

Pilihan Terapi pada *Overactive Bladder* Refrakter

Rinto Hariwibowo,¹ Harrina E. Rahardjo²

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Urologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

²Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Abstrak

Overactive bladder (OAB) merupakan suatu kondisi yang berkaitan dengan gangguan proses berkemih. International Continence Society menetapkan OAB sebagai suatu gangguan berkemih yang terdiri dari gejala desakan, dengan atau tanpa inkontinensia, umumnya disertai dengan sering berkemih dan nokturia, tanpa suatu bukti infeksi atau proses patologis lainnya. Saat ini, terapi lini pertama OAB meliputi perubahan gaya hidup, terapi fisik dan/atau perilaku, pengaturan jadwal berkemih, hingga pemberian obat golongan antimuskarinik. Ada beberapa kasus OAB yang memiliki respon kurang baik terhadap terapi lini pertama. Pasien dengan OAB yang tidak menunjukkan respon positif setelah menjalani terapi lini pertama selama tiga bulan harus menjalani pemeriksaan urodinamik dan sistoskopi untuk mengevaluasi penyebab lain dari gejala berkemih yang dialami. Untuk kasus refrakter, harus dipertimbangkan penggunaan terapi lini kedua yang bersifat lebih invasif. Injeksi botulinum toxin intravesika, neuromodulasi sakral, dan sistoplasti merupakan pilihan terapi lini kedua bagi OAB yang refrakter terhadap terapi konservatif lini pertama. Ketiga terapi lini kedua tersebut cukup invasif, sehingga terapi alternatif seperti stimulasi N. Tibialis posterior, Mirabegron, serta kombinasi dual antimuskarinik dapat menjadi pilihan.

Kata kunci: OAB refrakter, overactive bladder, botox, neuromodulasi, sistoplasti, mirabegron

Drug Therapy for Overactive Bladder Refractory

Abstract

Overactive bladder (OAB) is a condition related to voiding dysfunction. The International Continence Society defined OAB as a urinary urgency, with or without incontinence, usually with frequent voiding and nocturia, without evidence of infection or other pathological process. At the moment, the first line therapy for OAB includes lifestyle modification, physical and/or behavioral therapy, timed voiding, and antimuscarinic drugs. There are some cases of OAB that do not respond to first line therapy. Patients who do not respond positively to first line therapy within three months should undergo urodynamic and cystoscopic examination to evaluate other causes of the voiding dysfunction. For such refractory cases, a more invasive second line therapy should be considered. Intravesical botulinum toxin injection, sacral neuromodulation, and cystoplasty are considered second line therapy for OAB refractory to conservative first line therapy. However, these therapies are considered invasive; therefore, before deciding to use them, posterior tibial nerve stimulation, Mirabegron, and dual antimuscarinic drugs can be considered as less invasive alternatives.

Keywords: refractory OAB, overactive bladder, botox, neuromodulation, cystoplasty, mirabegron

Pendahuluan

Overactive bladder (OAB) merupakan kondisi yang berkaitan dengan gangguan proses berkemih. OAB ditandai dengan ciri khas berupa gejala desakan untuk berkemih. OAB bukanlah kondisi mengancam nyawa, sehingga seringkali diremehkan oleh pasien dan petugas kesehatan. Akan tetapi, dampak OAB cukup besar terhadap aktivitas harian, kualitas hidup, serta rasa *well-being* seseorang. OAB diasosiasikan dengan penurunan kualitas hidup yang setara dengan penyakit kronis lain seperti diabetes melitus.^{2,5} OAB merupakan kondisi gangguan jangka panjang sehingga berpotensi mengganggu kualitas hidup penderita serta memiliki dampak ekonomi yang signifikan dalam jangka panjang.⁵⁻⁷

Saat ini, terapi lini pertama OAB meliputi perubahan gaya hidup, terapi fisik dan/atau perilaku, pengaturan jadwal berkemih, hingga pemberian obat golongan antimuskarinik.^{4,8} Terapi lini pertama tersebut dapat memberikan respon yang cukup baik, namun sangat bergantung terhadap kepatuhan pasien. Di Indonesia, studi tentang terapi lini kedua pada OAB masih tergolong sedikit. Artikel ini dibuat untuk menelaah secara khusus terapi lini kedua pada OAB.

Definisi OAB

International Continence Society (ICS) mendefinisikan OAB sebagai adanya gejala urgensi (desakan) dengan atau tanpa gejala inkontinensia urgensi (inkontinensia desakan) yang biasanya diikuti dengan frekuensi dan nokturia.¹⁰ Sementara itu, Paul Abrams (2002) mendefinisikan OAB sebagai suatu sindrom dengan beberapa gejala dari *Lower Urinary Tract Symptoms* (LUTS) yang berkaitan dengan penyimpanan urin dengan urgensi sebagai parameter yang utama.¹⁰ Perkina mendefinisikan OAB sebagai sindrom klinis yang ditandai dengan desakan kuat untuk berkemih (urgensi), dengan inkontinensia urin desakan (OAB basah) maupun tanpa inkontinensia urin desakan (OAB kering).⁴ Terminologi OAB digunakan bila tidak ditemukan bukti adanya infeksi ataupun penyebab patologis lainnya.^{11,12}

Terapi OAB

Terapi lini pertama untuk OAB meliputi terapi farmakologi dan non-farmakologi. Terapi non-farmakologi lini pertama untuk OAB meliputi perubahan gaya hidup serta terapi fisik dan/atau terapi perilaku (meliputi latihan kandung kemih,

pengaturan jadwal berkemih, *urge suppression technique*, hingga latihan otot dasar panggul);^{4,8,13,14} sedangkan terapi farmakologis lini pertama untuk OAB meliputi obat golongan antimuskarinik.⁴

Ada beberapa kasus OAB yang memiliki respon kurang baik terhadap terapi lini pertama. Pasien dengan OAB yang tidak menunjukkan respon positif setelah menjalani terapi lini pertama selama tiga bulan harus menjalani pemeriksaan urodinamik dan sistoskopi untuk mengevaluasi penyebab lain dari gejala berkemih yang dialami.^{4,13} Untuk kasus refrakter, harus dipertimbangkan penggunaan terapi lini kedua yang bersifat lebih invasif. Hingga saat ini terapi lini kedua untuk OAB dan/atau inkontinensia urin desakan meliputi injeksi botulinum toxin intravesika, neuromodulasi, dan sistoplasti augmentasi.⁴

Injeksi Botulinum Toxin

Botulinum toxin (BTX) merupakan produk protein dari bakteri anaerob gram positif *Clostridium botulinum* yang bersifat neurotoksik. Terdapat tujuh tipe BTX yang meliputi BTX A, B, C, D, E, F, dan G. Akan tetapi, hingga saat ini hanya BTX A dan BTX B yang umum digunakan dalam berbagai masalah terkait neuromuskuler, bedah kosmetik, cedera medula spinalis, dan OAB refrakter. Tipe A memiliki efek lebih panjang dibandingkan tipe B untuk gangguan buli neurogenik dan *detrusor overactivity* idiopatik. Saat ini jenis produk BTX yang tersedia adalah: onabotulinumtoxin A (Botox), abobotulinumtoxin A (Dysport), dan incobotulinum toxin (Xeomin) dengan dosis berbeda tiap produk.^{11,12}

Penggunaan BTX untuk menangani OAB sudah banyak dikembangkan. Perkembangan tersebut akibat kurang adekuatnya tata laksana farmakologis untuk OAB. Selain itu, BTX menunjukkan hasil cukup baik pada seri klinis awal. Hingga kini, Amerika dan beberapa negara di Eropa sudah menyetujui penggunaan onabotulinum toxin A untuk menangani OAB.⁸

Mekanisme BTX

BTX menghambat pelepasan asetilkolin di presinaps saraf kolinergik.⁴ Hal tersebut mempengaruhi aspek eferen BTX pada persarafan buli. Awalnya diduga BTX hanya memiliki efek pada sistem eferen persarafan buli namun terbukti dapat menghambat pelepasan neurotransmitter lain (substansi P dan ATP) serta menurunkan ekspresi reseptor P2X dan TRPV1 di ujung saraf suburotelium buli. Hal tersebut akan mempengaruhi sensasi aferen buli.¹²

Meskipun saat ini injeksi BTX A intravesika mulai banyak digunakan, belum ada standarisasi mengenai jumlah, tempat, dan volume injeksi yang digunakan.^{4,8} Secara umum, injeksi dapat dilakukan dengan anestesi lokal maupun anestesi umum. Anestesi lokal untuk injeksi BTX dilakukan dengan mengirigasi 50–100 mL Lidokain 1-2% ke dalam buli selama 15-20 menit.¹² Injeksi dilakukan dengan jarum injeksi kolagen 25G *Cook Williams* melalui sistoskop rigid atau jarum injeksi *disposable* 27G melalui sistoskop fleksibel.^{12,16}

Efektivitas BTX

Studi Schurch *et al*¹⁷ adalah studi pertama yang melaporkan hasil uji klinis terandomisasi mengenai efek BTX A pada *detrusor overactivity* neurogenik yang refrakter terhadap terapi antikolinergik oral. Hasil yang didapat menunjukkan perbaikan dalam parameter urodinamik selama periode studi tersebut. Rovner *et al*¹⁸ menilai pengaruh injeksi botulinum toxin A terhadap parameter urodinamik di populasi pasien *detrusor overactivity* neurogenik

dengan hasil hilangnya *involuntary detrusor contraction* pada 65% pasien dengan injeksi botulinum toxin dan hanya 18% pada kelompok plasebo.

Injeksi botulinum toxin menghasilkan perbaikan gejala lebih baik dari plasebo dilihat dari parameter persentase pasien bebas inkontinensia, penurunan episode urgensi dan inkontinensia urin, serta parameter urodinamik. Selain itu, injeksi botulinum toxin menghasilkan perbaikan skor kualitas hidup lebih baik dari plasebo.^{21,22} Beberapa studi yang membandingkan penggunaan botulinum toxin dengan berbagai dosis menunjukkan adanya peningkatan efektivitas dengan peningkatan dosis injeksi.^{18,20} Tidak ada perbedaan signifikan perbaikan gejala, kualitas hidup, serta parameter urodinamik antara injeksi pertama dan injeksi lanjutan hingga injeksi kelima pada pasien dengan *detrusor overactivity* idiopatik.²³

Meskipun terdapat perbedaan dalam metode injeksi BTX intravesika namun belum terdapat bukti metode yang lebih superior dibandingkan lainnya.^{4,8}

Tabel 1. Efektivitas BTX pada Berbagai Studi

Penulis	Intervensi	Persentase bebas inkontinensia	Rerata penurunan episode inkontinensia urin urgensi per hari (persentase dari nilai awal)	Rerata peningkatan kapasitas sistometrik buli dalam mL (persentase dari nilai awal)	Follow up dalam minggu
Schurch <i>et al</i> ¹⁷	BTX 200 U	89%	-	+184.2 (+62%)	6
Rovner <i>et al</i> ¹⁸	BTX 200 U	37%	-3.0 (-68%)	+153.6 (+61%)	6
	BTX 300 U	40%	-3.0 (-69%)	+163.1 (+64%)	
	Plasebo	9%	-1.5 (-32%)	+11.9 (+5%)	
Visco <i>et al</i> ¹⁹	BTX A 100 U	27%	-3.3 (-69%)	(T/D)	24
	Antikolinergik oral	13%	-3.4 (-65%)		
Dmochowski <i>et al</i> ²⁰	BTX 300 U	57%	-2.7 (T/D)	(T/D)	12
	BTX 150 U	41%	-3.3 (T/D)		
	BTX 50 U	30%	-2.9 (T/D)		
	Plasebo	16%	-2.5 (T/D)		
Nitti <i>et al</i> ²¹	BTX 100 U	23%	-2.6 (-48%)	(T/D)	12
	Plasebo	6%	-0.9 (-13%)		
Chapple <i>et al</i> ²²	BTX 100 U	(T/D)	-2.8 (-53%)	(T/D)	12
	Plasebo		-0.8 (-14%)		

Keterangan: BTX = onabotulinum toxin A; T/D = tidak disebutkan

Keamanan BTX

Kontraindikasi absolut dari injeksi BTX intravesika adalah sensitivitas terhadap agen injeksi dan infeksi di lokasi injeksi. Kontraindikasi relatif meliputi kehamilan dan kondisi neuropati motorik atau penyakit taut neuromuskular, serta konsumsi aminoglikosida atau agen lain yang mempengaruhi transmisi neuromuskular.¹²

BTX umumnya ditoleransi dengan baik. Beberapa efek samping lokal adalah *gross hematuria*, nyeri di lokasi injeksi, dan infeksi saluran kemih. Kelemahan otot dapat terjadi akibat diseminasi toksin secara tidak sengaja. Efek samping otonom meliputi *detrusor areflexia*, retensi urin, peningkatan volume residu urin, hingga disfungsi ereksi transien.^{11,12,24} Efek samping yang penting yaitu retensi urin dan peningkatan signifikan PVR. Peningkatan PVR berpotensi meningkatkan risiko infeksi saluran kemih dan dapat mengakibatkan kebutuhan *clean intermittent catheterization* (CIC).^{4,11} Brubaker *et al* melaporkan PVR > 200 mL ditemukan pada 43% pasien, dengan 14% diantaranya bergejala, sehingga membutuhkan CIC dengan rerata waktu 66-98 hari.²⁵

Efek jangka panjang dari injeksi ulangan belum diteliti secara komprehensif. BTX memiliki sedikit potensi antigenik yang berpotensi merangsang respon imun penderita terhadap komponen botulinum pada injeksi berulang, sehingga disarankan penggunaan dosis terendah yang mencapai efek klinis diinginkan dan menunggu minimal 3 bulan sebelum injeksi berikutnya.^{11,21}

Pasien harus mendapat konseling dan edukasi mengenai kemungkinan efek samping dan risiko, khususnya mengenai kebutuhan CIC dan risiko infeksi saluran kemih selama terapi dengan injeksi BTX. Selain itu, pasien juga perlu mendapat konseling mengenai durasi terapi dan kebutuhan injeksi ulangan.⁸

Neuromodulasi Sakral

Bila terapi lini pertama OAB belum berhasil mengatasi gejala, dipertimbangkan intervensi lebih lanjut seperti neuromodulasi sakral. Neuromodulasi sakral sebagai pengobatan OAB disetujui oleh *Food and Drug Administration* dan sudah digunakan selama beberapa dekade. Neuromodulasi sakral meliputi stimulasi saraf sakrum yang mempersarafi buli, sfingter uretra, dan otot dasar panggul. Elektroda stimulan diletakkan setinggi saraf S3 dan disambungkan dengan stimulan elektrik yang terimplantasi.^{26,27,28}

Hingga saat ini, neuromodulasi dianggap salah satu terapi standar penanganan OAB idiopatik yang refrakter terhadap terapi konvensional lini pertama. Neuromodulasi sakral juga dapat diindikasikan pada retensi urin non-obstruktif, inkontinensia alvi, dan konstipasi kronik.^{8,28}

Mekanisme Neuromodulasi Sakral

Mekanisme pasti belum sepenuhnya dimengerti. Diasumsikan bahwa neuromodulasi sakral mempengaruhi dan memperbaiki keseimbangan antara regulasi eksitatorik dan inhibitorik di berbagai lokasi sistem saraf pusat dan tepi. Meskipun demikian, telah dibuktikan bahwa faktor terpenting dalam mekanisme neuromodulasi, yaitu stimulasi somatik aferen dari persarafan pelvis dan pudendus melalui akar saraf sakral akan menghasilkan modulasi jaras refleks berkemih sistem saraf pusat. Inhibisi hiperaktivitas detrusor dapat terjadi melalui penghambatan transmisi interneuronal aferen sakral dan penghambatan neuron eferen preganglionik buli jaras refleks berkemih.^{27,28}

Gangguan berkemih menggambarkan ketidakseimbangan antara refleks buli, sfingter uretra, dan otot dasar panggul. Neuromodulasi mengembalikan keseimbangan refleks pergantian antara pengosongan dan pengisian buli. Hal tersebut menjelaskan mengapa neuromodulasi sakral dapat digunakan untuk gangguan berkemih yang bertolak belakang: OAB dan retensi urin non-obstruktif.²⁸

Pemasangan implan untuk neuromodulasi sakral dilakukan dalam 2 tahap. Tahap pertama adalah tes skrining penentuan efek klinis neuromodulasi sakral. Perbaikan gejala $\geq 50\%$ (dinilai dari frekuensi berkemih, episode inkontinensia, frekuensi kateterisasi berkala, dan lainnya) mengindikasikan pasien memiliki respon yang baik dan dapat melanjutkan ke tahap berikutnya.^{26,28}

Pada tahap pertama pemasangan implan neuromodulasi sakral, sebuah elektroda diletakkan secara perkutan melalui foramina S3. Elektroda tersebut disambungkan dengan kawat stimulan eksternal selama tiga hari hingga empat minggu. Bila pasien memiliki respon positif setelah pemasangan implan tahap pertama (dinilai dari perbaikan gejala > 50%), dilakukan pemasangan implan tahap kedua. Pada tahap ini, dilakukan pembedahan dengan anestesi lokal dan sedasi intravena untuk membuat kantung subkutan di area

gluteal atas yang akan menjadi tempat stimulan untuk neuromodulasi. Stimulan tersebut kemudian disambungkan ke elektroda permanen yang telah dipasang saat tahap pertama. Kawat pemanjang temporer yang dipasang pada tahap pertama kemudian dilepas.²⁶⁻²⁸

Efektivitas Neuromodulasi Sakral

Neuromodulasi sakral terbukti memiliki manfaat dalam mengatasi gejala OAB (Tabel 2). Pada berbagai studi tersebut, keberhasilan neuromodulasi sakral ditentukan dengan ditemukannya perbaikan gejala (penurunan episode inkontinensia atau penurunan penggunaan pad per hari) sebesar $\geq 50\%$ yang dinilai berdasarkan catatan harian berkemih.

Neuromodulasi sakral memiliki efektivitas yang baik, dilihat dari penurunan episode inkontinensia, penggunaan pad, dan peningkatan *mean voided volume*. Weil *et al*²⁴ melaporkan studi urodinamik pada pasien dengan neuromodulasi sakral dan mendapatkan peningkatan volume buli saat

kontraksi pertama sebesar 220% dibandingkan dengan kontrol.

Efek jangka panjang dikatakan cukup baik. Van Kerrebroeck *et al* melaporkan 84% pasien OAB basah dan 71% pasien OAB kering memiliki respon yang tetap positif setelah 5 tahun penggunaan implan.³⁰ Groen *et al* melaporkan kontinensia menetap pada 15% pasien setelah 5 tahun penggunaan implan neuromodulasi sakral.³¹ Masih terdapat variasi dalam konsistensi efektivitas implan pada penggunaan jangka panjang; van Kerrebroeck *et al* melaporkan peningkatan efektivitas sedangkan Groen *et al* melaporkan penurunan efektivitas secara perlahan selama 5 tahun penggunaan implan neuromodulasi sakral.^{30,31}

Efek dari neuromodulasi bersifat reversibel. Weil *et al* melaporkan pasien yang telah mengalami perbaikan gejala inkontinensia dapat mengalami perburukan kembali ketika neuromodulasi dihentikan.²⁹

Tabel 2. Efektivitas Neuromodulasi Sakral pada Berbagai Studi

Penulis	Persentase pasien dengan perbaikan gejala $\geq 50\%$	Persentase pasien bebas inkontinensia	Rerata Penurunan episode inkontinensia per hari (% dari nilai awal)	Rerata Penurunan penggunaan pad per hari (% dari nilai awal)	Rerata peningkatan <i>voided volume</i> dalam mL (% dari nilai awal)	Follow up dalam bulan
Weil <i>et al</i> ²⁹	(T/D)	56%	-12.1 (-90%)	-8.0 (-92%)	(T/D)	6
Groen <i>et al</i> ³⁰	80%	25%	-7.0 (-79%)	-4.1 (-70%)	+74 (+61%)	12
	62%	15%	-5.7 (-64%)	-2.9 (-49%)	+48 (+39%)	60
van Kerrebroeck <i>et al</i> ³¹	51%	(T/D)	-4.9 (-51%)	(T/D)	+78 (+84%)	12
	62%	(T/D)	-5.7 (-59%)	-3.2 (-64%)	+73 (+76%)	60
Sutherland <i>et al</i> ³²	69%	50%	-4.0 (-80%)	-2.0 (-87%)	(T/D)	22

Keterangan: T/D = tidak disebutkan

Keamanan/Komplikasi Neuromodulasi Sakral

Neuromodulasi sakral dianggap cukup aman. Kejadian efek samping/ komplikasi umumnya berkaitan dengan prosedur implantasi alat. Nyeri pada lokasi implan merupakan komplikasi paling sering terjadi, dengan insidens 15%-42%.^{29,33} Efek samping/komplikasi lain yang cukup sering terjadi yaitu migrasi elektroda (21%), infeksi (10%), dan gangguan pasase usus (5%).^{29,31,33} Insidens efek samping dilaporkan lebih rendah pada kelompok

elektroda tajam dibandingkan elektroda biasa (28% dibandingkan dengan 73%).³³

Komplikasi neuromodulasi umumnya tidak membutuhkan intervensi bedah. Penurunan efektivitas akibat migrasi elektroda dapat diatasi dengan menyetel ulang implan generator pulsa. Nyeri pada lokasi implantasi dapat berkaitan dengan stimulasi elektrik atau penempatan implan. Langkah pertama yang harus dilakukan yaitu mematikan stimulasi untuk melihat apakah

nyeri atau rasa tidak nyaman tersebut menetap. Bila menetap, maka penempatan implan dengan pembedahan ulang perlu dievaluasi kembali. Pada beberapa kasus, anestesi lokal dengan *patch* atau injeksi dapat meredakan nyeri yang ada.²⁸

Bila terjadi infeksi, seluruh komponen implan harus dikeluarkan. Bila terdapat kapsul fibrosis di sekitar lokasi implan, maka kapsul sebaiknya dieksisi agar terjadi penyembuhan yang baik. Luka terinfeksi tersebut dapat dirawat secara terbuka dengan penyembuhan sekunder. Setelah pengambilan alat yang terinfeksi, sebaiknya pasien diberikan waktu untuk penyembuhan 3-4 bulan sebelum dilakukan reimplantasi.²⁸

Pembedahan (Sistoplasti dan Diversi Urin)

Pembedahan merupakan alternatif terakhir. Terapi pembedahan yang dapat dilakukan adalah sistoplasti augmentasi, miomektomi detrusor/ autoaugmentasi, dan diversi urin.^{4,8}

Sistoplasti augmentasi merupakan prosedur pembedahan yang bertujuan meningkatkan kapasitas buli. Efek yang diharapkan yaitu menghambat kontraksi detrusor involunter, meningkatkan *compliance*, serta meningkatkan kapasitas kandung kemih.^{34,35} Miomektomi detrusor atau autoaugmentasi buli bertujuan meningkatkan kapasitas kandung kemih dan menurunkan tekanan penyimpanan (*storage pressure*). Autoaugmentasi menghasilkan benjolan mukosa difus atau pseudodivertikulum di atap buli dengan cara mengeksisi secara parsial otot detrusor buli, meninggalkan mukosa buli tetap utuh. Divertikulum tersebut berfungsi “menambah” volume urin yang disimpan dalam keadaan tekanan rendah. Selain itu, diambilnya sebagian otot detrusor akan menurunkan efek kontraksi buli yang masih ada.³⁴

Diversi urin merupakan pilihan terakhir untuk pasien yang menolak operasi ulangan. Diversi urin umumnya dilakukan untuk menangani inkontinensia urin desakan neurogenik. Hingga kini belum ada penelitian yang menilai diversi urin sebagai terapi inkontinensia urin non-neurogenik.^{4,8}

Hasil/Efektivitas Pembedahan

Pada populasi neurogenik, sistoplasti augmentasi memiliki hasil yang cukup baik. Khastgir *et al* melaporkan perbaikan parameter kualitas hidup pada 96% pasien cedera medula spinalis yang menjalani ileosistoplasti augmentasi yang diikuti selama 6 tahun.³⁶ Namun pada kelompok idiopatik hasil sistoplasti augmentasi kurang memuaskan. Awad *et al*³⁷ melihat hasil

dan komplikasi jangka panjang ileosistoplasti untuk inkontinensia urin desakan idiopatik pada perempuan. 51 perempuan yang menjalani sistoplasti augmentasi dan diikuti selama 75 bulan, mengalami keadaan kontinen (53%), inkontinensia sesekali (25%), dan tetap mengalami inkontinensia desakan yang mengganggu (18%). Dari seluruh subjek, 39% tetap membutuhkan CIC, 24% tetap membutuhkan tambahan farmakoterapi, dan 8% membutuhkan terapi pembedahan ulang. Secara keseluruhan, hanya 53% pasien menyatakan puas terhadap hasil sistoplasti augmentasi yang dijalani.

Leng *et al*³⁸ melaporkan tingkat komplikasi jangka pendek lebih rendah pada autoaugmentasi dibandingkan dengan sistoplasti augmentasi. Komplikasi jangka panjang akibat fibrosis pseudodivertikulum menyebabkan teknik ini ditinggalkan kelompok gangguan neurogenik. Selain itu, Ter Meulen *et al*³⁹ melaporkan dari lima pasien pasca-autoaugmentasi yang diikuti dan dievaluasi ulang dengan urodinamik, hanya satu yang berhasil mencapai keadaan kontinen dan memiliki buli yang stabil, sedangkan empat sisanya tetap dalam keadaan inkontinensia meskipun terdapat peningkatan parameter kapasitas buli dan *leak point pressure*.

Komplikasi Pembedahan

Sistoplasti augmentasi memiliki komplikasi yang mengganggu. Usus memiliki lapis epitelium yang terlibat dalam absorpsi dan sekresi elektrolit. Hal tersebut menyebabkan potensi gangguan elektrolit, tergantung segmen dan luas permukaan usus yang digunakan. Pasien dengan fungsi ginjal yang baik dapat mengkompensasi kelainan tersebut. Penurunan fungsi ginjal jangka panjang ditemukan pada 20% pasien yang menjalani sistoplasti augmentasi.³⁵

Segmen usus yang digunakan terkadang masih memiliki aktivitas peristaltik sehingga terjadi kebocoran. Selain itu, segmen usus yang digunakan dapat menghasilkan mukus yang berpotensi mengganggu drainase urin, menjadi nidus pembentukan batu, serta meningkatkan risiko infeksi saluran kemih.³⁵ Iskemia segmen usus dapat terjadi akibat distensi berlebih yang dapat menyebabkan perforasi. Perforasi segmen usus merupakan komplikasi paling berbahaya, dengan tingkat mortalitas 25%. Risiko perforasi spontan adalah 13%, dengan segmen tersering adalah ileum dan sigmoid. Selain itu, risiko perforasi spontan lebih tinggi pada kelompok dengan neuropati, infeksi berulang, dan dengan CIC.³⁵

Selain komplikasi di atas, terdapat juga risiko keganasan dan kebutuhan CIC, sehingga pasien yang menjalani terapi pembedahan khususnya sistoplasti augmentasi perlu diberikan konseling dan edukasi mengenai hal tersebut.^{8,34,35}

Terapi pembedahan sebaiknya hanya dipertimbangkan pada pasien dengan gejala refrakter yang tidak berhasil ditangani dengan terapi lainnya. Komplikasi terapi pembedahan cukup banyak dan angka kejadiannya tinggi, sedangkan kepuasan pasien pasca-operasi rendah hingga sedang.^{4,8,34,35}

Alternatif Terapi Lain

Terdapat pilihan terapi lain, yaitu: stimulasi N. tibialis posterior, agonis reseptor β_3 , dan kombinasi dual antimuskarinik.

Stimulasi elektrik N. tibialis posterior menghantarkan sinyal atau stimulus elektrik ke pusat mikturisi sakral melalui pleksus saraf S2-S4.⁸ Beberapa studi yang membandingkan stimulasi elektrik N. tibialis posterior dengan plasebo pada pasien OAB perempuan menghasilkan hasil konsisten: 54.5%-68% pasien pada kelompok stimulasi elektrik melaporkan kesembuhan atau perbaikan gejala OAB, dibandingkan dengan 20.9%-34.6% pada kelompok plasebo.^{40,41} Bila dibandingkan dengan tolterodine, stimulasi elektrik N. tibialis posterior tidak terbukti memiliki keunggulan bermakna.⁴² Pada pemantauan hingga 24 bulan dan catatan harian berkemih serta kuesioner gejala OAB, perbaikan gejala frekuensi, episode inkontinensia urgensi, dan episode urgensi mengalami penurunan yang bermakna dibandingkan dengan nilai awal.⁴³ Stimulasi elektrik N. tibialis posterior secara umum tidak memiliki efek samping berbahaya.

Adrenoseptor beta diketahui memiliki peran dalam relaksasi otot detrusor buli. Reseptor beta-1, beta-2, dan beta-3 dapat ditemukan pada otot detrusor manusia dengan reseptor beta-3 sebagai reseptor terbanyak (97% dari seluruh reseptor beta di detrusor). Mirabegron merupakan salah satu agonis beta-3 adrenoseptor yang bekerja dengan cara merelaksasi otot polos kandung kemih. Relaksasi kandung kemih akan meningkatkan kapasitas dan mencegah terjadinya distensi kandung kemih.^{44,45} Beberapa penelitian menunjukkan bahwa Mirabegron 50 mg dan 100 mg dapat mengurangi frekuensi berkemih dan

episode inkontinensia dalam 24 jam dibandingkan dengan plasebo.⁴⁶⁻⁴⁸ Mirabegron 50 mg dan 100 mg juga mengurangi OAB *symptom bother score* secara bermakna dibandingkan dengan plasebo, namun tidak jauh berbeda dibandingkan dengan Tolterodine 4 mg.^{46,47} Efek samping pemberian Mirabegron 50 mg, Mirabegron 100 mg, dan Tolterodine 4 mg tidak berbeda bermakna (59.7%, 61.3%, dan 62.6% secara berurutan).⁴⁶ Hipertensi merupakan efek samping paling sering dari Mirabegron (4.9% - 9.8% dari seluruh efek samping).^{46,47} Oleh karena itu, pemantauan tekanan darah harus dilakukan. Efek samping lain adalah mulut kering, hipertensi, takikardi, konstipasi, nyeri kepala, dan infeksi saluran kemih.⁴⁶

Antimuskarinik sebagai terapi lini pertama umumnya digunakan tunggal. Yi *et al* meneliti efek kombinasi dua antimuskarinik dengan antimuskarinik tunggal terhadap 49 pasien dewasa OAB refrakter. Dengan penambahan antimuskarinik kedua, episode urgensi dan frekuensi berkemih harian mengalami penurunan dan kapasitas buli fungsional meningkat. namun Qmax dan PVR tidak mengalami perubahan bermakna dibandingkan dengan monoterapi antimuskarinik.⁴⁹ Tiga puluh enam persen pasien melaporkan tidak mengalami efek samping, 49% efek samping ringan, dan 14% efek samping sedang-berat. Efek samping yang dilaporkan sama dengan pada monoterapi: mulut kering, konstipasi, dan pandangan kabur. Sekitar 22% pasien menghentikan pengobatan dengan alasan efek samping dan kurang efektifnya terapi kombinasi.⁴⁹ Mekanisme peningkatan efektivitas terapi kombinasi dual antimuskarinik dibandingkan dengan monoterapi masih belum dipahami sepenuhnya. Diperkirakan hal tersebut dipengaruhi oleh selektivitas reseptor muskarinik, efek aditif, serta efek sinergistik dari dua kombinasi antimuskarinik yang digunakan.⁴⁹

Kesimpulan

Injeksi botulinum toxin intravesika, neuromodulasi sakral, dan sistoplasti merupakan pilihan terapi lini kedua untuk OAB yang refrakter terhadap terapi konservatif lini pertama. Akan tetapi, sebelum menggunakan terapi yang lebih invasif, stimulasi N. Tibialis posterior, Mirabegron, serta kombinasi dual antimuskarinik dapat menjadi alternatif.

Daftar Pustaka

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, *et al.* The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(2):167-78.
2. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, *et al.* Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol.* 2006;50:1306–1315.
3. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, *et al.* Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol.* 2003 May;20(6):327-36.
4. Rahardjo HE, editor. Panduan tata laksana inkontinensia urin pada dewasa. Perkumpulan Kontinensia Indonesia; 2012.
5. Athanasopoulos A, Guzma SA. Reevaluating the health-related quality of life impact and the economic burden of urgency urinary incontinence. *Eur Urol Suppl.* 2011;10:3-7.
6. Irwin DE, Mungapen L, Milsom I, Kopp Z, Reeves P, Kelleher C. The economic impact of overactive bladder syndrome in six Western countries. *BJU Int.* 2009 Jan;103(2):202-9.
7. Reeves P, Irwin D, Kelleher C, Milsom I, Kopp Z, Calvert N, *et al.* The current and future burden and cost of overactive bladder in five European countries. *Eur Urol.* 2006 Nov;50(5):1050-7.
8. Lucas MG, Bedretidnova D, Bosch JLHR, Burkhard F, Cruz F, Nambiar AK, *et al.* Guidelines on urinary incontinence. European Association of Urology; 2014.
9. Brubaker L, Nichol M, Fanning K, Becker R, Jumadilova Z, Benner JS. Patient-reported reasons for discontinuing overactive bladder medication. *BJU Int.* 2010;105:1276–82.
10. Drake M, Abrams P. Overactive bladder. In: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh urology.* 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:p.1947-57.
11. Al-Shaiji TF. Intradetrusor injection of botulinum toxin for the management of refractory overactive bladder syndrome: an update. *Surg Innov.* 2013;20(4):351-5.
12. Smith CP, Somogyi GT. Botulinum toxin. In: Kreder K, Dmochowski R, editors. *The overactive bladder: evaluation and management.* Informa UK; 2007:p.261-75.
13. Payne CK. Conservative management of urinary incontinence: behavioral and pelvic floor therapy, urethral and pelvic devices. In: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology.* 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:p.2003-25.
14. Burgio KL, Borello-France DF. Pelvic floor muscle exercises and behavioral therapy. In: Kreder K, Dmochowski R (editors). *The overactive bladder: evaluation and management.* Informa UK; 2007:p.87-94.
15. Kuo HC. Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol.* 2007;178:1359-63.
16. Curcio L, Costa F, Marinho MA, Cunha AC, Renteria J, Filho GD. Use of botulinum toxin type A (Botox®) through transcystoscopic vesical insertion for overactive bladder syndrome non-responsive to oral medication or for parasympatholytic drugs use severe side effects. *Braz. J. Video-Sur.* 2008;1(3):97-103.
17. Schurch B, Stohrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol.* 2000;164:692-7.
18. Rovner E, Dmochowski R, Chapple C, Thompson C, Lam W, Haag-Molkenteller C. OnabotulinumtoxinA improves urodynamic outcomes in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn.* 2013 Nov;32(8):1109–15.
19. Visco AG, Brubaker L, Richter HE, Nygaard I, Paraiso MFR, Menefee SA, *et al.* Anticholinergic therapy vs. onabotulinumtoxinA for urgency urinary incontinence. *N Engl J Med.* 2012 November 8;367(19):1803–13.
20. Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, Chancellor M, Everaert K, Thompson C, *et al.* Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J Urol.* 2010 Dec;184(6):2416-22.
21. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, *et al.* OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol.* 2013 Jun;189(6):2186-93.
22. Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C, *et al.* OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2013 Aug;64(2):249-56.
23. Sahai A, Dowson C, Khan MS, Dasgupta P; GKT Botulinum Study Group. Repeated injections of botulinum toxin-A for idiopathic detrusor overactivity. *Urology.* 2010 Mar;75(3):552-8.
24. Kim HS, Hwang JH, Jeong ST, Lee YT, Lee PK, Suh YL, *et al.* Effect of muscle activity and botulinum toxin dilution volume on muscle paralysis. *Dev Med Child Neurol.* 2003;45:200–6.
25. Brubaker L, Richter HE, Visco A, Mahajan S, Nygaard I, Braun TM, *et al.* Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. *J Urol.* 2008;180:217-22.

26. Leong RK, de Wachter SGG, van Kerrebroeck PE. Current information on sacral neuromodulation and botulinum toxin treatment for refractory idiopathic overactive bladder syndrome: a review. *Urol Int*. 2010;84:245–253.
27. Kreder A, Griebeling TL. Neuromodulation: mechanisms of action. In: Kreder K, Dmochowski R, editors. *The overactive bladder: evaluation and management*. Informa UK; 2007:p.293-302.
28. Sutherland SE, Siegel SW. Sacral nerve stimulation for overactive bladder symptoms. In: Kreder K, Dmochowski R, editors. *The overactive bladder: evaluation and management*. Informa UK; 2007:p.303-18.
29. Weil EH, Ruiz-Cerda JL, Eerdmans PH, Janknegt RA, Bemelmans BLH, van Kerrebroeck PE. Sacral root neuromodulation in the treatment of refractory urinary urge incontinence: a prospective randomized clinical trial. *Eur Urol*. 2000 Feb;37(2):161-71.
30. Groen J, Blok BF, Bosch JL. Sacral neuromodulation as treatment for refractory idiopathic urge urinary incontinence: 5-year results of a longitudinal study in 60 women. *J Urol*. 2011 Sep;186(3):954-9.
31. van Kerrebroeck PE, van Voskuilen AC, Heesakkers JP, Lycklama a Nijholt AA, Siegel S, Jonas U, *et al*. Results of sacral neuromodulation therapy for urinary voiding dysfunction: outcomes of a prospective, worldwide clinical study. *J Urol* 2007 Nov;178(5):2029-34.
32. Sutherland SE, Lavers A, Carlson A, Holtz C, Kesha J, Siegel SW. Sacral nerve stimulation for voiding dysfunction: one institution's 11-year experience. *Neurourol Urodyn*. 2007;26(1):19-28.
33. Latini JM. Autoaugmentation. In: Kreder K, Dmochowski R, editors. *The overactive bladder: evaluation and management*. Informa UK; 2007:p.345-57.
34. Stone AR, Nanigian DK. Augmentation cystoplasty for overactive bladder. In: Kreder K, Dmochowski R, editors. *The overactive bladder: evaluation and management*. Informa UK; 2007:p.359-69.
35. Khastgir J, Hamid R, Arya M, Shah N, Shah PJ. Surgical and patient reported outcomes of 'clam' augmentation ileocystoplasty in spinal cord injured patients. *Eur Urol*. 2003;43:263–9.
36. Awad SA, Al-Zahrani HM, Gajewski JB, Bourque-Kehoe AA. Long-term results and complications of augmentation ileocystoplasty for idiopathic urge incontinence in women. *Br J Urol*. 1998;81:569–73.
37. Leng WW, Blalock HJ, Fredriksson WH, English SF, McGuire E. Enterocystoplasty or detrusor myectomy? Comparison of indications and outcomes for bladder augmentation. *J Urol*. 1999 Mar;161(3):758-63.
38. Ter Meulen PH, Heesakkers JP, Janknegt RA. A study on the feasibility of vesicomyotomy in patients with motor urge incontinence. *Eur Urol*. 1997;32(2):166-9.
39. Schreiner L, dos Santos TG, Knorst MR, da Silva Filho IG. Randomized trial of transcutaneous tibial nerve stimulation to treat urge urinary incontinence in older women. *Int Urogynecol J*. 2010 Sep;21(9):1065-70.
40. Peters KM, Carrico DJ, Perez-Marrero RA, Khan AU, Wooldridge LS, Davis GL, *et al*. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus sham efficacy in the treatment of overactive bladder syndrome: results from the SUMiT trial. *J Urol*. 2010 Apr;183(4):1438-43.
41. Peters KM, MacDiarmid SA, Wooldridge LS, Leong FC, Shobeiri SA, Rovner ES, *et al*. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended-release tolterodine: results from the overactive bladder innovative therapy trial. *J Urol*. 2009 Sep;182(3):1055-61.
42. Peters KM, Carrico DJ, MacDiarmid SA, Wooldridge LS, Khan AU, McCoy CE, *et al*. Sustained therapeutic effects of percutaneous tibial nerve stimulation: 24-month results of the STEP study. *Neurourol Urodyn*. 2013 Jan;32(1):24-9.
43. Ceremel R, Loutouchin O, Corcos J. What do we know and not know about Mirabegron, a novel beta-3 agonist, in the treatment of OAB. *Int Urogynecol J*. 2013;192:2161–4.
44. Iitsuka H, Tokuno T, Katashima M, Gelderen M, Sawamoto T, Amada Y, *et al*. Pharmacokinetics of Mirabegron for treatment of overactive bladder in healthy Japanese male subjects: results from single and multiple dose studied. *Clin Drug Inves*. 2013;34:27-35.
45. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, *et al*. Randomised double-blind, active-controlled phase III study to assess 12 month safety and efficacy of mirabegron, a β -3 adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol*. 2013;63:296–305.
46. Nitti VW, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S. Results of a randomised phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol*. 2013;189:1388–95.
47. Abrams P, Kelleher C, Staskin D, Rechberger T, Kay R, Martina R, *et al*. Combination treatment with Mirabegron and Solifenacin in patients with overactive bladder: efficacy and safety results from a randomised, double-blind, dose-ranging, phase 2 study (Symphony). *Eur Urol*. 2014 Feb;19(14):131-6.
48. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Wooning M, Blauwet MB, Caroline Dorrepaal, *et al*. Efficacy and tolerability of mirabegron, a β -3 adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase III trial. *Eur Urol*. 2013;63:283–95.
49. Yi J, Jeong SJ, Chung MS, Park H, Lee SW, Doo SH, *et al*. Efficacy and tolerability of combined medication of two different antimuscarinics for treatment of adults with idiopathic overactive bladder in whom a single agent antimuscarinic therapy failed. *Can Urol Assoc J*. 2013;7:88-92.