

KARYA AKHIR

**EFEK PEMBERIAN AGONIS RESEPTOR ADRENERGIK β_3
(MIRABEGRON) TERHADAP DERAJAT INFLAMASI MUKOSA
KANDUNG KEMIH PADA PENDERITA PASKA PEMASANGAN
URETERAL STENT**

***THE EFFECT OF AGONIS RECEPTOR ADRENERGIC B_3
(MIRABEGRON) ON THE GRADE OF BLADDER MUCOSAL
INFLAMMATION IN PATIENTS POST URETERAL STENT INSERTION***

HANS ALFONSO

C045182002



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023



KARYA AKHIR

**EFEK PEMBERIAN AGONIS RESEPTOR ADRENERGIK β_3
(MIRABEGRON) TERHADAP DERAJAT INFLAMASI MUKOSA
KANDUNG KEMIH PADA PENDERITA PASKA PEMASANGAN
URETERAL STENT**

***THE EFFECT OF AGONIS RECEPTOR ADRENERGIC B_3
(MIRABEGRON) ON THE GRADE OF BLADDER MUCOSAL
INFLAMMATION IN PATIENTS POST URETERAL STENT INSERTION***

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis Bedah
Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan diajukan oleh

**HANS ALFONSO
C045182002**

Kepada

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

2023



LEMBAR PENGESAHAN

**EFEK PEMBERIAN AGONIS RESEPTOR ADRENERGIK BETA 3 (MIRABEGRON)
TERHADAP DERAJAT INFLAMASI MUKOSA KANDUNG KEMIH PADA PENDERITA
PASKA PEMASANGAN URETERAL STENT**

Disusun dan diajukan oleh :

HANS ALFONSO

Nomor Pokok: C045182002

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Spesialis Program Studi Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 29 Mei 2023
dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

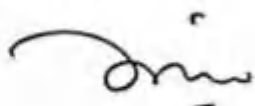
Pembimbing Utama


dr. M. Asykar A. Pelinrungi, Sp.U,
Subsp.Ped(K)
NIP: 19741214 200212 1 001

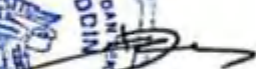
Pembimbing Anggota


Dr. dr. Addi Alfian Zainuddin, M.Kes
NIP: 19830727 200912 1 005

Ketua Program Studi


Waty R. Laidding, Sp.B,
sp.KF(K)
200604 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran


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



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : HANS ALFONSO

Nomor Induk Mahasiswa : C045182002

Program Studi : ILMU BEDAH

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

Makassar, 29 Mei 2023

Yang Menyatakan



HANS ALFONSO



Optimized using
trial version
www.balesio.com

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa berkat karunia dan kemurahan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan karya akhir ini sebagai salah satu prasyarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Saya menyadari banyak hambatan dan tantangan yang saya hadapi dalam penyusunan karya akhir ini tetapi atas kerja keras, bantuan yang tulus, serta semangat dan dukungan yang diberikan pembimbing saya, Dr. dr. M. Asykar A. Palinrungi, Sp.U, Subsp.Ped(K) dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM sehingga penulisan karya ini dapat selesai sesuai dengan waktunya.

Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc selaku Rektor Universitas Hasanuddin; Dr. dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An, KMN-FIPM selaku Kepala Pusat Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Unhas; serta Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Sc, Sp.PD-KGH, Sp.GK, FINASIM sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas; juga kepada Prof. Dr. dr. Prihantono, Sp.B, Subsp.Onk(K), M.Kes dan Dr. dr. Sachraswaty R. Laidding, Sp.B, Sp.BP-RE, Subsp.KF(K) sebagai Ketua Departemen Bagian Ilmu Bedah dan Ketua Program Studi Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin yang dengan sabar mendidik, membimbing serta menanamkan rasa percaya diri dan profesionalisme yang kuat dalam diri saya.

Terima kasih penulis juga ucapkan kepada para Guru Besar dan seluruh Staf Dosen Departemen Ilmu Bedah yang telah mendidik dan membimbing kami dengan sabar dalam meningkatkan ilmu dan keterampilan pada diri kami.

Terima kasih kepada para sejawat Residen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan bantuan, semangat dan doa sehingga penelitian ini dapat terlaksana. Secara khusus saya ucapkan terima kasih kepada teman seperjuangan dan saudara Residen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Periode Januari 2019, Assassin 119, terima kasih untuk dukungan dan semua bantuan yang telah diberikan.



Ungkapan istimewa saya haturkan kepada orangtua saya Ir. A. Jimmy Thioritz dan Ellen Lasapu, kakak saya drg. Diana Agnes Thioritz yang selalu mendukung dan menghibur saya dalam keadaan senang dan susah.

Terima kasih juga saya sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian karya akhir ini namun tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Sebagai penutup, penulis selalu mendoakan semoga Tuhan Yang Maha Esa melimpahkan karunia-Nya kepada semua pihak yang mencurahkan budi baik, pengorbanan dan bantuan kepada saya selama pendidikan, penelitian dan penulisan karya akhir ini.



ABSTRAK

HANS ALFONSO. *Efek Pemberian Agonis Reseptor Adrenergik $\beta 3$ (Mirabegron) terhadap Derajat Inflamasi Mukosa Kandung Kemih pada Penderita Pascapemasangan Ureteral Stent* (dibimbing oleh Asykar Palinrungi, Andi Alfian, dan Husni Cangara).

Stent ureter memiliki sangat banyak manfaat, namun dikaitkan juga dengan berbagai efek samping. Efek samping terkait pemasangan *stent* disebut sebagai *Stent-Related Syndrome* (SRS). Mirabegron merupakan agonis selektif untuk reseptor adrenergik beta-3 yang dapat menyebabkan relaksasi otot detrusor. Mirabegron juga dikaitkan dengan efek protektif terhadap perubahan mukosa kandung kemih. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan meneliti efek pemberian mirabegron terhadap perubahan mukosa epitel kandung kemih pada subjek yang menjalani pemasangan *stent ureteral*. Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental* dengan desain *randomized pre-post-controlled group*. Subjek terbagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok intervensi yang mendapat mirabegron 50 mg selama enam minggu dan kelompok placebo. *Follow-up* dilakukan selama enam minggu dan luaran dinilai menggunakan data biopsi sebelum dan sesudah pemasangan *ureteral stent*, serta kuesioner *Ureteral Stent Symptoms* (USSQ). Dalam penelitian ini didapatkan total 23 subjek yang terbagi menjadi 11 subjek dalam kelompok intervensi dan 12 subjek dalam kelompok placebo. Pascapemasangan *stent*, terjadi perubahan derajat 3 pada 6 subjek (26.1%) dan perubahan derajat 4 pada 4 subjek (17.3%). Hasil analisis menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan secara statistik pada perbandingan jenis terapi terhadap perubahan histopatologi ($p < 0.05$). Selain itu, terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik pada nilai USSQ dari kelompok mirabegron dan terdapat perbaikan gejala LUTS. Jadi, mirabegron didapatkan efektif dalam menurunkan angka *overactive bladder* yang ditandai dengan perbaikan nilai USSQ dan perbaikan derajat inflamasi mukosa kandung kemih.

Kata kunci: mirabegron, overactive bladder, stent ureter, mukosa, USSQ



ABSTRACT

HANS ALFONSO. *The Effect of Agony Receptor Adrenergic β_3 (Mirabegron) on Grade of Bladder Mucosal Inflammation in Post Ureteral Stent Insertion Patients* (supervised Asykar Palinrungi, Andi Alfian and Husni Cangara).

The ureteral stents possess numerous benefits, but they are also associated with various side effects, collectively known as a stent-related syndrome (SRS). Mirabegron acts as a selective agonist for beta-3 adrenergic receptor, leading to detrusor muscle relaxation. The mirabegron is also linked to the protective effects on the bladder mucosa changes. Therefore, the research aims at investigating the effects of the mirabegron on the changes in the bladder epithelial mucosa in the subjects undergoing the ureteral stent placement. The research used the true experimental design with the randomized pre-post- controlled group approach. The subjects were divided into two groups, namely the intervention group receiving the mirabegron of 50 mg for 6 weeks and the placebo group. The follow-up was conducted over 6 weeks, and outcomes were assessed using biopsy data before and after the ureteral placement, along with the Ureteral Stent Symptoms Questionnaire (USSQ). The research result indicates that a total of 23 subjects is included in this research with 11 subjects in the intervention group and 12 subjects in the placebo group. After the stent placement, there is a grade 3 change in 6 subjects (26.1%) and a grade 4 change in 4 subjects (17.3%). The analysis reveals statistically significant difference in the comparison of the therapy types regarding the histopathological changes ($p < 0.05$). Moreover, there are statistically significant differences in USSQ scores in the mirabegron group, indicating an improvement in Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). It can be concluded that the mirabegron proves effective in reducing the overactive bladder occurrence, as the evidence by the improved USSQ scores and the improvement of the bladder mucosa inflammation grades.

Key words: mirabegron, overactive bladder, stent ureter, bladder mucosa, USSQ



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA 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
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	2
C. Hipotesis.....	3
D. Tujuan Penelitian	3
1. Tujuan Umum	3
2. Tujuan Khusus	3
E. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
Telaah Pustaka	5
1. Stent Uretra (DJ-stent)	5
2. Stent-Related Symptoms (SRS)	6
3. Efek DJ Stent Terhadap Permukaan Mukosa Kandung kemih.....	13
4. Agonis Reseptor Adrenergik β_3 (Mirabegron)	18
5. Terapi Mirabegron terhadap gejala OAB pasca DJ Stent	21
6. Evaluasi Gejala.....	22
7. Proses Penyembuhan Luka	24
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP.....	30
A. Kerangka Teori.....	30
B. Kerangka Konsep	31
Hipotesis.....	31
METODOLOGI PENELITIAN	32
Rancangan Penelitian	32



B. Tempat dan Waktu Penelitian	32
C. Populasi dan Sampel Penelitian	32
D. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	33
1. Kriteria Inklusi	33
2. Kriteria Eksklusi	33
E. Kriteria Obyektif	35
F. Instrumen Pengumpul Data.....	36
G. Metode Pemeriksaan	37
1. Alokasi Subyek	37
2. Cara penelitian	37
H. Metode Kerja Biopsi Kandung kemih dengan prosedur perwarnaan Hematoxylin Eosin (HE).....	38
I. Alur Penelitian	39
J. Analisis Data	40
K. Ethical Clearance	40
L. Jadwal Penelitian.....	40
M. Personel Penelitian	41
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	42
A. Hasil Penelitian	42
B. Pembahasan	48
BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN	52
A. Kesimpulan	52
B. Saran.....	53
DAFTAR PUSTAKA	54
LAMPIRAN	58



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Kerak pada permukaan DJ-stent pasca 2 minggu insersi	10
Gambar 2.	Histologi mukosa Kandung kemih Kandung kemih normal	13
Gambar 3.	Mirabegron (C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂ S)	19
Gambar 4.	Ureteral Stent Symptom Questionnaire (USSQ)	23
Gambar 5.	Derajat Inflamasi Mukosa Kandung kemih Grade 0	44
Gambar 6.	Derajat Inflamasi Mukosa Kandung kemih Grade 1	45
Gambar 7.	Derajat Inflamasi Mukosa Kandung kemih Grade 2(Pembesaran Mikroskop 10x).....	45
Gambar 8.	Derajat Inflamasi Mukosa Kandung kemih Grade 2 (Pembesaran Mikroskop 40x).....	46
Gambar 9.	Derajat Inflamasi Mukosa Kandung kemih Grade 3 (Pembesaran Mikroskop 10x).....	46
Gambar 10.	Derajat Inflamasi Mukosa Kandung kemih Grade 3 (Pembesaran Mikroskop 40x).....	47
Gambar 11.	Derajat Inflamasi Mukosa Kandung kemih Grade 4.....	47



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	42
Tabel 2. Perubahan Histopatologi Pre dan Post Pemasangan Stent.....	44
Tabel 3. Hubungan antara Jenis Terapi terhadap Perubahan Histopatologi	48
Tabel 4. Hubungan antara Jenis Terapi terhadap Hasil USSQ - Urinary Symptoms	48



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Rekomendasi Persetujuan Etik	58
Lampiran 2 Biodata Penulis	59
Lampiran 3 Data Penelitian	61



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 (Mosayyebi et al., 2018). *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 (Mosayyebi et al., 2018).

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, Shengwei 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%) (Aggarwal et al., 2015; Lu et al., 2020).

Di Indonesia, dilaporkan bahwa sekitar 4-12 minggu terdapat 70-80% pasien yang mengalami LUTS pasca pemasangan DJ *stent*. Begitu juga pada rumah sakit Institusi kami, meskipun belum pernah dilaporkan insidens yang jelas, namun diketahui bahwa sekitar 80% pasien mengalami LUTS pasca pemasangan DJ *stent*

dan data yang tercatat di dalam registrasi pasien tahun 2019.

Fisiologi mengenai efek samping dari *stent* ini masih belum jelas, namun 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(Vogt dan Chokri, 2020).

Saat ini, didapatkan bahwa desain stent yang paling ideal dan digunakan secara luas adalah desain double J stent (DJ Stent). 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(Lange et al., 2015).

Keluhan gejala saluran kemih bagian bawah sebagai efek samping pasca pemasangan stent DJ 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). Terapi alfa blocker dan antimuskarinik yang digunakan untuk terapi BPH dan OAB kemudian juga digunakan untuk mengurangi keluhan SRS(Beysens dan Tailly, 2018; Tanidir et al., 2017).

Mirabegron merupakan agonis selektif untuk reseptor adrenergik beta-3. Beta-3 adrenoreseptor adalah reseptor predominan beta yang terdapat di sel-sel otot polos detrusor, dan stimulasinya akan menyebabkan relaksasi otot detrusor(White et al., 2018). Selain itu, beberapa obat antimuskarinik lain termasuk Darifenacin, Saolifenacin, dan Tolterodine ditemukan dapat memberi efek protektif terhadap perubahan mukosa Kandung kemih (Liu et al., 2017). Manfaat ini mungkin saja dapat juga diberikan oleh pasien yang menjalani terapi Mirabegron.

Hingga saat ini, efek penggunaan mirabegron terhadap perubahan mukosa epitel Kandung kemih masih belum banyak diteliti. Oleh sebab itu, peneliti tertarik untuk meneliti efek pemberian mirabegron pada mukosa Kandung kemih paska pemasangan uretral stent.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas, maka rumusan masalah dari penelitian ini adalah

agaimana gambaran perubahan histologi mukosa Kandung kemih (derajat inflamasi) paska pemasangan stent uretral?



2. Apakah pemberian mirabegron dapat memperbaiki perubahan histologi mukosa Kandung kemih pasca pemasangan stent ureteral?
3. Apakah pemberian mirabegron dapat mengurangi gejala LUTS pada pasien pasca pemasangan stent ureteral?

C. Hipotesis

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah: Agonis reseptor adrenergik β_3 (Mirabegron) dapat mempengaruhi perubahan histopatologi (derajat inflamasi) mukosa Kandung kemih menjadi lebih baik dan USSQ pada penderita dengan pemasangan ureteral stent.

D. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk menilai efek mirabegron dalam memperbaiki defek epitel mukosa Kandung kemih (derajat inflamasi) pasca pemasangan stent ureteral.

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui gambaran derajat inflamasi mukosa Kandung kemih sebelum dan sesudah pemasangan stent ureteral
- b. Untuk membandingkan derajat inflamasi mukosa Kandung kemih sebelum dan sesudah pemasangan stent ureteral pada pasien yang diberikan mirabegron
- c. Untuk membandingkan derajat inflamasi mukosa Kandung kemih sebelum dan sesudah pemasangan stent ureteral pada pasien yang diberikan placebo

E. Manfaat Penelitian

a. Manfaat Aplikatif

Hasil penelitian dapat menjadi dasar penggunaan terapi mirabegron terhadap derajat inflamasi mukosa Kandung kemih pasien dan sebagai dasar pemberian mirabegron terhadap gejala LUTS pasca pemasangan DJ-stent dalam praktik klinisi sehari-hari.



b. Manfaat Metodologik

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut terutama dalam penelitian tentang pemanfaatan mirabegron terhadap perbaikan derajat inflamasi mukosa Kandung kemih pasien pasca pemasangan DJ-stent

c. Manfaat Teoretik

Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk meningkatkan pengetahuan tentang efek mirabegron terhadap perbaikan derajat inflamasi mukosa Kandung kemih pasien pasca pemasangan DJ-stent



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Telaah Pustaka

1. Stent Uretra (DJ-stent)

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 (Beysens dan Tailly, 2018).

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 (Beysens dan Tailly, 2018).



ada tiga indikasi utama insersi stent ureter pada kasus urolitiasis, (Beysens dan Tailly, 2018):

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

2. Stent-Related Symptoms (SRS)

Pemasangan DJ stent 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. (Rehman et al., 2016; Camtosun and Bicer, et al., 2020).

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 BPH. (Camtosun and Bicer, et al., 2020, Shalaby et al., 2013)

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. (Shalaby et al., 2013)

Dalam sebuah studi oleh Joshi et al., gejala kemih, termasuk inkontinensia dan hematuria, diamati pada 78% pasien dengan stent. Dalam studi yang sama, 80% pasien mengalami nyeri yang mempengaruhi kehidupan sehari-hari, 58% mengalami disfungsi seksual, dan 58% melaporkan penurunan kinerja kerja mereka. Dari 79% peserta penelitian dengan kehidupan seks aktif,



12% melaporkan bahwa DJ stent 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. (Camtosun and Bicer, et al., 2020).

Selain itu setelah pengangkatan total DJ stent, 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. DJ stent mungkin menjadi penyebab yang mendasari keluhan ini. (Camtosun and Bicer, et al., 2020)

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. (Camtosun and Bicer, et al., 2020).

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 lebar dapat menyebabkan iritasi kandung kemih dan sensasi benda asing. Selain inovatif diperkenalkan dalam model Tail Stent™ (Microvasive / 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. (Camtosun and Bicer, et al., 2020).

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. (Camtosun and Bicer, et al., 2020)

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 = $0,125 \times \text{tinggi badan} + 0,5 \text{ cm}$) atau jarak vertikal dari vertebra lumbal kedua ke simfisis pubis minus 2 cm. Hrubby dkk menyarankan bahwa jarak dari proses xifoid ke jarak simfisis pubis serta dari proses akromium ke kepala ulna keduanya dapat digunakan untuk memprediksi panjang DJ stent yang sesuai. (Camtosun and Bicer, et al., 2020).

Tekstur

Selain kerak dan kolonisasi bakteri, tekstur atau kekuatan DJ stent juga harus diperhatikan. Stent durometer ganda dikombinasi dengan bahan biomaterial t di ujung ginjal yang dengan mulus berubah menjadi biomaterial lunak di ndung kemih untuk mengurangi iritasi mekanis urothelium kandung (Camtosun and Bicer, 2020)



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 DJ stent distal mungkin berhubungan dengan iritasi kandung kemih. Pemasangan stent selama lebih dari 12 minggu memiliki 76% insiden kerak. (Camtosun and Bicer, et al., 2020).

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 (Beysens dan Tailly, 2018; Zumstein et al., 2017).

Urease memproduksi bakteri dalam biofilm dan karakteristik lithogenic urin di pembentuk batu tampaknya menjadi penyebab paling mungkin mempengaruhi kerak dari permukaan stent (Sighinolfi et al., 2015) (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,

meningkatkan gejala pasien atau secara signifikan mempersulit pelepasan stent (Beysens dan Tailly, 2018).





Gambar 1. Kerak pada permukaan DJ-stent pasca 2 minggu insersi
Gambar dikutip dari (Beysens dan Tailly, 2018)

- Stent yang terabaikan (*neglected stent*)

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



emua ini didasarkan pada program komputer di mana penempatan stent dan pengingat otomatis dikirim ke pasien dan / atau ahli urologi setelah waktu yang telah ditentukan. Karena ini masih membutuhkan registrasi

yang tepat untuk setiap pemasangan stent, kesalahan manusia tidak dapat dihilangkan sepenuhnya. (Ziemba et al., 2017)

Patomekanisme

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. (Fischer et al., 2018; Camtosun and Bicer, et al., 2020).

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.

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. Camtosun and Bicer, 2020



at Berkemih dan Nyeri Panggul

ada pasien dengan DJ stent, nyeri berkemih dan kolik ginjal biasanya i 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 DJ stent di ureter dan spasme ureter. Nyeri diperkirakan terjadi dari distensi kapsul ginjal karena refluks urin melalui DJ stent. 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. (Camtosun and Bicer, et al., 2020).

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. (Camtosun and Bicer, et al., 2020).

Disfungsi Seksual

Disfungsi seksual baru-baru ini dianggap sebagai akibat sekunder dari pemasangan DJ stent. Bolat dkk. menerbitkan studi terkontrol secara acak yang melibatkan 72 pasien dan kesimpulan mereka menunjukkan bahwa DJ stent memiliki efek negatif pada fungsi seksual pria, terutama pada disfungsi ereksi dan disfungsi ejakulasi. Skor International Index of Erectile Function (IIEF) dan Male Sexual Health Questionnaire secara signifikan lebih rendah pada pasien yang memasang DJ stent dibandingkan dengan kelompok kontrol untuk

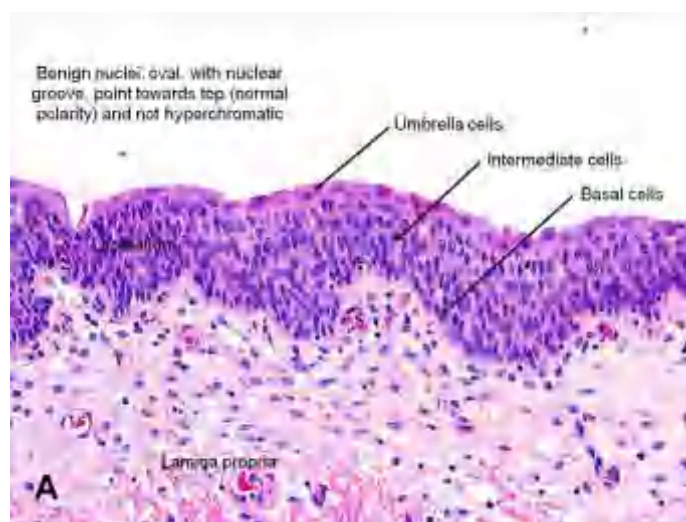


periode 1 dan 3 bulan pasca operasi. Selama hubungan seksual dan ejakulasi, beberapa sensasi dan rasa sakit yang mudah tersinggung dapat dikaitkan dengan stent ureter. Karena itu, jika memungkinkan, pemasangan stent harus dihindari. (Camtosun and Bicer, et al., 2020).

3. Efek DJ Stent Terhadap Permukaan Mukosa Kandung kemih

Anatomi dan Fisiologi Kandung kemih

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



ambar 2. Histologi mukosa Kandung kemih Kandung kemih normal

Gambar dikutip dari (Bolla et al., 2020)



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

- Lapisan epitel (*lining epithelium*)

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

Lapisan apikal - Lapisan paling dalam berfungsi sebagai penghalang antara lumen kandung kemih dan jaringan di bawahnya. Ini adalah satu lapisan sel berbentuk payung (yaitu, sel payung) yang sering berinti ganda. Sel payung apikal urothelium ini membentuk penghalang yang tidak tembus air; persimpangan ketat antara sel mengurangi fluks paraseluler sementara lapisan glikoprotein uroplakin membentuk plak superfisial yang menutupi sel payung(Abelson et al., 2018).

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

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

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

- Lamina propria

Lamina propria adalah lapisan suburothelial yang memisahkan urothelium dan muscularis propria (otot detrusor). Struktur ini dipisahkan dari urothelium atasnya oleh membran basal. Komposisinya adalah matriks ekstraseluler dengan serat elastis, kapiler, limfatik, sel imun, ujung saraf afferen dan eferen, fibroblas, miofibroblas, adiposit, sel interstisial Cajal atau



telosit, dan lapisan otot polos yang tidak jelas, dan mukosa muskularis(Bolla et al., 2020).

Sel interstitial dari Cajal berada di dalam lamina propria; mereka membentuk syncytium dengan sel otot polos dan ujung saraf. Sel interstitial dari Cajal dikatakan berfungsi sebagai sel alat pacu jantung di usus, uretra, dan prostat. Di kandung kemih, mereka tampak bertindak sebagai transduser sinyal saraf ke sel otot polos kandung kemih(Bolla et al., 2020).

- Muscularis propria

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

- Serosa / Adventitia

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

Ketika terdapat benda asing pada kandung kemih, maka akan terjadi proses inflamasi dan proliferasi patologik, yang kemungkinan bisa menjadi *pre-malignant*, seperti metaplasia skuamosa keratinizing dan sistitis glandularis. Metaplasia skuamosa umumnya berasal dari iritasi kandung kemih yang kronik dan infeksi.

Hubungan antara metaplasia skuamosa dengan ataupun tanpa keratinizing dengan a sel skuamosa masih kontroversi. Perubahan sel transisional yang paling ditemukan pada biopsi kandung kemih yaitu inflamasi (89%), metaplasia non-keratinizing (47%), sistitis glandularis (17%), sistitis sistika (12%),



sistitis folikularis (10%), metaplasia skuamosa keratinizing (6%), metaplasia interstitial (4%), dan displasi (2%) (Delnay dkk., 1999).

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

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

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



Pembuatan Preparat Jaringan

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

Histokimia dan Sitokimia

Lapisan atas sel berbentuk payung adalah CK20 +, dan sel basal adalah CD44 +. Pada karsinoma in situ, semua sel adalah CK20 +, p53 +, dan menunjukkan indeks proliferasi Ki-67 yang lebih besar(Wang dan McKenney, 2019).

Mikroskop Cahaya

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

Mikroskop Elektron

Sel payung menunjukkan ciri ultrastruktural yang khas - plak atau membran retris - yang merupakan area fokus tebal dari membran sel yang gan dengan filamen aktin. Filamen aktin memanjang dari permukaan alam plak ke sitoplasma sel payung. Pada kandung kemih yang tidak



membengkak, sel-sel superfisial tampak melipat ke dalam; plak terlipat ini tampaknya membentuk vesikula fusiform sitoplasma yang terikat membran. Ketika kandung kemih membengkak selama pengisian, vesikula ini terbuka menjadi bagian dari permukaan yang halus saat sel-selnya rata(Bolla et al., 2020).

Pasca pemasangan DJ-stent

Pada pasien pasca pemasangan DJ-stent biasanya akan mengalami SRS akibat iritasi mukosa Kandung kemih. Hal ini dibuktikan oleh penelitian yang dilakukan oleh Vogt dkk. Yang menemukan gambaran inflamasi pada urothelium(Vogt dan Chokri, 2020). Janssen dkk. menggambarkan dilatasi intraluminal yang parah, epitel lecet, dan edema submukosa dan inflamasi pada lapisan epitel ureter babi yang menggunakan DJ-stent(Janssen et al., 2017). Olweny dkk. mengamati edema mukosa kandung kemih dan fibrosis di lamina propria pada minggu ke-1 ketika minipig Yucatan dipasang dengan stent pigtail ganda 7 F. Natalin dkk. menemukan bahwa skor penilaian histologis untuk peradangan dan fibrosis lebih jelas ketika ureter atau lumen ureter babi dipasang dengan stent pigtail ganda 6 F(Vogt dan Chokri, 2020).

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

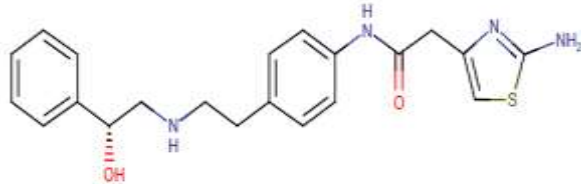
4. Agonis Reseptor Adrenergik β_3 (Mirabegron)

Definisi

Mirabegron ($C_{21}H_{24}N_4O_2S$) adalah agonis adrenergik beta-3 yang digunakan untuk *Overactive Bladder* (OAB) dengan gejala-gejala inkontinensia enisi, dan frekuensi urin. Mirabegron 50 mg adalah beta -3 agonis pertama inis yang tersedia dan disetujui untuk terapi OAB pada pasien dewasa.



Mirabegron telah menjalani penelitian uji coba yang ketat di Eropa, Australia, Amerika Utara dan Jepang. Mirabegron disetujui untuk penggunaan medis di Amerika Serikat pada 2012(White et al., 2018).



Gambar 3. Mirabegron (C₂₁H₂₄N₄O₂S)

Mekanisme Kerja

Beta-3 adrenoreseptor adalah reseptor predominan beta yang terdapat di sel-sel otot polos detrusor dimana stimulasinya dapat menyebabkan relaksasi otot detrusor. Obat ini bertindak sebagai agonis adrenegrik selektif beta-3 yang fungsinya untuk meningkatkan kapasitas kandung kemih dengan mekanisme relaksasi otot polos detrusor selama fase pengisian vesika urinaria. (Alexander et al., 2020).

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(Gibson et al., 2017; Kelleher et al., 2018).

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 urin (55%) dan tinja (34%). Tingkat eliminasi melalui urin tergantung pada waktu paruh eliminasi terminal = 50 jam. Efek samping yang paling sering (>2% dan plasebo) adalah hipertensi, mual, nasofaringitis, infeksi



saluran kemih, dan sakit kepala (Gibson et al., 2017; Kelleher et al., 2018; Bragg et al., 2014)

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. (Alexander et al., 2020). 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 peresepan pada pasien dengan hipertensi tidak terkontrol (Cameron et al., 2016) Menurut Nitti et al pada RCT fase III di mana keamanan mirabegron hampir sama dengan plasebo. (Tae et al., 2018). 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). (Sharaf et al., 2017)

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 (Gibson et al., 2017; Kelleher et al., 2018)



5. Terapi Mirabegron terhadap gejala OAB pasca DJ Stent

Mirabegron adalah agonis reseptor adrenergik β - 3 pertama dan satu-satunya (agonis β - 3) yang saat ini tersedia dan disetujui untuk pengobatan gejala OAB. Beta-3 adreno reseptor sendiri merupakan reseptor beta dominan yang terdapat pada sel otot polos detrusor, dimana stimulasinya akan menyebabkan relaksasi otot detrusor. (Alexander et al., 2020). 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 (Chapple dan Siddiqui, 2017). Relaksasi otot detrusor umumnya dimediasi oleh jalur siklik adenosin monofosfat. Mirabegron dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi siklik adenosin monofosfat. (Sharaf et al., 2017).

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. (Palinggi, 2020).

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 (Tae et al., 2018; Zhou et al., 2015).

Ada cukup banyak RCT tentang mirabegron, di mana > 27.000 pasien telah dianalisis. Mayoritas uji coba ini menunjukkan bahwa mirabegron 50 mg dapat membantu dalam mengurangi frekuensi miksi dan urgensi episode inkontinensia yang 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. (Sharaf et al., 2017)

Walaupun belum ada penelitian mengenai peran mirabegron pada remodelling mukosa Kandung kemih, beberapa obat antimuskarinik lain termasuk Darifenacin, Saolifenacin, dan Tolterodine ditemukan dapat memberi efek protektif terhadap perubahan mukosa Kandung kemih. Mekanismenya ialah melalui penurunan sitokin inflamasi dan penurunan deposisi kolagen setelah 12 minggu pengobatan(Liu et al., 2017).

6. Evaluasi Gejala

Pemasangan stent ureter merupakan prosedur yang umum dilakukan dalam bedah urologi. Namun, efek samping dan morbiditas terkait stent merupakan masalah kesehatan yang sering terjadi. Gejala saluran kemih bagian bawah (LUTS) dilaporkan sebanyak 80% pasien dengan pemasangan DJ stent. Nyeri regio flank, abdomen, inguinal, genitalia, masalah seksual, dan aktivitas kerja dilaporkan pada paska pemasangan DJ stent, gejala-gejala ini memiliki dampak yang mengganggu pada kualitas hidup pasien. (Jabbari., 2015).

Untuk menilai bagaimana ketidaknyamanan, dampaknya terkait kualitas hidup pasien dan efektivitas pengobatan, penggunaan instrument yang divalidasi untuk mengevaluasi efek pemasangan DJ stent secara objektif diperlukan. Joshi dkk mengembangkan dan memvalidasi Ureteral Stent 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 paska pemasangan DJ stent diantaranya gejala urinari, nyeri, keadaan umum, aktivitas kerja, masalah seksual dan keluhan tambahan. Penulis melaporkan bahwa sekitar 78% pasien mengalami gejala saluran

pemasangan > 80% mengalami nyeri terkait stent, 58% mengalami penurunan kapasitas dan 38% disfungsi seksual. Sebuah studi kohort prospektif menunjukkan bahwa hampir sepertiga kasus memerlukan pelepasan dini stent ureter



karena ketidaknyaman yang tidak dapat ditoleransi. (Jabbari., 2015; Lee at all., 2018).

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
Pain	Impact quality of life
	Loin/flank region
	Hypochondrium/lumbar region (anterior side of the kidney)
	groin
	Bladder region
	External genitalia
	Affected by physical activities
	Pain voiding
	Pain in kidney area at voiding
General Health	Physical symptoms
	Vitality (feeling tired)
	Psychosocial impact (Feeling calm and peaceful)
	Dependence (Need extra help)
	Social life enjoyment
Work performance	Physical activities
	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

4. Ureteral Stent Symptom Questionnaire (USSQ). (Lee at all., 2018).



7. Proses Penyembuhan Luka

Terlepas dari etiologi luka, proses penyembuhan luka pada umumnya serupa. Luka mengakibatkan kerusakan jaringan yang merangsang respons fisiologis erkoordinasi untuk memberikan hemostasis dan memulai proses inflamasi, proliferasi dan *remodelling*(Young, 2017).

a) Hemostasis

Hemostasis merupakan respon awal tubuh terhadap luka yang terjadi. Pembuluh darah yang rusak dengan cepat melakukan vasokonstriksi. Dalam beberapa menit, jaringan akan mengalami hipoksia dan asidosis. Keadaan ini akan mempromosikan produksi oksida nitrat, adenosin dan metabolit vasoaktif lainnya menyebabkan vasodilatasi refleks dan relaksasi pembuluh arteri. Pada saat yang bersamaan, pelepasan histamin dari sel mast juga terjadi untuk meningkatkan vasodilatasi dan meningkatkan permeabilitas vaskular, memfasilitasi masuknya sel-sel inflamasi ke dalam ruang ekstraseluler di sekitar luka. Keadaan inilah yang menjelaskan karakteristik hangat, merah, penampilan bengkak di awal luka(Young, 2017).

Kehilangan darah lebih lanjut pada tahap ini juga dicegah melalui pembentukan gumpalan darah yang dicapai melalui tiga mekanisme kunci:

- Jalur intrinsik dari kaskade pembekuan (jalur aktivasi kontak)

Kerusakan endotel akibat cedera jaringan mengekspos jaringan sub-endotel ke darah sehingga terjadi aktivasi faktor XII (faktor Hageman). Hal ini akan menginisiasi kaskade pembelahan proteolitik dalam menghasilkan aktivasi faktor X yang mengubah protrombin menjadi thrombin mengakibatkan konversi fibrinogen menjadi fibrin dan pembentukan *plug* fibrin (Young, 2017).

- Jalur ekstrinsik kaskade pembekuan (jalur faktor jaringan)

Kerusakan endotel mengakibatkan terpajannya faktor jaringan (yang ada di sebagian besar sel) ke sirkulasi darah. Hal ini menghasilkan aktivasi faktor VII dan jalur ekstrinsik lainnya dari kaskade koagulasi yang akhirnya menghasilkan aktivasi trombin(Young, 2017).



b) Aktivasi platelet

Setelah aktivasi oleh trombin, tromboksan atau ADP, platelet mengalami perubahan morfologi dan mensekresi isi granlunya, yaitu granula alfa dan *dense bodies*. Platelet yang teraktivasi melekat dan menggumpal pada situs kolagen yang terbuka untuk membentuk *plug* platelet dan menghentikan pendarahan untuk sementara waktu. *Plug* ini diperkuat oleh fibrin dan faktor von Willebrand serta aktin dan filamen myosin di dalam platelet(Young, 2017).

Platelet merupakan fragmen megakaryosit yang tidak berinti. Platelet memiliki peran penting dalam proses penyembuhan luka. Platelet tidak hanya penting untuk pembentukan gumpalan, tetapi juga menghasilkan berbagai faktor pertumbuhan dan sitokin yang terus meregulasi kaskade penyembuhan. Lebih dari 300 molekul sitokin telah diisolasi dari platelet teraktivasi, yang memengaruhi dan memodulasi fungsi platelet lain, leukosit dan sel endotel(Young, 2017).

Selain faktor-faktor ini, sebagai respons membran sel yang luka akibat stimulus yang terluka, asam arachidonic dipecah menjadi sejumlah molekul sitokin kuat seperti prostaglandin, leukotrien, dan tromboxan yang memiliki peran dalam merangsang respon inflamasi(Young, 2017).

c) Inflamasi

Tujuan utama dari tahap penyembuhan luka ini adalah untuk mencegah infeksi akibat tidak intaknya lagi penghalang mekanis yang merupakan garis depan invasi mikroorganisme. Neutrofil, 'responden pertama', merupakan sel yang sangat motil yang masuk ke luka dalam waktu satu jam dari cedera dan bermigrasi di tingkat yang berkelanjutan untuk 48 jam pertama. Inflamasi dimediasi melalui berbagai sitokin, termasuk kaskade pelengkap, aktivasi interleukin dan pensinyalan TGF- β , yang menyebabkan kemotaksis neutrophil kepada luka. Neutrofil memiliki tiga mekanisme utama untuk menghancurkan debris dan bakteri(Young, 2017).



Pertama, neutrophil secara langsung menelan dan menghancurkan partikel asing, sebuah proses yang disebut fagositosis. Kedua, neutrofil dapat mengalami degranulasi dan melepaskan berbagai zat beracun (laktoferin, protease, neutrophil elastase dan cathepsin) yang akan menghancurkan bakteri juga jaringan host yang mati. Bukti terbaru menunjukkan bahwa neutrofil dapat juga menghasilkan 'perangkap' kromatin dan protease yang menangkap dan membunuh bakteri di ruang ekstraseluler. Radikal bebas oksigen diproduksi sebagai produk sampingan dari aktivitas neutrofil, yang diketahui memiliki sifat bakterisida tetapi juga dapat bergabung dengan klorin untuk mensterilkan luka. Setelah tugasnya selesai, neutrophil akan menjalani apoptosis, dikosongkan dari permukaan luka atau difagositosis oleh makrofag(Young, 2017).

Makrofag adalah sel fagositosis yang jauh lebih besar yang mencapai puncak konsentrasi dalam luka pada 48-72 jam setelah cedera. Makrofag menampung banyak faktor pertumbuhan, seperti TGF- β dan EGF, yang penting dalam mengatur peradangan respons, merangsang angiogenesis dan meningkatkan pembentukan jaringan granulasi. Limfosit muncul di luka setelah 72 jam dan dianggap penting dalam mengatur penyembuhan luka, melalui produksi perancah matriks ekstraseluler dan renovasi kolagen. Studi eksperimental telah menunjukkan bahwa penghambatan limfosit-T menghasilkan penurunan kekuatan luka dan gangguan deposisi kolagen(Young, 2017).

Fase inflamasi penyembuhan luka akan berlangsung lama untuk memastikan bahwa semua bakteri dan debris dari luka dibersihkan. Peradangan yang berkepanjangan bisa menyebabkan, kerusakan jaringan yang luas, keterlambatan proliferasi dan menghasilkan pembentukan luka kronis(Young, 2017).

Beberapa faktor, termasuk lipoksin dan produk metabolisme asam arakidonat, dianggap memiliki sifat anti-inflamasi, yang meredam respon



imun dan membiarkan fase selanjutnya penyembuhan luka muncul(Young, 2017).

d) Proliferasi

Setelah stimulus yang melukai telah berhenti, hemostasis telah tercapai, respon inflamasi seimbang dan luka bebas dari debris, tahap proliferasi akan teraktivasi untuk mulai memperbaiki kecacatan. Proses rumit ini menggabungkan angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi, deposisi kolagen, epitelisasi dan retraksi luka yang terjadi serentak(Young, 2017).

Angiogenesis

Angiogenesis dipicu sejak *plug* hemostatik terbentuk sebagai pelepasan trombosit TGF- β , PDGF dan FGF. Untuk menanggapi keadaan hipoksia, VEGF yang dilepaskan, menginduksi sel endotel untuk memicu neovaskularisasi dan perbaikan pembuluh darah yang rusak. Mixed metalloproteinase (MMP) merupakan enzim yang diaktifkan dengan menginvasi neutrofil dalam jaringan hipoksia. MMP mempromosikan angiogenesis melalui pembebasan VEGF dan renovasi dari matriks ekstraseluler (ECM). Sebagai proses hasil angiogenesis, jaringan yang kaya pembuluh kapiler terbentuk di seluruh luka dari cabang pembuluh yang sehat. Awalnya kapiler rapuh dan permeabel yang berkontribusi lebih lanjut pada edema jaringan dan penampilan penyembuhan jaringan granulasi(Young, 2017).

Migrasi fibroblast

Fibroblast distimulasi untuk berkembang biak dengan faktor pertumbuhan yang dilepaskan dari bekuan darah dan kemudian bermigrasi ke luka (terutama oleh TGF- β dan PDGF). Pada hari ketiga, luka menjadi kaya akan fibroblas yang kemudian meletakkan protein matriks ekstraseluler (hyaluronan, fibronectin, dan proteoglikan) dan selanjutnya menghasilkan kolagen dan fibronectin. Jaringan berwarna merah muda, pembuluh darah, berserat yang menggantikan gumpalan di lokasi luka



disebut jaringan granulasi. Jaringan ini terdiri dari berbagai kolagen (proporsi yang lebih tinggi dari kolagen tipe 3) dengan yang terlihat pada jaringan yang tidak terluka. Setelah matriks diletakkan, fibroblast berubah menjadi myofibroblast dan membentuk pseudopodia. Hal ini memungkinkan myofibroblast untuk terhubung ke fibronectin dan kolagen protein sekitarnya dan membantu kontraksi luka. Myofibroblast juga mempromosikan angiogenesis melalui mediasi aktivitas MMP. Sintesis kolagen oleh fibroblas merupakan komponen kunci dalam memberikan kekuatan pada jaringan. Deposisi kolagen maksimal terjadi pada hari ke 5 dan seringkali dapat diraba di bawah kulit, sebagai 'punggung luka'. Ketika punggung luka tidak teraba, maka luka tersebut beresiko dehiscence. Overproduksi kolagen dapat menyebabkan perkembangan bekas luka hipertrofik(Young, 2017).

Epitelisasi

Sel-sel epitel bermigrasi dari tepi luka segera setelah penyembuhan awal sampai selebar sel lengkap menutupi luka dan menempel pada matriks di bawah nya. Sebuah proses embriologis, disebut transisi epitel-mesenkim (EMT), memungkinkan sel epitel berpindah ke permukaan luka. Pada luka yang tertutup secara primer, fase ini bisa selesai dalam 24 jam. Perubahan konsentrasi sitokin mengakibatkan sel epitel beralih dari fenotip motil ke proliferaatif untuk mengisi kembali tingkat sel epitel dan perbaikan luka total. Pada luka yang sembuh sekunder, area yang kekurangan sel epitel bisa besar dan luka harus berkontraksi secara signifikan sebelum epitelisasi dapat terjadi lengkap. Dalam beberapa kasus diperlukan *skin graft* untuk menutupi cacat(Young, 2017).

Retraksi luka

Luka mulai berkontraksi sekitar tujuh hari setelah cedera, dimediasi oleh myofibroblast. Interaksi antara aktin dan myosin menarik sel tubuh lebih dekat bersama-sama mengurangi luas jaringan. Kontraksi dapat terjadi pada kecepatan 0,75 mm per hari yang menyebabkan pemendekan



bekas luka. Gangguan pada fase penyembuhan ini dapat menyebabkan deformitas dan kontraktur(Young, 2017).

Remodelling

Tahap akhir penyembuhan luka dapat memakan waktu hingga 2 tahun serta menghasilkan perkembangan epitel normal dan maturasi jaringan parut. Fase ini melibatkan keseimbangan antara sintesis dan degradasi. Pada akhirnya, akan ditemukan kembali struktur yang mirip dengan yang terlihat pada jaringan yang tidak terluka (mengganti kolagen tipe 1 dengan kolagen tipe 3). Saat bekas luka matang, tingkat vaskularisasi menurun dan bekas luka berubah dari merah menjadi merah muda menjadi abu-abu dengan waktu(Young, 2017).

