

HASIL PENELITIAN

**PERBANDINGAN EFEKTIFITAS MIRABEGRON DAN TAMSULOSINE
TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-6 SETELAH PEMASANGAN STENT
URETERAL**



NAMA

TONY YULIANTO

PEMBIMBING:

dr. MUHAMMAD ASYKAR A. PALINRUNGI, Sp.U(K)

Dr. dr. SYARIF, Sp.U(K)

Dr. dr. ANDI ALFIAN ZAINUDDIN, M.Kes

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)

PROGRAM STUDI ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**PERBANDINGAN EFEKTIFITAS MIRABEGRON DAN TAMSULOSINE
TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-6 SETELAH PEMASANGAN STENT
URETERAL**

Disusun dan diajukan oleh :

TONY YULIANTO

Nomor Pokok : C045181002

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Pendidikan
Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 01 Februari 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

dr. M. Asykar A. Palinrunqi, Sp.U(K)

Dr. dr. Syarif, Sp.U(K)

NIP. 19741214 2002121 001

NIP. 19810810 200912 1 002

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas

Dr. Ir. Sachraswaty L. Laidding, Sp.B, Sp.BP-RE(K)

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK

NIP. 19760112 200604 2 001

NIP. 19680530 199603 2001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Tony Yulianto

NIM : C045181002

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, 28 Februari 2023

Yang Menyatakan,



dr. Tony Yulianto

Kata pengantar

Puji Syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat dan penyertaan-Nya saya dapat menyelesaikan tesis ini. Penulisan tesis ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Dokter Spesialis Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya menyadari bahwa banyak bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak selama masa pendidikan hingga penyusunan tesis ini. Saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. M. Asykar A. Palinrungi, Sp.U dan Dr. dr. Syarif, Sp,U sebagai pembimbing penelitian yang telah meluangkan banyak waktu dan pikiran untuk membimbing saya, mulai dari penyusunan proposal hingga tesis ini selesai.
2. dr. Khoirul Kholis dan Dr. dr. Syakri Syahrir, Sp.U sebagai penguji tesis yang telah banyak memberikan masukan perbaikan tesis ini.
3. Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.Kes yang telah memberi banyak masukan terkait statistika dalam penelitian ini.
4. Bapak Syafri dan seluruh tim Laboratorium HUM-RC Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang membantu proses pemeriksaan sampel darah dan urin untuk pemeriksaan interleukin-6.
5. Istri saya, Linny Luciana Kurniawan, yang terus mendoakan dan memberi dukungan sejak saya memutuskan melanjutkan pendidikan, memaklumi kesibukan selama pendidikan, memberikan pendapat untuk menyelesaikan setiap masalah, serta selalu siap mendengarkan dan memberi penghiburan di kala susah.
6. Ibu saya, Manny Yulianto dan almarhum ayah saya, Ade Yulianto, Kakak saya Arie Yulianto dan Chris Yulianto yang selalu mendoakan dan memberikan dukungan baik material dan moral dalam menyelesaikan Pendidikan ini.
7. Teman satu Angkatan masuk PPDS Bedah Periode Juli 2018, yaitu dr. Sandy Victor, dr. Albert, dr. Novi Firmansyah, dr. James Setiady, dr. Ahmad Ibrahim Rum, dr. Erwin, dr. Martua Arpollos, dan dr. Andi Zulfatulsyah.

Saya berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas semua kebaikan dari semua pihak yang telah banyak membantu saya. Semoga tesis ini dapat memberikan manfaat untuk pendidikan, pelayanan, dan kesehatan masyarakat

2023

Makassar, 01 Februari

Tony Yulianto

ABSTRACT

TONY YULIANTO. *Comparison of the Effectiveness of Mirabegron and Tamsulosine on Interleukin-6 Levels After Ureteral Stent Insertion (guided by Muhammad Asykar, Syarif, Andi Alfian)*

This study aims to evaluate the effect of mirabegron and tamsulosine in reducing interleukin-6 levels after ureteral stent placement. The research conducted was an experimental study with randomized sampling, double blinded, in men and women with ureteral stents. All patients who underwent routine ureteral stent placement after ureteroscopic lithotripsy (URSL) and met the inclusion and exclusion criteria were included in the study. Subjects were divided into two groups, each was given mirabegron 50 mg and tamsulosin 0.4 mg. The research was conducted at Dr. Wahidin Sudirohusodo, RSP UNHAS, and Academic Hospital starting from May 2022 until the sample is fulfilled. This study involved 20 research subjects, namely patients with ureteral stent placement with a median age of 42 years (range 23 to 61 years), with an equal sex distribution between males and females. The results showed that there was no significant difference in serum IL-6 levels before ureteral stent placement in the group given 50 mg mirabegron compared to the group given tamsulosin 0.4 mg ($p=0.880$). However, there was a significant difference in serum IL-6 levels after ureteral stent placement in the group given 50 mg mirabegron compared to the group given tamsulosin 0.4 mg ($p=0.003$), with the median serum IL-6 level higher in the group by giving tamsulosin 0.4 mg. There was no significant difference in urine IL-6 levels before ureteral stent placement in the group with 0.4 mg tamsulosin compared to the group with 50 mg mirabegron ($p=0.254$), as well as in urine IL-6 levels after ureteral stent placement ($p=0.364$). It can be concluded that there was no significant difference in urine IL-6 levels before and after ureteral stent placement in the tamsulosin and mirabegron groups. However, there was a significant difference in serum IL-6 levels after ureteral stent placement in the group receiving mirabegron compared to tamsulosin.

Keywords: Mirabegron, Tamsulosine, Interleukin-6, Ureteral Stents

ABSTRAK

TONY YULIANTO. *Perbandingan Efektifitas Mirabegron Dan Tamsulosine Terhadap Kadar Interleukin-6 Setelah Pemasangan Stent Ureteral (dibimbing oleh Muhammad Asykar, Syarif, Andi Alfian)*

Penelitian ini bertujuan menilai efek mirabegron dan tamsulosine dalam menurunkan kadar interleukin-6 setelah pemasangan stent ureter. Penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimen dengan pengambilan sampel secara acak (*randomised*), *double blinded*, pada pria dan wanita dengan pemasangan stent ureter. Semua pasien yang menjalani prosedur rutin pemasangan stent ureter setelah *ureteroscopic lithotripsy (URSL)* dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dimasukkan ke dalam penelitian. Subjek dibagi menjadi dua kelompok, masing-masing diberikan mirabegron 50 mg dan tamsulosin 0,4 mg. Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RSP UNHAS, dan RS Akademis mulai dari bulan Mei 2022 hingga sampel terpenuhi. Penelitian ini melibatkan 20 subyek penelitian yaitu pasien dengan pemasangan *stent ureter* dengan median umur 42 tahun (rentang umur 23 hingga 61 tahun), dengan sebaran jenis kelamin yang seimbang antara laki-laki dan perempuan. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan kadar IL-6 serum pre-pemasangan *stent ureter* pada kelompok dengan pemberian mirabegron 50 mg dibandingkan kelompok dengan pemberian tamsulosin 0,4 mg ($p=0,880$). Namun, terdapat perbedaan signifikan kadar IL-6 serum post-pemasangan *stent ureter* pada kelompok dengan pemberian mirabegron 50 mg dibandingkan kelompok dengan pemberian tamsulosin 0,4 mg ($p=0,003$), dengan nilai median kadar IL-6 serum yang lebih tinggi pada kelompok dengan pemberian tamsulosin 0,4 mg. Tidak terdapat perbedaan signifikan kadar IL-6 urine pre-pemasangan *stent ureter* pada kelompok dengan pemberian tamsulosin 0,4 mg dibandingkan kelompok dengan pemberian mirabegron 50 mg ($p=0,254$), demikian juga pada kadar IL-6 urine post-pemasangan *stent ureter* ($p=0,364$). Dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan kadar IL-6 urine pre dan post-pemasangan stent ureter pada kelompok pemberian tamsulosin maupun mirabegron. Namun terdapat perbedaan signifikan kadar IL-6 serum post-pemasangan stent ureter pada kelompok dengan pemberian mirabegron dibandingkan tamsulosin.

Kata Kunci: Mirabegron, Tamsulosine, Interleukin-6, Stent Ureteral

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	1
DAFTAR GAMBAR	8
DAFTAR TABEL.....	9
BAB I PENDAHULUAN.....	10
A. Latar Belakang	10
B. Rumusan Masalah	13
C. Tujuan Penelitian.....	13
1. Tujuan Umum	13
2. Tujuan Khusus.....	13
D. Manfaat Penelitian.....	14
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	16
A. Telaah Pustaka.....	16
1. Stent Uretra (DJ-stent)	16
2. Stent-Related symptoms (SRS).....	17
3. Sistitis Interstisial / Bladder Pain Syndrome (BPS)	25
4. Interleukin-6 (IL-6)	29
5. Mirabegron	32
6. Tamsulosine	35
7. Terapi Mirabegron terhadap gejala OAB dan sistitis setelah Stent ureteral..	37
8. Evaluasi Gejala.....	40
BAB III KERANGKA PEMIKIRAN.....	42
A. Kerangka Teori.....	42
B. Kerangka konsep	43
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	45
A. Rancangan Penelitian	45
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	47
C. Populasi dan Penelitian.....	47
D. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	48
E. Kriteria Obyektif.....	50
F. Instrumen Pengumpul Data.....	51

G. Metode Pemeriksaan	52
H. Alur Penelitian.....	53
I. Analisis Data.....	54
J. Ethical Clearance	54
K. Jadwal Penelitian	55
L. Personel Penelitian.....	55
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	56
5.1 HASIL PENELITIAN.....	56
5.1.1 Karakteristik Subyek Penelitian.....	56
5.1.2 Perbandingan kadar IL-6 serum pre- dan post-pemasangan <i>stent</i> ureter ...	59
5.1.3 Perbandingan kadar IL-6 urine pre- dan post-pemasangan <i>stent</i> ureter.....	60
5.1.4 Perbandingan kadar IL-6 serum pre- dan post-pemasangan <i>stent</i> ureter dengan pemberian mirabegron 50 mg dan tamsulosin 0,4 mg	62
5.1.5 Perbandingan kadar IL-6 urine pre- dan post-pemasangan <i>stent</i> ureter dengan pemberian mirabegron 50 mg dan tamsulosin 0,4 mg	63
5.1.6 Perbandingan nilai delta IL-6 serum dan IL-6 urine pada kelompok dengan pemberian mirabegron 50 mg dan tamsulosin 0,4 mg	63
5.2 PEMBAHASAN	65
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	71
6.1 Kesimpulan	71
6.2 Saran.....	72
DAFTAR PUSTAKA	73
Lampiran	77

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerak pada permukaan DJ-stent setelah 2 minggu insersi.....	22
Gambar 2. Etiologi dan pathogenesis sistitis interstisial / BPS	27
Gambar 3. Signal klasik IL-6.....	31
Gambar 4. Mirabegron (C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂ S).....	33
Gambar 5. Stent ureteral Symptom Questionnaire (USSQ).....	41

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian.....	57
Tabel 2. Karakteristik subyek penelitian berdasarkan kelompok dengan pemberian mirabegron 50 mg dan tamsulosin 0,4 mg.....	58
Tabel 3. Perbandingan kadar IL-6 serum pre- dan post-pemasangan stent ureter dengan pemberian mirabegron 50 mg.....	59
Tabel 4. Perbandingan kadar IL-6 serum pre- dan post-pemasangan stent ureter dengan pemberian tamsulosin 0,4 mg.....	60
Tabel 5. Perbandingan kadar IL-6 urine pre- dan post-pemasangan stent ureter dengan pemberian mirabegron 50 mg.....	61
Tabel 6. Perbandingan kadar IL-6 urine pre- dan post-pemasangan stent ureter dengan pemberian tamsulosin 0,4 mg.....	61
Tabel 7. Perbandingan kadar IL-6 serum pre- dan post-pemasangan stent ureter dengan pemberian mirabegron 50 mg dan tamsulosin 0,4 mg	62
Tabel 8. Perbandingan kadar IL-6 urine pre- dan post-pemasangan stent ureter dengan pemberian mirabegron 50 mg dan tamsulosin 0,4 mg	63
Tabel 9. Perbandingan nilai delta IL-6 serum pada kelompok dengan pemberian mirabegron 50 mg dan tamsulosin 0,4 mg.....	64
Tabel 10. Perbandingan nilai delta IL-6 urine pada kelompok dengan pemberian mirabegron 50 mg dan tamsulosin 0,4 mg.....	64

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Stent ureter merupakan alat untuk mempermudah aliran urine dari ginjal ke kandung kemih yang terganggu akibat adanya obstruksi. Penggunaan stent ureter awalnya diperkenalkan oleh Zimskind et al tahun 1967, kemudian berkembang hingga sekarang. Stent ureter memiliki peran yang penting dalam drainase sementara pada saluran kemih bagian atas dan merupakan prosedur yang sering dilakukan dalam operasi endourologi. Terdapat berbagai indikasi untuk pemasangan stent ureter, seperti obstruksi saluran kemih bagian atas, infeksi yang disebabkan hidronefrosis, edema ureter iatrogenik, perforasi, dan trauma ureter. Stent ureter menjadi metode yang sederhana dan efektif dalam hal drainase ureter untuk mempertahankan fungsi ginjal, mengatasi nyeri akibat obstruksi di ureter, dan menghindari alat-alat yang dipasang dari luar tubuh.[1]

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 insidensi efek samping pemasangan DJ pada pasien dapat mencapai 50%-80%. Keluhan terkait pemasangan stent ini disebut pula dengan SRS (Stent Related Syndrome) dapat bervariasi, mulai dari gejala saluran kemih bagian bawah atau LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms) seperti frekuensi (60%), urgensi (60%) dan disuria (40%), nyeri (80%) dan hematuria (54%).[2,3]

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 SRS.[4]

Saat ini, didapatkan bahwa desain stent yang paling ideal dan digunakan secara luas adalah desain double J stent (Stent ureteral). Terapi SRS dengan medikamentosa dianggap pilihan terapi yang paling sederhana dan non-invasif sehingga dikembangkan beberapa obat seperti alfa blocker, antikolinergik, phosphodiasteric inhibitor dan analgetik.[5]

Keluhan gejala saluran kemih bagian bawah sebagai efek samping setelah pemasangan stent ureteral adalah serupa dengan gejala saluran kemih bagian bawah yang disebabkan oleh benigna hipertofi prostat BPH, dan keluhan urgensi dan frekuensi adalah sama seperti pada pasien dengan Overactive Bladder (OAB). Selain itu dengan adanya stent ureteral menyebabkan iritasi pada mukosa buli-buli sehingga terjadi inflamasi kronis atau sistitis interstisial. Dengan adanya inflamasi kronis terjadi peningkatan mediator inflamasi terutama NGF, IL-6, CXCL1 dan CXCL10 pada urin.[6,7]

IL-6 merupakan sitokin protein asam amino-184 yang banyak diproduksi di berbagai macam tipe sel dan diekspresikan pada sel yang mengalami kondisi stress seperti inflamasi, infeksi, luka dan kanker. Pada studi yang dilakukan oleh Rodriguez dkk, kadar IL-6 pada urin sangat bermanfaat untuk membandingkan pielonefritis

dengan infeksi pada traktus urinarius bagian bawah. Kadar serum dan urin IL-6 akan meningkat pada infeksi traktur urinarius. Over-ekspresi IL-6 memiliki peran penting dalam patogenesis sistitis interstitial. Sitokin ini diproduksi hampir di seluruh tipe sel sebagai respon dari stimuli. Level IL-6 ditemukan meningkat pada urine dan memiliki hubungan yang erat dengan keluhan nyeri pada pasien sistitis interstitial.[8–10]

Mirabegron merupakan agonis selektif untuk reseptor adrenergik beta-3. Beta-3 adrenoceptor adalah reseptor dominan beta yang terdapat di sel-sel otot polos detrusor, dan stimulasinya akan menyebabkan relaksasi otot detrusor. Sebuah studi yang dilakukan oleh Lena dkk, dalam pemberian mirabegron dalam terapi tambahan pada pasien dengan sistitis interstisial atau *bladder pain syndrome*. Pada studi ini pemberian mirabegron memperbaiki urgensi tetapi tidak terlalu signifikan dalam mengurangi nyeri dan frekuensi. Pada studi yang dilakukan oleh Tae dkk, mirabegron dapat mengurangi keluhan iritasi dari buli-buli dan nyeri setelah pemasangan stent ureteral. Dan menurut Otsuki dkk, mirabegron juga mampu memperbaiki keluhan nyeri saat berkemih secara signifikan.[11–13]

Tamsulosin adalah selektif α_{1A} - dan α_{1D} -adrenoceptor antagonis yang memberikan efek relaksasi otot polos di prostat, leher kandung kemih, dan ureter distal. Hal ini umumnya digunakan untuk pengobatan hiperplasia prostat jinak, tetapi ada beberapa laporan tentang penggunaannya dalam pengobatan batu ureter distal. Penelitian oleh Navimitkul dkk menunjukkan tamsulosin 0,4 mg dapat memperbaiki gejala obstruktif dan iritatif setelah pemasangan stent ureter, serta meningkatkan nilai *quality of life*. [14]

Hingga saat ini, efektifitas pemberian mirabegron dan tamsulosine dengan interleukin-6 setelah pemasangan stent ureteral masih belum banyak diteliti. Oleh sebab itu, peneliti tertarik untuk meneliti efek pemberian mirabegron dengan interleukin-6 setelah pemasangan stent ureteral.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas, maka rumusan masalah dari penelitian ini adalah

1. Apakah pemberian mirabegron dapat menurunkan kadar interleukin-6 pada serum setelah pemasangan stent ureter?
2. Apakah pemberian mirabegron dapat menurunkan kadar interleukin-6 pada urin setelah pemasangan stent ureter?
3. Apakah pemberian tamsulosine dapat menurunkan kadar interleukin-6 pada serum setelah pemasangan stent ureter?
4. Apakah pemberian tamsulosine dapat menurunkan kadar interleukin-6 pada urin setelah pemasangan stent ureter?
5. Bagaimana efektifitas mirabegron dan tamsulosine terhadap interleukin-6 pada pasien setelah pemasangan stent ureteral?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk menilai efek mirabegron dan tamsulosine dalam menurunkan kadar interleukin-6 setelah pemasangan stent ureter.

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui kadar interleukin-6 setelah pemasangan stent ureter
- b. Untuk mengetahui efek pemberian mirabegron terhadap kadar interleukin-6 serum sebelum dan setelah pemasangan stent ureter
- c. Untuk mengetahui efek pemberian mirabegron terhadap kadar interleukin-6 urin sebelum dan setelah pemasangan stent ureter
- d. Untuk mengetahui efek pemberian tamsulosine terhadap kadar interleukin-6 serum sebelum dan setelah pemasangan stent ureter
- e. Untuk mengetahui efek pemberian tamsulosine terhadap kadar interleukin-6 urin sebelum dan setelah pemasangan stent ureter
- f. Untuk mengetahui perbedaan efek pemberian mirabegron dan tamsulosine terhadap perubahan kadar IL-6 serum sebelum dan setelah pemasangan stent ureter
- g. Untuk mengetahui perbedaan efek pemberian mirabegron dan tamsulosine terhadap perubahan kadar IL-6 urin sebelum dan setelah pemasangan stent ureter

D. Manfaat Penelitian

- a. Manfaat aplikatif

Hasil penelitian dapat menjadi dasar penggunaan terapi mirabegron dan tamsulosine pada pasien dengan dengan gejala LUTS setelah pemasangan stent ureter dalam kehidupan klinisi sehari-hari.

- b. Manfaat metodologik

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut terutama dalam pemanfaatan mirabegron dan tamsulosine pada pasien dengan gejala LUTS setelah pemasangan stent ureter.

c. Manfaat teoretik

Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk meningkatkan pengetahuan tentang mekanisme obat mirabegron dan tamsulosine terhadap interleukin-6 pada pasien dengan gejala LUTS setelah pemasangan stent ureter.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Stent Uretra (DJ-stent)

A. Sejarah

Penggunaan kateter ureter pertama kali berasal dari lebih dari seabad yang lalu, ketika Shoemaker mendeskripsikan alat pertamanya pada wanita. Sejak saat itu, stent ureter telah digunakan untuk berbagai kondisi urologi. Meskipun Zimskind et al. menjelaskan penggunaan pertama dari stent silikon ujung terbuka di ureter untuk obstruksi ganas pada tahun 1967, desainnya masih rentan terhadap migrasi. Untuk mengatasi masalah ini, Gibbons et al. merancang stent baru dengan flensa distal untuk mencegah migrasi proksimal dan duri tajam untuk mencegah migrasi distal, yang tersedia secara komersial pada tahun 1974. Tak lama kemudian, Finney dan Hepperlen et al. hampir secara bersamaan, melaporkan desain stent baru untuk mencegah migrasi proksimal dan distal dengan ikal berbentuk J di setiap sisi stent, pigtail ganda atau stent double-J yang masih diketahui. Kebanyakan desain stent baru merupakan perubahan pada model ini dan akan dibahas lebih detail di bawah ini.[15]

B. Indikasi

Stent ureter adalah implan yang digunakan untuk mengalirkan air ke saluran kemih bagian atas, jika ada atau diantisipasi adanya obstruksi ureter. Obstruksi ini mungkin disebabkan oleh masalah internal atau eksternal, seperti edema setelah manipulasi ureter, striktur ureter, fragmen batu yang lewat atau kompresi eksternal ureter. Stent

juga sering digunakan dalam bedah rekonstruksi, di mana stent berfungsi sebagai perancah untuk menyembuhkan rekonstruksi ureter [15].

Terdapat tiga indikasi utama insersi stent ureter pada kasus urolitiasis, yaitu[15]:

- Drainase ureter yang mengalami obstruksi akibat fragmen batu saluran kemih (BSK)
- Setelah ureterorenoskopi
- Insersi profilaksis sebelum *Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy* (ESWL) atau ureterorenoskopi (fleksibel)

2. Stent-Related symptoms (SRS)

Pemasangan stent ureteral dapat menyebabkan ketidaknyamanan pada tiga perempat atau sekitar 80% pasien. Stent ureter yang dipasang pada pasien umumnya dikaitkan dengan efek samping berikut: masalah dengan penyimpanan dan / atau buang air kecil, gejala kandung kemih yang terlalu aktif, hematuria, infeksi, dan berbagai gejala lainnya, seperti nyeri. Ini dinamakan sebagai gejala terkait stent atau stent-related symptoms (SRS) yang tak terhindarkan yang dapat mengganggu kualitas hidup pasien. [16,17].

Patofisiologi gejala terkait pemasangan stent masih belum jelas. Gejala ini mungkin disebabkan oleh spasme otot polos akibat iritasi lokal jaringan saraf dengan banyak reseptor α -1D yang terletak di mukosa kandung kemih dan ujung distal ureter, seperti yang terjadi pada beningn prostate hyperplasia (BPH).[16,17]

Beberapa penelitian melaporkan bahwa panjang stent, penyesuaian diameter dan menghindari ujung distal melewati garis tengah dapat secara signifikan mengurangi

gejala terkait stent. Menurut Chew et al., perubahan posisi tubuh dapat menyebabkan pergerakan ujung distal stent dalam kandung kemih dan menyebabkan lebih banyaknya iritasi trigonal dan gejala terkait stent. [16,17]

Dalam sebuah studi oleh Joshi et al., gejala kemih, termasuk inkontinensia dan hematuria, diamati pada 78% pasien dengan stent. Dalam studi yang sama, lebih dari 80% pasien mengalami nyeri yang mempengaruhi kehidupan sehari-hari mereka, 38% mengalami disfungsi seksual, dan 58% melaporkan penurunan kinerja dalam pekerjaan mereka. Dari 79% peserta penelitian dengan kehidupan seks aktif, 12% melaporkan bahwa Stent ureteral mereka memiliki pengaruh yang mengganggu pada aktivitas seksual mereka; rasio mereka yang mengalami gangguan fungsi seksual ditemukan menjadi 37,5%. Sebagian besar, pasien menderita nyeri di daerah selangkangan dan panggul selama hubungan seksual. [16,17].

Selain itu setelah pengangkatan total Stent ureteral, gejala nyeri yang terkait dengan stent menghilang. Keadaan psikologis pasien mempengaruhi kualitas kehidupan seksnya. Psikologi dan sensasi benda asing, penyakit mendasari, dan faktor pribadi dapat berpengaruh pada tubuh. Stent ureteral mungkin menjadi penyebab yang mendasari keluhan ini. [16,17]

Faktor risiko:

- Aktivitas fisik

Ditemukan adanya perubahan posisi stent saat berdiri, duduk, dan membungkuk di bawah pencitraan fluoroskopi, yang mungkin menjelaskan mengapa aktivitas fisik dapat memengaruhi ketidaknyamanan disebabkan oleh stent. Untuk memperbaiki kondisi ini diperlukan penyesuaian dengan aktivitas fisik, desain stent di masa

mendatang harus mempertimbangkan rentang gerak ureter selama perubahan posisi tubuh. Gerakan stent mungkin merupakan kombinasi dari gaya membungkuk pada ureter proksimal dan bergerak di dalam kandung kemih. Sebuah penelitian kecil terhadap enam pasien menemukan hingga 2,5 cm gerakan dari *renal coil* atau *bladder coil*, terkait gerakan membungkuk pada ureter proksimal dengan perubahan posisi pasien. [16,17].

- Ukuran dan panjang stent

Ada studi pengukuran ureter *in vivo* yang menunjukkan bahwa kateter ureter 5 Fr sering dianggap sebagai lebar ureter yang sebenarnya. Ukuran stent yang lebih besar dapat menyebabkan iritasi kandung kemih dan sensasi benda asing. Sebuah desain inovatif diperkenalkan dalam model Tail Stent™ (Microvasive Urology / Boston Scientific) untuk meminimalkan gejala kandung kemih yang mengganggu. Stent ini memiliki pigtail 7 Fr proksimal dan poros yang meruncing ke ekor 3 Fr lurus tanpa lumen yang terletak di kandung kemih. Dunn dkk. juga mendukung kesimpulan bahwa ukuran tail stent yang lebih kecil menghasilkan gejala iritasi yang lebih sedikit daripada stent 7 Fr D-J standar dalam uji coba *single-blind* acak yang melibatkan 60 pasien. [16,17].

Selain ukuran stent, panjang stent juga tampaknya memainkan peran penting dalam gejala terkait stent karena berhubungan langsung dengan iritasi kandung kemih. Panjang kumparan kandung kemih yang lebih panjang mengandaikan lebih banyak ketidaknyamanan. Namun, panjang kumparan kandung kemih yang terlalu pendek dapat menyebabkan perpindahan stent ureter ke atas. Beberapa cara berbeda untuk menilai panjang stent yang ideal telah diperkenalkan. Ho et al. gejala terkait stent yang

dinilai secara prospektif pada 87 pasien dan menentukan bahwa stent 22 cm akan lebih cocok untuk mereka yang kisaran tinggi badannya 149,5–178,5 cm, dengan median 161,9 cm. [16,17]

Pilcher dan Patel mengumumkan model prediksi untuk panjang stent ideal menurut tinggi pasien dan menemukan yang berikut ini: <177,8 cm (5 kaki 10 inci): stent 22 cm; 177,8–193,04 cm (5 kaki 10 inci sampai 6 kaki 4 inci): stent 24 cm; dan >193,04 cm (6 kaki 4 inci): stent 26-cm. Rumus matematika juga telah diusulkan untuk menghitung panjang stent. Hao dkk digunakan sebagai berikut: (Panjang = $0,125 \times$ tinggi badan + 0,5 cm) atau jarak vertikal dari vertebra lumbal kedua ke simfisis pubis minus 2 cm. Hruby dkk menyarankan bahwa jarak dari proses xifoid ke jarak simfisis pubis serta dari proses akromium ke kepala ulna keduanya dapat digunakan untuk memprediksi panjang Stent ureteral yang sesuai. [16,17].

- **Tekstur**

Selain kerak dan kolonisasi bakteri, tekstur atau kekuatan Stent ureteral juga harus diperhatikan. Stent durometer ganda dikombinasi dengan bahan biomaterial yang kuat di ujung ginjal yang dengan mulus berubah menjadi biomaterial lunak di ujung kandung kemih untuk mengurangi iritasi mekanis urothelium kandung kemih.[18]

- *Stent coating*

Permukaan stent ureter dapat memberikan pembentukan biofilm, kolonisasi bakteri, dan pengerasan. Setelah pembentukan biofilm, bakteri yang terbungkus akan meningkatkan dormansi dan resistensi terhadap antibiotik. Kerak stent dapat menyebabkan obstruksi ureter dan kerak Stent ureteral distal mungkin berhubungan

dengan iritasi kandung kemih. Pemasangan stent selama lebih dari 12 minggu memiliki 76% insiden kerak. [16,17].

Pembentukan biofilm adalah proses multistep, menghasilkan struktur terorganisir yang kompleks dan berlapis-lapis yang terdiri dari molekul organik, ruang berisi cairan dan bakteri yang menempel pada permukaan stent. Dalam biofilm ini, mikroorganisme dilindungi dari pertahanan inang dan antibiotik, yang dapat mempercepat perkembangan resistensi antibiotik. Pengendapan molekul film pengkondisian, langkah pertama pembentukan biofilm, dimulai segera setelah pemasangan stent dalam tubuh manusia. Kolonisasi bakteri dilaporkan pada 24% sebelum 4 minggu, 33% setelah 4-6 minggu dan 71% setelahnya. Selain itu, diabetes mellitus, gagal ginjal kronis dan kehamilan dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi dari bakteriuria terkait stent. Skrining rutin untuk dan pengobatan bakteriuria asimtomatik tidak dianjurkan. Perawatan antibiotik dosis rendah terus menerus selama seluruh waktu pemasangan stent tidak menunjukkan penurunan kuantitas dan keparahan ISK dan tidak berpengaruh pada SRS, dibandingkan dengan profilaksis antibiotik peri-intervensi tunggal pada penempatan stent[15,19]

Urease memproduksi bakteri dalam biofilm dan karakteristik lithogenic urin di pembentuk batu tampaknya menjadi penyebab paling mungkin mempengaruhi kerak dari permukaan stent[20](Gambar 1). Waktu tinggal adalah faktor risiko yang paling penting untuk kerak dengan kerak yang muncul pada stent di 9.2% -26.8% sebelum 6 minggu, 47.5% -56.9% setelah 6 sampai 12 minggu dan 75.9% -76.3% setelahnya.

Kerak ini dapat menghalangi drainase urin, mengakibatkan gejala pasien atau secara signifikan mempersulit pelepasan stent[15].



Gambar 1. Kerak pada permukaan DJ-stent setelah 2 minggu insersi. [15]

- Stent yang terabaikan (*neglected stent*)

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

dari stent yang terlupakan, beberapa pendekatan telah dikembangkan untuk memantau stent ureter yang menetap. Hampir semua ini didasarkan pada program komputer di mana penempatan stent terdaftar dan pengingat otomatis dikirim ke pasien dan / atau ahli urologi setelah periode waktu yang telah ditentukan. Karena ini masih membutuhkan registrasi yang tepat untuk setiap pemasangan stent, kesalahan manusia tidak dapat dihilangkan sepenuhnya. [16,17]

Gejala yang dilaporkan pada SRS berupa *lower urinary tract syndrome (LUTS)* termasuk diantaranya frekuensi (50-60%), urgensi (57-60%), disuria (40%), pengosongan tidak lengkap (76%), nyeri panggul (19-32%), nyeri suprapubik (30%), dan inkontinensia (25%). Seperti yang dikatakan sebelumnya bahwa patofisiologi pasti dari SRS masih belum diketahui. Beberapa teori telah diajukan untuk menjelaskan kondisi ini, seperti: (1) iritasi pada mukosa kandung kemih, terutama trigonumnya, oleh gulungan/kumparan kandung kemih dari stent; (2) spasme otot polos; dan (3) refluks urin dan / atau reaksi inflamasi ureter dan kandung kemih, atau kombinasi berbagai faktor. Berikut akan dibahas patomekanisme gejala-gejala tersebut.[18,21]

- *Lower urinary tract symptoms*

Frekuensi dan urgensi disebabkan oleh stimulus mekanis dari kumparan kandung kemih, yang juga dapat meningkatkan aktivitas berlebih dari detrusor yang sudah ada sebelumnya. Frekuensi bersama dengan urgensi mempengaruhi sebagian besar pasien (60%). Namun, frekuensi malam hari (nokturia) adalah keluhan yang lebih jarang, menunjukkan bahwa rangsangan mekanis berhubungan dengan aktivitas fisik atau kesadaran akan rangsangan ini pada siang hari.[18]

Inkontinensia urgensi terjadi secara langsung akibat iritasi oleh kumparan kandung kemih. Kadang-kadang, inkontinensia terjadi ketika stent bermigrasi ke uretra proksimal, sehingga iritasi yang disebabkan oleh mekanisme kontinensia oleh sfingter uretra. Jika bagian distal dari stent keluar dari uretra, kebocoran urin terus menerus (inkontinensia total) dapat diketahui.[18]

- Nyeri saat berkemih dan nyeri panggul

Pada pasien dengan Stent ureteral, nyeri berkemih dan kolik ginjal biasanya dialami di akhir buang air kecil. Nyeri berkemih dianggap sebagai akibat dari iritasi trigonal oleh kumparan kandung kemih ketika melewati garis tengah atau membentuk lingkaran yang tidak lengkap. Sebuah uji klinis acak yang baru-baru ini diterbitkan juga menyiratkan bahwa urgensi dan nyeri berkemih lebih sering terjadi dengan stent yang lebih panjang tetapi berdampak negatif pada kualitas hidup pasien. Kolik ginjal berhubungan dengan pergerakan Stent ureteral di ureter dan spasme ureter. Nyeri diperkirakan terjadi dari distensi kapsul ginjal karena refluks urin melalui Stent ureteral. Namun, harus berhati-hati dalam mempertimbangkan bahwa semua gejala terkait morbiditas stent. Kadang-kadang, hal itu dapat disebabkan oleh infeksi saluran kemih dan pengerasan kulit. Dengan demikian, tidak termasuk morbiditas dengan urinalisis dan pencitraan diperlukan.[18]

- Hematuria

Joshi dkk. melaporkan bahwa hematuria signifikan pada akhir minggu pertama dan gejala menetap selama periode penggunaan stent. Kemungkinan penyebab hematuria mungkin berhubungan dengan aktivitas tertentu, terutama gerakan aerobik batang

tubuh. Pembatasan aktivitas dan mencegah aktivitas berlebihan yang dapat menyebabkan hematuria dapat menurunkan terjadinya hematuria. Hematuria dapat terjadi akibat radioterapi atau terapi antikoagulan bahkan iritasi atau trauma kecil dari stent jika pasien memiliki penyakit tertentu yang mendasarinya. Peningkatan jumlah urin dan suplai cairan yang cukup penting untuk pasien ini. Selain itu, infeksi saluran kemih harus diperhatikan dan ditangani dengan tepat bila terjadi hematuria.[18]

- Disfungsi seksual

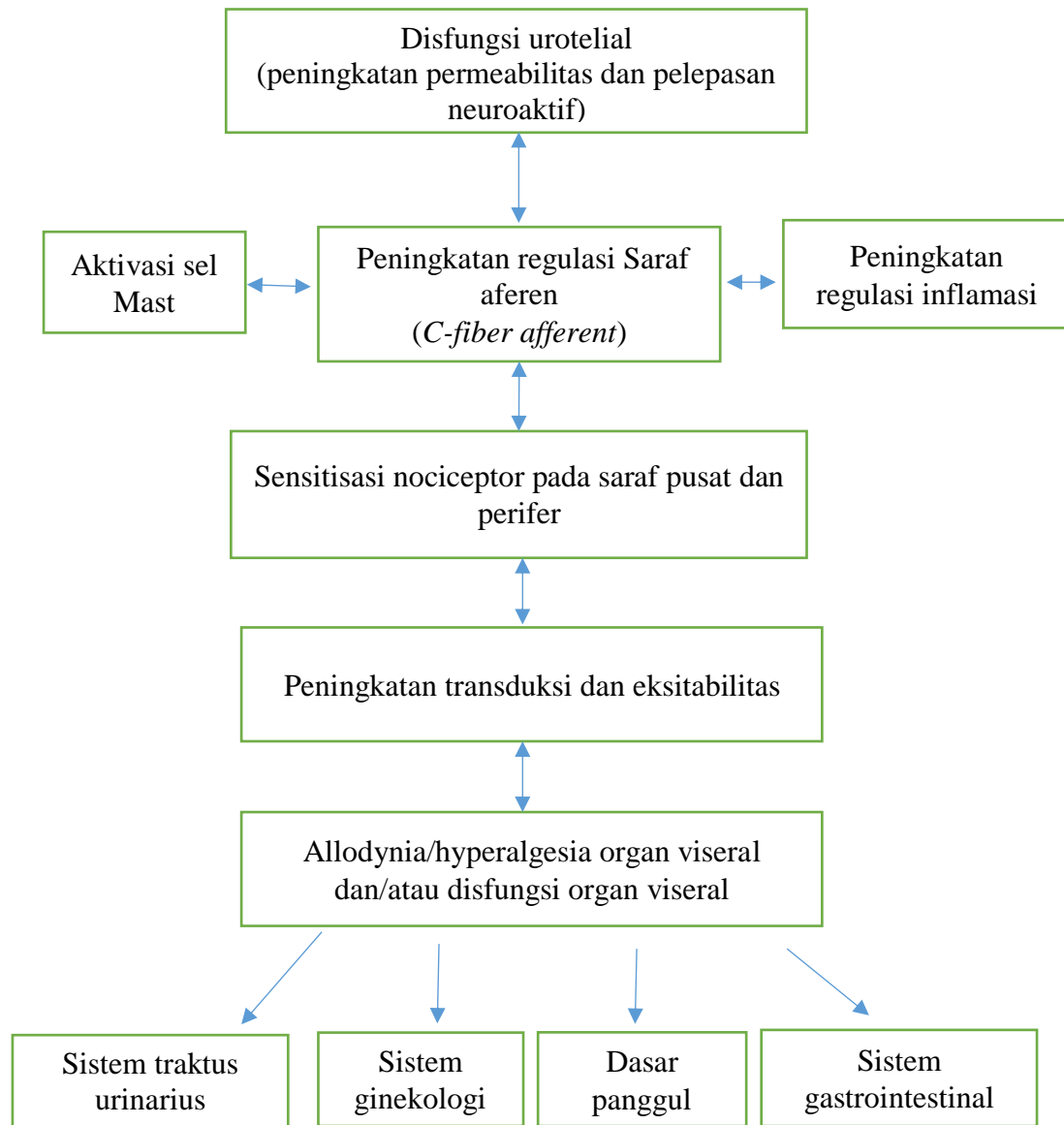
Disfungsi seksual baru-baru ini dianggap sebagai akibat sekunder dari pemasangan Stent ureteral. Bolat dkk. menerbitkan studi terkontrol secara acak yang melibatkan 72 pasien dan kesimpulan mereka menunjukkan bahwa Stent ureteral tampaknya memiliki efek negatif pada fungsi seksual pria, terutama pada disfungsi ereksi dan disfungsi ejakulasi. Skor International Index of Erectile Function Questionnaire dan Male Sexual Health Questionnaire secara signifikan lebih rendah pada pasien yang memasang Stent ureteral dibandingkan dengan kelompok kontrol untuk periode 1 dan 3 bulan setelah operasi. Selama hubungan seksual dan ejakulasi, beberapa sensasi dan rasa sakit yang mudah tersinggung dapat dikaitkan dengan stent ureter. Karena itu, jika memungkinkan, pemasangan stent harus dihindari.[18]

3. Sistitis Interstisial / Bladder Pain Syndrome (BPS)

Sistitis interstisial atau *bladder pain syndrome (BPS)* menurut Drs. Philip Syng Physick dan Joseph Parish merupakan kumpulan gejala yang mempunyai karakteristik gangguan kronik dalam frekuensi, urgensi dan nyeri pada panggul. Dan oleh Skene menambahkan pada pemeriksaan sitoskopik didapatkan ulserasi pada membrane

mukosa dan inflamasi pada dinding buli-buli. Selanjutnya dikembangkan terus pengertian dalam sistitis interstisial atau *BPS* dan yang terakhir oleh *American Urological Association Interstitial Cystitis Guideline* bahwa memiliki gejala gangguan traktus urinarius bawah minimal selama 6 minggu dan memiliki sensasi tidak menyenangkan pada buli-buli. Menurut *Asian guideline*, sistitis interstisial memiliki definisi inflamasi kronik pada buli-buli yang ditandai dengan adanya tiga faktor yaitu gejala kompleks dari sindrom traktus urinarius bagian bawah seperti rasa tidak nyaman, nyeri pada buli-buli dan berhubungan dengan frekuensi dan urgensi. Faktor kedua adalah didapatkan kelainan patologi pada buli-buli berupa *Hunner/s type IC (HIC)* dengan lesi *Hunner's* dan lesi *non-Hunner's type IC (NHIC)* disertai perdarahan pada mukosa buli-buli. Dan faktor ketiga adalah dieksklusikan dari penyakit yang tidak diketahui. Pada studi yang dilakukan oleh Furuta dkk, pada sistitis interstisial menyebabkan aktivitas otot polos pada buli-buli dan kemokin serta sitokin berlebih sehingga menyebabkan kontraktilitas pada buli-buli dan respon inflamasi yang meningkat.[6,22]

Patofisiologi terjadinya sistitis interstisial sebenarnya masih belum diketahui jelas tetapi merupakan lingkaran yang berhubungan dengan disfungsi uroepitelial, inflamasi, hipereksasibilitas dari saraf aferen dan hiperalgesia visceral dan allodynia. [22]



Gambar 2. Etiologi dan pathogenesis sistitis interstitial / BPS.[22]

Nyeri yang berhubungan dengan BPS/IC akibat perubahan sensasi visceral atau fisiologi sensori kandung kemih. Perubahan ini dimediasi oleh berbagai faktor seperti perubahan dari alur perifer kandung kemih salah satunya alur respon aferen kandung kemih yang berlebihan terhadap stimulasi biasa (allodynia). Hal ini diakibatkan oleh inflamasi kandung kemih. Beberapa mediator inflamasi potensial seperti neurotropins (*nerve growth factor*) dan sitokin proinflamasi berperan dalam sensitisasi perifer nociceptor. Beberapa studi menyatakan terjadi peningkatan ekspresi dari sitokin, kemokin, dan blockade reseptor yang menguntungkan di kandung kemih pada infeksi kandung kemih yang diinduksi akibat penggunaan siklofosamid. Sitokin proinflamasi dihasilkan oleh jaringan yang mengalami cedera, peradangan menyebabkan infiltrasi sel imun pada sel endotel dan parenkim. Oleh karena itu, berbagai macam kemokin dan sitokin terdeteksi di urin dan kandung kemih pada pasien sistitis, BPS, IC yang diharapkan dapat menjadi target terapi atau biomarker baru dalam mendeteksi gejala tersebut.[22]

Kemokin merupakan keluarga besar secara struktur dan fungsi berhubungan dengan protein yang penting dalam mediasi respon imun, proses inflamasi, dan nociceptive sedangkan sitokin merupakan agen modulasi sistem imun yang terbuat dari protein. Kemokin sendiri merupakan bagian dari sitokin. Sitokin proinflamasi seperti tumor nekrosis faktor alfa (TNF- α), interleukin (IL-6, IL-1 β), COX-2, NGF, prostaglandin, dan bradykinin dihubungkan sensitisasi aferen nociceptive.[22]

Selain itu sitokin berkontribusi terhadap hyperalgesia dan allodynia akibat cedera atau inflamasi. Reseptor sitokin terdapat pada sel neuron dan sel glia, terutama neuropati perifer. Pada otot polos detrusor mensekresi sitokin dalam level rendah (IL-6 dan IL-

8), dan kemokin (CCL2 dan CCL5) dan peningkatan sekresi sitokin inflamasi (IL-1 β dan TNF- α).[22]

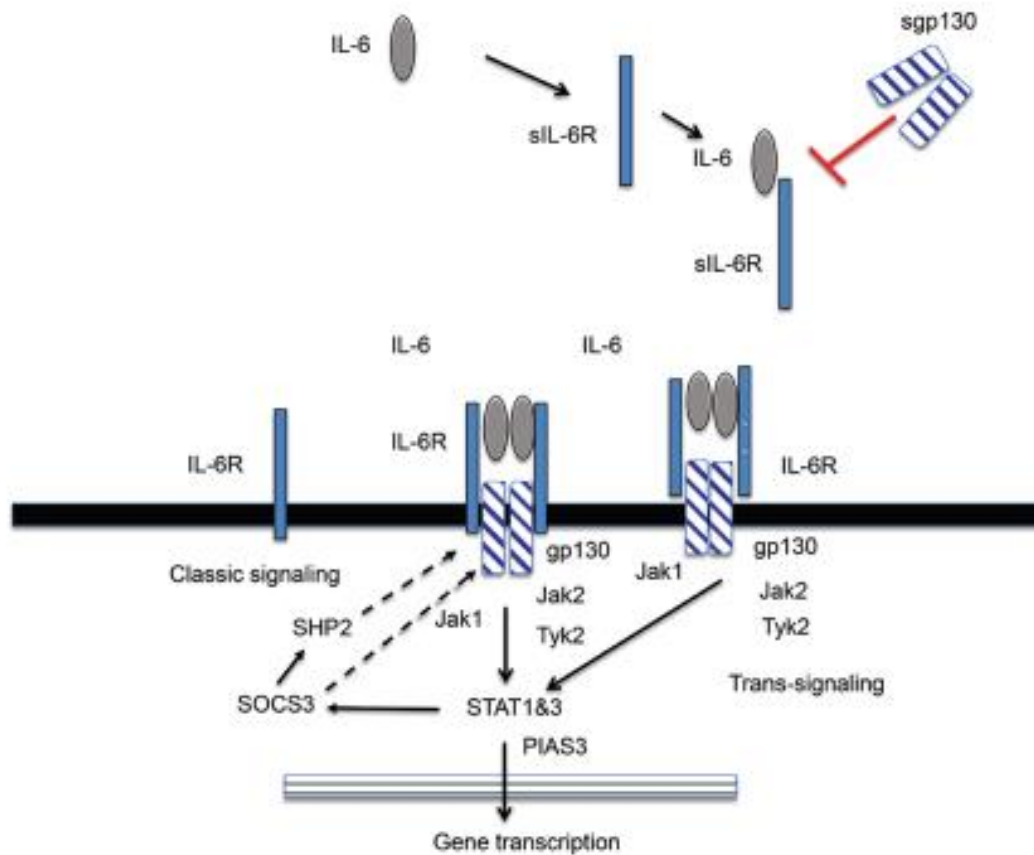
Pada studi yang dilakukan oleh Furuta dkk dalam membandingkan kadar *Growth factors*, sitokin dan kemokin pada pasien dengan sistitis interstisial dan *overactive bladder*, dan hasil studi ini didapatkan pada sistitis interstisial terjadi peningkatan yang berlebih pada IL-6, IL-1 α , CCL2, CCL5, CXCL1, CXCL8 dan CXCL10 dibandingkan pada pasien dengan *overactive bladder*. Selain itu terdapat peningkatan VEGF dan CXCL10 yang memiliki peranan penting terjadinya sistitis interstisial.[6]

Pada orang tua sering mengalami asimtomatik bakteriuria (ASB). Prevalensi ASB bisa mencapai 30-50% pada wanita. Hal ini biasa disebabkan akibat kesulitan berkomunikasi dalam memahami gejala dan akibat adanya gangguan kognitif sehingga biasa lebih menyadari adanya gangguan sistemik dibandingkan gejala fokal pada traktus urinarius. Sebuah studi yang dilakukan oleh Rodhe dkk di swedia, mereka menilai kadar sitokin pada pasien dengan ASB dan sistitis akut pada pasien lanjut usia. Pada studi ini menilai kadar sitokin pada urin, yaitu IL-1 β , TNF- α , IL-12, CXCL8, IL-6 dan IL-10, dan hasil studi ini didapatkan kadar CXCL1, CXCL8 dan IL-6 pada urin sangat tinggi pada sistitis akut dibandingkan pasien ASB. [23]

4. Interleukin-6 (IL-6)

IL-6 merupakan sitokin protein asam amino-184 yang banyak diproduksi di berbagai macam tipe sel dan diekspresikan pada sel yang mengalami kondisi stress seperti inflamasi, infeksi, luka dan kanker. IL-6 pertama kali diidentifikasi sebagai

sitokin pro-inflamasi sel-B. Kadar IL-6 dapat meningkat hingga ribuan kali lipat dan membantu untuk koordinasi dari respon hemostasis jaringan. IL-6 bereaksi melalui membrane reseptor IL-6 (*mIL-6R*), bersama dengan glikoprotein 130 (gp130) sebagai inisiasi signal intraseluler. Sekarang IL-6 memiliki banyak fungsi dalam regulasi dan koordinasi sistem imun, metabolisme dan sistem saraf. Tidak hanya berhubungan dengan penyakit autoimun tetapi respon pertahanan tubuh dari infeksi, proses regenerasi dan regulasi dari berat badan. IL-6 diproduksi dari aktivasi sel imun dan sel stromal, termasuk sel T, monosit/makrofag, sel endothelial, fibroblast dan hepatosit. Respon seluler terhadap interleukin mencakup mekanisme pengaturan naik dan turun dengan induksi dan partisipasi gen yang menyandikan inhibitor reseptor sitokin. Sitokin merangsang peralihan isotipe antibodi dalam sel B, diferensiasi sel T helper (Th) ke subset Th-1 dan Th-2, dan aktivasi mekanisme mikrobisida dalam phagocytes. Limfosit T & B, fibroblas dan makrofag berfungsi untuk memproduksi Interleukin-6 (IL-6) di mana target utamanya yaitu limfosit B dan hepatosit. Efek utama IL-6 yaitu diferensiasi sel B dan stimulasi protein fase akut.[8,24,25]



Gambar 3. Signal klasik IL-6.[25]

Pada respon imun, IL-6 diproduksi oleh sel stromal. Pada inflamasi akut, monosit, makrofag dan sel endothelial akan memproduksi IL-6, yang mengarah pada peningkatan neutrophil melalui aktivasi kemokin. IL-6 juga berfungsi sebagai memperpanjang daya hidup neutrophil melalui efek regulasi dari apoptosis neutrophil.[25]

Pada studi yang dilakukan oleh Gonzales dkk, pada sistitis didapatkan peningkatan ekspresi sitokin IL-6, IL-1 α , dan IL-4 diantara sitokin lainnya dan mRNA meningkat pada urin dan buli-buli. Selain itu pada biopsy di interstisial buli-buli didapatkan peningkatan sitokin IL-6 dan TNF- α . Sebagai tambahan, pada pasien

dengan sistitis interstisial atau *BPS* didapatkan peningkatan IL-6 di urin. Peningkatan ini mengindikasikan keparahan dari inflamasi atau berkorelasi dengan skoring nyeri dan nokturia. Studi yang dilakukan oleh Lotz dkk, sumber IL-6 pada urin berasal dari buli-buli, karena pada ureter urin tidak terdeteksi.[22]

Pada studi yang dilakukan oleh Rodriguez dkk, kadar IL-6 pada urin sangat bermanfaat untuk membandingkan pielonefritis dengan infeksi pada traktus urinarius bagian bawah. Kadar serum dan urin IL-6 akan meningkat pada infeksi traktur urinarius. Kadar normal serum IL-6 adalah dibawah 4 pg/ml dan kadar normal urin IL-6 adalah dibawah 1,8 pg/ml. Pada studi yang dilakukan Rodriguez dkk, nilai *cut-off* dari infeksi traktur urinarius adalah lebih dari 15 pg/ml pada serum dan urin, dengan spesifitas pada serum 88,2% dan pada urin sebesar 94,1%. Selain itu, pada studi ini didapatkan kadar urin IL-6 dapat digunakan sebagai maker keberhasilan terapi.[9]

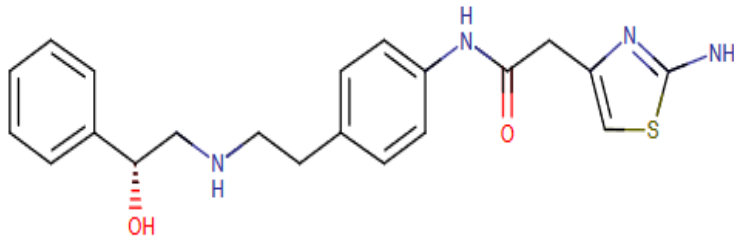
Pada studi yang dilakukan oleh Rodhe dkk, kadar IL-6 urin sangat meningkat (lebih dari 30 pg/ml) pada pasien dengan sistitis akut, dan pada ASB didapatkan kadar IL-6 didapatkan rata-rata sekitar 14,4 pg/dl. Dan jika dikombinasikan dengan pemeriksaan leukosit esterase lebih dari 2 makan memiliki spesifitas 100%.[23]

5. Mirabegron

Definisi

Mirabegron ($C_{21}H_{24}N_4O_2S$) adalah agonis adrenergik beta-3 yang diindikasikan untuk *Overactive Bladder* (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[26].



Gambar 4. Mirabegron (C₂₁H₂₄N₄O₂S)

Mekanisme Kerja

Beta-3 adrenoceptor adalah reseptor predominan beta yang terdapat di sel-sel otot polos detrusor dimana stimulasinya dapat menyebabkan relaksasi otot detrusor. Obat ini bertindak sebagai agonis adrenergik selektif beta-3 yang fungsinya untuk meningkatkan kapasitas kandung kemih dengan mekanisme relaksasi otot polos detrusor selama fase pengisian vesika urinaria. [26].

Efikasi

Mirabegron menunjukkan efikasi yang signifikan untuk terpai *overactive bladder*, termasuk frekuensi, urgensi urine 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[16,17].

Kadar Maksimum

Kadar maksimum Mirabegron dalam plasma akan dicapai dalam 3,5 jam setelah pemberian oral, penyerapan melalui oral berkisar antara 29-35%. Mirabegron dimetabolisme melalui beberapa jalur yang melibatkan dealkilasi, oksidasi, glukuronidasi (langsung), dan hidrolisis amida. Mirabegron dieliminasi melalui urin (55%) dan tinja (34%). 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[16,17]

Efek Samping Mirabegron

Dalam berbagai penelitian, Mirabegron diketahui memiliki efek samping pada beberapa sistem organ seperti pusing, nyeri kepala, nasofaringitis, peningkatan tekanan darah, takikardi, konstipasi, diare, mual dan infeksi saluran kencing. Efek samping mirabegron relative ringan dibandingkan antimuskarinik, dimana tidak menyebabkan konstipasi, mulut kering dan tidak mengganggu kemampuan untuk berkemih. Efek samping utama pada kardiovaskular dengan rata-rata peningkatan tekanan darah 1,2-2,4 mmHg dan sedikit peningkatan denyut jantung. Perhatikan persepsian pada pasien dengan hipertensi tidak terkontrol. Menurut Nitti et al pada RCT fase III di mana keamanan mirabegron hampir sama dengan plasebo. Pada tahun 2015, *Medicines and Healthcare Products Regulatory agency* mengeluarkan peringatan yang menyatakan bahwa mirabegron dikontraindikasikan pada pasien dengan hipertensi berat yang tidak terkontrol (Tekanan darah sistolik >180 mmHg dan atau tekanan darah diastolic >110 mmHg).[11,26]

Toleransi dan keamanan

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[16,17]

6. Tamsulosine

Antagonis reseptor adrenergik adalah obat yang digunakan dalam pengelolaan dan pengobatan hipertensi esensial, hiperplasia prostat jinak (BPH), dan pheochromocytoma. Antagonis reseptor adrenergik menghasilkan efek farmakologis mereka melalui perubahan sistem saraf simpatik. Ada dua jenis reseptor α adrenergik: α_1 dan α_2 . Sebagian besar reseptor adrenergik α_1 terletak di otot polos pembuluh darah (di kulit, sfingter sistem gastrointestinal, ginjal, dan otak) dan menyebabkan vasokonstriksi bila diaktifkan oleh katekolamin seperti epinefrin dan norepinefrin (NE). Reseptor adrenergik α_2 terletak di ujung saraf perifer dan menghambat pelepasan NE saat diaktifkan; ini memberikan mekanisme umpan balik bagi NE untuk menghambat pelepasannya.[27]

Antagonis α adrenergik nonselektif menyebabkan vasodilatasi dengan memblokir reseptor α_1 dan α_2 . Penghambatan reseptor α_2 akan meningkatkan pelepasan NE,

yang akan mengurangi kekuatan vasodilatasi yang disebabkan oleh blokade reseptor α_1 . [27]

Antagonis adrenergik α_1 selektif menyebabkan vasodilatasi dengan mencegah NE mengaktifkan reseptor α_1 , menghasilkan penurunan tekanan darah dan menyebabkan relaksasi otot polos di prostat dan leher kandung kemih (*bladder neck*) yang memungkinkan urin mengalir lebih bebas melalui uretra. [27]

Tamsulosin adalah antagonis reseptor α_1 selektif yang memiliki selektivitas preferensial untuk reseptor α_{1A} dan α_{1D} dalam prostat, leher kandung kemih, dan ureter distal. Peningkatan tonus otot polos di leher prostat dan kandung kemih yang menyebabkan penyempitan outlet kandung kemih. Gerakan otot polos dimediasi oleh stimulasi saraf simpatik dari reseptor adrenergik α_1 yang banyak terdapat di prostat, kapsul prostat, uretra pars prostatica, kapsul prostat, dan leher kandung kemih. Blokade adrenoceptor ini dengan pemberian tamsulosin dapat menyebabkan otot polos di kandung kemih dan prostat menjadi rileks, meningkatkan laju aliran urin dan pengurangan gejala BPH. [28].

Penyerapan tamsulosin HCL 0,4 mg lengkap (90%) setelah pemberian oral dalam kondisi puasa. Tamsulosin HCL terikat secara luas dengan protein plasma manusia (94% hingga 99%) terutama alpha-1 acid glycoprotein (AAG), dengan pengikatan linier pada rentang konsentrasi yang luas (20 hingga 600ng/ml) [28].

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

belum diidentifikasi secara meyakinkan. Metabolit tamsulosin HCL trekonjugasi menjadi glukoronida atau sulfat sebelum ekskresi lewat ginjal[28].

Sebuah meta-analisis memberikan bukti untuk meningkatkan tolerabilitas stent ureter dengan tamsulosin. Study meta-analisis dari empat RCT dengan total 341 pasien menilai efektivitas α -blocker menggunakan USSQ dan mengungkapkan bahwa penggunaan α blocker secara signifikan mengurangi gejala dan rasa sakit pada kencing sambil meningkatkan kesehatan secara umum [28]. Hasil serupa juga ditemukan oleh Damiano R dkk yang menemukan perbaikan gejala SRS, peningkatan nilai *quality of life (Qol)*, dan penurunan *visual analog score (VAS)* secara signifikan pada pasien setelah pemasangan stent ureter yang mendapat terapi tamsulosin.[28]

7. Terapi Mirabegron terhadap gejala OAB dan sistitis setelah Stent ureteral

Mirabegron adalah agonis reseptor adrenergik $\beta - 3$ pertama dan satu-satunya (agonis $\beta - 3$) yang saat ini tersedia dan disetujui untuk pengobatan gejala OAB. B-3 adreno reseptor sendiri merupakan reseptor beta dominan yang terdapat pada sel otot polos detrusor, dimana stimulasinya akan menyebabkan relaksasi otot detrusor. Seperti disebutkan di atas, karena gejala yang diinduksi stent mirip dengan gejala OAB, ada keuntungan teoretis untuk menggunakan mirabegron untuk mengurangi gejala iritasi kandung kemih atau nyeri yang disebabkan oleh stent ureter. Relaksasi oto detrusor umumnya dimediasi oleh jalur siklik adenosin monofosfat. Mirabegron dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi siklik adenosin monofostat.[11,29,30]

Pada sebuah penelitian yang membandingkan Solifenacin 5mg/hari dengan Mirabegron 50 mg/ hari terkait pengobatan keluhan LUTS setelah pemasangan double-

J stent, didapatkan Solifenacin dapat mengurangi keluhan LUTS lebih besar, namun tidak signifikan, begitupun dengan Tamsulosin 5 mg/hari.[29]

Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa agen seperti antimuskarinik atau antagonis reseptor adrenergik α -1 (penghambat α -1) dapat memperbaiki gejala terkait stent. Indikasi untuk menggunakan α -blocker didasarkan pada kesamaan gejala terkait stent dengan LUTS pada BPH yakni urgensi, frekuensi, dan nyeri suprapubik, yang disebabkan oleh kontraksi otot polos. Demikian pula, agen antimuskarinik dianggap dapat menghambat reseptor muskarinik pada neuron eferen di otot detrusor dan mengurangi kontraksi kandung kemih involunter yang disebabkan oleh iritasi trigonum, sehingga mengurangi gejala OAB yang diinduksi stent ; Namun, khasiat obat ini masih kontroversial[11,30].

Sebuah studi yang dilakukan oleh Lena dkk, dalam pemberian mirabegron dalam terapi tambahan pada pasien dengan sistitis interstisial atau *bladder pain syndrome*. Pada studi ini pemberian mirabegron memperbaiki urgensi tetapi tidak terlalu signifikan dalam mengurangi nyeri dan frekuensi. Pada studi yang dilakukan oleh Tae dkk, mirabegron dapat mengurangi keluhan iritasi dari buli-buli dan nyeri setelah pemasangan stent ureteral. Dan menurut Otsuki dkk, mirabegron juga mampu memperbaiki keluhan nyeri saat berkemih secara signifikan.[11–13]

Ada cukup banyak RCT tentang mirabegron, di mana > 27.000 pasien telah dimasukkan. Mayoritas uji coba ini menunjukkan bahwa mirabegron 50 mg bermanfaat dalam mengurangi frekuensi miksi dan urgensi episode inkontinensia urin, serta lebih dapat ditoleransi pada individu yang tidak bisa mentoleransi efek samping

antimuskarinik. Saat ini, sejumlah uji coba menilai lebih lanjut keamanan dan efektifitas mirabegron dalam kombinasi dengan obat lain, seperti uji coba PLUS yang melihat keamanan dan efektifitas mirabegron saat dikonsumsi dengan tamsulosin. [31]

Over-ekspresi IL-6 memiliki peran penting dalam patogenesis sistitis interstitial. Sitokin ini diproduksi hampir di seluruh tipe sel sebagai respon dari stimuli. Level IL-6 ditemukan meningkat pada urine dan memiliki hubungan yang erat dengan keluhan nyeri pada pasien sistitis interstitial. Hal ini menunjukkan bahwa IL-6 merupakan indikator yang sensitif yang dapat digunakan dalam tatalaksana sistitis interstitial baik asimtomatis dan simtomatis. Pada infeksi saluran kemih, IL-6 memiliki efek proinflamasi dan antiinflamasi di sistem tubuh yang lain. Dalam urotelium, IL-6 jaringan native, tipe sel target, dan efek akhir sitokin belum diketahui. Selain IL-6, ditemukan pula peningkatan kadar IL-8 yang berhubungan dengan sel darah putih di urine. Baik IL-6 dan IL-8 meningkat pada pasien demam akibat infeksi saluran kemih dan berkurang sebagai respon terhadap terapi antibiotik. IL-8 di urine meningkat pada pasien dengan organisme *E. coli* yang memproduksi hemolisin.[10,32]

Penyebab sistitis interstitial masih belum diketahui, beberapa faktor yang diduga seperti infeksi kronik atau subklinis, autoimun, kerentanan genetik, yang berperan dalam memulai respon inflamasi. Selain itu IL-6 yang merupakan sitokin yang diproduksi oleh sel mesangial yang berperan pada perubahan struktur dan fungsi podosit dan sel tubulus proximal yang berhubungan dengan glomerulonekrosis dan lesi fibrosis interstitial.[33,34]

8. Evaluasi Gejala

Pemasangan stent ureter merupakan prosedur yang umum dilakukan dalam bedah urologi. Namun, efek samping dan morbiditas terkait stent merupakan masalah kesehatan yang sering terjadi. Gejala saluran kemih bagian bawah (LUTS) dilaporkan sebanyak 80% pasien dengan pemasangan Stent ureteral. Nyeri regio flank, abdomen, inguinal, genitalia, masalah seksual, dan aktivitas kerja dilaporkan pada setelah pemasangan Stent ureteral, gejala-gejala ini memiliki dampak yang mengganggu pada kualitas hidup pasien. [11,30].

Untuk menilai bagaimana ketidaknyamanan, dampaknya terkait kualitas hidup pasien dan efektivitas pengobatan, penggunaan instrument yang divalidasi untuk mengevaluasi efek pemasangan Stent ureteral secara objektif diperlukan. Joshi dkk mengembangkan dan memvalidasi Stent ureteral Symptoms Questionnaire (USSQ) yang merupakan alat kuesioner untuk mengevaluasi gejala yang berkaitan dengan stent ureter dan dampaknya terhadap kualitas hidup pasien, USSQ terdiri dari enam bagian terkait gejala setelah pemasangan Stent ureteral diantaranya gejala urinari, nyeri, keadaan umum, aktifitas kerja, masalah seksual dan keluhan tambahan. Penulis melaporkan bahwa sekitar 78% pasien mengalami gejala saluran kemih, pemasangan > 80% mengalami nyeri terkait stent, 58% mengalami penurunan kapasitas dan 38% disfungsi seksual. Sebuah studi kohort prospektif melaporkan bahwa hampir sepertiga kasus memerlukan pelepasan dini stent ureter karena ketidaknyaman yang tidak dapat ditoleransi. [11,30].

Setiap bagian terdiri dari beberapa pertanyaan, dengan jawabannya yang dijumlahkan untuk mendapatkan indeks skor. Bagian gejala urinary (11-56 skor), nyeri

(2-43 skor), keadaan umum (4-28 skor), kapasitas kerja (5-25 skor), masalah seksual (1-12 skor) dan keluhan tambahan (5-17 skor).

USSQ (Record at week one, four, and after stent removal)		
Sections	Item	
Urinary Symptoms	Weakstream	
	Intermittent	
	Incomplete empty	
	Straining to start	
	Frequency of spasm	
	Urgency	
	Nocturia	
	Dysuria	
	Hematuria	
	Urge Incontinence	
	Impact quality of life	
	Pain	Loin/flank region
		Hypochondrium/lumbar region (anterior side of the kidney)
groin		
Bladder region		
External genitalia		
Affected by physical activities		
Pain voiding		
General Health	Pain in kidney area at voiding	
	Physical symptoms	
	Vitality (feeling tired)	
	Psychosocial impact (Feeling calm and peaceful)	
	Dependence (Need extra help)	
	Social life enjoyment	
	Physical activities	
Work performance	Failure	
	Miss work	
	Reduced work hours	
	Not concentrate	
	Not work at times	
	Functional limitation	
	Quality of the work	
Sexual Matters	Pain during sex	
	Overall satisfaction	
	Complete sexual dysfunction	
Additional Problems	Question to assess patient views on a balance between the need for and side Effects of stents	
	Sleep disturbance	
	Painkillers	

Gambar 5. Stent ureteral Symptom Questionnaire (USSQ). [11,30].