urinary tract to the bladder to cope with the renal obstruction and post-operative drainage. The most common complications are the ureteral stent-related symptoms (SRSs). The research aims at investigating the effectiveness of the tadalafil compared with the combination of the mirabegron and solifenacin in the patients with ureteral SRSs after the double-J stent installation.

The double-blind randomised clinical test used the consecutive random sampling technique to select 53 participants with SRSs after double-J stent installation. The Ureteral Stent Symptom Questionnaire (USSQ) was used to compare the treatment outcomes between the tadalafil 10 mg/day and the combination of the mirabegron 25 mg/day and solifenacin 5 mg/day by six indices (urinary symptom, pain symptom, general health symptom, working complaint, sexual dysfunction complaint, other symptoms over 4 weeks. Data were analysed using the independent t-test. The administration of 10 mg/day tadalafil therapy, as compared with the combination of the mirabegron 25 mg/day and solifenacin 5 mg, USSQ score on the urinary symptom in week III is $p < 0.001$. In the pain symptom, the score in II is $p < 0.001$. In the sexual dysfunction complaint in week IV, the score is $p = 0.036$. The administration of 10 mg/day tadalafil therapy as compared with the combination of the mirabegron 25 mg/day and solifenacin 5 mg corrects SRSs complaint after the double-J stent installation. However, the administration of 10 mg/day tadalafil has significantly better result than the combination of 25 mg/day mirabegron and 5 mg/day solifenacin in improving SRSs except in the sexual dysfunction complaint in week II.

Key words: stent-related symptom, tadalafil, mirabegron, solifenacin, USSQ



DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Lembar Pengesahan	iii
Pernyataan Keaslian Makalah Akhir.....	iv
Kata Pengantar.....	v
Abstrak.....	vii
Abstract	viii
Daftar Isi	ix
Daftar Gambar.....	xi
Daftar Tabel.....	xii
Daftar Lampiran.....	xiii
BAB I Pendahuluan	1
1. Latar Belakang.....	1
2. Rumusan Masalah.....	4
3. Tujuan Penelitian.....	4
4. Manfaat Penelitian	5
BAB II Tinjauan Pustaka.....	6
1. Anatomi Saluran Kemih.....	6
2. Fisiologi Saluran Kemih.....	13
3. <i>Double-J Stent</i>	17
4. <i>Ureteral stent related symptoms (uSRSs)</i>	19
5. <i>Ureteral Stent Symptoms Questionnaire (USSQ)</i>	21
6. Tadalafil	21
7. Solifenacin	22
8. Mirabegron	24

9. Kerangka Teori	27
10. Kerangka Konsep	28
11. Hipotesis Penelitian	29
BAB III Metode Penelitian	30
1. Desain Penelitian	30
2. Lokasi dan Waktu Penelitian	32
3. Populasi dan Sampel	32
4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	33
5. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	34
6. Jumlah Sampel	37
7. Instrumen Pengumpulan Data	37
8. Metode Pengumpulan Data	37
9. Alur Penelitian	38
10. Pengolahan dan Analisa Data	39
11. Pertimbangan Etika	40
BAB IV Hasil dan Pembahasan	41
1. Hasil Penelitian	41
2. Skor USSQ pada Pasien Pasca Pemasangan DJ Stent	43
3. Pembahasan	51
4. Keterbatasan	57
BAB V Penutup	58
1. Kesimpulan	58
2. Saran	58
Daftar Pustaka	59
Lampiran	64

DAFTAR GAMBAR

1. Gambar 2.1. Anatomi struktur ginjal	7
2. Gambar 2.2. Anatomi struktur ureter	9
3. Gambar 2.3. Anatomi vesica urinaria	10
4. Gambar 2.4. Persarafan vesica urinaria	11
5. Gambar 2.5. Proses pengosongan vesica urinaria	16
6. Gambar 2.6. Double-J stent	17
7. Gambar 2.7. Kerangka Teori Penelitian	27
8. Gambar 2.10. Kerangka Konsep Penelitian	28
9. Gambar 3.1. Alur Penelitian	38
10. Gambar 4.1. Grafik Perbedaan skor <i>urinary symptoms</i> (US)	43
11. Gambar 4.2. Grafik Perbedaan skor nyeri (N)	44
12. Gambar 4.3. Grafik Perbedaan skor keadaan umum (KU)	46
13. Gambar 4.4. Grafik Perbedaan skor aktivitas kerja (AK)	47
14. Gambar 4.5. Grafik Perbedaan skor aktivitas seksual (S)	49
15. Gambar 4.6. Grafik Perbedaan skor keluhan lainnya (KL)	50

DAFTAR TABEL

1. Tabel 2.1. Indikasi Terkini untuk Penggantian Stent	18
2. Tabel 4.1. Karakteristik Responden	41
3. Tabel 4.2. Perbedaan skor <i>urinary symptoms</i> (US)	43
4. Tabel 4.3. Perbedaan skor nyeri (N)	44
5. Tabel 4.4. Perbedaan skor keadaan umum (KU)	45
6. Tabel 4.5. Perbedaan skor aktivitas kerja (AK)	47
7. Tabel 4.6. Perbedaan skor aktivitas seksual (S)	48
8. Tabel 4.7. Perbedaan skor keluhan lainnya (KL)	50

DAFTAR LAMPIRAN

1. Lampiran 1. Surat Keputusan Pembimbing Makalah Akhir 64
2. Lampiran 2. Surat Keputusan Penguji Makalah Akhir 65
3. Lampiran 3. Surat *Ethical Clearance* 66
4. Lampiran 4. Hasil Analisa Statistik 67
5. Lampiran 5. *Ureteric Stent Symptoms Questionnaire* (USSQ) ... 112

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Stent ureter merupakan alat untuk mempermudah aliran urine dari ginjal ke kandung kemih yang terganggu akibat adanya obstruksi. Penggunaan stent ureter awalnya diperkenalkan oleh Zimskind et al tahun 1967, kemudian berkembang hingga sekarang. (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 , et al., 1997; Dahm, et al., 2018; Tanagho, et al., 2007).

Stent ureter memiliki sangat 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, Sheng-wei dkk melaporkan insidens keluhan efek samping pemasangan DJ pada pasien dapat mencapai 50%-80%.₁ Keluhan yang berkaitan dengan

stent ini disebut pula dengan SRSs (*Stent Related Symptoms*) dapat beragam, mulai dari gejala saluran kemih bagian bawah atau LUTS (*Lower Urinary Tract Symptoms*) 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 SRSs. (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 SRSs 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 gejala saluran kemih bagian bawah sebagai efek samping pasca pemasangan stent DJ adalah serupa dengan gejala saluran kemih bagian bawah yang disebabkan oleh *Benign Prostate Hypertrophy* (BPH), dan keluhan urgensi dan frekuensi sama 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 SRS. Komplikasi disebabkan oleh insersi DJ-stent belum secara luas diteliti dan dipublikasikan, terutama di Indonesia. (Tanagho, Emil, & McAninch, 2007; Hohenfellner, Rudolf, & Stolzenburg, 2005; Probst, Razvi, & Dendstedt, 2012).

Penelitian ini membahas secara khusus mengenai perbandingan efikasi pemberian obat tadalafil (*phosphodiesterase-5 enzyme inhibitor*) terhadap kombinasi mirabegron (*beta-3 adrenergic agonis*) dan solifenacine (anti muscarinik) untuk mengatasi efek samping pada pasien pasca pemasangan DJ stent. (Joshi, Okeke, News, Keeley, & Timoney, 2002; Joshi, Stainthorpe, Macdonagh, Keeley, & Timoney, 2003).

Tadalafil merupakan inhibitor selektif *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP)-specific phosphodiesterase type 5 (PDE5). Formula empiric Tadalafil's adalah $C_{22}H_{19}N_3O_4$ dengan komponen kimia Pyrazino [1',2':1,6] pyrido [3,4-b] indole-1,4-dione,6-(1,3 benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-,(6R,12aR) dengan berat molekular 389.41(Seftel, 2004).

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. Kondisi buli yang tetap relaks dapat memaksimalkan kapasitas pengisian buli, sehingga keluhan urgensi, frekuensi dapat berkurang. (White *et al.*, 2018)

Mirabegrone adalah agonis selektif untuk reseptor adrenergik beta-3. Beta-3 adnoreseptor adalah reseptor predominan beta yang terdapat di sel sel otot polos detrusor, dan stimulasi nya akan menyebabkan relaksasi otot detrusor. Setelah otot polos detrusor relaksasi maka memungkinkan kapasitas kandung kemih yang lebih besar, sehingga keluhan LUTS dapat teratasi. (White *et al.*, 2018)

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimanakah efektivitas terapi tadalafil 10 mg/hari dibandingkan kombinasi mirabegron 25 mg/hari dan solifenacin 5 mg/hari terhadap keluhan SRSs pasca pemasangan DJ Stent.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan efektivitas terapi tadalafil 10 mg/hari dengan kombinasi mirabegrone 25 mg/hari dan solifenacin 5 mg/hari terhadap keluhan SRSs pasca pemasangan DJ Stent.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengukur skor keluhan SRSs yang muncul pada pasien pasca pemasangan DJ stent.
2. Mengukur efektivitas terapi tadalafil 10 mg/hari terhadap keluhan SRSs pasca pemasangan DJ Stent.
3. Mengukur efektivitas terapi kombinasi mirabegron 25 mg/hari dan solifenacin 5 mg/hari terhadap keluhan SRSs pasca pemasangan DJ Stent.
4. Membandingkan efektivitas terapi tadalafil 10 mg/hari dengan kombinasi mirabegron 25 mg/hari dan solifenacin 5 mg/hari terhadap keluhan SRSs pasca pemasangan DJ Stent.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini memberikan informasi mengenai perbandingan efektivitas terapi tadalafil 10 mg/hari dibandingkan kombinasi mirabegron 25 mg/hari dan solifenacin 5 mg/hari terhadap keluhan SRSs pasca pemasangan DJ Stent demi pengembangan ilmu kedokteran dan penelitian selanjutnya.

1.4.2. 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

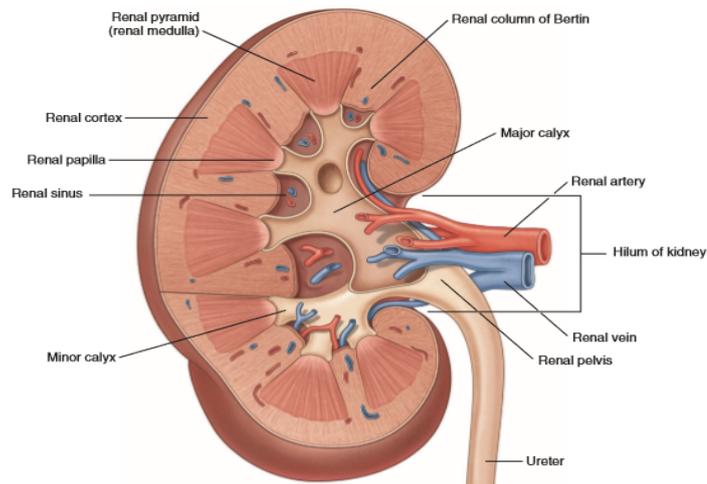
TINJAUAN PUSTAKA

2.8. 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:

a) 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 2.1. Anatomi struktur ginjal

Setiap ginjal terbungkus oleh selaput tipis yang disebut kapsula fibrosa, terdapat korteks renalis di bagian luar, yang berwarna coklat gelap, medulla renalis di bagian dalam yang berwarna coklat 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; Abrams, 2006).

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 arkuata. Arteri interlobularis yang berada di tepi ginjal bercabang menjadi arteriole aferen glomerulus yang masuk ke glomerulus. Kapiler darah yang meninggalkan glomerulus disebut arteriole eferen glomerulus yang kemudian menjadi vena renalis masuk ke vena cava inferior. (Guyton & Hall, 1997; Dahm, Philipp, & Dmochowski, 2018; Tanagho, Emil, & McAninch, 2007).

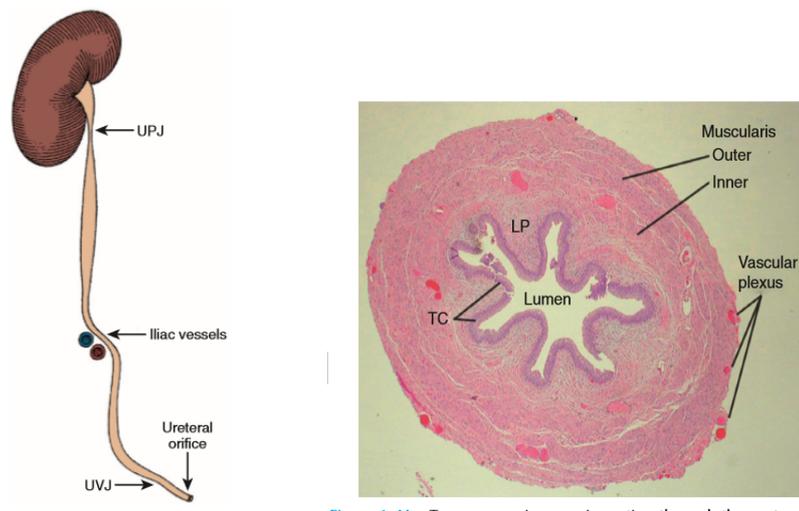
Ginjal mendapatkan persarafan dari fleksus renalis (vasomotor). Saraf ini berfungsi untuk mengatur jumlah darah yang masuk ke dalam ginjal, saraf ini berjalan bersamaan dengan pembuluh darah yang masuk ke ginjal yang menghasilkan urin. (Guyton & Hall, 1997; Dahm, Philipp, & Dmochowski, 2018).

b) Ureter

Terdiri dari 2 saluran pipa masing-masing bersambung dari ginjal ke vesika urinaria. Panjangnya $\pm 25-34$ 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 2.2. Anatomi struktur ureter

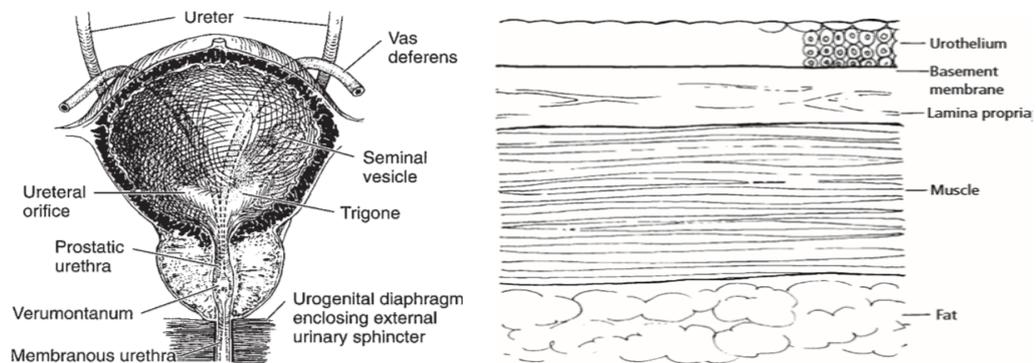
c) Vesica urinaria (kandung kemih)

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

1. 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
2. Apex / vertex vesicae : terdapat plika umbilicalis mediana dan ligamentum Umbilicale mediana
3. 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

4. Facies Inferior : diliputi oleh fascia endopelvina.



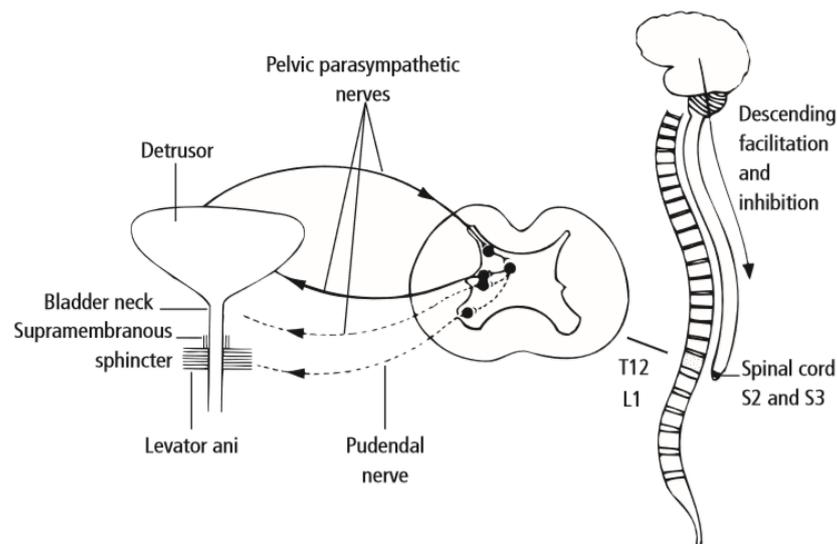
Gambar 2.3. Anatomi vesica urinaria dan lapisan vesica urinaria

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

Pada bagian dalam dari Vesica 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).

Vesica 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 vena nya 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 2.4. Persarafan vesica urinaria

Persarafan simpatik vesica 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 pelvici 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 vesica 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 vesica 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 β_3 adrenergik yang merelaksasikan otot polos vesica 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).

d) Uretra

Merupakan saluran sempit yang berpangkal pada vesica urinaria yang berfungsi menyalurkan air kemih ke luar. Pada laki-laki panjangnya kira-kira 13,7-16,2 cm, 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).

2.2. Fisiologi Saluran Kemih

2.2.1. Proses pembentukan urin

2.2.1.1. 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).

2.2.1.2. Proses reabsorpsi

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

2.2.1.3. Proses sekresi

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

2.2.2. Proses Pengosongan Vesika Urinaria

Vesika urinaria yang telah terisi dengan urin ureter akan menampung dan mengeluarkan urine secara bertahap. 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 periodic 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, dan serat ini disebut spingter uretra interna, meskipun tidak sepenuhnya melingkari uretra sepenuhnya. Lebih distal, terdapat spingter pada uretra yang terdiri dari otot rangka, yaitu spingter uretra membranosa (spingter uretra eksterna).

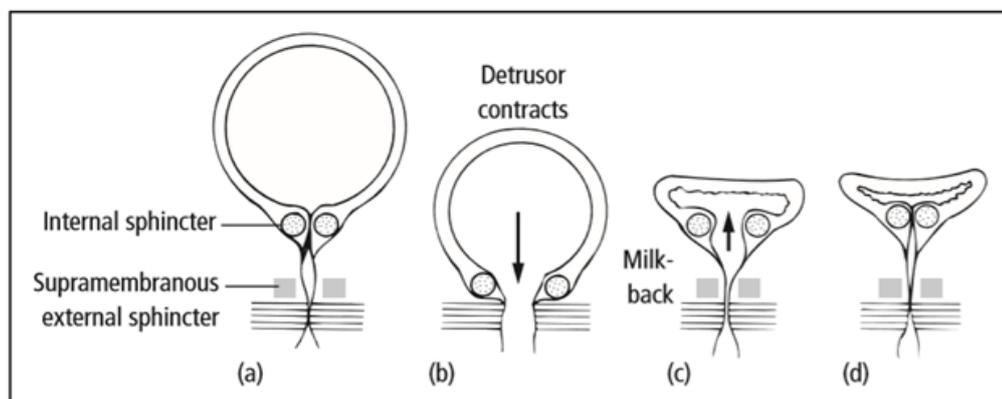
Sistem saraf perifer dari saluran kemih bawah terutama terdiri dari sistem saraf otonom, khususnya melalui sistem parasimpatis yang mempengaruhi otot detrusor terutama melalui transmisi kolinergik. Perjalanan parasimpatis melalui nervus pelvikus dan muncul dari S2-S4. Transmisi simpatis muncul dari T10-T12 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 adrenergic alfa dan sedikit reseptor beta. Sementara uretra memiliki ketiga reseptor.

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 150cc, dan rasa penuh timbul pada pengisian sekitar 400cc.

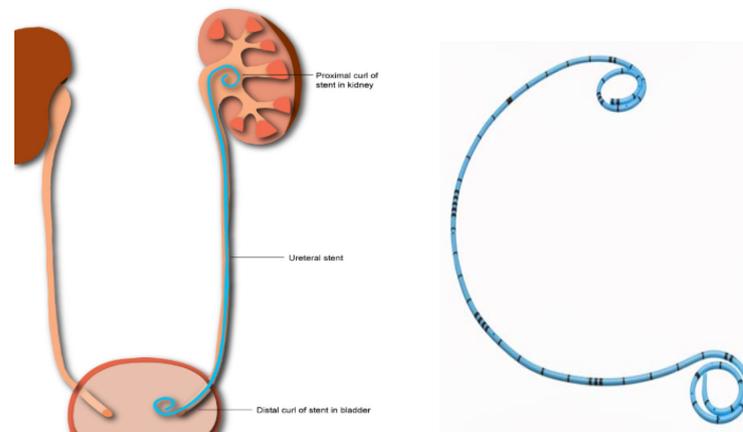
Pada kandung kemih, ketegangan akan meningkat dengan meningkatnya isi organ tersebut, tetapi jari-jarinya pun bertambah. Oleh karena itu, peningkatan tekanan hanya akan sedikit saja sampai organ tersebut relatif penuh. Selama proses berkemih, otot perineum dan spingter uretra eksterna relaksasi, otot 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).



Gambar 2.5. Proses pengosongan vesika urinaria

2.3. 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, Macdonagh, Keeley, & Timoney, 2003; Christian & Gtrazke, 2015).



Gambar 2.6. 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, gerhana aktivitas pasien, dan peristaltik ureter. (Christian & Gtrazke, 2015; Miyaoka & Monga, 2009; Park & Jinsung, 2012).

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. (Miyaoaka & Monga, 2009; Park & Jinsung, 2012).

Tabel 2.1. Indikasi Terkini untuk Penggantian 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 (2 nd look)

Pemasangan DJ Stent dapat diindikasikan apabila terjadi edema atau perforasi ureter, *steintrassae* (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, riwayat sepsis sebelumnya, dilatasi pasif dari ureter dan uretra, operasi endoskopi yang lama dan pasien yang direncanakan operasi lagi. (Betschart & Patrick, 2017; Miyaoaka & Monga, 2009).

2.4. Ureteral Stent-Related Symptoms (uSRSs)

Gejala - gejala yang timbul pasca pemasangan stent dapat beragam pada setiap pasien. Sekitar 80% dari pasien memiliki keluhan pasca pemasangan stent ureter. Keluhan pasien beragam, mulai dari LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms) seperti frekuensi (60%), urgensi (60%) and disuria (40%), selain itu keluhan nyeri (80%) dan hematuria (54%). (Betschart & Patrick, 2017; Miyaoka & Monga, 2009)

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, dibandingkan malam hari. Posisi stent yang tidak tepat, atau terlalu distal dapat menambah ketidaknyamanan dan keluhan pasien. (Betschart & Patrick, 2017; Miyaoka & Monga, 2009)

Keluhan urgensi diduga berasal dari stimulus adanya stent, yang dapat pula berasal dari aktivitas berlebihan dari otot-otot detrusor buli-buli. Inkontinensia timbul dari episode urgensi, atau pun sebagai akibat dari migrasi DJ stent masuk ke *bladder neck*, sampai ke uretra proksimal dengan melewati sfingter uretra, sehingga dapat terjadi inkontinensia. (Betschart & Patrick, 2017; Miyaoka & Monga, 2009)

Keluhan disuria timbul akibat iritasi trigonum terhadap ujung distal Stent yang ada di buli-buli, terutama bila ujung stent melewati

garis tengah buli-buli atau pun loop stent yang inkomplit. Terdapat beberapa penelitian yang mengemukakan bahwa keluhan disuria dan urgensi, timbul pada pasien dengan DJ stent yang berukuran lebih panjang. (Betschart & Patrick, 2017; Miyaoka & Monga, 2009)

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 caliks maupun di pelvis renalis. (Betschart & Patrick, 2017; Miyaoka & Monga, 2009)

Nyeri suprapubik berasal dari iritasi lokal buli-buli terhadap ujung distal DJ stent atau dapat merupakan tanda komplikasi yang dapat berupa infeksi ataupun pembentukan batu pada stent (enkrustasi). Adanya komplikasi ini dapat dikonfirmasi dari pemeriksaan urinalisa maupun radiologi. (Betschart & Patrick, 2017; Miyaoka & Monga, 2009)

Semua keluhan ini merupakan *Stent Related Symptoms (SRS)* 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*. (Betschart & Patrick, 2017; Hohenfellner, Rudolf, & Stolzenburg, 2005; Joshi, Stainthorpe, Macdonagh, Keeley, & Timoney, 2003; Miyaoka & Monga, 2009)

2.5. Ureteral Stent Symptoms Questionnaire (USSQ)

Ureteral Stent Symptoms Questionnaire (USSQ) adalah kuesioner dengan pengukuran multidimensional yang dirancang untuk kepentingan klinis dan penelitian. Kuesioner 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. (Betschart & Patrick, 2017; Miyaoka & Monga, 2009; Park & Jinsung, 2012)

2.6. Tadalafil

Tadalafil ($C_{22}H_{19}N_3O_4$) merupakan inhibitor selektif cyclic guanosine monophosphate (cGMP)-specific phosphodiesterase type 5 (PDE5). Formula empiric Tadalafil adalah $C_{22}H_{19}N_3O_4$ dengan komponen kimia Pyrazino [1',2':1,6] pyrido [3,4-b] indole-1,4-dione,6-(1,3 benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-,(6*R*,12*aR*) dengan berat molekular 389.41 (Seftel, 2004).

Mekanisme kerja Tadalafil adalah merelaksasi ureter dengan memblokir reseptor PDE-5 yang ada pada ureter yang lebih rendah, sehingga mengurangi spasme dan refluks. Reseptor PDE-5 juga ada pada trigonum dan leher kandung kemih, sehingga dengan memblokir reseptor, gejala iritasi dapat berkurang.(Aggarwal *et al.*, 2015).

Tadalafil diserap dengan cepat. Puncak plasma rata-rata telah diamati antara 30 menit dan 6 jam (median 2 jam) setelah dosis oral tunggal. Penyerapan tadalafil tidak terpengaruh oleh konsumsi makanan. Akibatnya, tadalafil bisa dikonsumsi tanpa memperhatikan makanan. Pasien tidak perlu khawatir bahwa konsumsi dengan makanan dapat menurunkan efektivitas obat, seperti halnya dengan sildenafil dan vardenafil.(Seftel, 2004).

Pada konsentrasi terapeutik, 94% tadalafil terikat pada protein plasma, dan setelah pemberian oral, tadalafil didistribusikan ke jaringan (perkiraan volume distribusi rata-rata 63 L). (Seftel, 2004).

Waktu paruh terminal rata-rata tadalafil adalah 17,5 jam, yang secara signifikan melebihi paruh paruh sildenafil (3,7 jam) dan vardenafil (4-5 jam). Tadalafil dimetabolisme melalui sitokrom P450 (CYP) 3A4; namun, tidak menghambat atau menginduksi eliminasi substrat CYP3A4 lainnya. Tidak ada metabolit aktif tadalafil yang telah diidentifikasi pada konsentrasi terapeutik. Ekskresi terutama melalui tinja (61%) dan urin (36%).(Seftel, 2004)

2.7. Solifenacin

Solifenacin ($C_{23}H_{26}N_2O_2$) adalah antagonis reseptor muskarinik kompetitif. Mekanisme kerja: otot detrusor dipersarafi oleh nervus parasimpatis dengan neurotransmitter utama adalah asetilkoline, yang

merangsang reseptor muskarinik (*M-cholinoreceptors*) pada otot sel sel otot polos. Resptor 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 antimuskarinik 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. (Chen & Hsiao-Ling, 2018; Katoh & Takao, 2016)

Efikasi : dari berbagai penelitian, solifenacine memberikan hasil yang positif pada kondisi LUTS akibat OAB. (Chen & Hsiao-Ling, 2018; Katoh & Takao, 2016)

Solifenacin dimetabolisme di hati oleh enzim sitokrom P450 CYP3A4. Ketika diberikan bersamaan dengan obat yang menghambat CYP3A4, seperti ketoconazole, 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 solifenacine, 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 solifenasine pada pemakaian kronik adalah 45-68 jam.

Efek samping antimuskarinik yang dapat muncul adalah mulut kering (1,5%), konstipasi, yang tidak dapat ditoleransi, pupil mata tetap dan melebar, penglihatan kabur, *heat-stroke*, keringat berkurang, lemas, mual, kegagalan pemeriksaan tumit hingga jari kaki, tremor dan kulit kering). Insiden mulut kering dan konstipasi lebih tinggi pada penggunaan dosis solifenacine 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. (Kato & Takao, 2016; Wein & Alan, 2018)

Kontraindikasi pemberian obat ini adalah gangguan fungsi hati, gangguan fungsi ginjal, riwayat glaukoma, retensi urine, *long-QT syndrome*, kehamilan, sedang hemodialisa, hipersensitifitas terhadap obat solifenacine. (Kato & Takao, 2016; Wein & Alan, 2018)

2.8. Mirabegron

Mirabegron (C₂₁H₂₄N₄O₂S) 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, 2018)

Mekanisme kerja: Beta-3 adrenoreseptor adalah reseptor predominan beta yang terdapat di sel sel otot polos detrusor, dan stimulasi nya 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 dengan cara yang tergantung pada dosis. Namun, efek ini dapat dibalik ketika mirabegron dihentikan. Mirabegron juga meningkatkan denyut jantung dengan cara yang tergantung pada dosis. (Gibson & William, 2017; Kelleher & Con, 2018)

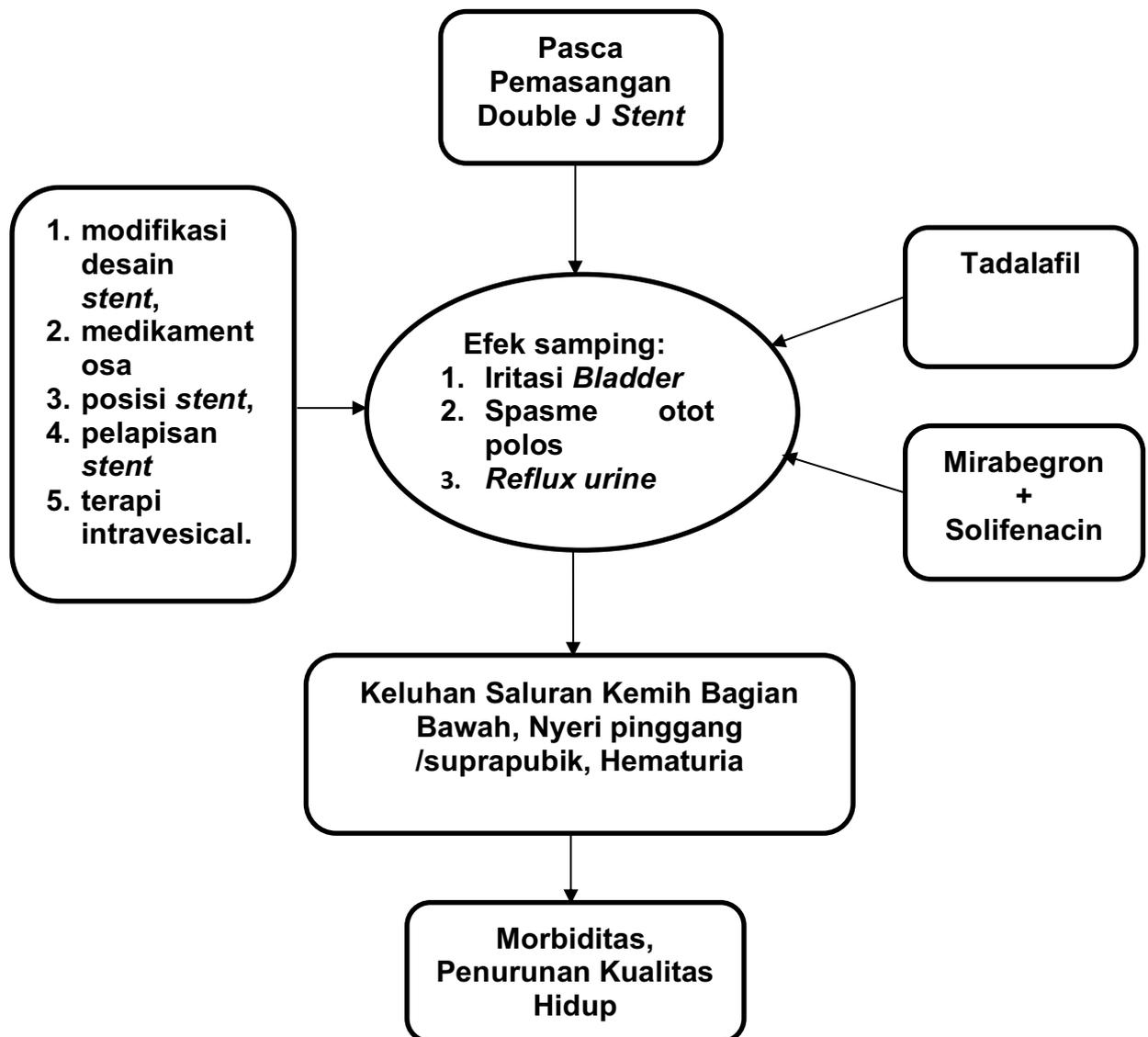
Efikasi: Mirabengron menunjukkan efikasi yang signifikan untuk terpai *overactive bladder*, termasuk frekuensi, urgensi urine incontinenasia, urgency dengan dominan dilakukan pada pasien wanita. Dosis di mana efektifitas setengah maksimal ditunjukkan adalah 25 mg. Secara komparatif, dosis yang menunjukkan efektifitas maksimal adalah 100 mg. (Gibson & William, 2017; Kelleher & Con, 2018)

Kadar maksimum Mirabegrone 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 = 50 jam. Efek samping yang paling sering dilaporkan (>2% dan plasebo) adalah hipertensi, mual, nasofaringitis, infeksi saluran kemih, dan sakit kepala. (Gibson & William, 2017; Kelleher & Con, 2018)

Toleransi dan keamanan: pemberian mirabegron dikontraindikasikan untuk pasien dengan hipertensi berat yang tidak

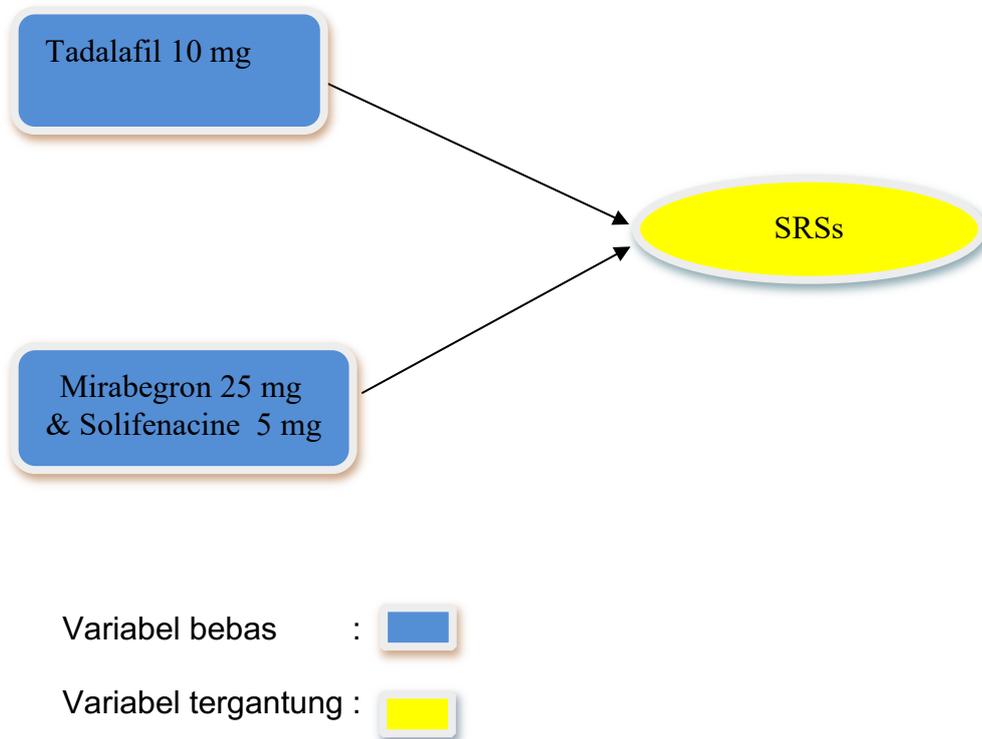
terkontrol (tekanan darah sistol ≥ 180 mmHg atau diastole ≥ 110 mmHg, atau keduanya). Tekanan darah harus diukur terlebih dahulu sebelum memulai pengobatan dan dipantau reguler selama pengobatan. Mirabegron tidak menaikkan tekanan intraokular sehingga dapat digunakan pada pasien dengan glaukoma. Percobaan dengan kelinci membuktikan penggunaan mirabegron pada kelinci hamil dapat menyebabkan kematian janin, kardiomegali dan dilatasi aorta pada kelinci, sehingga tidak dianjurkan pada wanita hamil. (Gibson & William, 2017; Kelleher & Con, 2018; White, 2018)

2.9. Kerangka Teori



Gambar 2.7. Kerangka Teori Penelitian

2.10. Kerangka Konsep



Gambar 2.8. Kerangka Konsep Penelitian

2.11. Hipotesis Penelitian

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

3. Terdapat perbaikan keluhan SRSs setelah pemberian Tadalafil 10 mg/hari pada pasien post pemasangan DJ stent.
4. Terdapat perbaikan keluhan SRSs setelah pemberian kombinasi Mirabegron 25 mg/ hari dan Solifenacin 5 mg/ hari pada pasien post post pemasangan DJ stent.
5. Terdapat perbedaan perbaikan keluhan SRSs setelah pemberian Tadalafil 10 mg/hari dibandingkan dengan pemberian kombinasi Mirabegron 25 mg/hari dan Solifenacin 5 mg/hari pada pasien post pemasangan DJ stent.