

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ureteral stents adalah alat medis yang dirancang untuk memfasilitasi aliran urine dari ginjal ke kandung kemih yang terganggu akibat adanya hambatan. Pertama kali diperkenalkan oleh Zimskind et al pada tahun 1967, penggunaan stent ureter telah mengalami perkembangan pesat hingga saat ini. Stent ini memiliki peran krusial dalam memberikan drainase sementara pada saluran kemih bagian atas dan sering digunakan dalam prosedur endourologi. Beragam indikasi pemasangan stent ureter meliputi obstruksi pada saluran kemih bagian atas, infeksi akibat hidronefrosis, edema ureter iatrogenik, perforasi, serta trauma pada ureter. Sebagai metode yang sederhana dan efektif, stent ureter membantu menjaga fungsi ginjal, memastikan patensi lumen ureter, serta mempermudah identifikasi ureter selama operasi (Lee *et al.*, 2018).

Meskipun memiliki banyak manfaat, penggunaan stent ureter juga dapat menimbulkan berbagai efek samping yang dikenal sebagai *Stent Related Syndrome (SRS)*. Kondisi ini seringkali mencakup keluhan pada saluran kemih bagian bawah, seperti nyeri saat berkemih, gangguan frekuensi buang air kecil, hingga disfungsi seksual, yang secara signifikan dapat menurunkan kualitas hidup pasien. Berdasarkan laporan Joshi et al. dan Sheng-wei et al., insidensi efek samping terkait pemasangan stent ureter berkisar antara 50% hingga 80%. Gejala yang paling sering dialami mencakup peningkatan frekuensi berkemih (60%),

urgensi (60%), disuria (40%), nyeri (80%), serta hematuria (54%) (Lee *et al.*, 2018).

Melihat tingginya angka keluhan dari pasien, dikembangkan sebuah sistem kuesioner untuk mengevaluasi morbiditas dan efek samping pasca pemasangan stent ureter, yang dikenal sebagai *Ureteral Stent Symptoms Questionnaire (USSQ)*. Kuesioner ini dirancang untuk menilai dampak pemasangan stent secara lebih komprehensif dan menyediakan data perbandingan yang lebih terstandar. *USSQ* mencakup enam aspek utama, yaitu keluhan terkait berkemih, nyeri, kondisi kesehatan umum, dampak terhadap pekerjaan, masalah seksual, dan aspek lainnya yang relevan dengan kualitas hidup pasien (Giannarini *et al.*, 2011).

Keluhan saluran kemih bagian bawah yang muncul sebagai efek samping pemasangan stent ureter memiliki kesamaan dengan gejala yang disebabkan oleh hipertrofi prostat, seperti urgensi dan frekuensi buang air kecil, yang juga sering ditemukan pada pasien dengan *Overactive Bladder (OAB)*. Selain itu, keberadaan stent ureter dapat memicu iritasi pada mukosa kandung kemih, yang berpotensi menyebabkan inflamasi kronis atau sistitis interstisial. Patofisiologi efek samping pemasangan stent ureter hingga kini belum sepenuhnya dipahami. Namun, beberapa teori yang diusulkan mencakup spasme otot polos ureter, iritasi pada mukosa atau trigonum vesika akibat lengkungan distal stent, serta refluks urin yang memicu keluhan SRS. Ketika stent ureter bersentuhan dengan urine, material seperti kalsium fosfat dan kalsium oksalat dapat mengendap dan membentuk kerak pada permukaan stent. Hal ini dapat merusak urothelium,

menimbulkan rasa nyeri, serta meningkatkan risiko terjadinya infeksi (Buhmann *et al.*, 2019).

Terapi medikamentosa untuk mengatasi Stent Related Syndrome (SRS) dianggap sebagai pendekatan paling sederhana dan non-invasif. Berbagai obat telah dikembangkan untuk tujuan ini, termasuk alfa blocker, antikolinergik, phosphodiesterase inhibitor, dan analgetik. Salah satu obat yang sering digunakan adalah Tamsulosin, antagonis selektif $\alpha 1A$ - dan $\alpha 1D$ -adrenoreseptor. Obat ini bekerja dengan merelaksasi otot polos pada prostat, leher kandung kemih, dan ureter distal, sehingga membantu mengurangi gejala. Awalnya digunakan untuk mengobati hiperplasia prostat jinak, Tamsulosin juga dilaporkan efektif dalam pengelolaan batu ureter distal. Penelitian yang dilakukan oleh Navanimitkul *et al.* menunjukkan bahwa dosis Tamsulosin 0,4 mg mampu mengurangi gejala obstruktif dan iritatif pasca pemasangan stent ureter, sekaligus meningkatkan kualitas hidup pasien secara signifikan (Navanimitkul and Lojanapiwat, 2010).

Penelitian sebelumnya oleh Juwita *et al.*, melakukan perbandingan antara pasien yang menerima tamsulosin 0,4 mg dengan kelompok plasebo untuk menilai perubahan derajat inflamasi mukosa kandung kemih. Hasil histopatologi menunjukkan bahwa kelompok tamsulosin mengalami perbaikan yang signifikan dibandingkan kelompok plasebo. Pengamatan mikroskopis menunjukkan bahwa tamsulosin mampu mengurangi infiltrasi leukosit dan pembentukan mikroabses eosinofilik (Juwita L, *et al.*, 2024). Penelitian ini sejalan dengan studi yang dilakukan oleh Lamb *et al.*, yang menemukan bahwa pemberian tamsulosin

dapat mengurangi gejala LUTS (*Lower Urinary Tract Symptoms*) pada pasien dengan pemasangan stent ureter. Mekanisme di balik efek protektif tamsulosin terhadap inflamasi mukosa kandung kemih diduga berkaitan dengan pengurangan friksi antara stent dan mukosa, serta pencegahan kerusakan pada lapisan *glycosaminoglycan* (GAG) yang berfungsi sebagai penghalang terhadap infiltrasi bakteri dan zat toksik dalam urin. Dengan demikian, tamsulosin tidak hanya berperan dalam meredakan gejala SRS, tetapi juga dapat membantu mencegah proses inflamasi kronis yang dapat menyebabkan komplikasi lebih lanjut (Juwita L, et al, 2024).

Hingga kini, efektivitas penggunaan Tamsulosin dalam memengaruhi perubahan epitel mukosa kandung kemih setelah pemasangan stent ureter masih belum banyak dieksplorasi. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk mengkaji lebih lanjut efek pemberian Tamsulosin terhadap mukosa kandung kemih pada kondisi tersebut.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas, maka rumusan masalah dari penelitian ini adalah

1. Bagaimana perbandingan derajat inflamasi mukosa kandung kemih pasca pemasangan stent ureter antara kelompok yang menerima tamsulosin 0,2 mg dan kelompok plasebo?
2. Apakah pemberian tamsulosin 0,2 mg dapat mengurangi derajat inflamasi mukosa kandung kemih pasca pemasangan stent ureter ?

3. Apakah pemberian tamsulosin 0,2 mg efektif dalam mengurangi gejala SRS pada pasien pasca pemasangan stent ureter ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menilai efek pemberian tamsulosin 0,2 mg terhadap derajat inflamasi mukosa kandung kemih pasca pemasangan stent ureter.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui gambaran derajat inflamasi mukosa kandung kemih pasca pemasangan stent ureter.
- b. Untuk mengetahui efek pemberian tamsulosin 0,2 mg terhadap derajat inflamasi mukosa kandung kemih pasca pemasangan stent ureter.
- c. Untuk mengetahui efek pemberian tamsulosin 0,2 mg dalam mengurangi keluhan saluran kemih bagian bawah pasca pemasangan stent ureter.
- d. Untuk mengetahui hubungan antara derajat inflamasi mukosa kandung kemih dengan *USSQ* setelah pemberian tamsulosin 0,2 mg pasca pemasangan stent ureter.

1.4 Manfaat Penelitian

- a. Manfaat aplikatif

Hasil penelitian dapat menjadi dasar penggunaan terapi tamsulosine 0,2 mg dalam perbaikan keluhan pasca pemasangan stent ureter dalam praktik klinisi sehari-hari.

b. Manfaat metodologik

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar untuk pengembangan penelitian lebih lanjut terutama mengenai peran tamsulosine 0,2 mg terhadap perbaikan derajat inflamasi mukosa kandung kemih pada pasien pasca pemasangan stent ureter.

c. Manfaat teoretik

Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk meningkatkan pengetahuan dan menambah kepustakaan mengenai efek tamsulosin 0,2 mg terhadap perbaikan derajat inflamasi mukosa kandung kemih pada pasien pasca pemasangan stent ureter.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Stent ureter

A. Sejarah

Penggunaan kateter ureter pertama kali dilaporkan lebih dari satu abad yang lalu, ketika Shoemaker mendeskripsikan alat pertamanya untuk digunakan pada wanita. Sejak itu, stent ureter telah menjadi solusi untuk berbagai kondisi urologi. Pada tahun 1967, Zimskind et al. memperkenalkan stent silikon ujung terbuka untuk menangani obstruksi ganas, namun desain ini memiliki kelemahan berupa risiko migrasi. Untuk mengatasi masalah tersebut, Gibbons et al. mengembangkan stent dengan flensa distal untuk mencegah migrasi proksimal, serta duri tajam untuk mencegah migrasi distal, yang tersedia secara komersial pada tahun 1974. Tidak lama kemudian, Finney dan Hepperlen et al. secara hampir bersamaan memperkenalkan desain baru yang menggunakan ikal berbentuk J di kedua ujung stent, menciptakan model double-J stent atau pigtail stent yang masih digunakan hingga saat ini. Sebagian besar desain stent modern merupakan pengembangan dari model ini, yang akan dibahas lebih lanjut di bagian berikut (Beysens and Tailly, 2018)

B. Indikasi

Stent ureter merupakan implan medis yang dirancang untuk memastikan aliran urine dari saluran kemih bagian atas, terutama saat terdapat atau diantisipasi adanya obstruksi pada ureter. Obstruksi ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor, baik internal maupun eksternal, seperti edema pasca manipulasi ureter, striktur

ureter, keberadaan fragmen batu, atau kompresi eksternal pada ureter. Selain itu, stent ureter juga sering digunakan dalam prosedur bedah rekonstruksi, berfungsi sebagai perancah untuk mendukung proses penyembuhan struktur ureter. Dalam kasus urolitiasis, terdapat tiga indikasi utama untuk pemasangan stent ureter, yaitu (Beysens and 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)

2.2 Stent-Related Symptoms (SRS)

Pemasangan stent ureter dapat menyebabkan ketidaknyamanan pada sekitar 80% pasien. Efek sampingnya meliputi gangguan penyimpanan dan buang air kecil, gejala kandung kemih overaktif, hematuria, infeksi, serta nyeri. Gejala ini dikenal sebagai SRS dan dapat berdampak signifikan pada kualitas hidup pasien. Patofisiologi SRS belum sepenuhnya dipahami, tetapi diduga terkait dengan spasme otot polos akibat iritasi saraf lokal yang memiliki banyak reseptor α -1D, terutama di mukosa kandung kemih dan ujung distal ureter, serupa dengan mekanisme pada BPH. Penelitian menunjukkan bahwa penyesuaian panjang, diameter stent, serta menghindari ujung distal melewati garis tengah kandung kemih dapat membantu mengurangi gejala. Menurut Chew et al., pergerakan ujung distal stent akibat perubahan posisi tubuh dapat meningkatkan iritasi trigonal dan memperburuk gejala (Gibson et al., 2017; Kelleher et al., 2018).

Selain sebagai monoterapi, kombinasi tamsulosin dengan solifenacin juga telah diteliti dalam konteks pengelolaan SRS. Studi ini menemukan bahwa kombinasi keduanya lebih efektif dalam mengurangi gejala iritasi kandung kemih, dibandingkan dengan pemberian tamsulosin saja. Namun, tidak ada perbedaan yang signifikan dalam parameter nyeri dan aktivitas seksual antara kedua kelompok (Hasbi *et al.*, 2021).

Sebuah studi oleh Joshi *et al.* melaporkan bahwa gejala saluran kemih, seperti inkontinensia dan hematuria, ditemukan pada 78% pasien dengan stent ureter. Lebih dari 80% pasien dalam studi tersebut mengalami nyeri yang memengaruhi aktivitas sehari-hari mereka, sementara 38% mengalami disfungsi seksual, dan 58% melaporkan penurunan kinerja di tempat kerja. Dari 79% peserta dengan kehidupan seksual aktif, 12% menyatakan bahwa stent ureter mereka secara signifikan mengganggu aktivitas seksual, dengan 37,5% di antaranya mengalami gangguan fungsi seksual. Nyeri di area selangkangan dan panggul saat berhubungan seksual menjadi keluhan utama yang dialami oleh sebagian besar pasien (Gibson *et al.*, 2017; Kelleher *et al.*, 2018).

Setelah stent ureter dilepas sepenuhnya, gejala nyeri yang terkait dengan stent biasanya menghilang. Namun, keadaan psikologis pasien juga memainkan peran penting dalam kualitas kehidupan seksual mereka. Faktor psikologis, sensasi adanya benda asing, kondisi penyakit yang mendasari, serta faktor pribadi dapat memengaruhi respons tubuh terhadap stent. Dalam banyak kasus, stent ureter dianggap sebagai penyebab utama keluhan tersebut, baik secara fisik maupun psikologis (Gibson *et al.*, 2017; Kelleher *et al.*, 2018).

2.2.1 Faktor risiko:

- a. Aktivitas fisik: Studi dengan pencitraan fluoroskopi menunjukkan bahwa posisi stent ureter dapat berubah saat pasien berdiri, duduk, atau membungkuk. Hal ini dapat menjelaskan mengapa aktivitas fisik sering memperburuk ketidaknyamanan yang disebabkan oleh stent. Untuk mengatasi masalah ini, desain stent di masa depan perlu memperhitungkan rentang gerak ureter selama perubahan posisi tubuh. Pergerakan stent diyakini merupakan kombinasi dari lenturan pada ureter proksimal dan pergerakan stent di dalam kandung kemih. Dalam sebuah penelitian kecil dengan enam pasien, ditemukan bahwa renal coil atau bladder coil dapat bergerak hingga 2,5 cm akibat lenturan ureter proksimal selama perubahan posisi tubuh. Penyesuaian desain stent yang lebih fleksibel dan responsif terhadap aktivitas fisik mungkin diperlukan untuk meningkatkan kenyamanan pasien. (Gibson *et al.*, 2017; Kelleher *et al.*, 2018).
- b. Ukuran dan Panjang Stent: Studi pengukuran ureter in vivo menunjukkan bahwa kateter ureter berukuran 5 Fr sering dianggap mewakili lebar ureter yang sebenarnya. Stent dengan ukuran lebih besar cenderung menyebabkan iritasi kandung kemih dan sensasi benda asing yang lebih signifikan. Untuk mengatasi masalah ini, desain inovatif telah dikembangkan, seperti model *Tail Stent™* (Microvasive Urology/Boston Scientific). Stent ini memiliki pigtail proksimal berukuran 7 Fr, dengan poros yang meruncing menjadi ekor lurus 3 Fr tanpa lumen di kandung kemih, sehingga dirancang untuk meminimalkan gejala iritasi kandung kemih.

kemih. Dunn et al. mendukung efektivitas desain ini melalui uji coba single-blind acak yang melibatkan 60 pasien. Hasilnya menunjukkan bahwa penggunaan tail stent dengan ukuran lebih kecil menghasilkan gejala iritasi yang lebih sedikit dibandingkan dengan stent standar berukuran 7 Fr (Gibson *et al.*, 2017; Kelleher *et al.*, 2018).

Selain ukuran, panjang stent juga berperan penting dalam memengaruhi gejala terkait stent, terutama melalui iritasi kandung kemih. Kumpanan stent yang terlalu panjang di kandung kemih cenderung menyebabkan ketidaknyamanan yang lebih besar, sementara kumpanan yang terlalu pendek dapat meningkatkan risiko perpindahan stent ureter ke atas. Berbagai metode telah diperkenalkan untuk menentukan panjang stent yang ideal. Ho et al. melalui studi prospektif pada 87 pasien, menemukan bahwa stent 22 cm cocok untuk pasien dengan tinggi badan 149,5–178,5 cm, dengan median 161,9 cm. Pilcher dan Patel memperluas penelitian ini dengan model prediksi berdasarkan tinggi badan: <177,8 cm (5 kaki 10 inci): stent 22 cm, 177,8–193,04 cm (5 kaki 10 inci hingga 6 kaki 4 inci): stent 24 cm, dan 193,04 cm (6 kaki 4 inci): stent 26 cm. Beberapa formula matematis juga telah dikembangkan. Hao et al. mengusulkan formula: $(\text{Panjang} = 0,125 \times \text{tinggi badan} + 0,5 \text{ cm})$ atau dengan mengukur jarak vertikal dari vertebra lumbal kedua ke simfisis pubis, dikurangi 2 cm. Sementara itu, Hruby et al. merekomendasikan pengukuran dari proses xifoid ke simfisis pubis atau dari proses akromion

ke kepala ulna untuk memprediksi panjang stent ureter yang sesuai.(Gibson *et al.*, 2017; Kelleher *et al.*, 2018).

- c. Tekstur: Selain faktor seperti pembentukan kerak dan kolonisasi bakteri, tekstur atau kekuatan material stent ureter juga merupakan aspek penting yang perlu diperhatikan. Penggunaan stent durometer ganda telah dikembangkan, di mana bahan biomaterial yang lebih kuat digunakan di ujung ginjal, sementara biomaterial yang lebih lunak diterapkan di ujung kandung kemih. Desain ini bertujuan untuk mengurangi iritasi mekanis pada urothelium kandung kemih, sehingga meningkatkan toleransi pasien terhadap stent (Camtosun and Bicer, 2020)
- d. *Stent coating* : Permukaan stent ureter dapat menjadi tempat terbentuknya biofilm, kolonisasi bakteri, dan pengerasan. Setelah biofilm terbentuk, bakteri yang terperangkap akan lebih resisten terhadap antibiotik dan berada dalam keadaan dorman. Kerak pada stent dapat menyebabkan obstruksi ureter, sementara kerak pada bagian distal stent ureter sering dikaitkan dengan iritasi kandung kemih. Penelitian menunjukkan bahwa pemasangan stent yang berlangsung lebih dari 12 minggu memiliki insiden kerak sebesar 76%, yang semakin meningkatkan risiko komplikasi (Gibson *et al.*, 2017; Kelleher *et al.*, 2018).
- e. Urease yang diproduksi oleh bakteri dalam biofilm, bersama dengan karakteristik urin yang lithogenic (pembentuk batu), tampaknya menjadi penyebab utama terbentuknya kerak pada permukaan stent ureter (Sighinolfi *et al.*, 2015) (Gambar 1). Waktu tinggal stent dalam tubuh

menjadi faktor risiko paling penting untuk pembentukan kerak. Kerak stent biasanya muncul pada 9,2%–26,8% kasus sebelum 6 minggu, 47,5%–56,9% antara 6 hingga 12 minggu, dan 75,9%–76,3% setelah lebih dari 12 minggu. Pembentukan kerak ini dapat menghambat drainase urin, menimbulkan gejala bagi pasien, atau bahkan mempersulit proses pelepasan stent secara signifikan (Beysens and Tailly, 2018).



Gambar 1. Kerak pada permukaan stent ureter pasca 2 minggu insersi

- f. Stent yang terabaikan (*neglected stent*) : Setiap stent ureter yang dipasang akhirnya harus dilepas atau diganti. Meskipun upaya terbaik dilakukan, stent yang terlupakan seringkali menimbulkan komplikasi serius, seperti pengerasan kulit, fragmentasi, obstruksi aliran kemih, gagal ginjal, bahkan kematian. Dalam serangkaian 22 kasus stent yang terlupakan, Monga et al. melaporkan bahwa setelah rata-rata waktu tinggal 22,7 bulan, 68% stent mengalami kalsifikasi, 45% terfragmentasi, dan 14% mengalami kedua masalah tersebut. Karena masalah ini, pelepasan stent yang terlupakan bisa

sangat menantang dan sering memerlukan beberapa prosedur, termasuk pendekatan endourologis atau, dalam beberapa kasus, pembedahan terbuka atau laparoskopi. Oleh karena itu, biaya pelepasan stent terlupa bisa sampai 7 kali lipat lebih mahal dibandingkan pelepasan tepat waktu. Untuk menghindari komplikasi hukum dan pembedahan yang terkait dengan stent yang terlupakan, berbagai pendekatan telah dikembangkan untuk memantau stent ureter yang masih terpasang. Sebagian besar sistem ini menggunakan program komputer, yang mencatat penempatan stent dan mengirimkan pengingat otomatis kepada pasien dan/atau ahli urologi setelah jangka waktu tertentu. Namun, karena sistem ini masih bergantung pada pencatatan yang akurat untuk setiap pemasangan stent, kesalahan manusia tetap menjadi kemungkinan yang tak terhindarkan. (Gibson *et al.*, 2017; Kelleher *et al.*, 2018)

Gejala yang dilaporkan pada Stent-Related Symptoms (SRS) melibatkan keluhan saluran kemih bagian bawah, antara lain: frekuensi (50-60%), urgensi (57-60%), disuria (40%), pengosongan tidak lengkap (76%), nyeri panggul (19-32%), nyeri suprapubik (30%), dan inkontinensia (25%). Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, patofisiologi pasti dari SRS masih belum sepenuhnya dipahami. Beberapa teori telah diajukan untuk menjelaskan kondisi ini, antara lain:

1. Iritasi pada mukosa kandung kemih, terutama pada trigonumnya, akibat gulungan atau kumparan stent yang berada dalam kandung kemih.

2. Spasme otot polos, yang dapat dipicu oleh iritasi mekanis dari stent.
3. Refluks urin dan/atau reaksi inflamasi pada ureter dan kandung kemih, atau kombinasi dari berbagai faktor tersebut.

Selanjutnya, patomekanisme yang mendasari gejala-gejala tersebut akan dibahas lebih lanjut. (Fischer, Louie and Mucksavage, 2018; Camtosun and Bicer, 2020)

- a. Keluhan saluran kemih bagian bawah : Frekuensi dan urgensi pada pasien dengan stent ureter sering kali disebabkan oleh stimulus mekanis dari kumpanan kandung kemih, yang dapat meningkatkan aktivitas detrusor yang sudah ada sebelumnya. Sekitar 60% pasien mengalami gejala ini. Namun, frekuensi malam hari (nokturia) merupakan keluhan yang lebih jarang, yang menunjukkan bahwa rangsangan mekanis cenderung terkait dengan aktivitas fisik atau kesadaran terhadap rangsangan tersebut pada siang hari. Inkontinensia urgensi biasanya terjadi akibat iritasi yang disebabkan oleh kumpanan stent di kandung kemih. Dalam beberapa kasus, inkontinensia bisa muncul ketika stent bermigrasi ke uretra proksimal, menyebabkan iritasi yang mengganggu mekanisme kontinensia oleh sfingter uretra. Jika bagian distal dari stent keluar dari uretra, kondisi ini dapat menyebabkan inkontinensia total, di mana kebocoran urin terjadi secara terus-menerus (Camtosun and Bicer, 2020)
- b. Nyeri saat berkemih dan nyeri panggul: Pada pasien dengan stent ureter, nyeri berkemih dan kolik ginjal umumnya terjadi di akhir buang air kecil. Nyeri berkemih disebabkan oleh iritasi trigonal oleh kumpanan kandung

kemih yang melewati garis tengah atau membentuk lingkaran tidak lengkap. Penelitian juga menunjukkan bahwa stent yang lebih panjang sering menyebabkan urgensi dan nyeri berkemih, yang berdampak negatif pada kualitas hidup pasien. Kolik ginjal terkait dengan pergerakan stent dan spasme ureter, serta distensi kapsul ginjal akibat refluks urin. Penting untuk membedakan gejala ini dengan infeksi saluran kemih atau pengerasan kulit, sehingga pemeriksaan urinalisis dan pencitraan diperlukan untuk diagnosis yang tepat (Camtosun and Bicer, 2020)

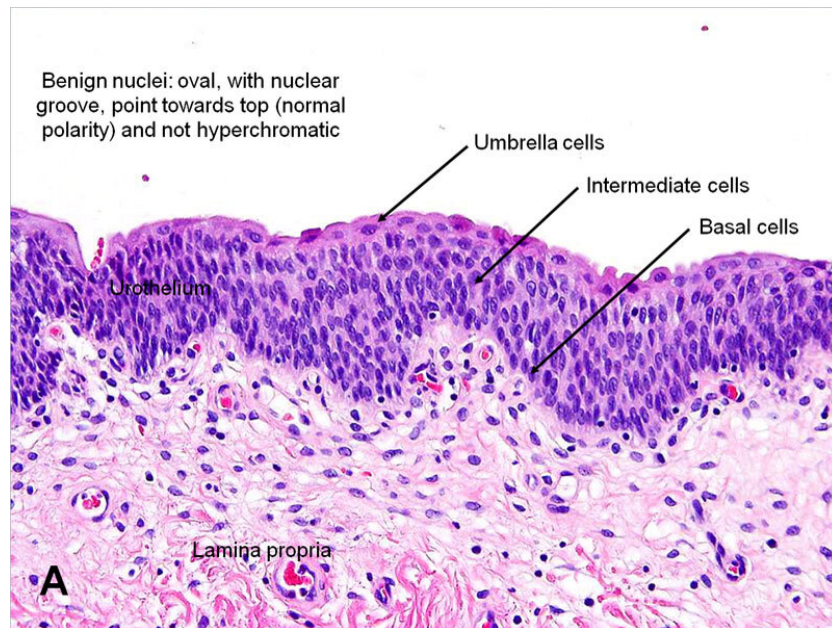
- c. Hematuria : Joshi dkk. melaporkan bahwa hematuria signifikan terjadi pada akhir minggu pertama dan bisa bertahan selama penggunaan stent. Penyebab hematuria mungkin terkait dengan aktivitas tertentu, terutama gerakan aerobik tubuh. Membatasi aktivitas berlebihan dapat mengurangi risiko hematuria. Selain itu, hematuria bisa disebabkan oleh radioterapi, terapi antikoagulan, atau iritasi ringan dari stent, terutama pada pasien dengan kondisi medis tertentu. Penting untuk memastikan asupan cairan yang cukup dan memantau kemungkinan infeksi saluran kemih yang harus segera ditangani jika terjadi hematuria (Camtosun and Bicer, 2020)
- d. Disfungsi seksual : Disfungsi seksual baru-baru ini dianggap sebagai efek samping dari pemasangan stent ureter. Bolat dkk. dalam studi acak yang melibatkan 72 pasien menemukan bahwa stent ureter dapat mempengaruhi fungsi seksual pria, khususnya disfungsi ereksi dan ejakulasi. Skor dari *International Index of Erectile Function* dan *Male Sexual Health Questionnaire* lebih rendah pada pasien dengan stent dibandingkan

kelompok kontrol pada bulan pertama dan ketiga pasca operasi. Selama hubungan seksual, beberapa pasien melaporkan sensasi atau rasa sakit yang dapat terkait dengan stent. Oleh karena itu, pemasangan stent sebaiknya dihindari jika memungkinkan (Camtosun and Bicer, 2020)

2.3 Efek Stent Ureter Terhadap Permukaan Mukosa Kandung kemih

a. Anatomi dan Fisiologi Kandung kemih

Kandung kemih berfungsi untuk menyimpan urin yang dihasilkan oleh ginjal sebelum dikeluarkan melalui uretra. Letaknya di ruang ekstrapéritoneal panggul, tepat di belakang os pubis, dan bisa meluas ke abdomen saat terisi urin. Kandung kemih terdiri dari dua bagian utama: bagian atas (puncak dan corpus) yang terletak di atas lubang ureter, dan bagian bawah (fundus, trigonum, dan leher). Kapasitas kandung kemih orang sehat sekitar 500 mL (Sellers, Chess-Williams and Michel, 2018). Saat kandung kemih terisi, proses peregangan merangsang mechanoreceptors yang mengirimkan sinyal aferen ke otak. Sinyal ini kemudian memicu respons eferen, yaitu kontraksi otot kandung kemih dan relaksasi sfingter uretra, yang memungkinkan pengosongan kandung kemih. Selain faktor mekanik ini, faktor psikologis seperti stres, kenyamanan lingkungan, dan status emosional juga mempengaruhi pengaturan waktu dan kontrol miksi, menambah kompleksitas proses tersebut (Chai, Russo and Lu, 2016).



Gambar 2. 2. Histologi mukosa kandung kemih normal (Bolla, Odeluga and Jeti, 2020)

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

- Lapisan epitel (*lining epithelium*)

Urothelium, atau epitel transisional, adalah lapisan epitel khusus yang melapisi saluran kemih seperti ureter, kandung kemih, dan uretra proksimal. Epitel ini memiliki kemampuan unik untuk meregang dan beradaptasi dengan perubahan volume urin yang masuk dan keluar dari kandung kemih. Struktur ini terdiri dari beberapa lapisan sel, yang paling atas adalah sel-sel besar yang disebut sel kuboid atau sel apikal, yang dapat mengembang saat kandung kemih terisi dan menyusut saat kandung kemih kosong. Fungsinya sangat penting dalam melindungi lapisan yang lebih dalam dari iritasi atau infeksi yang mungkin terjadi akibat kontak

langsung dengan urin (Bolla, Odeluga and Jeti, 2020). Uretelium terdiri dari tiga lapisan, yaitu: (Abelson *et al.*, 2018)

1. *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.
2. *Lapisan perantara (intermediate)* - Dibentuk dari dua hingga tiga lapisan sel poligonal.
3. *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 jaringan ikat yang terletak di bawah urothelium dan memisahkannya dari lapisan otot detrusor (muscularis propria). Membran basal terletak di antara urothelium dan lamina propria,

berfungsi sebagai penghalang yang memisahkan kedua lapisan tersebut. Komponen utama lamina propria termasuk matriks ekstraseluler, serat elastis, kapiler darah, pembuluh limfatik, dan sel-sel imun yang terlibat dalam respon inflamasi. Selain itu, lamina propria juga mengandung ujung saraf aferen dan eferen yang membantu dalam pengaturan sensasi dan fungsi kandung kemih, serta fibroblas yang berperan dalam sintesis kolagen dan elastin. Sel-sel lain yang ditemukan di sini adalah miofibroblas, adiposit, dan sel interstisial Cajal (telosit), yang berperan dalam pengaturan aktivitas otot polos dan kontraksi kandung kemih. Struktur ini sangat penting untuk integritas dan fungsi kandung kemih (Bolla, Odeluga and Jetti, 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, Odeluga and Jetti, 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, Odeluga and Jeti, 2020).

Benda asing dalam kandung kemih dapat memicu respons inflamasi kronik yang berujung pada proliferasi seluler yang tidak normal, yang kadang-kadang berkembang menjadi perubahan patologis seperti metaplasia skuamosa atau sistitis glandularis. Metaplasia skuamosa, khususnya yang keratinizing, seringkali dihubungkan dengan iritasi kronik atau infeksi saluran kemih. Meskipun terdapat teori yang mengaitkan metaplasia skuamosa, terutama yang keratinizing, dengan potensi karsinoma sel skuamosa, hubungan tersebut masih menjadi perdebatan. Pada biopsi kandung kemih, perubahan sel transisional yang paling sering ditemukan meliputi inflamasi (89%), metaplasia skuamosa non-keratinizing (47%), sistitis glandularis (17%), dan jenis sistitis lainnya seperti sistitis sistika (12%) dan sistitis folikularis (10%). Metaplasia skuamosa keratinizing dan perubahan displasi atau metaplasia interstitial juga ditemukan dalam proporsi yang lebih kecil. Perubahan-perubahan ini penting untuk dipantau karena dapat berfungsi sebagai indikator awal perubahan patologis yang mungkin berkembang menjadi kondisi yang lebih serius seperti kanker kandung kemih (Delnay *et al.*, 1999).

Menurut penelitian Aboutaleb dkk. pada tahun 2016, perubahan histopatologis di sekitar orifisium ureter akibat pemasangan stent ureter berbahan silikon (single loop, kelenturan standar, ukuran 4,7–6 Fr, panjang 24–26 cm)

menunjukkan adanya progresivitas reaksi jaringan terhadap durasi pemasangan stent. Pada stent yang terpasang kurang dari 14 hari, ditemukan reaksi inflamasi eosinofilik akut ringan serta edema ringan. Untuk pemasangan selama 2–6 pekan, berkembang menjadi sistitis eosinofilik limfositik akut. Jika stent terpasang lebih dari 12 pekan, ditemukan kondisi sistitis sistika. Hal ini menunjukkan bahwa durasi pemasangan stent ureter berhubungan erat dengan tingkat keparahan reaksi inflamasi dan perubahan patologis pada jaringan sekitarnya (Aboutaleb dkk., 2016).

Penelitian lain juga mengungkapkan gambaran inflamasi urothelium yang diakibatkan oleh iritasi stent ureter pada mukosa kandung kemih. Studi oleh Vogt dan Chokri (2020) melaporkan adanya inflamasi pada urothelium, sementara Janssen dkk. (2017) menemukan dilatasi intraluminal parah, epitel yang lecet, edema submukosa, dan inflamasi pada lapisan epitel ureter pada babi yang menggunakan stent ureter (Janssen *et al.*, 2017). Selain itu, Olweny dkk. mengamati kandung kemih pada minipig Yucatan dengan pemasangan stent ureter 7 Fr dan mencatat adanya edema pada mukosa kandung kemih serta fibrosis di lamina propria pada pekan pertama. Penelitian oleh Natalin dkk. menunjukkan bahwa skor histologis untuk peradangan dan fibrosis lebih tinggi pada ureter babi yang dipasang stent pigtail ganda 6 Fr, menandakan dampak langsung stent terhadap jaringan sekitarnya (Vogt and Chokri, 2020).

Mukosa kandung kemih yang mengalami iritasi menunjukkan hilangnya urothelium normal yang digantikan oleh jaringan granulasi, disertai peningkatan sel-sel inflamasi, fibrosis, dan kapiler pada lapisan yang mendasarinya. Pada

tingkat mikroskopis, iritasi ini juga dapat menyebabkan penipisan mukosa hingga ulserasi. Studi menggunakan mikroskop elektron mengungkapkan adanya pelebaran abnormal pada ruang antar sel di semua lapisan urothelium kandung kemih, yang menjadi indikasi kerusakan struktural akibat iritasi kronis (Keay, Birder and Chai, 2014).

Pembuatan Preparat Jaringan

Biopsi jaringan untuk pemeriksaan histopatologi kandung kemih umumnya dilakukan melalui sistoskopi atau diambil dari sampel kistektomi radikal. Dalam kasus tertentu, biopsi kandung kemih dengan panduan gambar dapat dilakukan jika terdapat kontraindikasi terhadap sistoskopi. Jaringan biopsi yang diperoleh biasanya difiksasi dalam formalin, kemudian ditanam dalam lilin parafin atau diolah sebagai *frozen section* untuk pemeriksaan histopatologi. Pewarnaan hematoksilin dan eosin rutin digunakan untuk mengevaluasi struktur dan perubahan patologis pada kandung kemih (Bolla, Odeluga and Jetty, 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 and 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, Odeluga and Jeti, 2020).

Mikroskop Elektron

Sel payung menunjukkan ciri ultrastruktural yang khas - plak atau membran unit asimetris - yang merupakan area fokus tebal dari membran sel yang berhubungan dengan filamen aktin. Filamen aktin memanjang dari permukaan bagian dalam 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, Odeluga and Jeti, 2020).

Pasca Pemasangan Stent ureter

Pada pasien pasca pemasangan stent ureter 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 and Chokri, 2020). Janssen dkk. menggambarkan dilatasi intraluminal yang parah, epitel lecet, dan edema submukosa dan inflamasi pada lapisan epitel ureter babi yang menggunakan stent ureter (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 and Chokri, 2020).

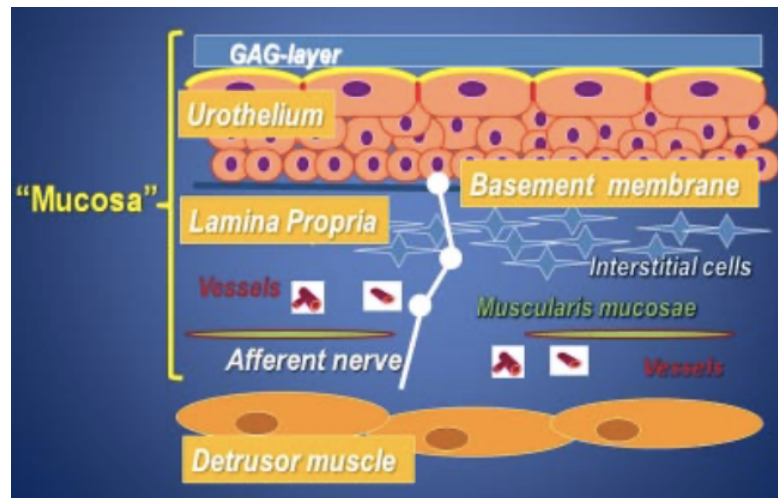
Mukosa kandung kemih yang mengalami iritasi dapat menunjukkan gambaran dimana terjadi hilangnya urethelium kandung kemih dan digantikan oleh jaringan granulasi, serta peningkatan yang mendasari sel inflamasi, fibrosis, dan kapiler. Selain itu dapat juga ditemukan penipisan penipisan dan / atau ulserasi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

2.4 Derajat Inflamasi Mukosa Kandung Kemih

Permukaan dalam dinding otot polos detrusor kandung kemih dilapisi mukosa yang berfungsi melindungi otot dari kontak langsung dengan urine. Mukosa ini terdiri atas urothelium, membrana basalis, dan lamina propria. Lamina propria terletak di antara membrana basalis dan otot detrusor, berperan sebagai lapisan pendukung yang mengandung matriks ekstraseluler, fibroblas, adiposit, sel interstitial, saraf aferen dan eferen, pembuluh darah, sel limfatik, serat elastis,

serta fasies muskularis. Selain itu, lapisan ini juga mencakup muskularis mukosa yang memiliki saraf. Kandung kemih memiliki dua fungsi utama: menyimpan urine dan mengeluarkannya selama proses berkemih. Pada kondisi patologis seperti *overactive bladder* (OAB), aktivitas detrusor menjadi tidak terkontrol, yang menyebabkan gejala seperti urgensi dan nyeri (Anderssoon dkk., 2014, Fry dkk., 2016).

Kandung kemih terdiri dari lapisan *urothelium*, lamina propria, mikrovaskular, dan serat otot polos (muskularis mukosa). Muskularis mukosa tidak selalu ada di mukosa, fungsi barrier pada mukosa kandung kemih dalam menghalangi penetrasi dari molekul yang kecil dan nanopartikel. Adanya cedera mekanik fokal dari *urothelium* akan menambah ikatan dan penetrasi dari peptida *CGKRRK*. Ikatan *CGKRRK* berikatan dengan *urothelium* dan kemudian berpenetrasi ke lapisan muskularis. Fenomena ini tidak tergantung dari perdarahan intravesika dan tidak disebabkan oleh respon inflamasi (Griffin dkk., 2017). Polisakarida di permukaan yang berperan sebagai barrier permeabilitas kandung kemih dalam modulasi baik pada perubahan molekul kecil yang dapat diubah maupun yang tidak dapat diubah (Parsons et al., 1990).



Gambar 3. Ilustrasi mukosa kandung kemih (Andersson dkk., 2014).

Ketika terdapat benda asing pada kandung kemih, maka akan terjadi proses inflamasi dan proliferasi patologik, yang kemungkinan bisa menjadi *pre-malignant*, seperti metaplasia skuamosa keratinizing dan sistitis glandularis. Metaplasia skuamosa umumnya berasal dari iritasi kandung kemih yang kronik dan infeksi. Hubungan antara metaplasia skuamosa dengan ataupun tanpa keratinizing dengan karsinoma sel skuamosa masih kontroversi. Perubahan sel transisional yang paling sering ditemukan pada biopsi kandung kemih yaitu inflamasi (89%), metaplasia skuamosa non-keratinizing (47%), sistitis glandularis (17%), sistitis sistika (12%), sistitis folikularis (10%), metaplasia skuamosa keratinizing (6%), metaplasia interstitial (4%), dan displasi (2%) (Delnay *et al.*, 1999; Ciayadi *et al.*, 2023).

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 stent ureter pada mukosa kandung kemih. (Vogt and Chokri, 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 *et al.*, 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 and Chokri, 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. Derajat penilaiannya yaitu:

Derajat 0 = tidak ada,

Derajat 1 = infiltrasi limfositik fokal,

Derajat 2 = infiltrasi limfositik yang dominan difus,

Derajat 3 = infiltrasi polimorfonuklear eosinofil yang dominan difus, dan

Derajat 4 = kombinasi perubahan derajat 3 dengan mikroabses eosinofilik intraepitel (Keay, Birder and Chai, 2014).

2.5 Antagonis Reseptor Adrenergik α_1 (Tamsulosine)

Antagonis reseptor adrenergik adalah kelompok obat yang digunakan untuk mengelola dan mengobati hipertensi esensial, hiperplasia prostat jinak (BPH), dan pheochromocytoma. Obat ini bekerja dengan memodulasi sistem saraf simpatik melalui penghambatan reseptor adrenergik α . Terdapat dua jenis reseptor adrenergik α :

1. **Reseptor α_1** : Berlokasi pada otot polos pembuluh darah (termasuk kulit, sfingter gastrointestinal, ginjal, dan otak). Aktivasi reseptor ini oleh katekolamin seperti epinefrin dan norepinefrin (NE) menyebabkan vasokonstriksi.

2. **Reseptor α_2** : Terletak di ujung saraf perifer, bertindak menghambat pelepasan norepinefrin sebagai mekanisme umpan balik untuk mencegah pelepasan NE berlebihan.

Mekanisme kerja antagonis α -adrenergik:

- Antagonis nonselektif α -adrenergik memblokir reseptor α_1 dan α_2 , menyebabkan vasodilatasi.

- Namun, penghambatan reseptor α_2 dapat meningkatkan pelepasan norepinefrin, yang pada akhirnya dapat mengurangi efek vasodilatasi yang dihasilkan oleh blokade reseptor α_1 .

Pendekatan ini menciptakan keseimbangan antara efek vasodilatasi dan pelepasan norepinefrin, menjadikannya penting dalam pengobatan kondisi yang melibatkan disfungsi saraf simpatik. 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.(Nachawati and Patel, 2021)

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. Blockade adrenoceptor ini dengan pemberian tamsulosin dapat menyebabkan otot polos di kandung kemih dan prostat menjadi rileks, meningkatkan laju aliran urin dan pengurangan gejala BPH. 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) (Robinson and Cardozo, 2009).

Tamsulosin telah digunakan secara luas untuk mengurangi gejala yang berkaitan dengan pemasangan stent ureter, termasuk nyeri dan gangguan saluran

kemih bagian bawah. Studi oleh Hasbi et al. menunjukkan bahwa penggunaan tamsulosin dapat mengurangi gejala Stent-Related Symptoms (SRS) secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol yang hanya menerima plasebo. Evaluasi menggunakan *Ureteral Symptoms Score Questionnaire* (USSQ) pada minggu pertama hingga keempat setelah pemasangan stent menunjukkan perbaikan yang nyata dalam parameter nyeri, kesehatan umum, dan aktivitas seksual pasien ((Hasbi *et al.*, 2021)

Tamsulosin HCL dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 di hati, dengan kurang dari 10% dosis diekskresikan tidak berubah melalui urin. Metabolitnya dikonjugasi menjadi glukuronida atau sulfat sebelum diekskresikan melalui ginjal, meskipun profil farmakokinetiknya pada manusia belum sepenuhnya diketahui. Meta-analisis dari empat RCT dengan 341 pasien menunjukkan bahwa tamsulosin secara signifikan mengurangi gejala dan rasa sakit akibat pemasangan stent ureter, serta meningkatkan kualitas hidup. Studi Damiano R dkk juga menemukan hasil serupa, dengan perbaikan gejala SRS, peningkatan kualitas hidup (QoL), dan penurunan skor nyeri (VAS) pada pasien yang menerima tamsulosin (Robinson and Cardozo, 2009)

2.5.1 Efek tamsulosin terhadap derajat inflamasi mukosa kandung kemih

Antagonis α_1 reseptor adrenergik telah digunakan untuk mengurangi beberapa morbiditas yang terkait dengan penempatan stent ureter. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa peningkatan kadar ekskresi *glycosaminoglycan* (GAG) urine terjadi setelah cedera *urothelial*. Telah dilaporkan bahwa patogen berbahaya, seperti infeksi saluran kemih dan batu

saluran kemih melukai lapisan *GAG* dan menyebabkan peningkatan ekskresi *GAG* urine. Pada model tikus, peningkatan ekskresi *GAG* urine setelah cedera urothelial dikaitkan dengan kerusakan pada permukaan superfisial dari *GAG urothelial*. Dengan demikian, pemasangan stent ureter tentu juga dapat menyebabkan cedera pada lapisan *GAG*. Antagonis $\alpha 1$ selektif, menginduksi relaksasi otot polos ureter bagian distal, kandung kemih, dan leher kandung kemih. Oleh karena itu, antagonis $\alpha 1$ selektif (alfuzosin, tamsulosin) memiliki efek pencegahan kerusakan pada lapisan *GAG* dengan mengurangi friksi/gesekan stent pada pasien dengan stent ureter (Liu S et al, 2016).

Pemasangan stent ureter dapat menyebabkan inflamasi pada mukosa kandung kemih akibat gesekan stent dengan urothelium. Studi oleh Tjia et al. (2023) melaporkan bahwa penggunaan tamsulosin dapat mengurangi friksi ini, yang pada akhirnya menurunkan tingkat ekskresi (*GAG*) dalam urine sebagai indikator inflamasi. Dengan demikian, tamsulosin dapat berperan dalam mencegah kerusakan lapisan pelindung mukosa kandung kemih (Ciayadi *et al.*, 2023).

Lapisan *GAG* terdiri dari lapisan mukus yang tebal dari *glikoprotein* dan *proteoglikan* pada permukaan sel *urothelial*. Lapisan *GAG* juga terletak di antara barisan sel dan bahkan di seluruh dinding kandung kemih. Di dalam mukosa terdapat lapisan mukus hidrofilik pada molekul air yang tertanam memberikan penghalang yang baik terhadap ion, zat terlarut, air, dan patogen. *GAG* sebagai lapisan luar yang menutupi *urothelium* membentuk sebuah sistem pertahanan nonspesifik terhadap infeksi, saluran kemih, zat terlarut, dan toksin (Klingler CH

et al, 2016). Peningkatan ekskresi GAG pada urine dapat menjadi suatu penanda klinis pada berbagai penyakit saluran kemih, yang telah didukung oleh beberapa studi (Liu S et al, 2016).

Penelitian oleh Liu S dkk pada pasien dengan pemasangan stent ureter telah menunjukkan bahwa peningkatan ekskresi GAG urine berkorelasi positif dengan keparahan keluhan *stent-related symptoms* (sRS) yang dinilai dari peningkatan *International Prostate Symptom Score* (IPSS) dan *Visual Analogue Scale* (VAS). Meskipun, pada penelitian Liu dkk ini tidak dilakukan penilaian sRS dengan *USSQ*, tetapi dapat menghubungkan kerusakan lapisan *GAG* dengan sRS. Gangguan lapisan *GAG* kandung kemih dapat meningkatkan fluks transepitel komponen urine, seperti urea, air, dan kalsium, serta kation dan anion monovalen di epitel kandung kemih. Perlu diketahui bahwa cedera epitel saja tidak secara langsung memprovokasi reaksi inflamasi local, tetapi dengan adanya fluks urine transepitel dapat menginduksi proses inflamasi (Liu S et al, 2016). Hal ini menunjukkan bahwa antagonis $\alpha 1$ reseptor adrenergik mampu mencegah reaksi inflamasi secara tidak langsung dengan mengurangi friksi stent dengan lapisan *GAG*.

2.6 Evaluasi Gejala

Pemasangan stent ureter merupakan prosedur umum dalam bedah urologi, namun efek samping dan morbiditas terkait stent sering menjadi masalah kesehatan yang signifikan. Sekitar 80% pasien yang menjalani pemasangan stent ureter melaporkan keluhan saluran kemih bagian bawah, seperti nyeri pada regio flank, abdomen, inguinal, genitalia, serta masalah seksual dan aktivitas kerja.

Gejala-gejala tersebut sering kali berdampak pada kualitas hidup pasien, mengganggu kenyamanan, dan menurunkan tingkat kesejahteraan mereka (Zhou *et al.*, 2015; Tae *et al.*, 2018).

Untuk menilai ketidaknyamanan dan dampaknya terhadap kualitas hidup pasien setelah pemasangan stent ureter, diperlukan alat ukur yang divalidasi. Joshi dkk mengembangkan dan memvalidasi *Ureter Stent Symptoms Questionnaire* (USSQ), yang digunakan untuk mengevaluasi gejala yang terkait dengan stent ureter dan pengaruhnya terhadap kualitas hidup pasien. USSQ terdiri dari enam bagian yang mencakup gejala urinari, nyeri, keadaan umum, aktivitas kerja, masalah seksual, dan keluhan tambahan. Penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa sekitar 78% pasien mengalami gejala saluran kemih, lebih dari 80% mengalami nyeri terkait stent, 58% mengalami penurunan kapasitas, dan 38% mengalami disfungsi seksual. Sebuah studi kohort prospektif juga melaporkan bahwa hampir sepertiga dari kasus memerlukan pelepasan dini stent ureter akibat ketidaknyamanan yang tidak dapat ditoleransi (Zhou *et al.*, 2015; Tae *et al.*, 2018).

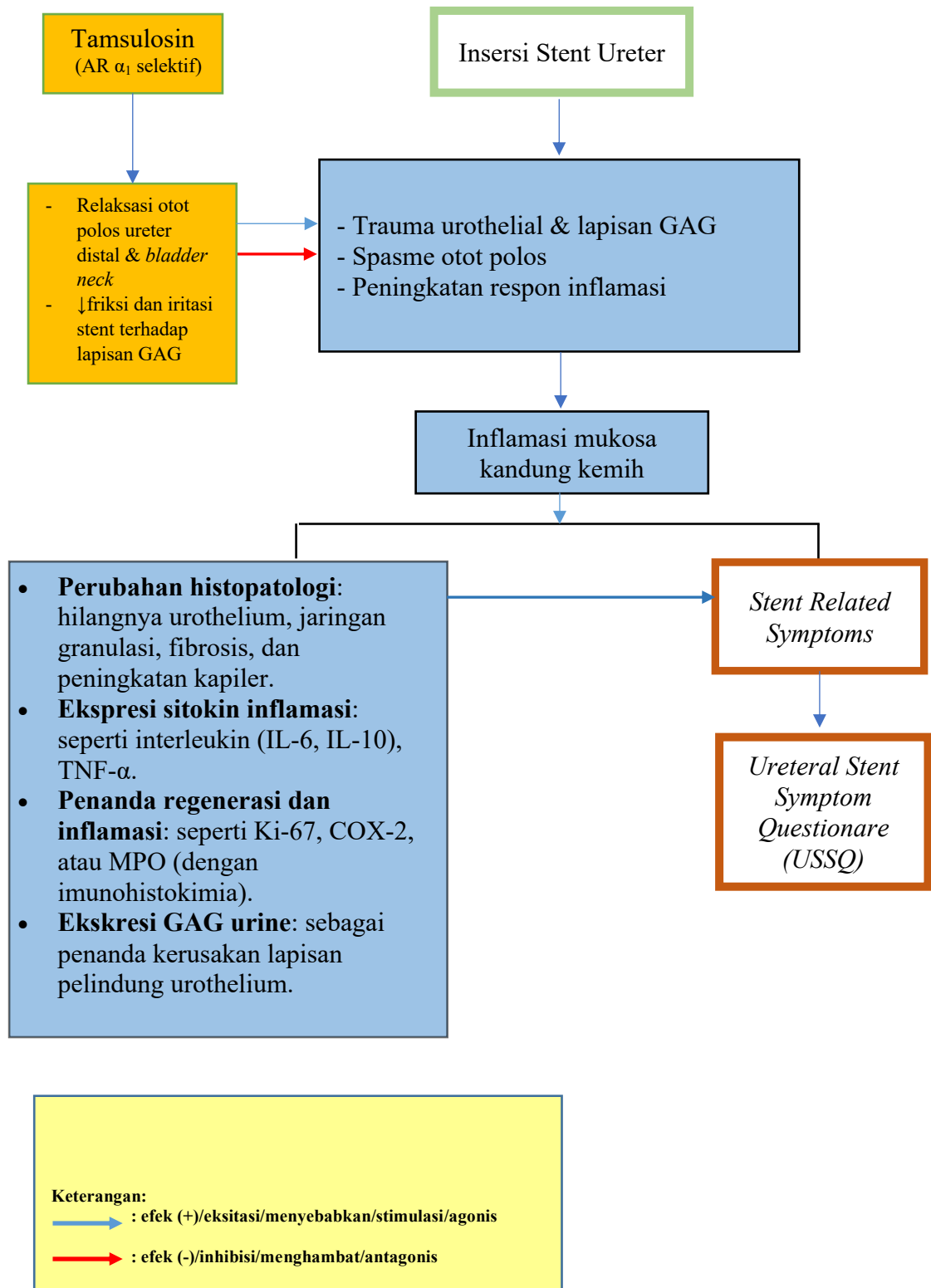
USSQ merupakan instrumen yang digunakan untuk mengevaluasi dampak pemasangan stent terhadap kualitas hidup pasien. Studi yang dilakukan menemukan bahwa pasien yang menerima tamsulosin mengalami perbaikan dalam skor USSQ yang mencakup aspek gejala urinari, nyeri, aktivitas kerja, serta kesejahteraan umum dibandingkan dengan kelompok kontrol (Hasbi *et al.*, 2021). 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).

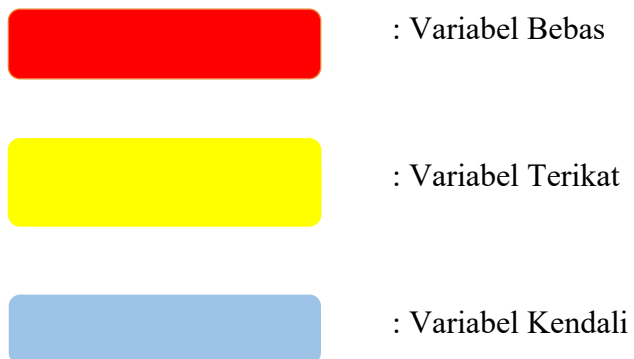
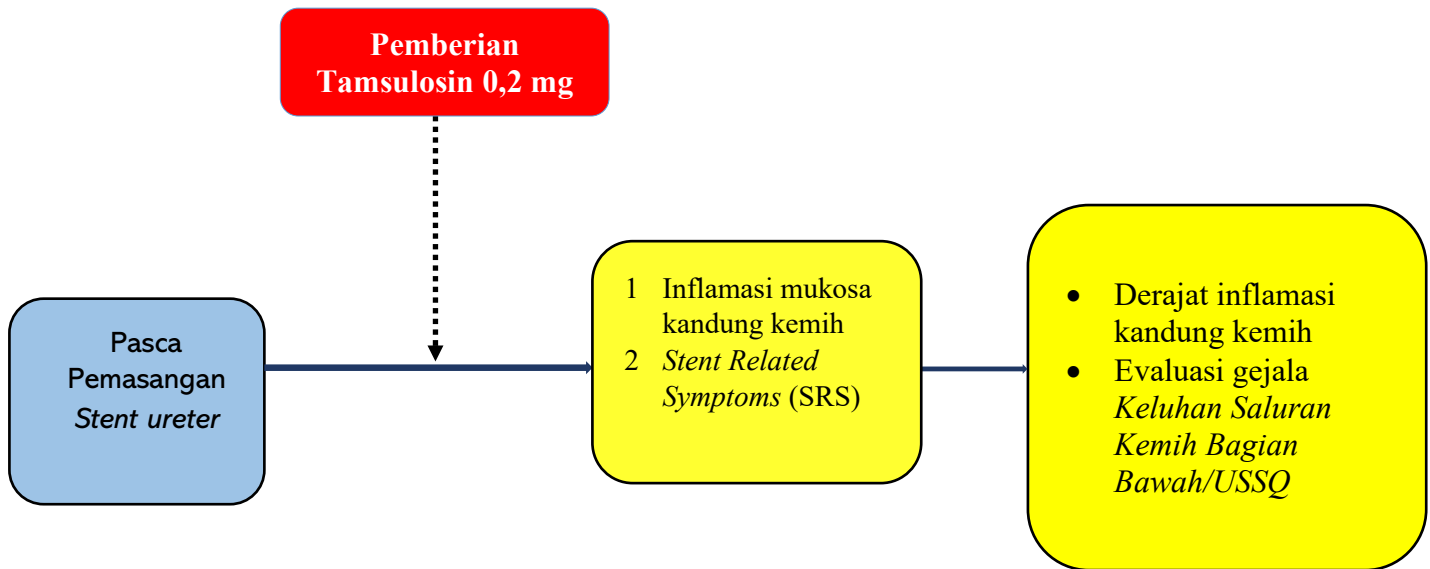
USSQ (Record at week one, four, and after stent removal)	
Sections	Item
Urinary Symptoms	Weakstream
	Intermittent
	Incomplete empty
	Straining to start
	Frequency of spasm
	Urgency
	Nocturia
	Dysuria
	Hematuria
	Urge Incontinence
Pain	Impact quality of life
	Loin/flank region
	Hypochondrium/lumbar region (anterior side of the kidney)
	groin
	Bladder region
	External genitalia
	Affected by physical activities
	Pain voiding
	Pain in kidney area at voiding
	Physical symptoms
General Health	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 Ureter Symptom Questionnaire (USSQ). (Zhou *et al.*, 2015; Tae *et al.*, 2018).

2.7 Kerangka Teori



2.8 Kerangka konsep



2.9 Hipotesis

H0 = Tamsulosin 0,2 mg tidak dapat menghambat perubahan derajat inflamasi mukosa kandung kemih.

H1 = Tamsulosin 0,2 mg dapat menghambat perubahan derajat inflamasi mukosa kandung kemih.