

## PATOFISIOLOGI DAN PENATALAKSANAAN NEFROPATI RADIOKONTRAS

Surya Sanjaya, Ketut Suwitra

Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP  
Sanglah Denpasar

email: dr.suwitra@yahoo.co.id

### ABSTRACT

#### PATOPHYSIOLOGY AND MANAGEMENT OF CONTRAST INDUCED NEPHROPATHY

Contrast induced nephropaty (CIN) was recognized as one of the leading causes of acute renal failure in patient with renal insufficiency, diabetes mellitus, volume depletion and low cardiac out put. The incidence of CIN is estimated to be 1 – 2% in the general population, but the relative risk is greatly increased in diabetics, the elderly, and those with intrinsic renal disease, congestive heart failure, and dehydration. CIN is defined by an increase in creatinine 0.5 mg/dL or 25% from baseline that occurs 2 – 3 days after contrast administration. A reduction in renal perfusion caused by a direct effect of contrast media on the kidney and toxic effects on the tubular cells are generally accepted as the main factors in the pathophysiology of contrast medium induced nephropathy. Pathological changes induced by contrast medium are epithelial cell vacuolization, interstitial inflammation and cellular necrosis suggest a direct toxic effect of contrast media on renal tubular epithelial cells. Several measures have been recommended to prevent contrast induced nephropathy, which include: volume expansion, hydration with intravenous administration of normal saline, infusion of mannitol, theophylline, dopamine, acetylcysteine, use of iso-osmolar non-ionic contrast media instead of low-osmolar non-ionic or high-osmolar ionic contrast, haemofiltration rapidly after contrast administration, injection of small volume of contrast medium, gadolinium based contrast media.

Keywords: contrast induced nephropathy

### PENDAHULUAN

Radiokontras yang mengandung iodine intravena diketahui mempunyai efek toksik terhadap ginjal (*nephrotoxicity*). Saat ini terus dikembangkan radiokontras yang lebih fisiologis untuk mengurangi efek samping terjadinya nefropati radiokontras.<sup>1</sup> Penelitian yang dilakukan Lalli, *et al.*<sup>2</sup> menemukan 228 pasien meninggal setelah pemberian radiokontras yang melibatkan prosedur *cholangiography*, *angiography* dan *urography*. Angka kematian pada penelitian ini cukup

tinggi dan dikatakan sebagai penyebabnya adalah adanya reaksi akibat radiokontras. Angka kejadian dan risiko nefropati radiokontras telah banyak dipelajari, yaitu perubahan pada fungsi ginjal yang terjadi pada semua kasus atau yang lebih berat yaitu nefrotoksik radiokontras yang biasanya bersifat akut, reversibel, sampai gagal ginjal dengan derajat yang berbeda. Gagal ginjal yang terjadi tidak selalu bersifat reversibel oleh karena banyak faktor lain yang mempengaruhi nefrotoksisitas. Nefrotoksisitas radiokontras merupakan hal yang sangat penting secara klinis terutama pada

pasien dengan nefropati diabetik atau adanya faktor lain yang mempengaruhi fungsi ginjal seperti kekurangan cairan dan penggunaan obat anti inflamasi non steroid. Risiko klinis nefrotoksik berhubungan dengan beratnya derajat kegagalan ginjal. Faktor penting lain yang mempengaruhi kejadian ini seperti adanya gagal jantung dan dosis radiokontras yang besar. Risiko gagal ginjal setelah penggunaan radiokontras meningkat sesuai dengan banyaknya faktor risiko yang ada.<sup>1,3</sup> Sebuah studi oleh Rich, *et al.*<sup>2</sup> menemukan insiden gagal ginjal meningkat secara progresif dari 1,2% sampai 100% sesuai dengan jumlah faktor risiko. Mengingat risiko terjadinya nefropati radiokontras cukup tinggi, maka diperlukan pengetahuan mengenai patofisiologi dan penatalaksanaan nefropati radiokontras.

## RADIOKONTRAS

Radiokontras yang pertama digunakan adalah *triiodobenzene* dengan osmolaritas tinggi (1.600 mOsm) seperti *diatrizoate*, *meglumine*, dan *metrizoate*. Sejak awal tahun 1990, para ahli menggunakan radiokontras osmolaritas rendah (600 – 800 mOsm) seperti *iohexol*, *ioversol*, *iopromide* dan *iopamidol* yang tidak terion dan jenis yang terion seperti *ioxaglate* dimmer, khusus untuk pasien risiko tinggi. Generasi ketiga radiokontras adalah golongan isoosmolar (300 mOsm) yang tidak terion seperti *iodixanol* dan *iotrolan* yang telah dikenal tahun 90-an. Struktur dasar dari radiokontras osmolaritas tinggi seperti *natrium diatrizoate* adalah cincin *benzene* tunggal yang berisi tiga atom *iodine* dan residu ionik pendek yang mengatur solubilitas cairan. Monomer yang tidak terion seperti *iohexol* tidak mempunyai residu ion dan bersifat hipertonic sedang. Susunan ion dimerik seperti *ioxaglate* terdiri dari dua rangkaian *benzene* yang berisikan enam atom *iodine* dan residu kation seperti natrium dan *metylglucamine*. Saat ini berkembang dimmer non ionik seperti susunan dimerik ionik. Modifikasi struktur ini mengurangi osmolaritas dan mencapai nilai fisiologis.<sup>4,5,7</sup>

Generasi isoosmolaritas rendah lebih aman dibandingkan radiokontras osmolaritas tinggi. Radiokontras non ionik lebih baik pada *mielography*, *angiography*, *phlebography*, *arteriography* dan *tomography*. Efek sistemik seperti rasa terbakar tergantung dari kadar iodine dan osmolaritas. Radiokontras ionik sedikit direabsorpsi oleh *nephron* dan non ionik lebih banyak diabsorpsi di tubulus proksimal. Radiokontras ionik sering menyebabkan proteinuria bila diinjeksikan pada arteri renal. Radiokontras non ionik mempunyai efek sedikit pada jantung, mendepresi kontraktilitas miokardium, menurunkan konsentrasi ion kalsium sinus koronarius, efek konsumsi komplemen, reaksi hipersensitivitas dan efek disrupsi endotel pembuluh darah. Radiokontras *gadolinium* dikatakan aman, tetapi beberapa penelitian juga menemukan efek samping, yaitu reaksi anafilaksis berat ditemukan pada 0,01% pasien.<sup>9,10</sup> Radiokontras ionik merupakan zat toksik terhadap sel endotelial dibandingkan radiokontras non ionik dan terdapat peningkatan risiko sebesar enam kali pada pasien yang mempunyai riwayat pemberian radiokontras. Kontaminasi radiokontras yang mengandung silikon juga merupakan salah satu penyebab terjadinya edema paru.<sup>6,7</sup>

Tabel 1. Jenis radiokontras<sup>7</sup>

Klas Radiokontras	Jenis kontras	Osmolaritas (mosm)	Viskositas (mPa s, 37°C)
Osmolaritas tinggi	<i>Iothalamate</i>	1.400 – 2.000	5 – 6
- monomer ionik	<i>Diatrizoate</i>		
Osmolaritas rendah	<i>Iohexol</i> , <i>Ioversol</i>	600 – 800	4,5 – 6,5
- monomer non ionik	<i>Iopamidol</i> , <i>Iopromide</i>		
- ionik dimer	<i>Iomeprol</i>		
Isoosmolar	<i>Ioxaglate</i>		
- non ionik dimer	<i>Iotrolan</i>	300	9
	<i>Iodixanol</i>		

## PATOGENESIS NEFROPATI RADIOKONTRAS

Awalnya patogenesis nefropati radiokontras masih merupakan tanda tanya dan diklasifikasikan menjadi nekrosis tubular akut dan nefropati toksik. Vakuolisasi tubular kortek terjadi setelah pemberian radiokontras menunjukkan marker adanya kerusakan yang ditimbulkan radiokontras dan sebagai tanda adanya kerusakan tubulus.<sup>7</sup>

Penyebab nekrosis tubular akut seperti cisplatin atau gentamisin dipercaya sebagai mediasi primer dan karakteristik terhadap terjadinya toksik pada sel tubulus secara langsung. Radiokontras difiltrasi melalui glomerulus, tidak diabsorpsi atau dimetabolisme oleh sel tubulus. Pada nefropati radiokontras terjadi kombinasi yang unik dari berbagai proses patologi yang melibatkan disfungsi endotel, hipoksia jaringan ginjal dan adanya oksigen radikal bebas yang sitotoksik.<sup>7</sup> Marry M *et al.*<sup>11</sup> menyatakan bahwa kerusakan ginjal akibat radiokontras akibat perubahan hemodinamik dan efek toksisitasnya pada ginjal. Perubahan hemodinamik ginjal ditemukan pada banyak studi, yang menemukan implikasi kuat adanya vasokonstriksi ginjal dengan efek iskemi medula, yang melibatkan *nitric oxide* (vasodilator protektif endogen). Weisberg *et al.*<sup>12</sup> menemukan adanya peningkatan aliran darah ginjal setelah pemberian radiokontras dan peningkatan ekskresi enzim lisosom urine dan protein berat molekul kecil yang menandakan adanya kerusakan tubular.

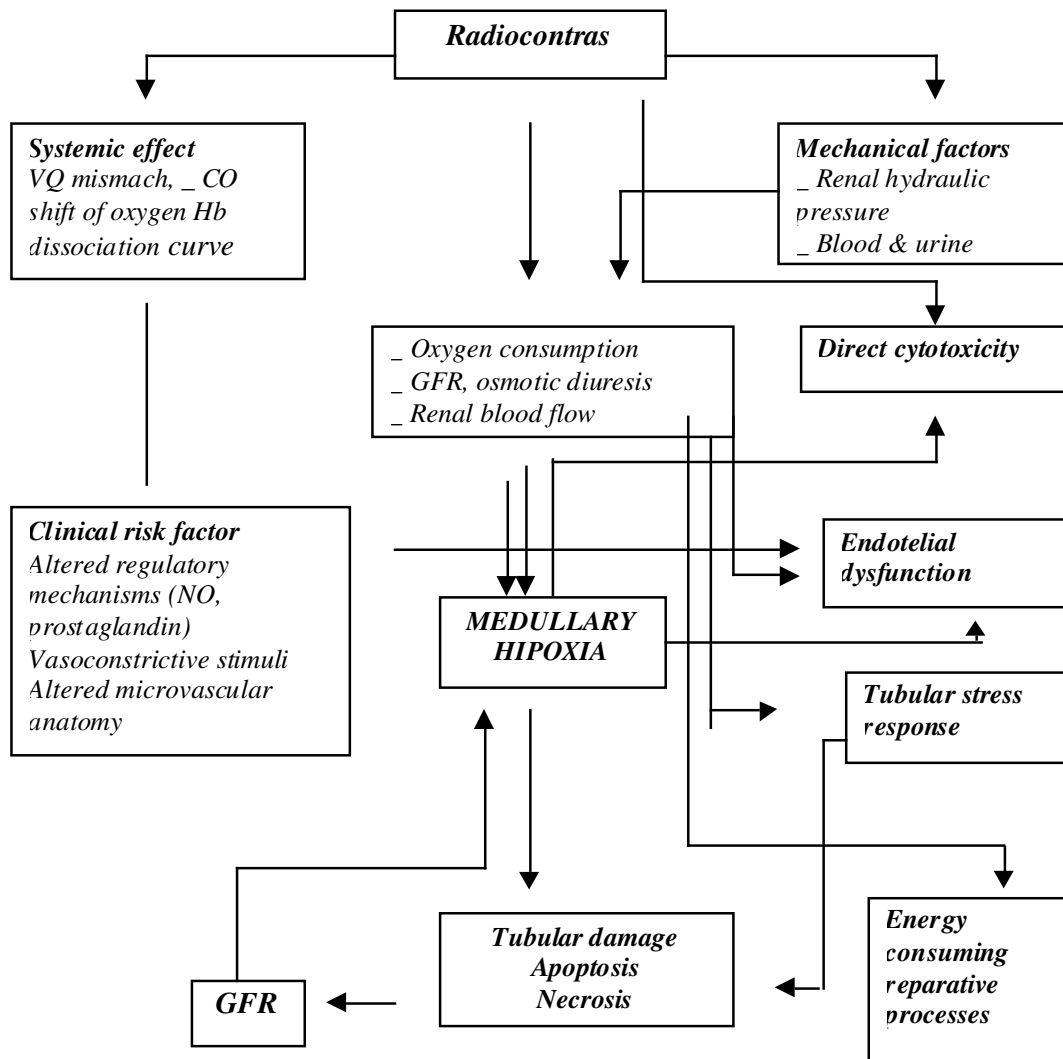
### Hipoksia medular

Oksigen yang berlebihan pada kortek ginjal dan kekurangan oksigen pada medula akan memudahkan nefropati radiokontras. Dalam keadaan normal tekanan oksigen parsial medula ( $PO_2$ ) 30 mmHg dan dapat dideteksi dengan mikroelektrode oksigen pada kondisi fisiologi normal yang menandakan aliran darah regional. Batasan pengiriman oksigen medula adalah 8 mL/menit/100 gram jaringan akan cukup untuk metabolisme transport tubulus.<sup>7,12</sup>

Tabel 2. Perubahan fisiologi yang terjadi setelah pemberian kontras<sup>7</sup>

---

Ekstra renal
Penurunan oksigenasi sistemik
- gangguan fungsi paru, pergeseran kurva disosiasi oksigen-hemoglobin ke kiri
Perubahan hemodinamik yang memengaruhi ginjal (hipoperfusi)
Perubahan rheologi darah
Renal: Perubahan fisiologi
Diuresis, perubahan GFR L respon bifasik (meningkat → menurun)
Peningkatan viskositas darah intrarenal dan viskositas urine
Peningkatan tekanan volume ginjal dan interstitial
Perubahan sirkulasi ginjal
- Kortek: respon bipasik (meningkat → menurun)
- Outer medulla: sangat meningkat, Papilla: sangat menurun
Penurunan oksigenasi ginjal
- <i>Delivery</i> oksigen menurun, konsumsi oksigen meningkat
Ekskresi asam urat dan oksalat meningkat, enzimuria
Renal: Perubahan regulasi mediator dan fungsi hemodinamik ginjal
Peningkatan adenosin
Nitrit oksida: penurunan kortek, peningkatan medulla outer
Prostaglandin: PGE 2 meningkat, PGI2 meningkat atau menurun
Peningkatan ANP, endotelin, vasopresin, histamin, oksigen reaktif
Renal: Perubahan pada tingkat selular
Peningkatan radikal bebas, <i>hipoxia-inducible factor</i> (HIF) dan <i>related stress-response genes</i> meningkat, <i>poly-(ADP-Ribose) polymerase (PARPP)</i> meningkat



Gambar 1. Patofisiologi hipoksia dan mekanisme toksik nefropati radiokontras<sup>7</sup>

Ginjal mempunyai mekanisme regulasi untuk mempertahankan konsentrasi urine tanpa menyebabkan hipoksia medula. Konsentrasi urine yang optimal memerlukan suplai oksigen yang baik. Reabsorpsi tubulus dipengaruhi oleh kontrol laju filtrasi glomerulus dan regulasinya pada reabsorpsi tubulus distal.<sup>7</sup>

#### GAMBARAN PATOLOGI NEFROPATI RADIO-KONTRAS

Karakteristik lesi pada ginjal adalah vakuolisasi sel tubular proksimal (*nephrosis osmosis*). Heymen *et al.*<sup>7</sup> melakukan 211 biopsi ginjal setelah hari ketujuh pada pasien yang mendapat radiokontras *urography* atau

*arteriography* ginjal akan mengalami nephrosis osmosis pada 47 kasus. Bentuk nephrosis osmosis difus lebih banyak terjadi pada penyakit ginjal berat, vakuola ditemukan pada sel tubular, mengimplikasikan menunjukkan nefropati radiokontras dapat menyebabkan vakuolisasi ini. vakuola tidak dibentuk dari endositosis tetapi dari invaginasi membran sel. Hal ini menunjukkan bahwa radiokontras pada daerah paraselular dapat menyebabkan kerusakan membran. Struktur histokima menunjukkan vakuola ini terdiri dari aktifitas asam fosfat. *Kidney injury molecule* (KIM -1), sebuah petanda kerusakan tubular proksimal tidak ditemukan pada urine pasien nefropati radiokontras mendukung konsep vakuola tubulus proksimal tidak kerusakan sel tubulus. Vakuola tubular proksimal merupakan petanda akibat paparan radiokontras dan sebagai indikator nefropati radiokontras.<sup>7,12</sup>

#### MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi klinis yang sering tampak adalah gejala penurunan fungsi ginjal akut setelah injeksi *intravascular radiokontras iodine*. Nefropati radiokontras non oligouri lebih sering terjadi dari pada oligouri. Pasien dengan gangguan fungsi ginjal yang mendapatkan radiokontras biasanya akan mengalami fase oligouri setelah hari kedua sampai kelima pemberian radiokontras dan terjadi perbaikan volume urin dan serum kreatinin pada hari ketujuh. Perbaikan fungsi ginjal lebih lama bila terjadi gangguan fungsi ginjal yang lebih berat dan lebih dari 30% pasien akan berakhir dengan gagal ginjal derajat yang bervariasi. Gagal ginjal dapat bersifat ireversibel dan memerlukan tindakan hemodialis. Nefropati radiokontras sering menyebabkan peningkatan angka hari rawat rumah sakit dan angka kematian.<sup>7</sup> Pemberian 5 mg diazepam IV pada prosedur radiokontras dapat menurunkan risiko kejang saat pemberian radiokontras. Pagani *et al.*<sup>8</sup> melibatkan 284 pasien yang dicurigai mengalami metastase ke serebri menunjukkan

kejang terjadi pada 3 pasien dari 96 pasien yang diberikan diazepam dan 14 pasien mengalami kejang dari 92 pasien yang tidak diberikan diazepam.

#### PASIEN YANG BERISIKO

Marry M *et al.*<sup>11</sup> menemukan peningkatan kreatinin > 25% (> 0,5 mg/dL) setelah pemberian radiokontras. Studi besar menemukan adanya faktor risiko melibatkan usia, laki-laki, *preexisting disfungsi renal*, diabetes melitus, dehidrasi, gagal jantung kongestif, mieloma multipel dan jumlah volume radiokontras yang diberikan.<sup>7</sup>

Pasien dengan penurunan fungsi ginjal

Pasien prekateterisasi dengan kreatinin > 1,2 mg/dL menunjukkan peningkatan insiden nefropati radiokontras secara eksponensial setelah pemberian radiokontras. Pasien dengan kreatinin > 1,5 mg/dL mempunyai risiko nefropati radiokontras 21 kali dibandingkan normal. Manske. mengobservasi 59 pasien diabetes dengan kliren kreatinin 14 cm<sup>3</sup>/mnt dalam 48 jam setelah pemberian radiokontras, 50% pasien mengalami peningkatan kreatinin > 25%.<sup>7,13</sup>

Diabetes melitus

Insiden nefropati radiokontras terjadi 16% pada pasien diabetes melitus dengan fungsi ginjal normal. Pasien dengan diabetes melitus dan *preexisting disfungsi ginjal* akan meningkatkan risiko terjadinya nefropati radiokontras.<sup>4,13</sup>

Volume radiokontras

Volume radiokontras berkorelasi langsung dengan risiko nefropati radiokontras. Pasien dengan kreatinin awal > 1,8 mg/dL, dan dibagi menjadi dua kelompok. Satu kelompok tidak dibatasi pemberian radiokontras dan kelompok lain dibatasi dengan formula. Didapatkan nefropati radiokontras 2% pada pasien yang

mendapat radiokontras yang dibatasi dibandingkan 26% pada kelompok yang tidak dibatasi.<sup>7</sup>

#### Faktor risiko lain

Sangat penting bahwa patogenesis nefropati radiokontras disebabkan iskemi medula. Pada kasus gangguan prerenal (dehidrasi) akan meningkatkan nefropati radiokontras. Pada pasien mieloma multipel juga akan meningkatkan risiko nefropati radiokontras yang mungkin sangat dipengaruhi dehidrasi. Faktor independen lain seperti usia, jenis kelamin, penyakit aterosklerosis dan fraksi ejeksi yang rendah juga mempengaruhi kejadian nefropati radiokontras.<sup>19</sup>

#### Sistem skoring pada risiko percutaneous coronary intervention

Mehran *et al.*<sup>15</sup> membuat metode skoring yang melibatkan delapan variabel klinis untuk memperkirakan risiko nefropati radiokontras setelah *percutaneous coronary intervention*. Ditemukan kejadian nefropati radiokontras meningkat sesuai dengan peningkatan nilai skoring. Insiden sebesar 7,5% pada pasien dengan risiko rendah dan 57,3% diantara pasien dengan risiko tinggi.<sup>15</sup>

Tabel 3. Faktor risiko penggunaan radiokontras<sup>15</sup>

Faktor risiko	Skor
Hipotensi	5
<i>Intra aortic ballon counter pulsation</i>	5
Penyakit jantung kongestif	5
Kreatinin serum > 13.3 mmol/l	4
Usia > 75 tahun	4
Anemia	3
Diabetes melitus	3
Volume media kontras 1 per 100 mL penggunaan	

Kategori risiko rendah bila didapatkan nilai skor ≤ 5, kategori risiko sedang bila nilai skor 6 – 10, kategori

risiko berat bila nilai skor 11 – 15 dan kategori risiko sangat berat bila skor ≥ 16.<sup>1</sup>

#### DIAGNOSIS NEFROPATI RADIOKONTRAS

Diagnosis mudah diperkirakan dengan adanya oligouria setelah 24 – 48 jam pemberian radiokontras. Diagnosis prerenal dan postrenal juga harus tetap dipertimbangkan, faktor komorbid seperti pada sepsis, gagal hati, paparan nefrotoksin lainnya dan emboli kolesterol. Satu gambaran yang sering ditemukan adalah konsentrasi natrium urine dan fraksi ekskresi natrium menjadi rendah.<sup>7</sup> Fang *et al.*<sup>17</sup> melaporkan 12 pasien dengan gagal ginjal akut radiokontras dengan fraksi ekskresi natrium rendah (rata-rata 0,36%) yang persisten lebih dari lima hari setelah fase oligouria, adanya penurunan perfusi ginjal dan obstruksi tubular akut menyertai kelainan ini. Urinalisis menunjukkan *cast* nekrosis tubular akut. Terdapat elemen seperti *cast*, debris pada urine pada pasien yang mendapat radiokontras, adanya kristal urat *amorphic* dan menunjukkan ekskresi kristal kalsium berat. Adanya nephrogram yang persisten setelah 24 – 48 jam setelah pemberian radiokontras merupakan sebuah karakteristik. Nephrogram persisten merupakan indikator yang sensitif untuk gagal ginjal akut (83% pasien gagal ginjal akut dengan nephrogram positif). Dengan spesifikasi tinggi (93% pasien tanpa gagal ginjal akut tidak dengan nephrogram persisten). Adanya biomarker urine dikeluarkan dari sel tubulus seperti *gamma glutamyltranspeptidase*, *alanin aminopeptidase*, *alkaline phosphatase* atau *N asetil beta glucosaminidase*, *proctected enzimuria* lima hari setelah radiokontras merupakan indikasi kerusakan tubulus. Pemberian radiokontras dapat menimbulkan reaksi anafilaktoid dengan manifestasi anafilaksis dan biasanya timbul 5 – 30 menit setelah pemberian radiokontras, dengan reaksi kulit, obstruksi saluran nafas, angioedema, tromboemboli sampai kolap kardiovaskular.<sup>7</sup>

## PENCEGAHAN TERHADAP NEFROPATI RADIO-KONTRAS

Pada individu sehat tanpa faktor risiko, insiden nefropati radiokontras sangat rendah (kurang dari 1%) dan jarang memerlukan *renal replacement therapy*. Pada pasien risiko tinggi beberapa strategi dilakukan melibatkan seleksi pasien, radiokontras osmolaritas rendah atau isoosmolar, pemberian dosis rendah dan protokol hidrasi.<sup>7</sup>

### Seleksi pasien

Pendeteksian faktor risiko dan pemeriksaan fisik untuk mengurangi insiden nefropati radiokontras. Penggunaan obat inflamasi non steroid dan obat-obatan yang mempengaruhi oksigenasi parenkim ginjal seperti *cyclosporine* dan *amphotericine*. Pasien dengan risiko tinggi dianjurkan untuk perawatan lebih awal dan pemilihan prosedur *imaging* lain. Monitor fungsi ginjal 48 – 72 jam sebaiknya dilakukan sebelum prosedur.<sup>7</sup>

Rekomendasi dan seleksi pasien untuk pencegahan nefropati kontras<sup>13,14</sup>

1. Pasien yang mendapat angiografi terjadwal harus diperiksa serum kreatinin.
2. Pemeriksaan kliren kreatinin.
3. Pasien dengan risiko sedang sampai berat.
  - a. Pemilihan pemeriksaan *imaging (gadolinium angiography)*.
  - b. Penghentian NSAID, dipiridamol, metformin 48 jam sebelum prosedur.
  - c. Hentikan diuretik dan *ACE inhibitor* 24 jam sebelum prosedur.
  - d. Hidrasi
    - risiko sedang: 0,45% saline (1,0 – 1,5 mL/Kg /jam) 4 jam sebelum prosedur s/d 24 jam setelah prosedur.
    - risiko berat: 0,45% saline (1,0 – 1,5 mL/Kg/jam) 12 jam sebelum prosedur s/d 24 jam setelah prosedur.

- e. Penggunaan radiokontras molekul rendah.
- f. Volume radiokontras dibatasi.
- g. Monitor produksi urine, pemeriksaan BUN dan SC 24 jam setelah prosedur.

### Protokol hidrasi

Pemberian cairan bertujuan untuk mengurangi rangsangan vasokonstriksi pada pasien yang mengalami kekurangan cairan, mengkompensasi kehilangan cairan akibat penggunaan diuresis osmosis, menurunkan konsentrasi radiokontras pada intralumen tubulus dan mengurangi viskositas urine serta mengurangi toksisitas terhadap jaringan ginjal. Pemberian cairan pasien rawat inap dilakukan dengan saline 0,45% 1 mL/Kg/jam selama 24 jam dan 6 – 12 jam sebelum radiokontras. Pada pasien rawat jalan pemberian cairan dilakukan dengan jalan oral sebelum tindakan diikuti saline 0,45% enam jam sebelum prosedur. Metode ini cukup efektif pada pasien gangguan fungsi ginjal derajat ringan-sedang. Pemilihan saline 0,45% saat ini diganti dengan saline 0,9% karena berdasarkan studi yang melibatkan 1620 pasien yang melakukan kateterisasi jantung. Dilakukan pemberian cairan saline 0,45% dan 0,9% dan didapatkan insiden nefropati masing-masing 2% dan 0,7% ( $p = 0,04$ ).<sup>13,14</sup>

### Pemilihan radiokontras

Penggunaan radiokontras dengan osmolaritas rendah berguna untuk mengurangi insiden nefropati radiokontras. Penelitian metaanalisis membandingkan radiokontras osmolaritas tinggi dan rendah, didapatkan radiokontras dengan osmolaritas rendah sedikit menyebabkan nefropati radiokontras.<sup>7</sup> *Aspelin et al.*<sup>18</sup> membandingkan insiden nefropati radiokontras pada pasien gagal ginjal (serum kreatinin 1 mg/dL) antara kelompok isoosmolar dengan osmolaritas rendah, didapatkan insiden nefropati radiokontras pada kelompok isoosmolar lebih rendah yaitu 2% dibandingkan osmolaritas rendah yaitu 17%.

### Dosis radiokontras

Gagal ginjal akut memerlukan dialisis tidak terjadi pada pasien yang diberikan 100 mL kontras. Dosis kontrol radiokontras menggunakan formula khusus yang dapat mengurangi 90% insiden nefropati radiokontras.

$$\text{Dosis radiokontras (mL)} = \frac{5 \text{ mL} \times \text{berat badan (kg)}}{\text{Serum kreatinin (mg/dL)}}$$

Efek nefrotoksik radiokontras merupakan *dose-dependent*, makin tinggi dosis makin tinggi risiko nefropati radiokontras. Terdapat korelasi dosis radiokontras dengan kadar kreatinin jika radiokontras diberikan pada pasien dengan *preexisting renal impairment*. Pada studi ini juga ditemukan bahwa radiokontras osmolaritas rendah kurang toksik dibandingkan kontras osmolaritas tinggi. Penurunan fungsi ginjal akibat radiokontras osmolaritas tinggi adalah dua kali dibandingkan osmolaritas rendah.<sup>7</sup>

### Radiocontrast removal

Sejak radiokontras baik dikeluarkan melalui hemodialisis, prosedur ini dapat mengurangi risiko nefropati radiokontras pada pasien gagal ginjal atau pemberian radiokontras yang terlalu besar. Penelitian 30 pasien yang dilakukan hemodialisis setelah satu jam pemberian radiokontras tidak mengurangi risiko nefropati radiokontras, begitu juga dengan profilaksis hemodialisis tidak mengurangi angka nefropati radiokontras. Terdapat efek yang baik pada pasien yang mendapatkan profilaksis hemofiltrasi *veno-venous*. Keperluan terapi pengganti ginjal dapat diturunkan hingga delapan kali dan angka kematian dapat diturunkan (2% pada kelompok hemofiltrasi dibandingkan kontrol yaitu sebesar 14%). Keuntungan *continuous venovenous hemofiltration* adalah untuk menjaga hemodinamik serta menghindari hipovolemia dan hipotensi.<sup>7</sup>

### Vasodilator

Beberapa jenis vasodilator digunakan untuk mencegah nefropati radiokontras dengan meningkatkan laju filtrasi glomerulus, menurunkan konsentrasi radiokontras intralumen dan memperpendek waktu transit. Radiokontras menurunkan aliran darah kortek dan laju filtrasi glomerulus. *Calcium channel blocker* telah digunakan untuk menurunkan insiden nefropati radiokontras. Obat ini meningkatkan aliran darah ginjal dan menurunkan reperfusi injuri setelah iskemia ginjal. Pemberian 10 mg nifedipin pada pasien yang diberikan radiokontras osmolaritas tinggi pada pasien non diabetes, proteinuria < 300 mg/dL dan laju filtrasi glomerulus lebih dari 100 mL/mnt. *Calcium channel blocker* menyebabkan peningkatan aliran plasma ginjal dan laju filtrasi ginjal dan kedua parameter ini berkurang pada pasien yang mendapat radiokontras osmolaritas tinggi dan tidak berubah pada radiokontras osmolaritas rendah.<sup>7,14</sup>

### Theophyllin

Katholi meneliti 93 pasien yang diobati dengan *theophyllin* dan randomisasi radiokontras osmolaritas rendah dan tinggi. Pada penelitian ini ditemukan bahwa *theophyllin* dapat mencegah nefropati radiokontras dan menurunkan kliren kreatinin. Kapoor meneliti 70 pasien diabetes yang mendapatkan radiokontras molekul tinggi, ditemukan nefropati radiokontras terjadi 3% pada pasien yang diberikan *theophyllin* dibandingkan 31% pada kelompok kontrol. Penelitian terhadap 100 pasien yang mendapat radiokontras osmolaritas rendah, ditemukan insiden nefropati radiokontras 4% dibandingkan kontrol 16%.<sup>7</sup>

### Dopamin dan fenoldopam

Dopamin dosis rendah merupakan vasodilator ginjal dan memperbaiki laju filtrasi ginjal pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Weisberg *et al.*<sup>12</sup> merandomisasi 50 pasien gagal ginjal kronis, diabetes



dan mendapatkan hidrasi, dopamin, atrial natriuretik peptida dan manitol. Pada non diabetes, dopamin menurunkan kreatinin plasma dan pada diabetes terjadi perbaikan signifikan aliran darah ke ginjal. Hal ini menunjukkan bahwa pada pasien diabetes dengan disfungsi endotel terjadi perbaikan aliran darah kortek dan laju filtrasi glomerulus yang mempengaruhi oksigenasi medula. Fenoldopam merupakan agonis DA-1 selektif dapat menginduksi vasodilatasi ginjal, meningkatkan laju filtrasi glomerulus, diuresis dan natriuresis. Studi prospektif membandingkan 110 pasien risiko tinggi (kreatinin > 1,5 mg/dL) dengan kontrol, didapatkan insiden nefropati radiokontras 4,5% dibandingkan kontrol 19%. Terdapat pasien risiko tinggi pada kliren kreatinin < 60 L/min, insiden nefropati kelompok fenoldopam adalah 34% dibandingkan 30% pada kelompok kontrol, sehingga dengan hasil ini pemberian dopamin dan fenoldopam tidak direkomendasikan pada pasien yang mempunyai risiko tinggi.<sup>7</sup>

#### Peptida natriuretik

Weisberg *et al.*<sup>12</sup> mempelajari *atrial natriuretik peptida* (ANP) pada pasien non diabetes. Pada pasien diabetes, ANP menurunkan fungsi ginjal dengan peningkatan kreatinin dua kali dibandingkan kelompok kontrol. Peningkatan laju filtrasi glomerulus dan aliran darah ginjal setelah pemberian radiokontras akan merubah mikrosirkulasi medula dan menyebabkan hipoksia regional dan hipoksia medula. Peptida natriuretik disertai hidrasi tidak mencegah nefropati radiokontras pada pasien diabetes.<sup>7</sup>

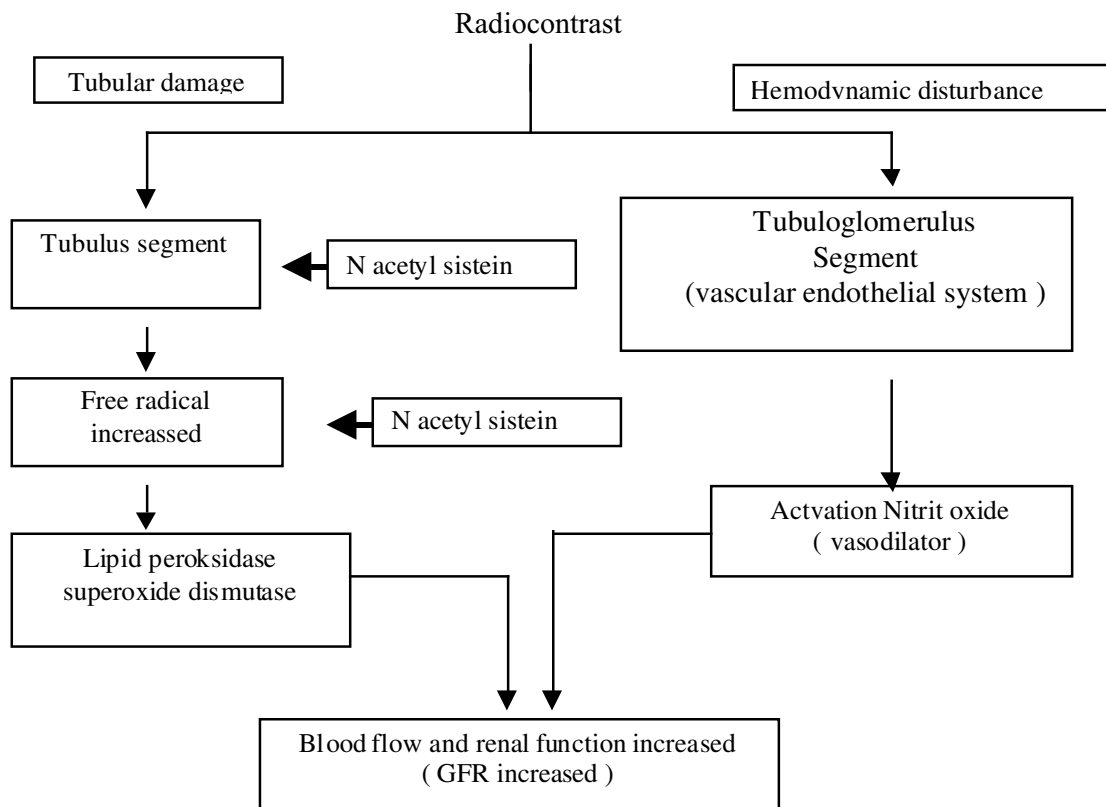
#### Diuretik

Furosemid mengurangi oksigenasi medula yang disebabkan radiokontras. Solomon *et al.*<sup>19</sup> melibatkan pasien gagal ginjal kronis dengan kateterisasi jantung dan menderita diabetes. Diberikan terapi saline, saline dengan manitol, saline dengan furosemid. 11% terapi

dengan saline, 28% terapi dengan saline dan manitol dan 40% diterapi furosemid mengalami gagal ginjal akut. Furosemid dapat meningkatkan risiko nefropati radiokontras karena efeknya terhadap vasokonstriksi medula.<sup>7</sup>

#### Antioksidan *N-Acetylsistein*

*N-acetylsistein* memproteksi sel epitel tubulus, memperbaiki disfungsi endotel dan mengurangi hipoksia medula. *N-acetylsistein* mencegah sitotoksik dengan menetralkan radikal bebas, vasodilatasi regional, memperbaiki disfungsi endotel, memperbaiki suplai oksigen, memperbaiki mikrosirkulasi medula ginjal karena injuri reperfusi dan vasokonstriksi yang disebabkan oleh radiokontras.<sup>7</sup> Tepel *et al.*<sup>16</sup> merandomisasi 83 pasien gagal ginjal kronis dengan pemberian radiokontras osmolaritas rendah non ionik dan diberikan *N-acetylsistein* 600 mg oral setiap 12 jam sehari sebelum dan sehari setelah prosedur. Insiden nefropati radiokontras setelah 48 jam adalah 2% pada pasien yang diberikan *N-acetylsistein* dibandingkan 21% pada kontrol. Dosis tinggi *N-acetylsistein* sebelum prosedur radiokontras efektif mencegah nefropati radiokontras (5% vs 21%).



Gambar 2. *N-acetyl sistein* sebagai *renal protector* pada radiokontras<sup>16</sup>

Birk dan Alonso melakukan meta analisis yang mengevaluasi 800 pasien. Ditemukan bahwa dengan pemberian *N-acetylsistein* efektif untuk pencegahan nefropati radiokontras dengan perhitungan *risk reduction* 41% sampai 56%. Fishbane *et al.*<sup>20</sup> menyatakan bahwa *N-acetylsistein* direkomendasikan dengan perspektif secara keseluruhan menguntungkan, belum adanya alternatif lain, keamanan, tolerabilitas obat dan biaya rendah. *N-acetylsistein* merupakan antioksidan yang dapat menghambat radikal bebas. Menghambat efek biologi *vasodilator endogen nitrit oxide* yang berubah menjadi *S-nitrosothiol*, lebih stabil dan vasodilator poten dibandingkan *nitrit oxide*. Kegagalan produksi nitrit oxide intrarenal merupakan predisposisi bagi kerusakan ginjal yang berat akibat radiokontras.<sup>7,16</sup>

#### Mannitol

Manitol merupakan satu obat untuk pencegahan nefropati radiokontras. Manitol dapat menyebabkan osmosis diuresis yang mempunyai efek menguntungkan pada gagal ginjal akut dengan jalan mengurangi obstruksi tubulus. Manitol sama seperti dopamin dan natrietik peptida mempunyai efek yang lebih superior dibandingkan saline untuk mencegah gagal ginjal akut pada pasien non diabetes, sedangkan akan memperburuk gagal ginjal akut pada pasien diabetes.<sup>7,19</sup>

#### Natrium bikarbonat

Pemberian natrium bikarbonat akan meningkatkan PH urine dan medula ginjal yang akan menurunkan produksi radikal bebas dan memproteksi ginjal dari injuri oksidasi pada nefropati radiokontras.

Studi eksperimental menunjukkan pemberian natrium bikarbonat lebih renoprotektif dibandingkan natrium klorida pada gagal ginjal iskemi. Efikasi natrium bikarbonat dibandingkan dengan hidrasi natrium klorida ditunjukkan pada studi prospektif terhadap 119 pasien, ditemukan nefropati radiokontras terjadi pada 13,6% pasien yang menerima natrium klorida dibandingkan dengan 1,7% pada pasien yang mendapat natrium bikarbonat. Penelitian terhadap 191 pasien yang menerima profilaksis natrium bikarbonat hanya terjadi tiga kasus (1,6%) nefropati radiokontras. Studi ini juga menunjukkan bahwa infus natrium bikarbonat lebih efektif dari pada hidrasi dengan natrium klorida. Kombinasi *N-asetylsistein* dan natrium bikarbonat sebelum prosedur akan lebih protektif nefropati radiokontras dibandingkan pemberian masing-masing.<sup>7</sup>

#### Terapi lain

Beberapa *agent* dapat meningkatkan aliran darah ginjal dipelajari untuk menurunkan insiden nefropati seperti *calcium channel blocker*, yang masih diperdebatkan. Penggunaan *ACE inhibitor* yang dapat meningkatkan aliran darah ginjal mempunyai efek yang selektif pada fraksi filtrasi. Pemberian dipiradamol akan meningkatkan sekresi dipiradamol urine 96% dan penurunan kliren kreatinin 37%. *Committe of the society for cardiac angiography and interventions* menyarankan penghentian metformin 48 jam sebelum angiografi karena dapat bersifat nefrotoksik dan menginduksi asidosis laktat.<sup>7</sup>

#### Hemodialisis profilaksis

Studi terhadap 31 pasien dengan kliren kreatinin > 1,4 mg/dL, diantara kelompok pasien yang mendapat hemodialisis tunggal setelah pemberian radiokontras, tidak ditemukan perbedaan insiden nefropati radiokontras dibandingkan kelompok yang tidak dihemodialisis. Hemodialisis profilaksis sampai saat ini tidak direkomendasikan.<sup>13,14</sup>

#### Hemofiltrasi

Hemofiltrasi merupakan terapi pengganti ginjal berkelanjutan dan memerlukan infus cairan pengganti isotonik (1.000 mL/h). Teknik ini memberikan hidrasi volume yang besar tanpa menyebabkan kelebihan cairan dan terjadi hemostabilitas selama prosedur. Studi yang melibatkan pasien dengan gagal ginjal (kliren kreatinin 26 mL/mnt) yang mendapat angioplasti koroner dengan radiokontras osmolaritas rendah (247 mL) dan dilakukan hemofiltrasi selama 4 – 8 jam sebelum prosedur dan dilanjutkan 18 – 24 jam sesudah prosedur menurunkan insiden nefropati radiokontras dari 50% pada kelompok kontrol menjadi 5% pada kelompok yang dihemofiltrasi. Pasien dengan gagal ginjal terminal dan mendapat radiokontras media dengan volume besar, hemofiltrasi akan menyebabkan stabilitas hemodinamik, menghindari hipoperfusi renal, dan menurunkan paparan radiokontras pada ginjal. Hemofiltrasi efektif untuk menurunkan kadar radiokontras dalam sirkulasi. Kekurangan teknik ini adalah biaya yang mahal (*cost-effective*) dan memerlukan terapi yang intensif.<sup>13,14</sup>

#### RINGKASAN

Radiokontras jarang menimbulkan toksisitas pada pasien dengan fungsi ginjal yang normal. Radiokontras non ionik, isoosmolar sebaiknya dipilih karena lebih aman dan mempunyai efek toksik yang lebih ringan. Pasien dengan risiko gangguan fungsi ginjal, gagal jantung akut, penurunan volume arteri efektif, penggunaan obat yang dapat mengganggu fungsi ginjal akan meningkatkan toksisitas radiokontras. Patogenesis nefropati radiokontras melibatkan kombinasi toksisitas langsung pada tubulus dan iskemia injuri ginjal. Pasien dengan faktor risiko yang tidak bisa dikoreksi sebaiknya diberikan dosis radiokontras yang rendah dan dilakukan pemeriksaan serum kreatinin sebelum dan 48 dan 72 jam setelah pemberian radiokontras. Pasien dengan risiko tinggi, prosedur hidrasi, penggunaan kontras non ionik,

dosis radiokontras, *theophyllin*, natrium bikarbonat direkomendasikan. *N-acetylsistein* direkomendasikan untuk pencegahan nefropati radiokontras. *N-Acetylsistein* mencegah terjadinya sitotoksik dengan menetralkan radikal bebas, vasodilatasi regional, memperbaiki disfungsi endotel dan memperbaiki suplai oksigen serta memperbaiki mikrosirkulasi medula ginjal yang menyebabkan injuri reperfusi dan vasokonstriksi yang disebabkan oleh radiokontras. Pencegahan nefropati radiokontras dengan hemodialisis atau hemofiltrasi tidak dianjurkan tetapi pada pasien dengan gagal ginjal terminal, hemofiltrasi dapat dipertimbangkan karena dapat menyebabkan stabilitas hemodinamik, mencegah hipoperfusi ginjal dan mengurangi pemaparan radiokontras pada ginjal.

#### DAFTAR RUJUKAN

1. Brendan JB, Patrick SP. Contrast nephropathy. In: Hugh RB, Chritoper SW, editors. Therapy in nephrology and hypertension a companion to Brenner & rector's the kidney. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1999.p.41-44.
2. Lalli AF. Contrast media: data analysis and hypothesis. Radiology 1998;134:1-12.
3. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media & the kidney: Eur Radiology Guidelines. British Journal of radiology 2003;76:513-8.
4. Mc Clennan BL. Preston M Hickey memorial lecture: ionic and non ionic iodinate contrast media: evolution & strategies for use. Am J Roentgenology 2002;55:225-33.
5. March CH, Martin KK, Aleksandar G, Martini H. Cytotoxic effect of ionic high osmolar, non ionic monomeric and non ionic iso osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubulus cells in vitro. Vascular Journal 2005;235:843-9.
6. Toshikawa S, Masaaki H, Yasufami K, Ryozo O. Contrast media-induced pulmonary edema is aggravated by silicon contamination in rats. Radiology 1999;56:97-102.
7. Heyman S, Mayer B, Robert EC. Radiocontrast media-induced acute renal failure. In: Robert WS, editor. Disease of the kidney & urinary tractus. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2007.p.1099-120.
8. Pagani JJ, Hayman LA, Bigelow RH, Libshitz HI, Lepke RA, Wallace S. Diazepam prophylaxis of contrast media-induced seizures during computed tomography of patients with brain metastases. Am J Roentgenology 2001;140:787-1093.
9. David JS, John AK, Garry DH. Gadolinium chelates in angiography and interventional radiology: a usefull alternating to iodinate contrast media for angiography. Radiology 2002;223:319-325.
10. Jonathan RP, James HE, Richard HC, Peter JS, Sophia CJ. Frequency and severity of acute allergic-like reactions to gadolinium-containing IV contrast media in children and adults. Radiology 2007;189:1553-38.
11. Mary M, Peter N. Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patient at risk and algorithm for prevention. Am J Roentgenology 2001;12:3-9.
12. Weisberg LS, Kurnik PB, Risk of radiocontrast nephropathy patients with and without diabetes mellitus. Kidney Int 1994;45:259
13. Morcos SK. Prevention of contrast media-induced nephrotoxicity after angiography procedur. JVIR 2005;16:13-23.
14. Ilan G, Shlomi M. Nephropaty induced by contrast media : pathogenesis, risk factors and preventive strategies. CMAJ 2005;172:10-1503.