



Pengaruh Media Kontras Iopamidol Dosis Tinggi Intravaskuler Terhadap Kadar Kreatinin Serum dan Gambaran Histopatologi Tubulus Ginjal pada Tikus Sprague-Dawley: Upaya Proteksi dengan L-arginin

Hermina Sukmaningtyas *, Djoko Untung Trihadi *

ABSTRACT

High dose intravascular iopamidol influence on serum creatinine level and histopatologic feature of kidney tubules in Sprague-Dawley rats: using L-arginine as protection

Background: Iopamidol, a Low Osmolar Contrast Media (LOCM), has relatively less nephrotoxicity, but contrast media (CM) volume has role to develop acute renal failure even in healthy person. L-arginine as a natural precursor of nitric oxide might prevent contrast nephropathy.

Objectives: To investigate effects of iopamidol on acute renal damage by observing serum creatinine level and acute renal necrosis and to assess the role of L-arginine to protect acute renal failure.

Methods: This was a post test only control group design experimental study using 35 male, twelve weeks old Sprague-Dawley rats, weighing 200-350 g, allocated into seven groups. The control group (K), P₁, P₂, P₃ were group given 1.8 ml iopamidol and P₄, P₅, P₆ groups were given 8.4% (W/V) L-arginine peronde twice a day, 5 ml each for 7 days before 1.8 ml iopamidol injection. Serum creatinine and histological examination were done to assess acute tubular necrosis with H&E staining observed on 24, 48, and 72 hour accordingly. Dose of iopamidol used was equal to 100 ml human dose. The difference of serum creatinine and acute tubular necrosis were analyzed by using ANOVA test.

Results: There were no significant differences among groups on serum creatinine level ($p=0.261$). Acute tubular necrosis increased following iopamidol administration in 72 hour (P₃) $p=0.007$, and pretreatment with L-arginin reduced necrosis in group P₆ ($p=0.008$).

Conclusions: Serum creatinine level was not different after administration of iopamidol and L-arginine. Iopamidol induce acute tubular necrosis, while L-arginine can prevent CM-induced nephropathy.

Keywords: Iopamidol, serum creatinine, acute tubular necrosis, L-arginine

ABSTRAK

Latar belakang: Iopamidol, media kontras osmolalitas rendah mempunyai efek nefrotoksik relatif rendah, tetapi pemakaian dosis tinggi merupakan faktor resiko nekrosis tubuler akut. L-arginin, asam amino prekursor NO dan sebagai antioksidan dapat mencegah contrast-induced nephropaty.

Tujuan: Mengetahui pengaruh iopamidol terhadap perubahan kadar kreatinin serum dan gambaran nekrosis tubuler akut, serta melihat pengaruh L-arginin terhadap penurunan kejadian contrast-induced nephropaty.

Metode: Penelitian eksperimental sesungguhnya dengan rancangan post test only control group design pada tikus Sprague-Dawley jantan, sehat, umur 12 minggu, berat badan 200-350 g. Sebanyak 35 ekor tikus dibagi secara acak menjadi 7 kelompok. Kelompok K, tidak mendapatkan perlakuan, P₁, P₂, P₃ diberi iopamidol 1,8 cc intravena. Kelompok P₄, P₅, P₆ diberi L-arginin 8,4 w/v 2x sehari masing-masing 5 ml selama 7 hari, sebelum disuntik iopamidol 1,8 ml intravena. Kadar kreatinin serum dan pemeriksaan nekrosis tubuler akut diperiksa secara histopatologi dengan pengecatan H&E pada jam ke-24, jam ke-48, jam ke-72 sesuai dengan kelompok perlakuan. Dosis iopamidol setara dengan 100 ml pada dosis manusia. Perubahan kadar kreatinin serum dan nekrosis tubuler akut diuji dengan uji ANOVA.

Hasil: Kadar kreatinin serum tidak berbeda di antara kelompok ($p=0,261$). Pemberian iopamidol menyebabkan nekrosis tubuler akut pada jam ke-72 ($p=0,007$), dan pemberian L-arginin menurunkan nekrosis tubuler akut pada jam ke-72 ($p=0,008$).

Simpulan: Iopamidol dosis tinggi dapat menginduksi nekrosis tubuler akut pada keadaan tanpa resiko, dan pemberian L-arginin dapat mencegah contrast-induced nephropathy. Kadar kreatinin serum tidak berbeda setelah pemberian iopamidol maupun L-arginin.

* Bagian Radiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Jl. Dr. Sutomo 18, Semarang

PENDAHULUAN

Media kontras radiologi bersifat nefrotoksik, dan dapat menyebabkan keadaan yang dikenal sebagai *Contrast-induced Nephropathy* (CIN). CIN didefinisikan sebagai peningkatan kadar serum kreatinin lebih dari 0,5 mg/dL atau lebih dari 50% kadar semula pada 1-3 hari setelah pemberian media kontras. Berat ringannya efek samping yang timbul tergantung pada osmolalitas, viskositas dan kemotoksitas media kontras yang digunakan.¹⁻⁴ Insidens CIN diperkirakan sebesar 2-7% pada populasi umum. Insidens CIN meningkat pada populasi dengan faktor risiko seperti insufisiensi renal, diabetes melitus, riwayat gagal jantung kongestif, hipertensi, usia tua, dan infark miokard akut. Faktor risiko juga berkaitan dengan tipe dan jumlah (volume) media kontras. Penggunaan media kontras non ionik osmolalitas rendah maupun iso-osmoler menurunkan resiko terjadinya CIN pada pasien dengan risiko tinggi. Insiden CIN pasca pemakaian media kontras non ionik monomer dan osmolalitas rendah, iopamidol dilaporkan sebesar 6-12% pada pasien dengan risiko.^{4,5} Belum banyak dilaporkan pengaruh iopamidol pada pasien tanpa risiko. Volume media kontras (per 100 ml) memberikan risiko kejadian CIN dengan Odd ratio 1,12 pada interval kepercayaan 95% (1,02-1,23).⁵

CIN disebabkan oleh kombinasi toksisitas langsung sel epitel tubulus dan iskemik medula ginjal.⁶ Toksisitas langsung berupa vakuolisasi sel epitel tubulus, perubahan fungsi mitokondria dan apoptosis menimbulkan kerusakan tubulus ginjal akut. Iskemik medula ginjal disebabkan oleh peningkatan adenosin, endotelin, ion kalsium, radikal bebas serta penurunan *Nitric Oxide* (NO) dan prostaglandin. Penurunan aliran darah dan kerusakan tubular mengakibatkan penurunan laju filtrasi glomerulus yang kemudian berakhir pada keadaan gagal ginjal akut. Gagal ginjal akut ditandai dengan penurunan keluaran urin dan kenaikan kadar serum kreatinin. Penelitian-penelitian sebelumnya yang dilakukan untuk menilai toksisitas langsung pada tubulus ginjal kebanyakan menggunakan model buatan secara *invitro*, yang tidak melibatkan faktor-faktor endogen yang dijumpai pada *invivo*.⁵⁻¹⁵

Berbagai studi masih terus dilakukan untuk menemukan cara pencegahan berdasarkan patogenesis CIN. Penggunaan bahan yang meningkatkan sirkulasi renal untuk mencegah iskemik belum menunjukkan hasil yang memuaskan. Salah satu upaya menghindari CIN adalah memberikan proteksi sel tubulus ginjal terhadap stres oksidatif. Efek profilaksi dengan antioksidan seperti N-asetilsistein dan asam askorbat telah banyak dilaporkan sejumlah peneliti, meskipun efektivitas komponen ini masih diperdebatkan.^{6,16}

Berdasarkan mekanisme CIN, salah satu akibat setelah injeksi media kontras adalah kadar NO akan menurun sehingga terjadilah vasokonstriksi pembuluh darah renal dan sitotoksitas oleh karena stress oksidatif. Untuk mencegahnya, diperlukan penambahan kadar NO di dalam darah dan antioksidan. Salah satu substrat yang memiliki dua kemampuan diatas adalah L-arginin yang merupakan prekursor NO. L-arginin mampu menangkap hidrogen peroksida dan anion superoksida untuk membentuk NO secara nonenzimatis. Dengan demikian, L-arginin memiliki efek antioksidan dan dapat berperan sebagai vasodilatator. L-arginin merupakan asam amino semi esensial yang memiliki peran penting dalam berbagai proses fisiologi, biologi dan imunologi. L-arginin dalam kehidupan sehari-hari ditemukan pada kacang-kacangan seperti kedelai, kenari, juga pada udang dan daging.¹⁷

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini berusaha untuk mengetahui pengaruh kontras iopamidol dosis tinggi terhadap sel ginjal normal pada tikus *Sprague-Dawley* (*invivo*) dilihat dengan pemeriksaan histopatologi serta menilai kadar kreatinin serum. Sebagai upaya melakukan proteksi terhadap CIN, pengaruh L-arginin terhadap sel ginjal ginjal normal tikus yang diberi kontras iopamidol dosis tinggi diperiksa gambaran histopatologi dan kadar kreatinin serum. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis adanya pengaruh media kontras iopamidol terhadap perubahan gambaran histopatologi ginjal tikus *Sprague-Dawley*, menganalisis pengaruh media kontras iopamidol terhadap perubahan kadar kreatinin serum tikus *Sprague-Dawley*, menganalisis pengaruh pemberian L-arginin terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus *Sprague-Dawley* yang diberi media kontras iopamidol, menganalisis pengaruh pemberian L-arginin terhadap kadar kreatinin serum tikus *Sprague-Dawley* yang diberi media kontras iopamidol.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang peran L-arginin sebagai proteksi terhadap efek media kontras radiologi serta menjadi landasan untuk penelitian lebih lanjut.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium dengan pendekatan *post-test only control group design* yang menggunakan hewan coba sebagai obyek penelitian. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Lembaga Penelitian dan Pengujian Terpadu Universitas Gajah Mada (LPPT-UGM), Laboratorium Histologi dan Patologi Anatomi FK UGM, dan Laboratorium Patologi Anatomi FK UNDIP pada bulan Januari-Maret 2008. tikus *Sprague-dawley* secara random dibagi menjadi tujuh kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif (K),

kelompok perlakuan P₁, P₂, P₃, P₄, P₅ dan P₆. Kelompok K, mendapat pakan standar selama 7 hari, pada hari ke-10 diterminasi dengan inhalasi eter, kelompok P₁, P₂ dan P₃ mendapat pakan standar selama 7 hari, pada hari ke-8 disuntik media kontras iopamidol intravena pada ekor. Kelompok P₁ pada hari ke-9 (jam ke-24), kelompok P₂ pada hari ke-10 (jam ke-48), dan kelompok P₃ pada hari ke-11 (jam ke-72) diterminasi dengan inhalasi eter. Kelompok P₄, P₅ dan P₆ mendapat pakan standar dan diberi L-arginin HCL peronde selama 7 hari, pada hari ke-8 tikus disuntik media kontras iopamidol intravena pada ekor. Kelompok P₄ pada hari ke-9 (jam ke-24), kelompok P₅ pada hari ke-10 (jam ke-48), kelompok P₆ pada hari ke-11 (jam ke-72) diterminasi dengan inhalasi eter.

Setelah diterminasi ginjal tikus diangkat untuk selanjutnya diolah sesuai prosedur pembuatan preparat histopatologi. Selain itu dilakukan pemeriksaan kadar kreatinin serum. Pengelompokan sampel dilakukan secara acak sederhana (*Simple Random Sampling*). Besar sampel ditentukan berdasarkan rumus WHO, tiap kelompok 5 ekor tikus. Sampel penelitian ini adalah tikus Sprague-Dawley yang memenuhi kriteria inklusi: strain Sprague-Dawley, jantan, berat badan 200-350 gram, umur dua belas minggu, dan kriteria eksklusi: tidak aktif, cacat secara anatomis.

Variabel tergantung adalah kadar kreatinin serum, gambaran histopatologi nekrosis tubuler akut, sedangkan variabel bebas adalah pemberian L-arginin hidroklorida (Sigma-Aldrich Pte.Ltd, Singapura nomor katalog A5131), dengan dosis 8.4% (*W/V*) selama 7 hari (peronde) 2x5ml per hari. Dosis dan lama pemberian berdasarkan penelitian Kirk, dkk (1992).¹⁸ Variabel bebas lainnya adalah pemberian media kontras iopamidol (Iopamiro®, PT. Dipa Pharmalab Internusa, Jakarta) sesuai 100 ml dosis manusia dikonversi (1,8 ml untuk dosis tikus) secara intravena pada ekor sesuai dengan konversi perhitungan dosis untuk tikus dan manusia menurut Laurence dan Bacharach (1964). Volume maksimum yang dapat diberikan pada tikus menurut Ritchel (1974) adalah 1 ml/injeksi. Diberikan iopamidol 2x0,9ml dengan selang waktu 6 jam.

Semua kelompok diberi pakan standar dan air minum secara *ad-libitum*.

Pemeriksaan kadar kreatinin serum diambil dari sampel darah vena orbita sebanyak 2 cc, ditampung pada tabung eppendorf kemudian dilakukan sentrifugasi dengan alat Centrifuge S415 C Eppendorf berkecepatan 3500 rpm selama lima menit untuk mendapatkan serum. Sebanyak 1 cc serum diambil dengan pipet volume lalu ditampung pada tabung eppendorf yang bersih dan dikirim ke laboratorium Pramita, Yogyakarta. Pemeriksaan kadar kreatinin serum menggunakan alat COBAS

Integra® 400 Plus System (Roche, USA) dengan metode Jaffe.

Nekrosis tubuler akut diperiksa secara histopatologi standar dengan pengecatan *Haematoxylin & Eosin* dan diamati secara mikroskopik. Tanda nekrosis tubuler akut yang diamati adalah adanya edema dan pembentukan *cast*. Dihitung jumlah tubulus proksimal yang mengalami edem dan pembentukan *cast* dalam 5 lapang pandang, yaitu empat pada tepi dan satu pada bagian tengah sediaan. Dinyatakan edem bila lumen tubulus menutup. Pengamatan menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x.

Uji normalitas kadar kreatinin serum dan gambaran histopatologi dianalisis dengan Shapiro-Wilk, didapatkan distribusi data normal, sehingga analisis dilakukan dengan uji *One way ANOVA*. Uji beda rerata kadar kreatinin serum didapatkan perbedaan yang tidak signifikan. Uji dengan *One Way Anova* pada pemeriksaan histopatologi ginjal didapatkan adanya perbedaan dalam semua kelompok yang signifikan, kemudian dilanjutkan uji *post-hoc Tamhane* karena data tidak homogen, untuk melihat perbedaan masing-masing kelompok perlakuan. Analisis statistik tersebut dilakukan dengan program komputer *SpSS 11.5 for windows*. Nilai signifikansi pada penelitian ini adalah apabila variabel yang dianalisis memiliki nilai $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

HASIL

1. Kadar Kreatinin Serum

Rerata kadar kreatinin serum paling tinggi didapatkan pada kelompok K, sedangkan pada kelompok perlakuan pada kelompok P₂ yaitu kelompok yang mendapatkan injeksi media kontras iopamidol jam ke-48 sebesar $44,94 \pm 2,61$ $\mu\text{mol/L}$. Kadar kreatinin terendah didapatkan pada kelompok P₄, yaitu kelompok yang mendapatkan L-arginin dan injeksi iopamidol jam ke-24, sebesar $39,65 \pm 7,26$ $\mu\text{mol/L}$.

Grafik *boxplot* menggambarkan median kadar kreatinin serum kelompok K, P₁, P₂, P₃ lebih tinggi dari kadar kreatinin serum kelompok P₄, P₅, dan P₆ yang mendapatkan prevensi L-arginin. (Gambar 1)

Uji normalitas kadar kreatinin serum dengan uji Shapiro-Wilk, didapatkan distribusi data normal, sehingga dilakukan uji beda rerata dengan *one way ANOVA*. Didapatkan perbedaan tidak bermakna kadar kreatinin serum antara kelompok perlakuan dengan kontrol dengan $p > 0,05$ ($p = 0,261$).

2. Kerusakan epitel tubulus ginjal

Jumlah sel tubulus yang rusak dihitung dari sediaan histopatologi ginjal dengan pewarnaan H&E. Sel dianggap

rusak bila ditemukan adanya dilatasi tubulus, pembentukan *cast* dalam lumen, edema, fibrosis, vakuolisasi glomerulus, nekrosis maupun apoptosis. Pada penelitian ini kelainan yang dijumpai berupa edema dan pembentukan *cast*. Sel yang rusak dihitung dari 5 lapang pandang. Hasil pemeriksaan histopatologi tersaji pada tabel 2 dan gambar 2-9.

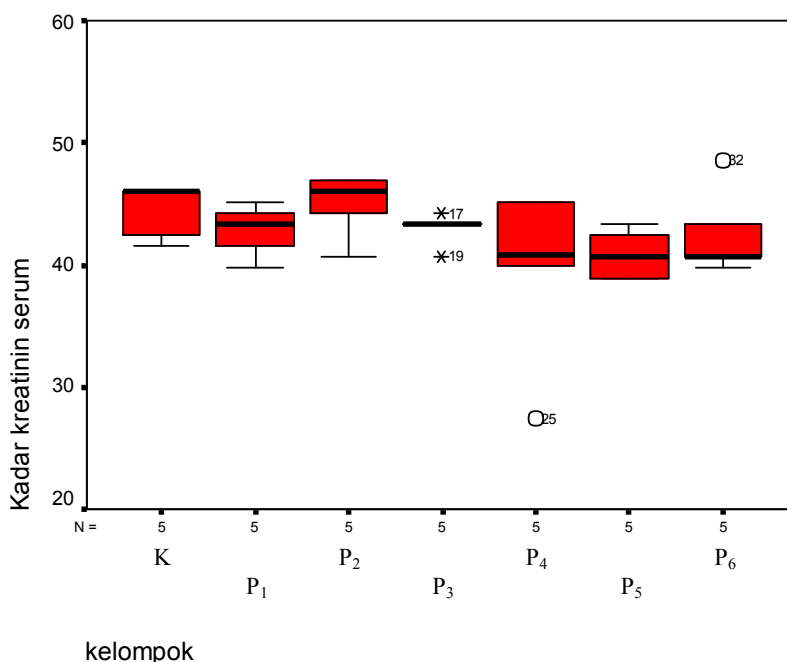
Jumlah kerusakan tubulus terbanyak dijumpai pada kelompok P₃ yaitu kelompok yang diinjeksi iopamidol dan mendapatkan diet standar, yang diamati pada jam ke-72

sebanyak $49,0 \pm 8,0$ sel tubulus sedangkan terendah pada kelompok K ($9,0 \pm 0,7$) dan kelompok P₆, yaitu kelompok yang diinjeksi iopamidol dan mendapatkan L-arginin, yang diamati jam ke-72 sebanyak ($20 \pm 3,9$). (Tabel 2 dan Gambar 3,6,9)

Pada grafik boxplot median kelompok P₁, P₂, P₃ lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok K dan kelompok P₄, P₅, dan P₆ yang diberi L-arginin. Median kelompok P₄, P₅, dan P₆ yang diberi L-arginin lebih tinggi tetapi mendekati median kelompok K. (Gambar 2)

Tabel 1. Hasil analisis kadar kreatinin serum

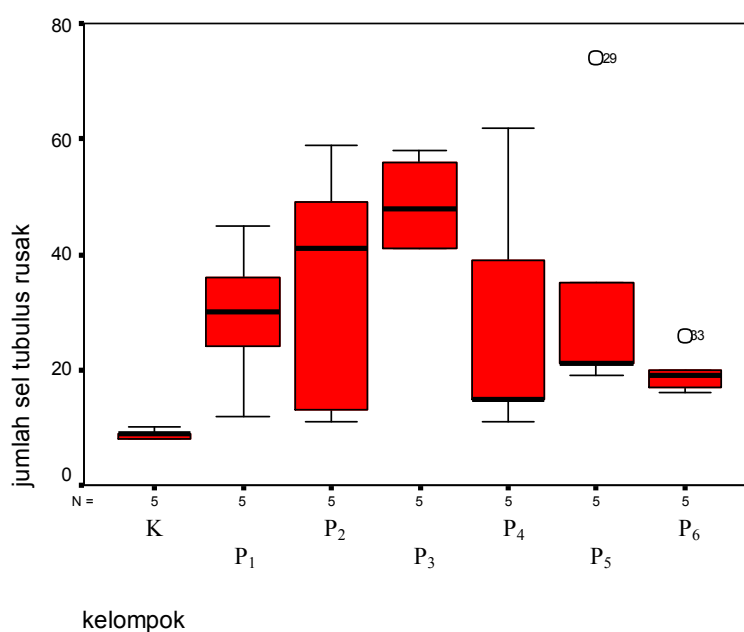
Kelompok	N	Rerata	Simpang Baku	Interval Kepercayaan 95%		Minimum	Maksimum	ANOVA
				Batas bawah	Batas atas			
K	5	44,38	2,24	41,60	47,16	41,50	46,00	p=0,261
P ₁	5	42,78	2,13	40,13	45,43	39,80	45,10	
P ₂	5	44,94	2,61	41,69	48,18	40,70	44,20	
P ₃	5	42,96	1,32	41,32	44,60	40,70	44,20	
P ₄	5	39,65	7,26	30,64	48,67	27,40	45,10	
P ₅	5	41,20	1,70	39,08	43,31	38,90	43,30	
P ₆	5	42,62	3,59	38,16	47,08	39,80	48,60	



Gambar 1. Grafik Boxplot kadar kreatinin serum

Tabel 2. Hasil analisis jumlah sel tubulus yang rusak

Kelompok	N	Rerata	Simpang Baku	Interval Kepercayaan 95%		Minimum	Maksimum	ANOVA
				Batas bawah	Batas atas			
K	5	9,0	0,7	7,8	9,8	8	10	0,016
P ₁	5	30,0	12,4	13,9	44,9	12	45	
P ₂	5	35,0	21,6	7,8	61,43	11	59	
P ₃	5	49,0	8,0	38,8	58,8	41	58	
P ₄	5	29,0	21,8	1,32	55,5	11	62	
P ₅	5	34,0	23,6	5,12	62,88	19	74	
P ₆	5	20,0	3,9	14,7	24,5	16	26	



Gambar 2. Grafik Boxplot kerusakan tubulus

Uji *one way ANOVA* menunjukkan perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan ($p=0,016$). Pada kelompok yang diberi L-arginin jumlah sel tubulus yang rusak lebih sedikit dibandingkan yang tidak diberi L-arginin. Hal ini dapat dilihat dari rerata jumlah sel tubulus yang rusak pada semua kelompok yang diberi L-arginin lebih sedikit dibandingkan yang tidak diberi L-arginin, meskipun masih lebih tinggi dibandingkan bila dibandingkan kontrol. Dari uji beda nyata terkecil *posthoc* Tamhane, jumlah sel tubulus yang rusak yang perbedaannya bermakna dibandingkan kontrol adalah kelompok yang diinjeksi iopamidol yaitu P₃ ($p=0,007$), dan terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok P₃ dibandingkan dengan kelompok P₆ dengan $p=0,008$. Ada perbedaan tidak bermakna antar masing-masing kelompok perlakuan P₁, P₂ dengan P₄ dan P₅, dan K.

PEMBAHASAN

Contrast-induced nephropathy (CIN) ditandai dengan kenaikan kadar kreatinin serum lebih dari 0,5 mg/dL atau lebih dari 50% kadar semula pada 1-3 hari setelah pemberian media kontras. Dari penelitian, didapatkan bahwa kadar kreatinin serum pada kelompok P₁, P₂, dan P₃ tidak mengalami kenaikan kadar kreatinin serum 24, 48 dan 72 jam setelah pemberian iopamidol dibandingkan kontrol, dan tidak berbeda bermakna dengan kadar kreatinin serum kelompok kontrol. Pada penelitian ini, didapatkan kadar kreatinin serum kelompok yang diberi L-arginin lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak, meskipun tidak bermakna perbedaannya. Hal tersebut kemungkinan disebabkan penggunaan media kontras nonionik monomer jenis iopamidol yang bersmolalitas rendah. Keadaan ini sesuai dengan hasil penelitian

Wang dkk. yang menunjukkan toleransi ginjal terhadap media kontras nonionik berosmolalitas rendah lebih tinggi dibandingkan dengan media kontras ionik berosmolalitas tinggi.¹⁹ Media kontras dengan osmolalitas rendah menimbulkan natriuresis dan diuresis ringan yang tidak merangsang aktivitas umpan balik tubuloglomerular sehingga tidak terjadi vasokonstriksi arteriol aferen ginjal dan penurunan laju filtrasi glomerulus. Media kontras jenis tersebut memiliki potensi yang lebih rendah dalam menimbulkan reaksi sistemik lanjut.^{3-15,20} Kemungkinan lain adalah disfungsi epitel tubulus masih terjaga, masih reversibel dan tidak menyebabkan terjadinya obstruksi tubulus.

Pemberian iopamidol tidak hanya menyebabkan vasokonstriksi pada pembuluh darah ginjal tetapi juga menyebabkan pembentukan radikal O₂ bebas. Vasokonstriksi timbul akibat gangguan metabolisme beberapa substrat dalam darah, salah satunya berupa penurunan kadar NO.^{11,15} Penurunan tersebut diakibatkan adanya hambatan pengeluaran NO oleh sel endotel vaskuler ginjal setelah pemberian media kontras. L-arginin merupakan prekursor alamiah dari NO. Secara teori, pemberian sumber NO eksogen dengan suplementasi L-arginin dapat mengembalikan kadar NO ginjal yang menurun tadi. Pada penelitian ini, kelompok yang diberi L-arginin tidak menunjukkan perbedaan kadar kreatinin serum yang bermakna dibandingkan kelompok lain. Hal ini dimungkinkan, iopamidol adalah media kontras osmolalitas rendah, yang tidak begitu menyebabkan penurunan kadar NO sehingga tidak memerlukan pemberian NO dari luar, karena telah tercukupi dari produksi endogen.^{17,18,21}

CIN bisa disebabkan oleh kombinasi dari toksisitas direk sel epitel tubulus dan iskemik medula ginjal. Meskipun iopamidol termasuk dalam golongan media kontras dengan osmolalitas yang hampir sama dengan cairan plasma, namun penyuntikan iopamidol juga memberikan pengaruh terhadap gambaran histopatologi ginjal.^{7,9,11,15} Secara morfologi histopatologi Nekrosis Tubuler Akut (NTA) dapat berupa edema dan adanya *cast* protein di tubulus distal dan duktus kolektivus, karena sering nekrosis epitel tubulus sulit terlihat. Edem merupakan manifestasi pertama pada hampir semua bentuk jejas pada sel dan bersifat reversibel.²² Pada penelitian ini nekrosis dijumpai setelah 72 jam pemberian iopamidol, yang jauh lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol. Pemberian L-arginin sebagai terapi mempunyai peran dalam menurunkan jumlah nekrosis sel tubulus tampak dari adanya perbedaan bermakna yang dijumpai pada kelompok P₃ dengan P₆, dimana jumlah nekrosis sel tubulus lebih sedikit dibandingkan yang tidak diberi L-arginin. Kemampuan L-arginin sebagai prekursor NO sekaligus sebagai antioksidan terbukti pada penelitian

ini bahwa L-arginin dapat mencegah terjadinya nekrosis tubulus akut pasca pemberian media kontras iopamidol. Hasil ini mendukung penelitian yang dilakukan Andrade L, dkk yang menyebutkan bahwa L-arginin mampu menurunkan nefrotoksisitas diatrizoate pada tikus dengan hiperkolesterolemia dengan menilai *Renal Blood Flow* dan klirens inulin.²³ Meskipun pada penelitian yang dilakukan Raff U, dkk menyebutkan bahwa pemberian L-arginin tidak mempengaruhi morfologi sel ginjal dan survival sel pada tikus yang dibuat gagal ginjal akut dengan mengikat arteri renalis selama 45 menit.²⁴ Mekanisme ini jelas berbeda dari nekrosis tubuler akut karena media kontras. Demikian juga pada penelitian Miler HI, dkk yang menyebutkan bahwa pemberian L-arginin selama angiografi koroner dengan meglumine ioxaglate pada pasien dengan gagal ginjal kronik tidak menunjukkan efek pencegahan CIN.²⁵ Hasil penelitian Miller dkk, belum sepenuhnya membuktikan efek L-arginin karena diberikan dengan dosis akut, dan belum pernah dicoba bagaimana bila L-arginin diberikan sebagai premedikasi sebelum pemberian media kontras dengan lama pemberian yang bervariasi.

SIMPULAN

Pemberian media kontras iopamidol dapat menyebabkan nekrosis tubulus yang dilihat dari: jumlah nekrosis tubulus tikus *Sprague-Dawley* yang diberi kontras iopamidol (72 jam) lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Tidak didapatkan perubahan kadar kreatinin serum tikus *Sprague-Dawley* pasca pemberian media kontras iopamidol. Pemberian L-arginin dapat menurunkan nekrosis tubulus ginjal tikus *Sprague-Dawley* pasca pemberian media kontras iopamidol. Pemberian L-arginin tidak menurunkan kadar kreatinin serum tikus *Sprague-Dawley*.

SARAN

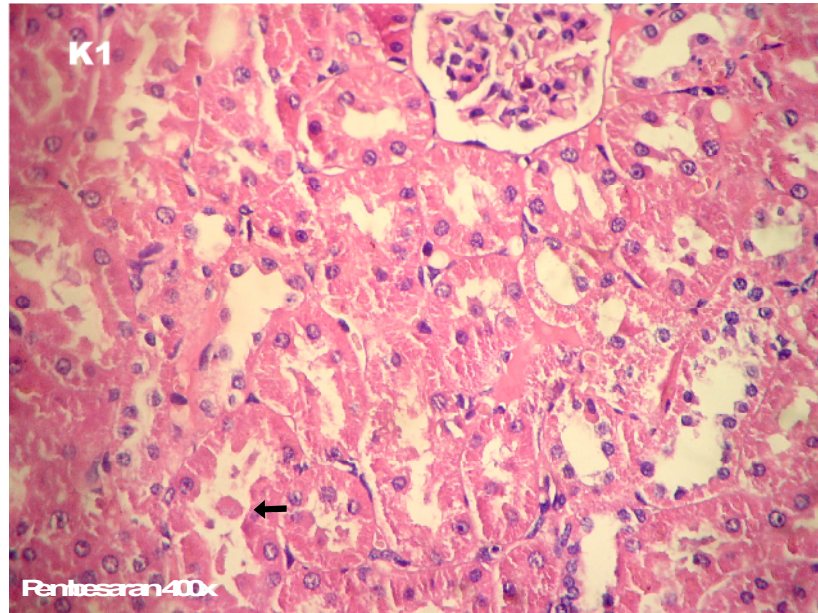
Perlu dilakukan penelitian klinik pada manusia untuk mengetahui efek L-arginin terhadap CIN pada pasien tanpa faktor risiko maupun dengan faktor risiko. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk melengkapi konsep pemikiran penelitian ini yaitu; penggunaan dosis L-arginin yang bervariasi, waktu pemberian yang bervariasi, pemeriksaan imunohistokimia untuk menilai nekrosis dan apoptosis. Berdasarkan hasil penelitian ini, perlu dipertimbangkan kewaspadaan akan efek samping media kontras osmolalitas rendah meskipun pada pasien tanpa risiko.

DAFTAR PUSTAKA

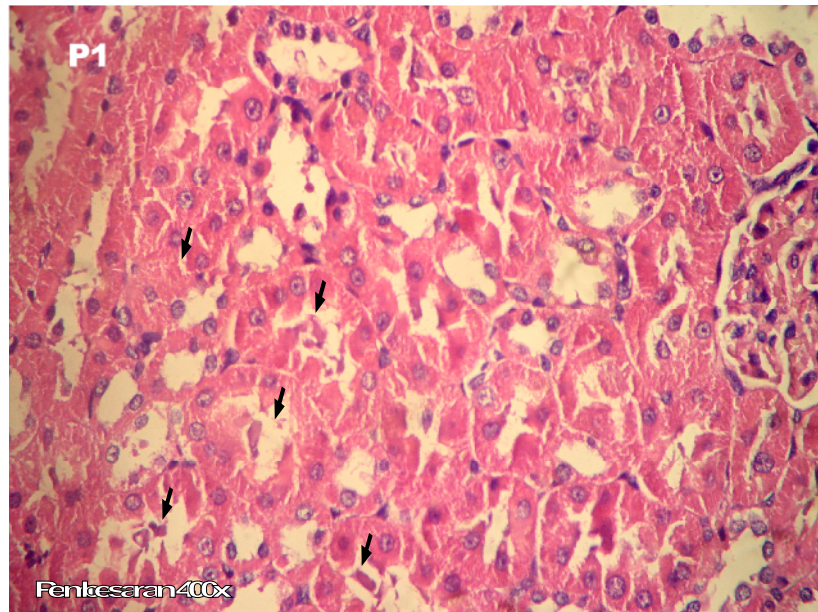
1. Solomon R. Increasing awareness of and concern about contrast-induced nephropathy. *US Cardiology*. 2006; p.140-4.

2. Tepel M, Aspelin P, Lamiere N. Contrast-induced nephropathy, a clinical and evidence-based approach. *Circulation*. 2006;113:1799-806.
3. Grainger RG. Intravascular contrast media. In: Grainger RG, Allison D, editors. *Grainger & Allison's diagnostic radiology: a textbook of medical imaging*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 1997; p.35-47.
4. Siddiqi, NH. Contrast medium reactions, recognition and treatment. 2005. Available at: <http://www.emedicine.com/2005>.
5. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factor, and preventive strategies. *CMAJ*. 2005; 1722.
6. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al. *Principles of internal medicine*. 14th ed. USA: McGraw-Hill Companies, 1998; 2288-9.
7. Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Lights and shadows on pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1542-50.
8. Katholi RE. Contrast-induced nephropathy-update and practical clinical application. *US Renal & Genito-Urinary Disease*. 2006;306
9. Haller C, Hizoh I. the cytotoxicity of iodinated radio-contrast agents on renal cells in vitro. *Invest Radiol*. 2004;39(3):149-54
10. Glesson TD, Bulughapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *AJR*. 2004; 183:1673-89
11. Ueda N, Shah SV. Tubular cell damage in acute renal failure-apoptosis, necrosis or both. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 15:318-23
12. Zager RA, Johnson ACM, Hanson SY. Radiographic contrast media-induced tubular injury: evaluation of oxidant stress and plasma membrane integrity. *Kidney Int*. 2003;64:128-39.
13. Katzberg RW. Contrast medium-induced nephrotoxicity: which pathway. *Radiol*. 2005;235:752-55.
14. Hardiek K, Katholi RE, Ramkumar V, Deitrick C. Proximal tubule cell response to radiographic contrast media. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;280(1):61-70.
15. Heinrich MC, Kuhlmann MK, Grgie A, Heckman M, Kramann B, Uder M. Cytotoxic effect of ionic high-osmolar, nonionic monomeric and nonionic isoosmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro. *Radiol*. 2005;235:843-9.
16. Maeder M, Klein M, Fehr T, Rickli H. Contrast nephropathy: review focusing on prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1763-71.
17. Zimmermann, Michael. *Pocket guide to micronutrition in health and disease*. New York: Thieme, 2001;65-6.
18. Kirk J, Regan MC, Wasserkurg HL, Sodeyama M, Barbul A. Arginine enhances T-cell response in athymic nude mice. *J Prenter Enteral Nutr*. 1992;16(5):429-32.
19. Wang YXJ, Jia YF, Chen KM, Morcos SK. Radiographic contrast media induced nephropathy: experimental observations and the protective effect of calcium channel blockers. *Br J Rad*. 2001; 74:1103-8.
20. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *BJR*. 2003;76: 513-518.
21. Maurice E. *Modern nutrition in health and disease*. 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 1999; 564-567, 739-740.
22. Robbins SL, Kumar V. *Buku ajar patologi II*. Edisi 4. Jakarta: EGC; 1995.
23. Andrade L, Campos SB, Seguro AC. Hypercholesterolemia aggravates radiocontrast nephrotoxicity: protective role of L-arginine. *Kidney International*. 1998;53; 1736-1742
24. Raff U, Schneider R, Gambaryan S, Seibold S, Reber M, Vornberger N, et al. L-arginine-does not affect renal morphology and cell survival in ischemic acute renal failure in rats. *Nephron Physiology*. 2005; 101:9-50
25. Miller HI, Dascalu A, Rassin TA, Wollman Y, Chernichowsky T, Iaina A. Effects of an acute dose of L-arginine during coronary angiography in patients with chronic renal failure: a randomized, parallel, double blind clinical trial. *Am J Nephrol*. 2003;23:91-5.

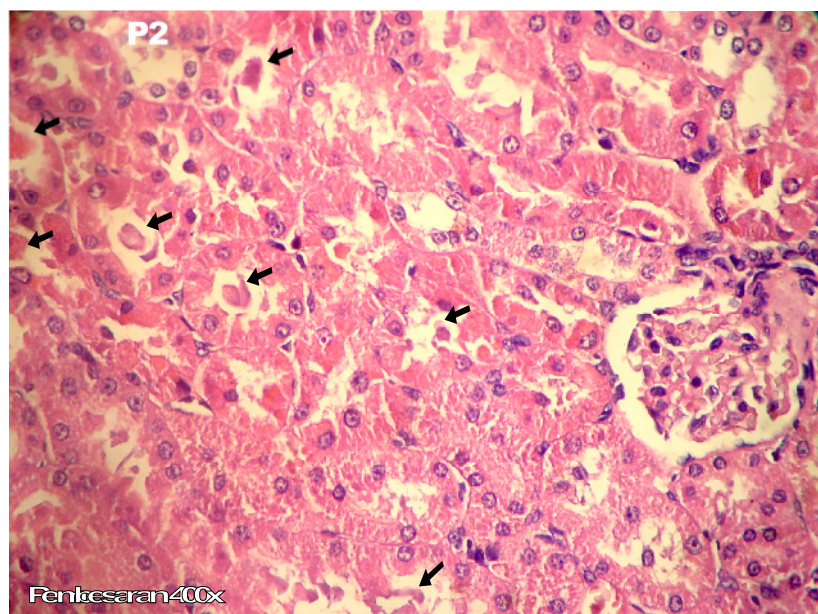
Lampiran Gambar



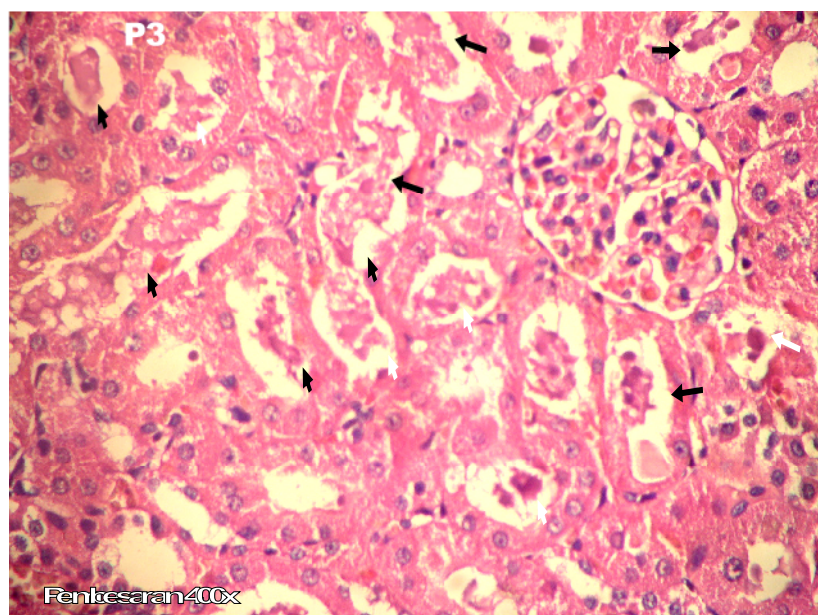
Gambar 3. Gambaran Histopatologi Tubulus Kelompok K₁



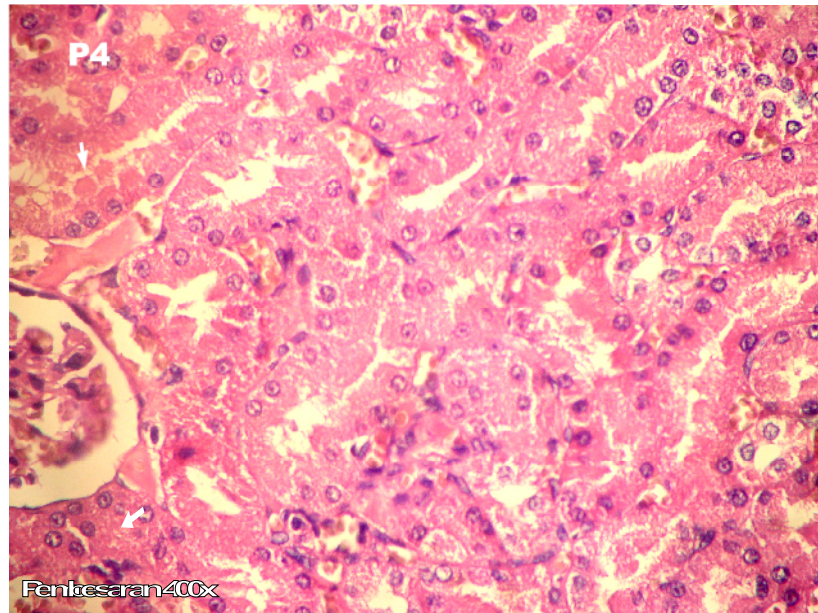
Gambar 4. Gambaran Histopatologi Tubulus Kelompok P₁



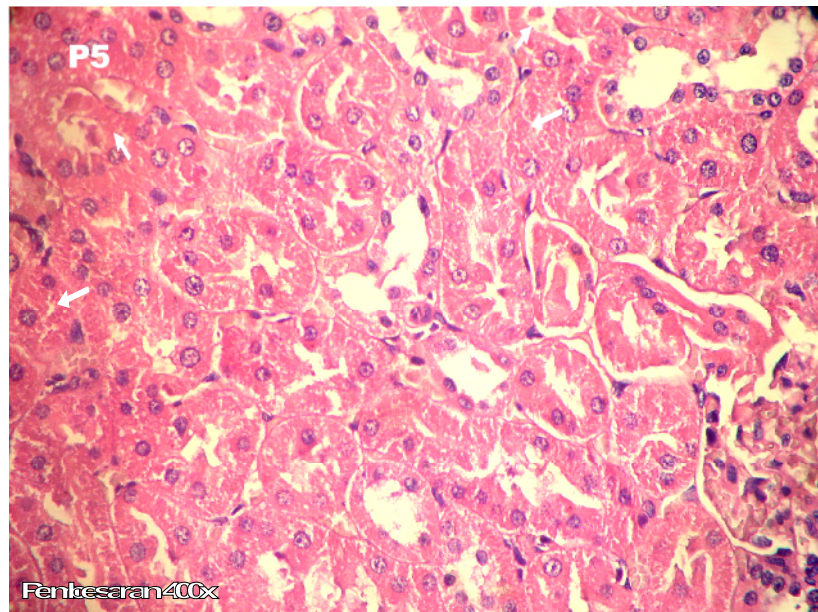
Gambar 5. Gambaran Histopatologi Tubulus Kelompok P₂



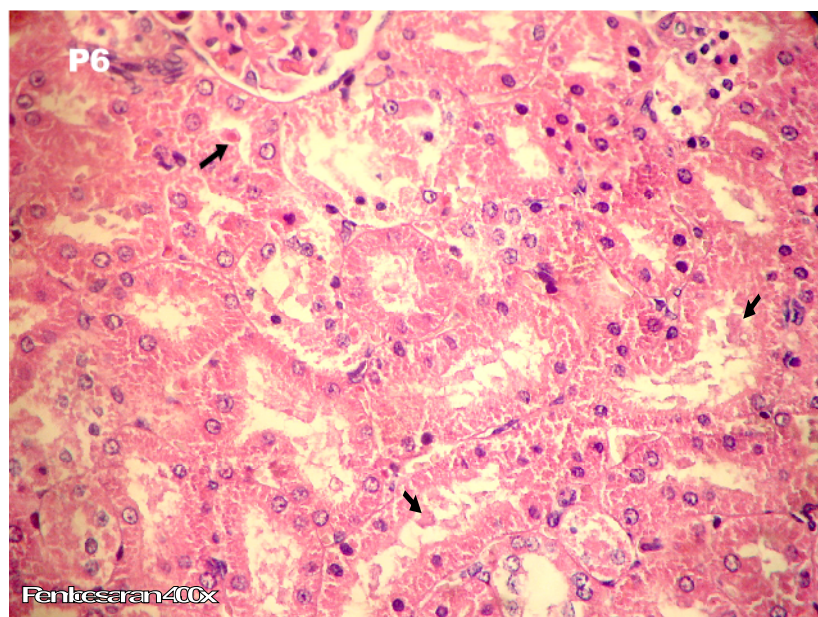
Gambar 6. Gambaran Histopatologi Tubulus Kelompok P₃



Gambar 7. Gambaran Histopatologi Tubulus Kelompok P₄



Gambar 8. Gambaran Histopatologi Tubulus Kelompok P₅



Gambar 9. Gambaran Histopatologi Tubulus Kelompok P₆

