

Peran Kombinasi Hidrasi dan N-Acetyl Cysteine terhadap Nefropati akibat Kontras 48 Jam *Pasca Percutaneous Coronary Intervention* pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium 3

The Role of Hydration and N-Acetyl Cysteine Combination in 48 Hours Contrast-Induced Nephropathy after Percutaneous Coronary Intervention in Stage Three Chronic Kidney Disease Patients

Lydia D Simatupang^{1,2}, Endang Susalit², Ika Prasetya Wijaya³

¹Rumah Sakit Siloam, Jakarta

²Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

³Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Endang Susalit, Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: esusalit@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Penyakit Ginjal Kronik (PGK) stadium 3 merupakan faktor risiko tinggi untuk nefropati akibat kontras (NAK) setelah *percutaneous coronary intervention* (PCI). NAK belum dapat diobati sempurna tetapi dapat dicegah. Hidrasi dan N-Acetyl Cysteine (NAC) merupakan modalitas mencegah NAK walaupun efek proteksinya masih kontroversial.

Metode. Studi kohort prospektif terhadap 38 pasien PGK stadium 3 di Pelayanan Jantung Terpadu Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (PJT RSCM) Jakarta selama Agustus 2013-Januari 2014. Pada pasien, dilakukan pengukuran kreatinin plasma sebelum dan 48 jam sesudah PCI, serta diidentifikasi ada tidaknya perlakuan pemberian hidrasi dan NAC pada pasien PGK stadium 3 tersebut.

Hasil. 43,4% pasien PGK stadium 3 diberikan hidrasi dan NAC. Insidens NAK adalah 5,26% dan terjadi pada kelompok yang tidak mendapat hidrasi dan NAC. Berdasarkan uji *Fischer Exact test*, tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara pemberian hidrasi dan NAC dengan NAK ($p=0,486$). Nilai RR tidak dapat dihitung, namun demikian didapatkan nilai *Attributable Risk* (AR) sebesar 100%, artinya kejadian NAK dapat dihilangkan 100% apabila diberi hidrasi dan NAC.

Simpulan. Hidrasi dan NAC memiliki indikasi dapat memproteksi terhadap kejadian NAK pada populasi PGK stadium 3 yang menjalani PCI.

Kata Kunci: hidrasi, N-acetyl cysteine, nefropati akibat kontras, *percutaneous coronary intervention*

ABSTRACT

Introduction. Contrast Induced Nephropathy (CIN) after *percutaneous coronary intervention* (PCI) is common in stage 3 chronic kidney disease (CKD) patients. While there is no cure for CIN and some cases are fatal for the kidney or even life, it is preventable. Eventhough controversial, hydration and N-Acetyl Cysteine (NAC) are modalities to prevent CIN. Not having a certain guideline to prevent CIN in Integrated Cardiac Services (ICS) Cipto Mangunkusumo Hospital for PCI patients generates interest to study it.

Methods. A prospective cohort is conducted to evaluate plasma creatinine before and 48 hours after PCI, meanwhile recording whom is given combined hydration and NAC and which not.

Results. 43,4% of stage 3 CKD patients are given hydration and NAC, and incidence of CIN occurred in 5.26% patients all belonging to the non hydration and NAC group. Attributable risk is 100% means CIN can be prevented with hydration and NAC.

Conclusions. Hydration and NAC is indicated to be protective against CIN in stage 3 CKD patients undergoing PCI.

Keywords: contrast induced nephropathy, hydration, N-Acetyl Cysteine, *percutaneous coronary intervention*

PENDAHULUAN

Dewasa ini tindakan *percutaneous coronary intervention* (PCI) yang menggunakan radiokontras semakin sering dilakukan. Tindakan ini seringkali dilakukan pada populasi tertentu seperti populasi usia menengah-tua, pengidap Diabetes Melitus (DM), hipertensi dan serangan koroner akut. Sayangnya, populasi ini merupakan populasi yang berisiko tinggi untuk nefropati akibat kontras (NAK) pasca PCI, terutama pada pasien yang mengalami penurunan fungsi ginjal sebelumnya.¹ Perburukan fungsi ginjal setelah terpapar kontras dilaporkan sebanyak 50% bahkan lebih. Kejadian ini terutama ditemukan pada populasi nefropati diabetik.² Sekuele yang ditimbulkan adalah sebanyak 1-12% pasien dilaporkan memerlukan dialisis, bahkan hingga mengalami kerusakan ginjal persisten. Kesintasan 2 tahun pada kelompok yang memerlukan dialisis dilaporkan sekitar 19%.

Sampai saat ini, tatalaksana yang dikerjakan apabila terjadi NAK berupa penanganan nekrosis tubular akut (NTA). Penanganan tersebut bertujuan mempertahankan keseimbangan cairan dan elektrolit. Ultrafiltrasi dikatakan dapat mengeluarkan radiokontras akan tetapi tidak dapat mengatasi kerusakan ginjal yang sudah terjadi pada NAK. Pada dasarnya, penanganan terbaik untuk NAK adalah pencegahan terjadinya NAK.¹

Hidrasi merupakan salah satu cara mencegah NAK. Antioksidan N-Acetylcysteine (NAC) juga sudah diteliti dapat menurunkan kejadian NAK. Keduanya maupun secara sendiri-sendiri oleh banyak studi bermanfaat untuk menurunkan kejadian NAK setelah paparan radiokontras. Sebaliknya, sebagian studi lain menemukan keduanya kurang efektif, terutama NAC. Namun demikian, dalam banyak panduan baku, hidrasi bersama NAC tetap diberikan pada pasien risiko tinggi NAK yang akan mendapat paparan media radiokontras.^{3,4}

Pengenalan faktor risiko NAK diharapkan dapat membantu mencegah terjadinya NAK. Pengenalan tersebut diantaranya dengan mengidentifikasi kadar serum kreatinin dan kondisi fungsi ginjal setidaknya dalam kurun waktu 6 bulan sebelum dilakukan paparan terhadap radiokontras. Sayangnya, tidak mudah mengenali kondisi fungsi ginjal pasien yang akan menjalani PCI sehingga usaha pencegahan NAK pada pasien-pasien tersebut menjadi kurang optimal.^{4,5,6}

Pemberian hidrasi maupun NAC pada pasien yang dikenali berisiko tinggi untuk NAK sebelum PCI di Pelayanan Jantung Terpadu Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (PJT RSCM) Jakarta belum diatur oleh suatu panduan baku yang pasti. tata laksana pencegahan NAK masih bervariasi. Hal ini disebabkan oleh beberapa hal. Pertama, pasien yang

akan dilakukan tindakan PCI umumnya belum memiliki data yang menggambarkan fungsi ginjal sebelumnya (kadar kreatinin dalam kurun 6 bulan sebelum tindakan). Kedua, tidak semua laboratorium mencantumkan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus (LFG-e). Ketiga, tindakan PCI yang dilakukan seringkali bersifat mendesak (*primary PCI*) atau pasien PGK tersebut dalam kondisi gagal jantung. Keempat, lama rawat pasien PGK pasca tindakan kateterisasi jantung singkat, yaitu rata-rata 1 hari sehingga tidak dilakukan evaluasi ulang terhadap fungsi ginjal. Berdasarkan hal tersebut dan mengingat konsekuensi klinis NAK yang berat, maka diperlukan penelitian untuk mengetahui apakah terdapat efek proteksi hidrasi dan NAC terhadap terjadinya NAK pada populasi tersebut.

METODE

Penelitian ini merupakan studi kohort prospektif pada pasien PGK stadium 3 yang menjalani pemeriksaan PCI di PJT RSCM Jakarta pada Agustus 2013-Januari 2014. Pasien yang memenuhi kriteria penerimaan dan tidak mencakup kriteria penolakan diambil data serum kreatinin sebelum dan 48 jam sesudah PCI untuk dinilai kejadian NAK-nya serta dicatat apakah diberikan hidrasi dan NAC sebelum PCI atau tidak. Kriteria inklusi sampel adalah: 1) pasien yang menjalani PCI yang memenuhi kriteria persyaratan untuk menjalani prosedur pemeriksaan tersebut yang ditetapkan oleh divisi Kardiologi RSCM; 2) berusia >50 tahun; 3) terdapat laju LFG hitung saat ikut penelitian, 4) bersedia mengisi dan menyetujui *informed consent* penelitian. Kriteria eksklusi sampel adalah: 1) pasien yang sudah menjalani hemodialisis kronis atau *continous ambulatory peritoneal dialysis* (CAPD) kronis; 2) menggunakan obat-obatan nefrotoksik, diantaranya golongan antiinflamasi non steroid; 3) terpapar media radiokontras 6 bulan sebelumnya. Sementara itu, subjek yang tidak melanjutkan penelitian atau meninggal dunia merupakan kriteria *drop out* dari penelitian.

Variabel tergantung pada penelitian ini meliputi nefropati akibat kontras, sedangkan variabel bebasnya yaitu pemberian hidrasi dan NAC. Pada penelitian ini juga dilihat pengaruh jenis kelamin, hipertensi, DM, Volume kontras >100 ml serta stadium PGK 3A dan 3B terhadap NAK. Data yang terkumpul selanjutnya dianalisis dengan menggunakan program SPSS versi 16.0. Analisis univariat dilakukan untuk melihat gambaran distribusi frekuensi dari semua variabel yang diamati. Selain itu juga dilakukan Analisis bivariat dengan uji *kai- uji Fischer exact* untuk menilai hubungan antara masing-masing variabel kategorik dengan kejadian NAK.

HASIL

Total pasien yang memenuhi kriteria penerimaan dan bersedia mengikuti penelitian ini adalah 53 orang. Namun, sebanyak 15 orang *drop out* sehingga total sampel penelitian yaitu sebanyak 38 orang. Berdasarkan data dari 38 subjek penelitian tersebut, didapatkan bahwa rerata usia subjek yaitu $62,96 \pm 6,57$ tahun dan sebagian besar berjenis kelamin laki-laki (76,3%). Dari keseluruhan subjek, hipertensi merupakan faktor risiko terbanyak yaitu sebesar 81,6%. Sementara itu, subyek penelitian yang mendapat paparan radiokontras >100 ml ada yaitu sebanyak 44,7% (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	n (%) n=38	Rerata (SB)
Umur (tahun)		62,96 ± 6,57
Jenis kelamin		
- Laki-laki	29 (76,3)	
- Perempuan	9 (23,7)	
Hipertensi		
- Ya	31 (81,6)	
- Tidak	7 (18,4)	
DM		
- Ya	11 (28,9)	
- Tidak	27 (71,1)	
Kontras >100 ml		
- Ya	17 (44,7)	
- Tidak	21 (55,3)	
Kreatinin <i>pre</i> (mg/dl)		1,51 ± 0,26
Kreatinin <i>post</i> (mg/dl)		1,47 ± 0,39
LFG-e EPI (ml/menit/1,73m ²)		46,81 ± 8,81
PGK		
- Stadium 3A	21 (55,3)	
- Stadium 3B	17 (44,7)	

Pada Tabel 1 juga dapat dilihat nilai rerata kreatinin *pre* paparan terhadap media radiokontras dan *post* paparan masing-masing sebesar $1,51 \pm 0,26$ mg/dl dan $1,47 \pm 0,39$ mg/dl. Rerata LFG-e menurut rumus *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) pada subyek penelitian adalah $46,81 \pm 8,81$ ml/menit/1,73 m². Dari keseluruhan pasien yang tercakup dalam PGK stadium 3 ini, didapatkan sebanyak 21 orang termasuk pada kelompok PGK stadium 3A (LFG= 45-59,9 ml/menit/1,73 m²) dan 17 orang termasuk PGK stadium 3B (LFG= 30-44,9 ml/menit/1,73 m²).

Dari total 38 pasien, sebanyak 19 pasien (50%) mendapatkan hidrasi dan NAC sedangkan 19 pasien (50%) lainnya tidak mendapatkan hidrasi dan NAC. Pasien yang mendapat hidrasi dan NAC memiliki rerata LFG estimasi yang lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak mendapat hidrasi, yaitu $45,25 \pm 9,53$ ml/menit/1,73 m² dibanding $48,37 \pm 7,99$ ml/menit/1,73m² ($p=0,281$). Kreatinin *pre* paparan terhadap radiokontras

juga cenderung lebih tinggi yakni $1,55 \pm 0,28$ mg/dl dibanding $1,47 \pm 0,25$ mg/dl walaupun secara statistik tidak bermakna ($p=0,301$). Selain itu, usia yang mengalami hidrasi juga lebih tua yakni $63,88 \pm 6,26$ tahun, dibanding yang tidak mengalami hidrasi $61,99 \pm 0,25$ tahun walaupun secara statistik juga tidak bermakna ($p=0,403$).

Dengan menggunakan definisi NAK berdasarkan KDIGO 2012 (peningkatan kreatinin lebih dari 25% dari kreatinin basal atau peningkatan lebih dari 0,5 mg/dl dibanding kreatinin basal dalam jangka 48 jam), kejadian NAK pada pasien PGK stadium 3 pasca PCI di ruang kateterisasi PJT RSCM adalah 2 orang dari 38 subyek penelitian. Apabila dihitung persentase insidens NAK yaitu sebesar 5,26%. Rerata kreatinin *pre* paparan terhadap media radiokontras pada pasien yang tidak mengalami NAK dan yang mengalami NAK yaitu masing-masing sebesar $1,507 \pm 0,27$ mg/dl dan $1,60 \pm 0,28$ mg/dl. Namun demikian, perbedaan rerata tersebut secara statistik tidak berbeda bermakna. Rerata usia pasien yang tidak mengalami NAK adalah $63,34 \pm 6,26$ tahun dibanding yang mengalami NAK adalah $50,15 \pm 0,21$ tahun, dan hal ini secara statistik bermakna ($p=0,006$).

Untuk mengetahui hubungan kombinasi hidrasi dan NAC terhadap insidens kejadian NAK dihitung nilai *Relative Risk* (RR). RR didapat dari insidens NAK pada kelompok yang mendapat hidrasi dan NAC dibagi insidens NAK pada kelompok yang tidak mendapat hidrasi dan NAC. Karena penyebut disini didapat 0 (nol), maka RR tidak dapat dihitung. *Attributable risk* (AR) juga dihitung. AR tersebut merupakan insidens suatu penyakit (dalam hal ini NAK) pada kelompok yang menerima perlakuan/pemaparan (dalam hal ini hidrasi dan NAC) yang dapat dieliminasi apabila pemaparan dihilangkan. Rumus AR% adalah insidens pada kelompok pemaparan (I_e) dikurangi insidens pada kelompok yang tidak mengalami pemaparan (I_u) dibagi insidens pada kelompok pemaparan dikali 100%. Didapat AR% disini 100%. Artinya kejadian NAK dapat dihilangkan 100% apabila hidrasi dan NAC diberikan pada kelompok yang mendapat hidrasi dan NAC. Juga dilakukan penghitungan semula dengan uji *chi square* akan tetapi karena ada nilai ekspektasi kurang dari 5, maka dilakukan uji *Fischer Exact*, didapat nilai $p=0,486$ (Tabel 2). Sedangkan dari faktor risiko jenis kelamin, hipertensi, Diabetes Melitus, jumlah kontras diatas 100 ml, dan stadium PGK 3A dan 3B, ternyata secara statistik tidak ada satupun yang mempengaruhi kejadian NAK pada studi ini (Tabel 2).

Tabel 2. Hidrasi dan NAC serta faktor-faktor risiko NAK terhadap kejadian NAK

Variabel	NAK		OR (IK 95%)	p
	Ya	Tidak		
Hidrasi + NAC				
- Ya	0 (0,0)	19 (100,0)		
- Tidak	2 (10,5)	17 (89,5)		0,486
Jenis kelamin				
- Laki-laki	2 (6,9)	27 (93,1)		
- Perempuan	0 (0,0)	9 (100,0)		1,000
Hipertensi				
- Ya	2 (6,5)	29 (93,5)		
- Tidak	0 (0,0)	7 (100,0)		1,000
Diabetes melitus				
- Ya	1 (9,1)	10 (90,9)	2,600	
- Tidak	1 (3,7)	26 (96,3)	(0,148-45,680)	0,501
Kontras >100 ml				
- Ya	1 (5,9)	16 (94,1)	1,250	
- Tidak	1 (4,8)	20 (95,2)	(0,072-21,582)	1,000
Stadium PGK				
- 3A	1 (4,8)	20 (95,2)	0,800	
- 3B	1 (5,9)	16 (94,1)	(0,046-13,812)	1,000

DISKUSI

Karakteristik subyek yang ikut penelitian ini (Tabel 1) ditinjau dari segi usia ($62.96 \pm 6,57$ tahun) dan jenis kelamin (76,3% pria) tidak jauh berbeda dari studi-studi yang sejenis. Studi oleh Mehran, dkk.⁹ mendapatkan rerata usia dan persentase jenis kelamin masing-masing yaitu $63,8 \pm 11,2$ tahun dan 71,2% adalah pria, sedangkan studi oleh Schilp, dkk.³ yaitu $65,4 \pm 13,9$ tahun dan 54% adalah pria. Namun, kedua studi terakhir ini dilakukan pada jumlah subyek penelitian jauh lebih besar dari penelitian ini.

Pada penelitian ini, hipertensi merupakan faktor risiko peningkatan fungsi ginjal pasca paparan kontras terbanyak yaitu sebesar 81,6%. Jumlah tersebut lebih banyak dibandingkan dengan DM yang hanya sebesar 23,7%. Hasil ini sejalan dengan penelitian Mehran, dkk.⁹ dan Balemans, dkk.²² yang mendapatkan bahwa jumlah pasien PGK dengan hipertensi lebih dominan dibandingkan dengan DM.

Dari total 38 pasien yang menuntaskan studi ini, sebanyak 50% pasien mendapatkan hidrasi dan NAC sedangkan sisanya tidak mendapatkan hidrasi dan NAC, walaupun semua subjek merupakan pasien PGK stadium 3. Hal ini disebabkan belum ada panduan baku yang mengatur tentang karakteristik fungsi ginjal yang dianggap menurun yang merupakan faktor risiko NAK pada pasien yang akan menjalani PCI. Selain itu, umumnya pasien tidak memiliki data pemeriksaan fungsi ginjal sebelumnya tidak memiliki tanda dan gejala klinis yang dicurigai sebagai kelainan ginjal.

Pasien yang mendapat hidrasi dan NAC nilai kreatinin *pre* paparan terhadap radiokontras cenderung lebih tinggi dan setelah dihitung, rerata LFG estimasinya lebih rendah

daripada yang tidak mendapat hidrasi walaupun secara statistik tidak bermakna. Selain itu usia yang mengalami hidrasi juga lebih tua dibanding yang tidak mengalami hidrasi walaupun secara statistik juga tidak bermakna. Kemungkinan hal ini disebabkan oleh nilai yang menjadi acuan pemberian hidrasi dan NAC atau tidak hanya nilai kreatinin *pre* PCI tanpa menghitung LFG estimasi. Dengan demikian, hal tersebut memungkinkan pasien dengan nilai kreatinin $<1,5$ mg/dl memiliki LFG estimasi <60 ml/menit/ $1,73\text{m}^2$ dan sudah masuk kelompok pasien risiko tinggi terjadi NAK, terlebih jika disertai faktor risiko seperti nefropati DM dan usia >75 tahun. Selain itu, jumlah subyek yang sedikit juga kemungkinan dapat mempengaruhi hasil penghitungan statistik.

Pasien yang sudah dikenali terdapat faktor risiko penurunan fungsi ginjal *pasca* paparan media radiokontras dan seharusnya dilakukan hidrasi dan NAC, terkadang disertai kondisi gagal jantung yang berat atau PCI yang dilakukan merupakan *primary* PCI yang harus dilakukan secepatnya dan meniadakan dilakukan hidrasi. Pada penelitian ini, tidak ada pasien yang harus mendapatkan *primary* PCI, namun terdapat pasien dengan kondisi gagal jantung yang cukup berat. Pasien dengan gagal jantung tersebut diberikan hidrasi dengan dosis disesuaikan dengan klinis pasien, yaitu 0,5 ml/kgBB/jam 12 jam sebelum PCI dan dilanjutkan 12 jam sesudah PCI.

Schilp, dkk.³ telah melakukan studi untuk menilai kepatuhan tim medis di pusat-pusat korangiografi di Belanda dalam menerapkan panduan baku pencegahan NAK pada pasien yang akan dilakukan PCI. Hasil studi mendapatkan sebanyak 96% dokter mengenal risiko NAK berdasarkan pengenalan penurunan fungsi ginjal (mengetahui LFG-e) dan faktor risiko lainnya, tetapi

respons terhadap kondisi tersebut berupa pemberian hidrasi sesuai panduan ternyata hanya sebesar 69%. Dengan demikian, mengenali penurunan fungsi ginjal dan faktor risiko NAK lain yang diatur oleh panduan baku saja tidak cukup membuat dokter memberi hidrasi sesuai indikasi untuk mencegah NAK pada pasien dengan risiko tinggi terjadi NAK sebelum PCI. Hasil tersebut disebabkan oleh bervariasinya penggolongan risiko tinggi NAK di antara pusat korangiografi di Belanda, juga tidak cukupnya waktu untuk pemberian hidrasi jika pasien tidak dirawat inap.

Sejauh ini belum ada kesepakatan yang sama di masing-masing pusat pelayanan kateterisasi jantung di seluruh dunia mengenai pemberian hidrasi dan NAC untuk mencegah NAK serta berapa dosis hidrasi dan NAC paling tepat. Kebanyakan penelitian dan panduan baku memakai dosis untuk hidrasi yaitu 1 ml/kgBB/jam yang diberikan minimal 12 jam sebelum paparan radiokontras, dilanjutkan minimal 12 jam setelah paparan radiokontras. Tujuannya adalah untuk menghasilkan terbentuknya urin sekitar 150 ml/jam. Sementara itu, untuk dosis NAC rata-rata menggunakan dosis 2 x 600 mg diberikan sehari sebelum paparan radiokontras dan dilanjutkan minimal sehari setelah paparan radiokontras dengan rata-rata pemberiannya per oral. Selain itu, ada juga studi yang menyarankan pemberian hidrasi untuk mencegah NAK pada populasi pasien dengan risiko NAK lebih rendah (usia >65 tahun, tidak terdapat DM dan kreatinin serum >1,4 mg/dl).

Sebagian besar pasien dalam penelitian ini memiliki masa rawat inap hanya selama 1 hari saja. Jika akan diberikan hidrasi dan NAC, pasien akan masuk rawat-inap sehari sebelum dilakukan tindakan PCI. Berbeda dengan penelitian Schilp, dkk.³ yang memperlakukan pasien populasi non risiko tinggi dengan rawat inap $3,4 \pm 11,1$ hari dan populasi risiko tinggi selama $4,7 \pm 8,6$ hari.

Kejadian penurunan fungsi ginjal setelah paparan kontras pada populasi PGK stadium 3 di ruang kateterisasi kardiologi PJT RSCM berdasarkan penelitian ini terjadi pada 2 dari 38 subyek penelitian (5,26%). Secara klinis, kedua pasien tersebut dalam kondisi yang baik. Dibandingkan penelitian Yuniadi, dkk.¹¹ tahun 2008, ditemukan insidens NAK sebesar 25% dari 312 subyek penelitiannya yang mencakup semua stadium PGK dan fungsi ginjal normal. Trivedi, dkk.²³ mendapatkan kejadian NAK 18,9% tanpa memilah stadium fungsi ginjal subyek penelitiannya. Pada dasarnya, memang tidak ada keseragaman mengenai insidens NAK di berbagai negara yang berkisar antara sangat sedikit sampai >50%. Hal ini disebabkan NAK

dipengaruhi oleh berbagai faktor. Selain itu, angka kejadian 5,26% dalam penelitian ini hanya terjadi di populasi pasien PGK stadium 3 saja. Angka kejadian yang kecil ini bagi klinisi tentu menunjukkan hal yang baik karena pasien sebenarnya termasuk dalam kelompok berisiko tinggi NAK. Nikolsky, dkk.²⁴ pada tahun 2004 menemukan terjadinya NAK pada pasien dengan fungsi ginjal normal sebanyak 15% sedangkan pada pasien dengan PGK (LFG hitung <60 ml/menit/1,73 m²) sebanyak 27% tanpa memilah stadium PGK-nya.

Pada studi ini, pemberian hidrasi selalu dalam kombinasi dengan pemberian NAC. Walaupun belum ada panduan baku yang mengatur pencegahan NAK pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal yang berisiko NAK di PJT RSCM, tetapi setiap pemberian hidrasi pada pasien yang akan menjalani PCI selalu disertai pemberian NAC. Oleh karena studi ini merupakan studi observasional yang tidak melakukan intervensi, maka tidak dapat dilakukan kuantifikasi terpisah antara pemberian hidrasi saja dan NAC saja terhadap kejadian NAK pada populasi penelitian.

Seperti yang sudah diketahui, NAK dapat dicegah. Salah satu pencegahan yang secara luas diterima adalah pemberian hidrasi dengan normosalin pada pasien yang dianggap berisiko NAK yang akan mengalami paparan media radiokontras (PCI). Hidrasi diharapkan mendilusi zat radiokontras dalam darah dan mempercepat ekskresi kontras tersebut melalui urin. Sementara itu, NAC dalam hal mencegah NAK masih kontroversial. Namun demikian, NAC diketahui mempunyai efek antioksidan selain sebagai vasodilator, yang apabila melihat patofisiologi terjadi NAK, stress oksidatif dan vasokonstriksi arteri renalis juga berperan.

NAK sendiri, apabila terjadi bersifat reversibel untuk sebagian besar pasien dan paling lama akan pulih 14 hari. Namun, sebagian yang tidak reversibel dapat bersifat fatal bagi ginjal itu sendiri bahkan dapat mengakibatkan kematian. Pada penelitian ini, pasien yang mengalami NAK berjumlah 2 orang dari 38 subyek penelitian, keduanya masuk kelompok yang tidak mendapat hidrasi dan NAC. Sebanyak 17 dari 19 pasien yang tidak mendapat hidrasi dan NAC tidak mengalami NAK, sedangkan 19 pasien yang mengalami hidrasi dan NAC dan menuntaskan penelitian ini tidak seorangpun yang akhirnya terjadi NAK. Nilai RR pada studi ini tidak dihasilkan karena penyebut dalam rumus RR sebesar 0 (nol). Sebab, pada kelompok yang mendapat perlakuan hidrasi dan NAC, insiden kejadian NAK adalah 0 (nol). Namun demikian, *attributable risk* (AR)% pada studi ini didapat 100%, artinya kejadian NAK dapat dieliminasi 100% apabila diberikan hidrasi dan NAC.

Pada studi ini, walaupun uji *Fischer Exact test* secara statistik tidak bermakna dan nilai RR tidak dapat dihitung, tetapi AR% sebesar 100%. Oleh karena itu, dengan melihat kepentingan klinis, peneliti tetap menyimpulkan hidrasi dan NAC dapat menurunkan risiko NAK pada populasi PGK stadium 3 yang menjalani PCI. Hal ini sejalan dengan studi oleh Chen, dkk.⁶ yang melakukan uji terandomisasi menggunakan kontrol untuk melihat efek hidrasi dan NAC pada pasien dengan risiko tinggi (kreatinin serum $\geq 1,5$ mg/dl vs kreatinin serum dibawah 1,5 mg/dl). Hasil studi mendapatkan bahwa kombinasi hidrasi bersama dengan NAC dapat menurunkan kejadian NAK pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Hasil tidak bermakna pada penelitian ini dapat disebabkan oleh jumlah sampel yang kecil.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa walaupun uji *Fischer exact test* secara statistik tidak bermakna dan nilai RR tidak dapat dihitung, tetapi AR% sebesar 100%. Dengan demikian, terdapat indikasi efek proteksi dari kombinasi hidrasi + NAC terhadap kejadian NAK pada populasi pasien PGK stadium 3 yang menjalani PCI.

DAFTAR PUSTAKA

- Rudnick MR, Tumlin JA. Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of contrast-induced nephropathy. UpToDate, Inc [internet]. 2012 [cited Sept 2012]. Available from: <http://www.UptoDate.com>.
- Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002;105(19):2259-64.
- Schilp J, de Blok C, Langelaan M, Spreeuwenberg P, Wagner C. Guideline adherence for identification and hydration of high risk hospital patients for contrast-induced nephropathy. *BMC Nephrol*. 2014;15:2.
- Owen RJ, Hiremath S, Myers A, Fraser-Hill M, Barrett BJ. Consensus guidelines for the prevention of contrast induced nephropathy. *Can Assoc Radiol J*. 2014;65(2):96-105.
- Duru OK, Vargas RB, Kermah D, Nissenon AR, Norris KC. High prevalence of stage 3 chronic kidney disease in older adults despite normal serum creatinine. *J Gen Intern Med*. 2009;24(1):86-92.
- Chen SL, Zhang J, Yei F, Zhu Z, Liu S, Lin S, et al. Clinical outcomes of contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A prospective, multicenter, randomized study to analyze the effect of hydration and acetylcysteine. *Int J Cardiol*. 2008;126(3):407-13.
- Kellum JA, Aspelin P, Barsoum RS, Burdman EA, Goldstein SL, Herzog CA, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter*. 2012;2(Suppl 2):76-86.
- Iakovou I, Dargatzis G, Lansky AJ, Mintz G, Ashby D, Losquadro M, et al. Incidence, predictors, and economic impact of contrast induced nephropathy: results in 8,628 patients treated with percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(Suppl 1):2A.
- Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kent KM, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(5):1542-8.
- Newhouse JH, Kho D, Rao QA, Starren J. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(2):376-82.
- Yuniadi Y, Ningrum NR. Risk factors and incidence of contrast induced nephropathy following coronary intervention. *Med J Indones*. 2008;17(2):131-7.
- Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med*. 1989;320(3):143-9.
- Aspelin PR, Aubry P, Fransson SG, Fransson SV, Strasser R, Willenbrock R, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*. 2003;348(6):491-9.
- Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology*. 1993;188(1):171-8.
- Barrett BJ, Parfrey PS, McDonald JR, Hefferton DM, Reddy ER, McManamon PJ. Nonionic low-osmolality versus ionic high-osmolality contrast material for intravenous use in patients perceived to be at high risk: Randomized Trial. *Radiology*. 1992;183(1):105-10.
- Tepe M, Aspelin P, Lamiere N. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation*. 2006;113(14):1799-806.
- Sweiger MJ, Chambers CE, Davidson CJ, Zhang S, Blankenship J, Bhalla NP, et al. Prevention of contrast induced nephropathy: recommendations for the high risk patients undergoing cardiovascular procedures. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;69(1):135-40.
- Gleeson T, Bulughapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *Am J Radiol*. 2004; 183(6):1673-89.
- Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl*. 2006;100:S11-5.
- Marenzi G, Ferreri C, Marana I, Assanelli E, De Metrio M, Teruzzi G, et al. Prevention of contrast induced nephropathy by furosemide with matched hydration the MYTHOS (Induced Diuresis With Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Contrast Induced Nephropathy Prevention) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(1):90-7.
- Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med*. 2008;148(4):284-94.
- Balemans CEA, Reichert LJM, Schelven BIH, van den Brand JAAG, Wetzels JFM. Epidemiology of Contrast Material-induced Nephropathy in the era of hydration. *Radiology*. 2012;263(3):706-13.
- Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P, et al. randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract*. 2003;93(1):c29-34.
- Nikolsky E, Mehran R, Turcot D, Aymong ED, Mintz GS, Lasic Z et al. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2004;94(3):300-5.