

Contrast Induced Nephropathy

Nurul R Ningrum, Yoga Yuniadi

Incidence of contrast induced nephropathy (CIN) ranging from 0 to 100% in retrospective cohort studies depend on its definition, method of investigation and subject characterization. In National Cardiovascular Center Harapan Kita, CIN incidence after percutaneous coronary intervention was 25% using definition of 0.5 mg/dl increase of serum creatinine. Clinical spectrum of CIN is widely variably from only creatinine serum increment to acute renal failure.

Pathogenesis of CIN is related to hemodynamic compromise of renal blood flow and direct toxic effect of contrast media. Some factors were identified as CIN risk factors such as previous renal status, diabetes mellitus, hydration status, contrast volume and osmolality. Score system has been developed to predict CIN risk after percutaneous coronary intervention. The Society of Cardiovascular Angiography and Intervention (SCAI) proposed guideline to prevent CIN after percutaneous coronary interventions.

(J Kardiol Indones. 2009;30:71-9)

Keywords: CIN, percutaneous coronary intervention.

Insidens contrast induced nephropathy (CIN) bervariasi dari 0 sampai 100% pada penelitian-penelitian retrospektif, hal seperti ini mungkin disebabkan ketidaksamaan definisi yang dipergunakan, metode investigasi dan perbedaan populasi yang sangat tergantung pada kriteria yang dipakai dan adanya faktor risiko yang berhubungan dengan pasien. Di RS Jantung Harapan Kita, pasien yang menjalani diagnostik maupun intervensi koroner perkutan (IKP) menunjukkan insidens CIN sebesar 25% dengan kriteria adanya peningkatan kreatinin serum lebih dari 0.5 mg/dl yang diukur pada hari ketiga pasca IKP. Gambaran klinis CIN sangat bervariasi mulai dari peningkatan kreatinin serum sementara sampai oliguri atau gagal ginjal akut.

Patogenesis CIN diduga akibat perubahan hemodinamik renal dan efek toksik langsung media kontras. Beberapa faktor telah diidentifikasi sebagai faktor risiko CIN di antaranya status fungsi ginjal sebelumnya, diabetes melitus, status hidrasi, usia, osmolalitas media kontras, volume kontras yang dipakai dll. Suatu skor prediksi CIN telah dikembangkan dengan memperhitungkan faktor-faktor risiko tersebut.

Upaya pencegahan CIN pada tindakan IKP dapat dilakukan dengan mengacu pada panduan dari Society of Cardiovascular Angiography and Interventions.

(J Kardiol Indones. 2009;30:71-9)

Kata kunci: CIN, intervensi koroner perkutan

Alamat Korespondensi:

Dr. dr. Yoga Yuniadi, SpJP(K), Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI, dan Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta, E-mail: yogayun@yahoo.com

Contrast Induced Nephropathy

Nurul R Ningrum, Yoga Yuniadi

Contrast Induced Nephropathy (CIN) seringkali luput dari perhatian para dokter intervensi. CIN sering dianggap persoalan sepele yang tidak membawa konsekuensi klinis berarti pada pasien yang terpapar media kontras. Bagaimana sesungguhnya patomekanisme dan konsekuensi klinis CIN, dan bagaimana data di negara kita seputar CIN? Tulisan ini akan menjawab keinginan-tahu kardiolog khususnya intervensi terhadap CIN.

Definisi

CIN mempunyai berbagai sebutan seperti nefropati kontras, nefropati toksik kontras, nefropati media kontras, nefropati agen kontras, nefropati diinduksi radio kontras, dan lain-lain.¹⁻⁴ Batasan CIN yang dipakainya pun berlainan diantaranya kenaikan kreatinin serum 50%, kenaikan kreatinin serum 25%, kenaikan kreatinin serum 0,5 atau 1.0 mg/dl atau penurunan persentase bersih kreatinin hitung (*calculated creatinine clearance/CCC*).³⁻⁵ Karena kreatinin serum sangat dipengaruhi umur, jenis kelamin dan masa otot, sulit menggambarkan fungsi ginjal yang sebenarnya dengan pemeriksaan ini. Bersihan kreatinin serum hitung mungkin lebih akurat, tapi pemeriksaan ini sulit dilakukan karena perlu pengumpulan keseluruhan urin sepanjang hari.^{6,7}

Hayman, dkk memperkirakan perbedaan 0,3 mg/dL tidak berbeda bermakna secara statistik pada banyak laboratorium, sehingga CIN banyak didefinisikan sebagai "peningkatan 25% kreatinin serum dari nilai dasar atau peningkatan absolut minimal 0,5 mg/

dL, yang tampak dalam 48 jam setelah pemberian media kontras yang akan bertahan dalam 2-5 hari". Kreatinin serum mulai meningkat dalam 24 jam setelah pemberian kontras, biasanya terus meningkat dalam 3-5 hari dan kembali lagi dalam 10-14 hari.⁸

Epidemiologi CIN

Dengan meningkatnya penggunaan media kontras dalam prosedur kedokteran untuk kepentingan diagnostik ataupun intervensi selama 30 tahun terakhir, nefropati yang diinduksi media kontras dapat menjadi problem didalam praktek klinik. Sebagai contoh, di Amerika pada tahun 2000 terdapat kurang lebih 1.318.000 prosedur kateterisasi jantung untuk kepentingan diagnostik dan 561.000 prosedur angioplasti koroner perkutan. Jenis nefropati ini telah menjadi penyebab ketiga terbesar gagal ginjal akut yang didapat di rumah sakit, terhitung 12% dari semua kasus. Risiko CIN terus berkembang dengan penggunaan media kontras pada pasien-pasien dengan risiko tinggi.⁹⁻¹¹

CIN makin menarik selama beberapa tahun terakhir untuk beberapa alasan: pertama, berpotensi dengan efek klinisnya. Kedua dengan populasi yang semakin tua insidens disfungsi ginjal juga meningkat. Dan yang sangat perlu dipertimbangkan, sejumlah laporan bahwa insidens dan keparahan CIN dapat diturunkan. Riwayat CIN pertama kali disebutkan pada tahun 1955 oleh Alwall dkk¹² dalam sebuah artikel yang menerangkan penyebab gagal ginjal setelah tindakan urografi intra vena. Terdapat beberapa faktor risiko penting termasuk diabetes mellitus, pengobatan

yang nefrotoksik, status hidrasi umum, tipe media kontras, volume kontras, alur pemberian, selain disfungsi ginjal yang mendasari.^{2,13}

Insidens CIN bervariasi 0 sampai 100% pada penelitian-penelitian retrospektif, hal seperti ini mungkin disebabkan ketidaksamaan definisi yang dipergunakan, metode investigasi dan perbedaan populasi yang sangat tergantung pada kriteria yang dipakai dan adanya faktor risiko yang berhubungan dengan pasien. Yang ideal gangguan fungsi ginjal diukur berdasarkan bersihan kreatinin hitung (CCC) serial, tapi karena kurang praktis dan memerlukan biaya tinggi, banyak literatur menggunakan pengukuran kreatinin serum. Harus diingat parameter terakhir ini kurang sensitif dalam merefleksikan perubahan awal fungsi ginjal dan mungkin lebih lambat mencapai sensitivitas maksimal dari pada bersihan kreatinin.^{2,8,9}

CIN menjadi topik yang menarik karena peningkatan jumlah prosedur tindakan untuk diagnostik dan intervensi khususnya dibagian jantung. Karena beberapa alasan, pasien yang menjalani intervensi koroner perkutan (IKP) diperkirakan lebih mudah terjadi CIN. Pertama pasien-pasien IKP sering mempunyai faktor risiko yang sama dengan faktor risiko untuk terjadinya CIN seperti diabetes mellitus, gagal jantung, gangguan fungsi ginjal. Kedua adalah jumlah kontras yang dipakai lebih banyak untuk prosedur IKP, sering > 100 ml, yaitu batas aman untuk mencegah terjadinya CIN. Ketiga adalah hasil akhir setelah IKP akan kurang bermanfaat pada pasien yang menjadi CIN. Oleh karena itu mencegah CIN akan sangat berarti.¹⁴⁻¹⁶ Di RS Jantung Harapan Kita, penelitian pada 312 pasien yang menjalani diagnostik maupun IKP menunjukkan insidens CIN sebesar 25% dengan

kriteria adanya peningkatan kreatinin serum lebih dari 0.5 mg/dl yang diukur pada hari ketiga pasca IKP.¹⁷

Media Kontras

Media kontras mulai menarik perhatian sejak 1896, segera setelah diperkenalkan pertama kalinya X-rays oleh Roentgen. Saat itu dipakai sodium iodida dengan komponen lainnya. Kemudian pada tahun 1900 dikenal media kontras monomer ionik (seperti Conray, Renografin Urografen) yang mengandung 3 atom iodine menggantikan cincin benzene dengan disosiasi rantai cabang. Osmolalitasnya berkisar 1200-2000 mOsm/l.¹⁸ Mengingat toksisitas kontras hipertonus, kemudian berkembang media kontras monomer non-ionik pertama dengan kemampuan radioopak yang sama tapi karena tidak terdapat disosiasi rantai cabang maka osmolalitasnya menurun. Selanjutnya media kontras dimer ionik dan non-ionik dikembangkan dengan osmolalitas yang juga rendah mendekati osmolalitas darah, kurang lebih 300mOsm/l, sehingga menurunkan efek samping. Media kontras dimer non-ionik mempunyai 6 atom iodine per molekul, secara teori osmolalitasnya turun hingga 50%, mendekati osmolalitas darah dan efek sampingnya juga menurun. Tabel 1 memperlihatkan perbedaan karakteristik berbagai media kontras.

Gambaran Klinis

Gambaran klinis CIN sangat luas, mulai dari peningkatan kreatinin serum sementara sampai oliguri

Tabel 1. Karakteristik media kontras

Product	Type of contrast agent concentration	Mg (1/ml)	Osmality (mOsm/l)
<i>Monomers</i>			
Iohexol (Omnipaque)	Nonionic LOCM	350	844
Iopamidol (Isovue)	Nonionic LOCM	370	796
Ioxilan (Oxilan)	Nonionic LOCM	350	695
Iopromide (Ultravist)	Nonionic LOCM	370	774
Ioversol (Optiray)	Nonionic LOCM	350	792
<i>Dimers</i>			
Iodixanol (Visipaque)	Nonionic IOCM	320	290
Ioxaglate (Hexabrix)	Ionic LOCM	320	600

LOCM = low-osmolality contrast media, IOCM = iso-osmolar contrast media. Sumber: Kozak M, Robertson BJ, Chambers, CE. Cardiac catheterization laboratory: Diagnostic and therapeutic procedures in the adult patient. In: Kaplan, JA, editor. Kaplan's Cardiac Anesthesia, 5th ed. p. 307.

atau gagal ginjal akut. Penemuan silinder sel epitel urin (sel epitel tubulus renal dan silinder granular), debris, kristal kalsium oksalat dan urat tidak spesifik untuk CIN.¹⁹ Natrium urin yang rendah (<1%) dilaporkan sering ditemui walaupun penemuan ini tidak spesifik untuk CIN. Osmolaritas urin biasanya kurang dari 400 mOsm/kg H₂O. Pemeriksaan nefrogram atau CT 24 jam setelah pemberian media kontras juga dapat memperkirakan diagnosis CIN tapi tidak spesifik.²⁰

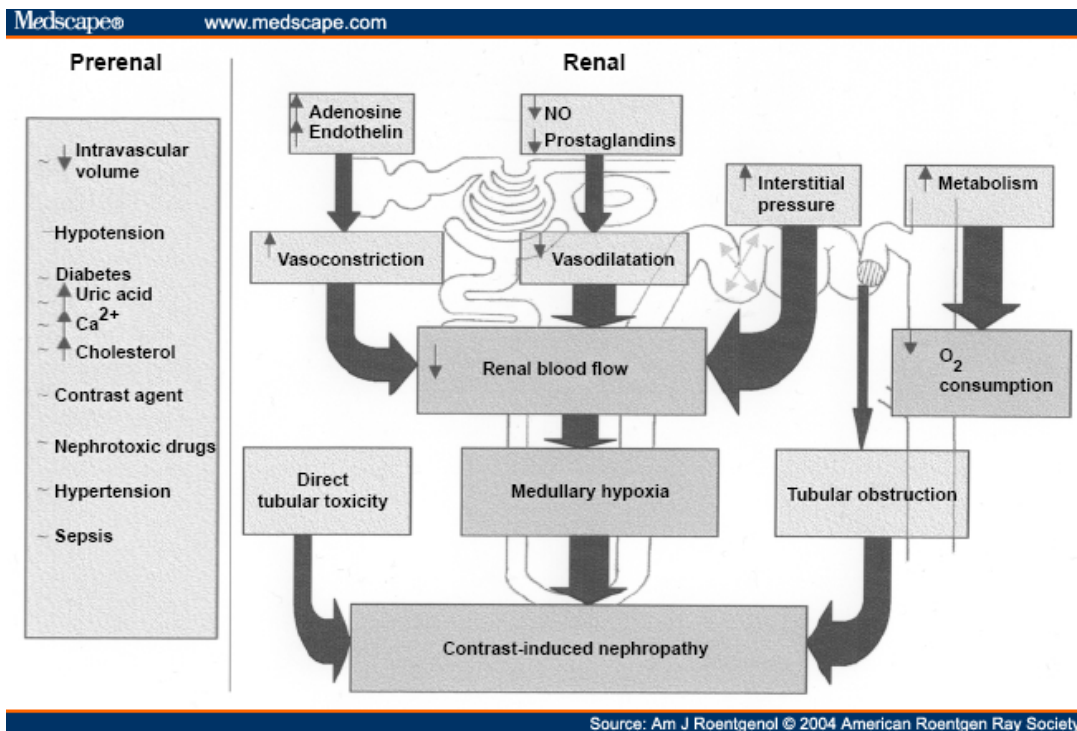
Kejadian gagal ginjal akut dengan oliguria (volume urin < 400 mL/24 jam) setelah pemberian kontras dan bertahan selama 2-5 hari, kemudian kembali dalam 14-21 hari. Kadang kondisi ini juga memerlukan hemodialisa. Harus diperhatikan bahwa semua tanda dan gejala CIN tidak spesifik untuk kepastian diagnosis.²¹

Patogenesis CIN

Berbagai mekanisme diperkirakan berperan pada patofisiologi CIN. Minimal tiga mekanisme yang berbeda terlibat yaitu cedera hipoksia ginjal, penyumbatan tubulus dan mungkin melalui efek toksik langsung pada sel epitel tubulus.^{14,16,22} Gambar 1 memperlihatkan skema patomekanisme CIN.

Mekanisme tersebut diakibatkan oleh:

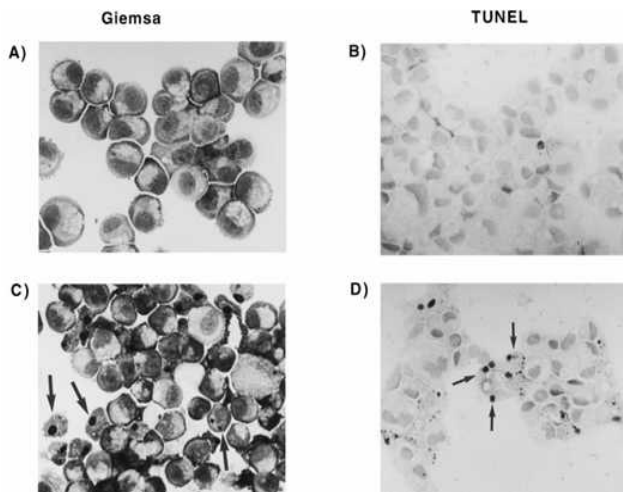
1. Perubahan hemodinamik ginjal
 Penelitian-penelitian awal memperlihatkan terjadinya peningkatan aliran darah ginjal setelah pemberian suntikan media kontras yang berlangsung lebih dari 20 menit diikuti oleh berkurangnya aliran darah yang lebih lama dari 20 menit sampai berjam-jam. Penelitian pada hewan memperlihatkan bahwa media kontras berhubungan dengan nekrosis sel epitel, terutama di medula asendens ginjal. Medula ginjal sangat mudah terjadi iskemi dan media kontras dapat menyebabkan hipoksia medula dengan adanya *shunting* aliran darah ke korteks ginjal. CIN dipengaruhi juga oleh perubahan hemodinamik ginjal akibat efek media kontras pada beberapa substansi, yaitu meningkatnya aktifitas vasokonstriktor ginjal (vasopresin, angiotensin II, dopamine-1, endothelin dan adenosin) dan berkurangnya aktifitas vasodilator ginjal (nitrat oksida dan prostaglandin). Faktor-faktor lain yang mungkin menurunkan aliran darah ginjal termasuk peningkatan viskositas media kontras dan agregasi eritrosit, yang mengakibatkan terganggunya hantaran oksigen. Juga dikemukakan isu hipoksia ginjal, yang langsung diakibatkan oleh perubahan



Gambar 1. Peran faktor prerenal dan renal diperlihatkan dalam patogenesis CIN.

hemodinamik atau meningkatnya pengeluaran energi tubulus karena stress osmotik. Stress ini makin berat jika sirkulasi ginjal juga terganggu, sebagai contoh, pada pasien dengan diabetes melitus dan gagal ginjal (yang punya risiko paling tinggi untuk CIN) dimana hipoksia medula dan gangguan vasorelaksasi endotelium sudah terjadi. Pengaruh media kontras intratubulus (tubuloglomerular) yang akan membuat hidrolisis adenosin trifosfat (ATP) akan mempengaruhi hemodinamik ginjal, dan terjadi vasokonstriksi ginjal lokal. Blokade produksi vasodilator prostaglandin oleh indometasin dan berkurangnya sodium menunjukkan peningkatan efek adenosin pada ginjal. Kondisi iskemi ginjal sebelum pemberian kontras akan meningkatkan efek toksik dari penghambatan prostaglandin dan meningkatkan adenosin, makin membuat vasokonstriksi ginjal.^{14,16,22}

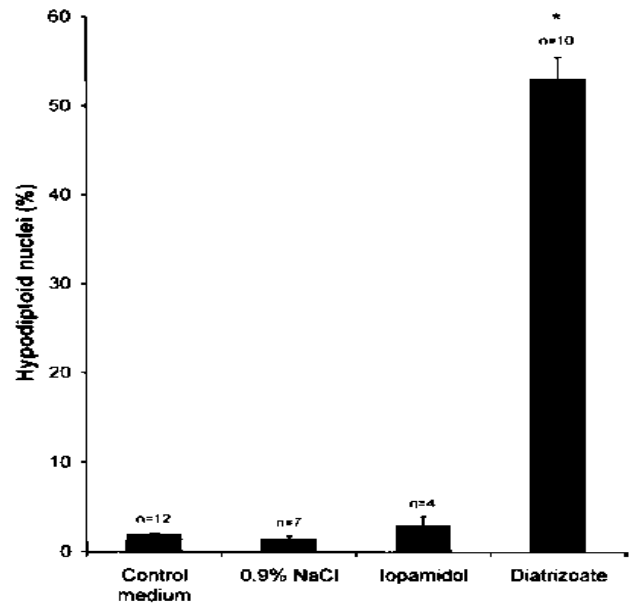
2. Efek toksik langsung pada sel ginjal
Perubahan patologi yang diinduksi media kontras (seperti vakuolisasi sel epitel, inflamasi jaringan interstisial dan nekrosis selular) diperkirakan sebagai efek toksik langsung media kontras pada sel epitel tubulus ginjal (Gambar 2). Apoptosis juga terjadi akibat cedera sel (Gambar 3). Media kontras menurunkan aktifitas enzim anti oksidan pada ginjal tikus, dan menyebabkan efek sitotoksik langsung yang dimediasi oleh radikal



Gambar 2. Efek toksik langsung pada sel ginjal (sitotoksik). Tampak inti sel dari sel yang mengalami apoptosis (tanda panah) dengan pewarnaan Giemsa dan tehnik Tunel. Sumber : Am J Roentgenol 1991;157:59-65

bebas oksigen. Mekanisme nefrotoksik dasar utama belum terungkap tapi sepertinya terlibat beberapa faktor patogen. Penyebab intrinsik termasuk peningkatan hal-hal yang menyebabkan vasokonstriksi, menurunnya prostaglandin lokal dan nitrat oksida, yang disebabkan radikal bebas oksigen, peningkatan konsumsi oksigen, dan meningkatnya tekanan intratubulus akibat diuresis karena kontras, meningkatnya viskositas urin, dan penyumbatan tubulus, semua berkumpul di medula ginjal yang iskemia. Kerja faktor intrinsik dengan faktor ekstrinsik (prerenal) menyebabkan dehidrasi dan berkurangnya volume intravaskular yang efektif. Pada hasil uji laboratorium hewan tidak memperlihatkan gagal ginjal bila diberikan media kontras kecuali sirkulasi ginjal dan sistemik sudah terganggu.^{14,16,22}

Reactive oxygen species (ROS) juga menunjukkan kontribusi dan mungkin menyebabkan vakuolisasi sel epitel di tubulus proksimal. Terdapat bukti bahwa produksi radikal bebas ginjal meningkat setelah pemberian media kontras, dimana dengan pemberian infus *superoxide dismutase* dan allopurinol, dapat menurunkan kandungan radikal bebasnya. Walau peroksidasi



Gambar 3. Apoptosis yang diakibatkan perbedaan media kontras. Proporsi nukleus hipodiploid menggambarkan perbedaan tingkat apoptosis yang diakibatkan oleh diatrizoat (suatu media kontras hiperosmolar) dibandingkan Iopamidol (media kontras *low osmolar*) dan NaCl 0,9%. Sumber: Am J Roentgenol 1991;157:59-65

lipid dan kerusakan oksidasi tubulus diperkirakan membuat disfungsi ginjal sementara, bukti penelitian telah memastikan pengaruh kerusakan oksidasi ginjal pada CIN.^{6,7,16,22}

Faktor Risiko

1. Gangguan fungsi ginjal sebelumnya

Tanpa melihat penyebabnya, gangguan fungsi ginjal yang telah ada tampaknya menjadi faktor risiko penting CIN. Pada satu studi dikatakan 50% dari pasien dengan nilai kreatinin 176 $\mu\text{mol/L}$ (2 mg/dL) makin memperburuk fungsi ginjal.² Pada dua studi lain dengan populasi yang kreatinin dasar rata-rata 2.5 mg/dL (220 $\mu\text{mol/L}$), terjadi komplikasi CIN pada 30-50% pasien.^{9,23}

Davidson dkk meneliti 1.144 pasien yang menjalani kateterisasi jantung, menemukan bahwa risiko terjadi CIN lebih rendah (menggunakan definisi kenaikan kreatinin serum ≥ 0.5 mg/dL) pada pasien dengan fungsi ginjal yang normal, tapi risiko akan tinggi pada pasien dengan riwayat azotemia (kreatinin serum > 1.2 mg/dL). Risiko meningkat secara eksponensial pada kreatinin serum 2 mg/dl.¹⁰ Penelitian lain mendapatkan hubungan sangat signifikan antara peningkatan kreatinin dasar dan frekuensi nefrotoksik (bervariasi mulai 2% pada kreatinin dasar < 1.5 mg/dL sampai 20% dengan kreatinin > 2.5 mg/dL). Studi kohort besar oleh Levy dkk menunjukkan bahwa walau gangguan fungsi ginjal yang terjadi itu ringan tapi dapat menjadi masalah besar dengan menurunnya laju filtrasi glomerulus.²¹

2. Diabetes melitus dengan insufisiensi ginjal

Diabetes melitus dengan insufisiensi ginjal telah dibuktikan sebagai faktor risiko independen CIN, dimana sebanyak 56% dari kasus menjadi gagal ginjal yang menetap. Tambahan lagi pasien diabetes mellitus yang menderita gagal ginjal kronik lanjut (kreatinin > 3.5 mg/dL) karena sebab selain nefropati diabetikum mempunyai risiko yang lebih tinggi lagi untuk menjadi CIN.² Beberapa penulis menduga bahwa diabetes melitus saja mungkin merupakan faktor risiko independen untuk terjadinya CIN. Tetapi Parfrey dkk pada penelitian prospektif menunjukkan bahwa tak ada satupun dari 85 pasien diabetes dengan fungsi

ginjal normal berkembang menjadi gangguan ginjal yang signifikan (ditunjukkan dengan peningkatan kreatinin serum $> 59\%$) setelah terpapar media kontras.⁵

3. Status hidrasi yang kurang

Berkurangnya status hidrasi (disebabkan gagal jantung kongesti, sirosis hati atau kehilangan cairan yang abnormal), hipotensi yang lama (khususnya bila disebabkan terapi kombinasi *ACE inhibitor* dan furosemid) serta dehidrasi telah dilaporkan memberi kontribusi berkurangnya perfusi ginjal prarenal, yang kemudian membuat iskemia.^{14,24} Penting diperhatikan penilaian status hidrasi secara klinis saja tidak selalu dapat dipercaya. Beberapa metode pengukuran dapat meningkatkan akurasi penilaian status hidrasi diantaranya pengukuran diameter vena kava inferior dan indeks kolaps vena kava inferior, tekanan atrial rata-rata, volume tubuh total yang ditentukan dengan metode albumin serum radioiodinasi dan bioimpedans elektrik. Prediksi non-invasif dari tekanan baji kapiler pulmonal (*pulmonary capillary wedge pressure/PCWP*) penting untuk diagnosa. Kombinasi parameter klinik dan beberapa metode ini dipandang lebih akurat untuk mengevaluasi status hidrasi pasien.²⁴

4. Volume dan waktu pemberian media kontras

Dosis besar dan pemberian media kontras yang multipel dalam 72 jam meningkatkan risiko pasien untuk terjadinya CIN. Dosis letal, 50% (LD 50) diatrizoat, media kontras osmolaritas tinggi (*hiperosmolar contrast media/HOCM*), pada tikus diperkirakan 7.6 g l/kg, sedang dosis letal iohexol, media kontras osmolaritas rendah (*low osmolar media contrast/LOCM*), adalah 24.2 g l/kg. Tapi sayangnya nilai dosis letal pada tikus tidak dapat memprediksi bagaimana media kontras akan mempengaruhi ginjal manusia.²³ Cigarroa dkk membuat rumusan volume media kontras berdasarkan berat badan pada pasien yang menjalani angiografi koroner. Batasannya adalah 5 ml media kontras per kilogram berat badan dengan maksimal 300 ml, dibagi nilai kreatinin serum (dalam mg/dl). Terjadi nefropati pada 21% pasien yang penggunaan media kontrasnya melebihi formula yang dibuat dibandingkan dengan hanya 2% saja pasien yang menggunakan volume kontras dalam batasan yang dibuat.²⁵

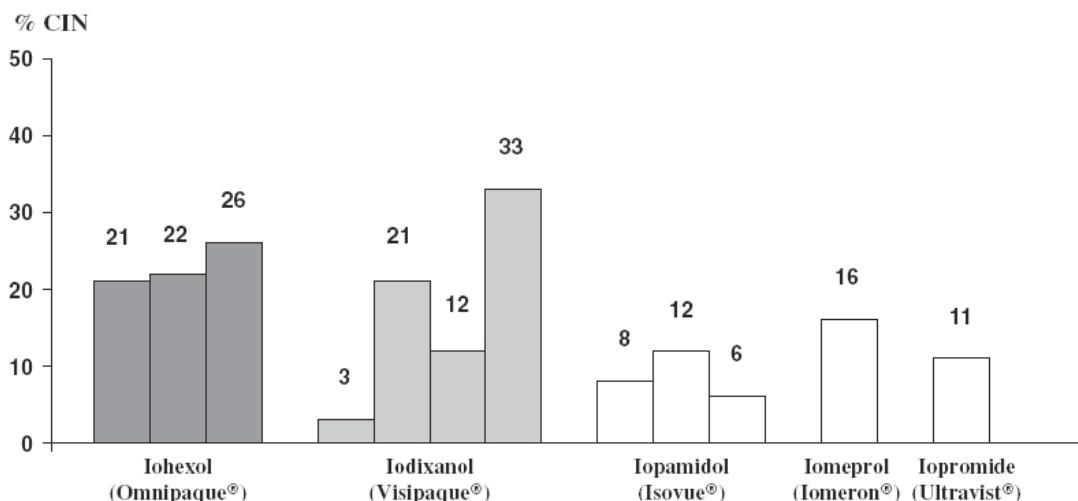
5. Osmolalitas kontras

Pada studi klinis besar dan meta analisis menunjukkan bahwa penggunaan media kontras osmolaritas rendah (LOCM) menurunkan risiko nefropati dibandingkan dengan penggunaan media kontras osmolaritas tinggi (HOCM) pada pasien risiko tinggi.^{5,10} Kenyataan ini terlihat hanya pada pasien dengan disfungsi ginjal sebelumnya dimana material kontras diberikan secara intraarteri. Tapi tak terlihat perbedaan manfaat pada pasien dengan fungsi ginjal normal (dengan atau tanpa diabetes) dimana material kontras diberikan secara intravena.⁵ Studi terbaru memperkirakan bahwa iodixanol, media kontras dimer isoosmolar non ionik (*iso osmolar contrast media*/IOCM) dengan tingkat toksisitas yang lebih rendah daripada media kontras osmolaritas rendah (LOCM), mempunyai manfaat yang berarti pada kelompok pasien resiko tinggi untuk terjadinya CIN. Masih perlu penelitian klinik lebih lanjut untuk membuktikan peran osmolaritas media kontras sebagai faktor risiko independen dan pilihan pemberiannya.²³

Pertanyaan berikut adalah apakah terdapat perbedaan antara media kontras monomer non-ionik dan dimer non-inoik. Penelitian oleh Chalmers dan Jackson menunjukkan insidens CIN (peningkatan kreatinin serum 10%) yang lebih rendah dengan menggunakan iodixanol. Tapi kriteria itu tidak umum dipakai. Dengan menggunakan definisi kenaikan

kreatinin serum 25%, tidak dijumpai perbedaan diantara keduanya.²⁶ Suatu penelitian kontrol yang lebih besar, NEPHRIC, oleh Aspelin dkk, secara prospektif mengevaluasi 129 pasien dengan diabetes melitus dan peningkatan kreatinin serum berkisar 1.5 – 3.5 mg/dL yang menjalani angiografi koroner atau perifer menemukan bahwa kenaikan kreatinin puncak rata-rata pada hari ketiga sampai ketujuh adalah 0.13 mg/dl dengan iodixanol dan 0.55 mg/dl dengan iohexol (monomer non-ionik). Insidens kenaikan kreatinin > 1 mg/dl ditemukan nol diantara 64 pasien yang menggunakan iodixanol dan 10 diantara 65 pasien yang menggunakan iohexol. Selain itu sebuah studi kecil pada pasien dengan peningkatan kreatinin serum ringan sampai sedang yang menjalani urografi intravena, tidak memperlihatkan perbedaan antara iodixanol dan iopamidol.¹¹

CIN terjadi dengan frekuensi 3-33% pada penelitian dengan iodixanol, 21-26% pada penelitian dengan iohexol, 6-12% dengan iopamidol, 16% pada penelitian dengan iomeprol dan 11% dengan iopromide. Keakuratan perbandingan ini belum jelas karena ketidaksamaan variabel yang digunakan, termasuk bersihan kreatinin hitung (CCC), tempat pemberian kontras, dosis pemberiannya, ada atau tidaknya diabetes mellitus, kondisi hidrasi pasien dan ada atau tidaknya faktor risiko lain, tidak sama. Gambar 4 menunjukkan perbandingan CIN pada penggunaan berbagai media kontras.



Gambar 4. Insidens CIN berdasarkan jenis media kontras. Tampak perbandingan insidens CIN antara iodixanol dan beberapa monomer non-ionik, yang diambil dari beberapa studi *double-blind* dengan kriteria kenaikan kreatinin serum ≥ 0.5 mg/dl atau kenaikan relatif > 25% dari dasar pada 48-72 jam setelah pemberian media kontras. LOCM meliputi: Iohexol, Iopamidol, Iomeprol, Iopromide sedangkan IOCM adalah Iodixanol. Sumber : Nephrol Dial Transplant. 2004

6. Lain-lain

Usia lanjut merupakan faktor risiko lain CIN. Harus diingat bahwa walaupun kreatinin serum dasar normal pada pasien usia lanjut, fungsi ginjal yang pastinya tidak. Laju filtrasi glomerulus (GFR) dan produksi kreatinin menurun dengan bertambahnya umur. Kreatinin serum yang normal pada usia lanjut menunjukkan penurunan fungsi ginjal sebagian atau yang nyata.¹⁹ Gagal jantung juga merupakan faktor risiko CIN. Hal ini disebabkan oleh berkurangnya curah jantung sistemik yang sangat berpengaruh pada rendahnya aliran darah ke ginjal.

CIN pasca intervensi koroner perkutan

Mehran dkk²⁷ membuat sistem skor yang melibatkan 8 variabel klinis (Tabel 1) untuk menduga kemungkinan terjadinya CIN pasca intervensi koroner perkutan (IKP). Mereka mendapatkan bahwa peningkatan nilai skor berhubungan erat dengan CIN, yaitu insidensinya 7,5% pada skor yang rendah dan 57,3% pada skor yang tinggi. Karena sistem skor ini menggunakan informasi yang sudah tersedia maka mudah dilakukan pada evaluasi klinis pasien yang akan dilakukan IKP.

Society of Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) mengeluarkan rekomendasi untuk membantu mencegah CIN pada pasien yang dilakukan IKP.²⁸ Berikut ini hal-hal yang direkomendasikan:

- a. Identifikasi risiko pasien dan fungsi ginjalnya. Fungsi ginjal paling baik diperiksa dengan eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate). Untuk pasien risiko tinggi, yaitu eGFR < 60 mL/min/1.73m², diminta datang lebih awal atau prosedur ditunda untuk memberikan cukup waktu untuk hidrasi.
- b. Atur obat-obatan. Obat yang berpotensi nefrotoksik seperti antibiotik aminoglikosida, obat antirejeksi, NSAIDs harus dihentikan 24-48 jam sebelum prosedur. Penghentian diuretik bersifat individual tergantung kasus. Metformin dihentikan dulu pasca tindakan hingga terbukti fungsi ginjal tidak terganggu.
- c. Hindari dehidrasi. Minimal total 1 L larutan saline isotonik harus diberikan 3 jam sebelum dan dilanjutkan hingga sekurang-kurangnya 6-8 jam pasca prosedur secara intravena. Pada pasien dengan risiko tinggi dapat diberikan infus larutan bicarbonat natrikus 3 ml/kg/jam 1 jam sebelum prosedur dan 1 ml/kg/jam 6 jam pasca prosedur.

Tabel 2. Perhitungan faktor risiko untuk prediksi CIN pasca IKP.

Faktor Risiko	Skor
Hipotensi	5
Memakai IABP	5
Gagal jantung kongestif	5
Kreatinin serum > 133µmol/L	4
Umur > 75 tahun	4
Anemia	3
Diabetes Melitus	3
Volume media kontras	1 per 100ml
Kategori Risiko	Skor Total
Rendah	≤ 5
Sedang	6-10
Tinggi	11-15
Sangat tinggi	≥ 16

Sumber: Mehran dkk. J Am Coll Cardiol. 2004;44:1393-9

Pengobatan

Pengobatan yang telah dipercaya untuk nefropati akibat media kontras harusnya dimulai dengan pengenalan gangguan ginjal setelah pemberiannya. Pada pasien-pasien dengan risiko tinggi, fungsi ginjal harus dimonitor lebih hati-hati dengan mengukur nilai kreatinin serum sebelum dan tiap hari selama 5 hari setelah pemberian media kontras atau prosedur radiografi.^{1,2,9}

Bila CIN teridentifikasi, penanganannya sama seperti yang dilakukan terhadap gagal ginjal akut karena sebab lainnya.^{1,3,14} Perawatan rumah sakit dan monitor berkala elektrolit serum diperlukan untuk mencegah hiperkalemia, hiponatremia, hiperfosfatemia, hipokalsemia, hipermagnesemia dan asidosis metabolik yang berhubungan dengan kasus gagal ginjal akut tersebut. Pemberian nutrisi yang tepat dan sesuai serta perhatikan asupan dan keluaran cairan yang sesuai dengan kebutuhan, sampai nilai kreatinin kembali seperti semula. Kenaikan fosfat yang tinggi bisa diterapi menggunakan pengikat fosfat (*phosphate binder*) seperti kalsium karbonat (*calcium carbonate*); hiperkalemia diterapi dengan restriksi diet dan resin pengikat kalium (*potassium-binding resins*) atau infus dekstros-insulin jika nilai kalium > 6.5 mmol/L. Koreksi asidosis mungkin memerlukan natrium bikarbonat per oral. Pada kasus berat mungkin memerlukan hemodialisa sementara. Hanya sedikit pasien yang tidak menunjukkan respon baik dengan

terapi konservatif sehingga memerlukan dialisa permanen atau transplantasi ginjal.¹⁴

Daftar Pustaka

1. Tublin ME, Murphy ME, Tessler FN. Current concepts in contrast media-induced nephropathy. *Am J Radiol.* 1998; 171:933-9.
2. Bettmann MA. Contrast medium-Induced Nephropathy : critical review of the existing clinical evidence. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20 (suppl 1): i12-7.
3. Berns J, Rudnick M. Radiocontrast media associated nephrotoxicity. *Kidney.* 1992; 24: 1-5.
4. Deray G. Nephrotoxicity of contrast media. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14: 2602-6.
5. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, dkk. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. *N Engl J Med.* 1989; 320:143-53.
6. Bakris GL, Lass N, Gaber AO, dkk. Radiocontrast medium induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol.* 1990; 258: F115-20.
7. asad PV, Priatna A, Spokes K, Epstein FH. Changes in intrarenal oxygenation as evaluated by BOLD MRI in a rat kidney model for radiocontrast nephropathy. *J Magn Reson Imaging.* 000; 13: 744-7.
8. Hayman LA, Migliore PJ. Contrast-induced renal failure. *Radiology.* 1980; 137: 867-9.
9. Katzberg RW. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology.* 1997; 204: 297-312.
10. Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, dkk. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization: a prospective trial. *Ann Intern Med.* 1989; 110: 119-24.
11. Aspelin P, Aubry P, Franssen SG. Nephrotoxic effects in high risk patients undergoing angiography. *N Eng J Med.* 2003; 6: 491-9.
12. Alwall N, Erlanson P, Tornberg A. Clinical course of renal failure occurring after intravenous urography. *N Eng J Med.* 1955; 268: 1236-7.
13. Gleeson TG, Bulughapitiya S. Contrast induced nephropathy. *Am J Roentgenol.* 2004; 183: 1673-9.
14. Kolonko A, Kokot F, Wiecek A. Contrast –associated nephropathy-old clinical problem and new therapeutic perspectives. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13: 803-6.
15. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, dkk. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Eng J Med.* 2006; 354: 2773-82.
16. Ziogiannis P, Rentoukas E, Lazaros G. Contrast Media Induced Nephropathy in Patients Undergoing Catheterisation. *Hellenic J Cardiol.* 2004; 45:107-13.
17. Yuniadi Y, Ningrum NR. Risk factors and incidence of contrast induced nephropathy following coronary intervention. *Med J Indones.* 2008; 17: 131-6.
18. Rudnick M, Berns J, Cohen R, Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism—a critical review. *Am J Kidney Dis.* 1994; 24: 713-27.
19. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older: a prospective study. *Arch Intern Med.* 1990; 150: 1237-42.
20. Love L, Johnson M, Bresler M, dkk. The persistent computed tomography nephrogram: its significance in the diagnosis of contrast-associated nephropathy. *Br J Radiol.* 1994; 67: 951-7.
21. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *JAMA.* 1996; 275: 1489-94.
22. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ.* 2005; 172: 1461-71.
23. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, dkk. Radiocontrast-associated renal dysfunction: a comparison of lower-osmolality and conventional high-osmolality contrast media. *Am J Radiol.* 1991; 157: 59-65.
24. Mueller C, Seidensticker P, Buettner H, Perruchoud A, Staub D, Christ A. Incidence of contrast nephropathy in patients receiving comprehensive intravenous and oral volume supplementation. *Swiss med wky.* 2005; 135: 286-90.
25. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med.* 1989; 86: 649-52.
26. Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol.* 1999; 72: 701-3.
27. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, dkk. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 1393-9.
28. Schweiger MJ, Chambers CE, Davidson CJ, dkk. Prevention of contrast induced nephropathy: Recommendations for the high risk patient undergoing Cardiovascular Procedures. *Cath Cardiovasc Interven.* 2007; 69:135-40.