

# IDENTIFIKASI RISIKO DAN PENCEGAHAN TERHADAP NEFROPATI AKIBAT KONTRAS

Andre Tjie Wijaya, Budiawan Atmadja

*Departemen Radiologi, RS PGI Cikini, Jakarta, Indonesia*

## Risk Identification and Prevention of Contrast-Induced Nephropathy

### ABSTRACT

The increase of application of iodinated contrast medium in diagnostic practice, combined with the increase of renal insufficiency patients and elderly resulted in increasing incidence of contrast-induced nephropathy (CIN). The use of iodinated contrast medium need a careful assessment between risk and benefit, especially in patients with history of renal disease and elderly. Assessment of renal function is based on glomerular filtration rate, not serum creatinine. Avoidance of iodinated contrast medium is the first step to prevent the development of CIN. Consideration of alternative imaging is important. But, if iodinated contrast medium is needed, volume expansion intravenous before and after administration is the next acknowledged prevention step.

**Keywords:** risk factor, iodinated contrast medium, contrast-induced nephropathy, prevention

### ABSTRAK

Semakin meningkatnya penggunaan media kontras iodin dalam praktik diagnostik sehari-hari, dipadukan dengan meningkatnya penderita gangguan fungsi ginjal dan populasi berusia lanjut, maka meningkat pula insidensi terjadinya nefropati akibat kontras. Penggunaan media kontras iodin perlu dipertimbangkan antara manfaat dan risiko dengan hati-hati, terutama pada pasien yang memiliki faktor risiko seperti riwayat gangguan fungsi ginjal, dan usia lanjut. Penilaian fungsi ginjal diukur dengan nilai laju filtrasi glomerulus, bukan dengan serum kreatinin. Menghindari penggunaan media kontras iodin adalah langkah pertama dalam pencegahan nefropati akibat kontras. Modalitas pemeriksaan lain dapat dipertimbangkan sebagai alternatif pemeriksaan. Namun bila memang perlu dilakukan, ekspansi volum intravena sebelum dan setelah pemeriksaan merupakan langkah pencegahan yang dapat dilakukan dan sudah diakui sampai saat ini.

**Kata kunci:** faktor risiko, kontras iodin, nefropati akibat kontras, pencegahan

### PENDAHULUAN

Media kontras, dengan berbagai macam jenisnya, memiliki peran yang penting dengan meningkatkan teknik pencitraan dalam dunia kedokteran. Sekarang ini, penggunaan media kontras sudah umum dilakukan di instalasi pencitraan di seluruh dunia. Di Amerika Utara, jutaan pemeriksaan radiologi dengan menggunakan media kontras intra-vaskuler dilakukan setiap tahunnya.<sup>1</sup> Sementara di Indonesia, penulis tidak menemukan data yang menunjukkan frekuensi pemeriksaan dengan kontras intra-vaskuler.

Sebagaimana zat lain, media kontras tidak sepenuhnya bebas dari risiko atau efek samping. Efek samping yang dapat ditimbulkan dalam penggunaan media kontras bervariasi, mulai dari gangguan fisik minor hingga kondisi yang

mengancam jiwa. Salah satu risiko yang dapat terjadi dalam penggunaan media kontras adalah nefropati akibat kontras (*Contrast-Induced Nephropathy/CIN*). Peningkatan dalam penggunaan media kontras dalam praktik sehari-hari, angka populasi yang berusia lanjut, serta angka penderita gagal ginjal akan meningkatkan insidensi dari CIN.<sup>2</sup>

Tujuan utama dari tulisan ini adalah untuk membantu radiologis dalam mengingat, mengenali, dan menangani kejadian CIN. Diharapkan dengan pengetahuan dan persiapan yang memadai akan membantu memberikan pelayanan yang optimal bagi pasien. Di dalam tinjauan pustaka ini, kata media kontras mengacu pada media kontras iodin.

## Definisi

Nefropati akibat kontras atau *contrast-induced nephropathy* (CIN) diartikan sebagai suatu istilah khusus untuk menggambarkan penurunan fungsi ginjal yang tiba-tiba dan disebabkan oleh penggunaan media kontras iodin secara intra-vaskuler. Selain istilah CIN, dikenal juga *post-contrast acute kidney injury* (PC-AKI) yang merupakan istilah umum dalam menggambarkan penurunan fungsi ginjal setelah penggunaan media kontras. CIN merupakan sub-grup dari PC-AKI. Penurunan fungsi ginjal yang terjadi setelah penggunaan media kontras harus diteliti terlebih dahulu etiologinya. Apabila tidak ditemukan etiologi lain, maka dapat dikategorikan dalam CIN.<sup>1,2</sup>

Secara luas, CIN telah diterima sebagai salah satu penyebab utama gagal ginjal akut (GGA) pada pasien dalam perawatan di rumah sakit. CIN diperkirakan bertanggung jawab sebanyak 11-14,5% dari seluruh kasus GGA.<sup>2,3</sup>

## Patofisiologi

Patofisiologi pasti bagaimana media kontras iodin menyebabkan CIN belum dimengerti. Beberapa teori yang diajukan meliputi terjadinya vasokonstriksi yang mengganggu hemodinamik ginjal, dan efek toksik langsung ke bagian tubular dari ginjal.<sup>4,5</sup>

## Faktor Risiko

Faktor risiko terjadinya CIN dapat dibagi menjadi 2 kelompok besar, yaitu faktor pasien dan faktor prosedur (Tabel 1). Faktor-faktor risiko dari pasien dapat dijelaskan seperti berikut.

*Riwayat penyakit ginjal atau gangguan fungsi renal.* Merupakan faktor risiko paling signifikan dan penting. Penilaian fungsi ginjal menggunakan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus (*estimated glomerular filtration rate/ eGFR*), bukan menggunakan serum kreatinin. Nilai eGFR lebih akurat dibandingkan dengan serum kreatinin yang dipengaruhi oleh jenis kelamin, massa otot, status nutrisi, dan juga usia.<sup>6,7,8,9,10,11,12</sup> Penilaian eGFR pada dewasa dapat menggunakan persamaan CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), sementara pada pasien anak menggunakan *Bedsides Schwartz*.

*Usia lanjut.* Usia lanjut (>60 tahun) dihubungkan dengan penurunan fungsi ginjal yang meningkatkan risiko terjadinya CIN.

*Diabetes mellitus.* Penyakit diabetes mellitus diperhitungkan sebagai salah satu faktor risiko CIN. Pasien dengan gagal ginjal kronis dan diabetes mellitus memiliki risiko lebih tinggi dibandingkan dengan pasien gagal ginjal kronis tanpa diabetes mellitus.

*Dehidrasi.* Dehidrasi sebagai faktor risiko sudah dipercaya secara luas berdasarkan pengalaman klinis, namun hanya sedikit penelitian yang membuktikannya. Pada keadaan dehidrasi, aliran darah renal dan GFR menurun. Efek media kontras pada keadaan ini akan lebih menonjol. Secara teori, dengan aliran tubuler yang lambat maka semakin lama paparan tubuler terhadap media kontras.

*Gangguan fungsi jantung.* Gangguan fungsi jantung yang termasuk dalam faktor risiko yaitu gagal jantung kongestif (NYHA grade 3-4), infark miokard baru (<24 jam) dan ejeksi fraksi ventrikel kiri yang rendah.

*Penggunaan obat-obatan yang bersifat nefrotoksik.* Penggunaan obat nefrotoksik sebagai faktor risiko CIN ditemukan dalam percobaan dengan hewan, namun literatur klinis masih sedikit yang menelitinya. Salah satu obat nefrotoksik yaitu metformin. Metformin tidak meningkatkan risiko terjadinya CIN, namun pasien yang mengkonsumsi metformin dan mengalami CIN akan timbul komplikasi asidosis laktat (*lactic acidosis*).

*Lainnya.* Faktor pasien lain yang diperkirakan dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya CIN antara lain hipertensi, anemia, serta multipel mieloma.<sup>13,14</sup>

Faktor risiko yang terkait prosedur terjadinya CIN adalah sebagai berikut.

**Pemilihan rute media kontras.** Pemberian media kontras melalui intra-arteri lebih berisiko 2 kali lipat dibandingkan pemberian secara intravena,

**Pemilihan media kontras.** Media kontras dengan osmolalitas tinggi (*high-osmolality*) lebih berisiko dibandingkan media kontras dengan osmolalitas setara atau rendah (*iso-osmolality* atau *low-osmolality*). Pemberian media kontras dengan osmolalitas tinggi akan menimbulkan edema paru serta edema anasarka, terutama pada pasien dengan gangguan ginjal. Media kontras dengan osmolalitas rendah tidak terikat protein, memiliki berat molekul yang rendah, dan mudah untuk dieliminasi.

**Penggunaan media kontras berulang (< 24 jam).** Sebagian besar kontras dengan osmolalitas rendah memiliki waktu paruh 2 jam, namun diperlukan 20 jam bagi ginjal normal untuk membuang seluruh media kontras,

**Dosis media kontras.** Insidensi CIN berhubungan dengan dosis media kontras yang diberikan. Dosis besar harus dihindari terutama pada pasien yang berisiko. *Canadian Association of Radiologists* menyatakan tingkat kejadian CIN paling rendah terjadi pada pasien yang menerima volum media kontras antara kurang dari 100–140 ml. Volum media kontras pada pasien anak lebih kecil dan dapat menggunakan perhitungan 1,5–2 ml/kgBB. Hal penting yang perlu diingat adalah menggunakan jumlah media kontras seminimal mungkin yang diperlukan untuk menjawab pertanyaan diagnostik klinis pada semua pasien.<sup>12</sup>

**Tabel 1.** Faktor-faktor risiko untuk nefropati akibat kontras<sup>1,2,12</sup>

Faktor Pasien	Faktor Prosedur
Gangguan fungsi renal	Pemberian secara intra-arteri
Usia lanjut > 60 tahun	Media kontras dengan osmolalitas tinggi
Diabetes mellitus	Pemberian media kontras berulang < 24 jam
Dehidrasi	Dosis media kontras yang besar
Gangguan fungsi jantung	
Hipertensi	
Anemia	
Multipel myeloma	
Penggunaan obat-obatan nefrotoksik	

## Diagnosis

Kriteria diagnosis yang umum digunakan saat ini merupakan kriteria yang dulu digunakan yaitu melihat perubahan serum kreatinin baik perubahan relatif ataupun absolut. Perubahan relatif yaitu adanya peningkatan serum kreatinin  $\geq 25\%$ , sementara perubahan absolut ditandai dengan adanya peningkatan serum kreatinin  $\geq 0,5$  mg/dL.<sup>1,2,12,15</sup>

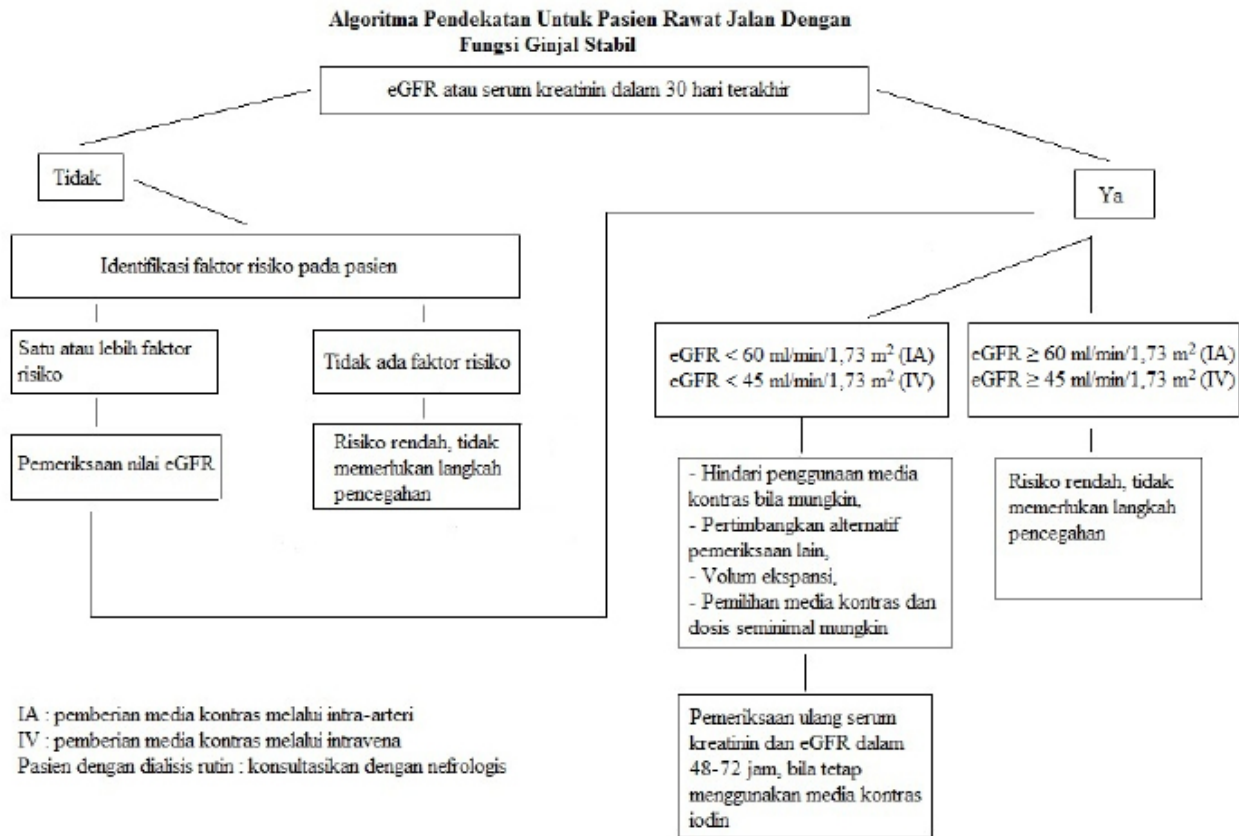
Waktu untuk melakukan pengukuran serum kreatinin setelah penggunaan media kontras disarankan dilakukan dalam 48 jam. Serum kreatinin akan memuncak dalam 3-5 hari setelah pemberian media kontras dan kembali ke nilai awal setelah 1-3 minggu.<sup>2,12</sup>

## Pencegahan

Mengidentifikasi faktor risiko pada setiap pasien yang akan diberikan media kontras merupakan tahap pertama dalam melakukan pencegahan. Proses identifikasi dapat dilakukan dengan menanyakan riwayat penyakit penyerta, menggunakan kuesioner, dan mengukur nilai serum kreatinin serta eGFR. Bila tidak ditemukan adanya faktor risiko maka kemungkinan pasien akan mengalami CIN menjadi sangat kecil. Sebuah studi terhadap 2034 pasien tanpa faktor risiko yang diberikan media kontras hanya 2 pasien (0,1%) yang mengalami kenaikan serum kreatinin.<sup>2</sup>

Pemeriksaan rutin serum kreatinin pada semua pasien sebelum diberikan media kontras dapat memperlambat pemeriksaan, tidak praktis, dan menambah biaya. Pemeriksaan serum kreatinin ditujukan pada pasien yang memiliki faktor risiko. Namun beberapa institusi melakukan pemeriksaan serum kreatinin pada setiap pasien untuk keamanan dan untuk mengetahui nilai awal. Untuk pasien rawat jalan dengan fungsi renal stabil nilai serum kreatinin dapat digunakan sampai 30 hari setelahnya. Sementara pasien rawat inap dengan fungsi renal tidak stabil, atau adanya faktor risiko baru maka interval waktunya lebih pendek (sampai 1 minggu).<sup>1,2</sup>

*American College of Radiology (ACR)* membuat saran mengenai indikasi pemeriksaan fungsi ginjal sebelum diberikannya media kontras, yaitu: usia > 60 tahun; riwayat penyakit ginjal (termasuk dialisis, transplantasi ginjal, *single kidney*, kanker ginjal, operasi ginjal); riwayat hipertensi yang diterapi; riwayat diabetes mellitus; penggunaan metformin atau kombinasi obat



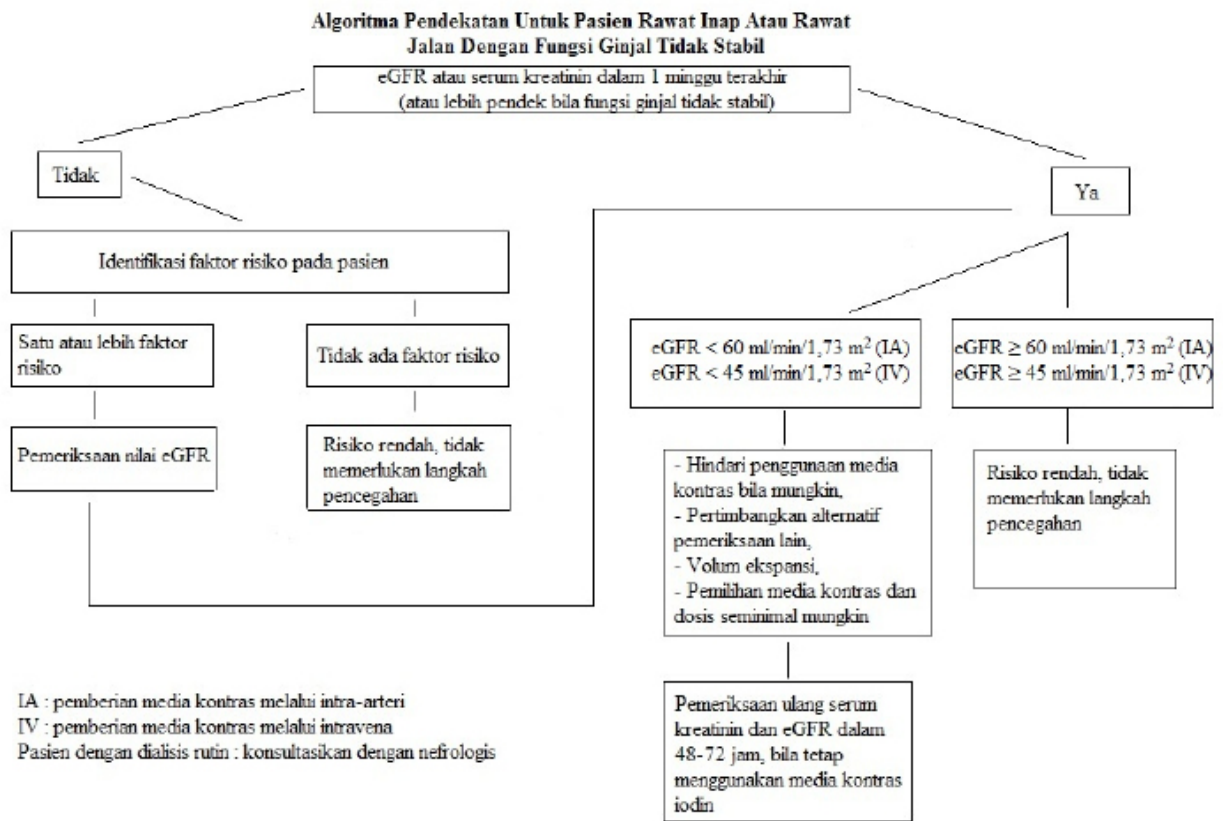
**Gambar 1.** Algoritma pendekatan untuk pasien rawat jalan dengan fungsi ginjal stabil<sup>1v</sup>

**Tabel 2.** Daftar media kontras iodin yang beredar di Indonesia<sup>1,16</sup>

Nama Generik	Ionisitas	Kategori Osmolalitas
IOPAMIDOL	Non ionik	Osmolalitas rendah
IOHEXOL	Non ionik	Osmolalitas rendah
IOPROMIDE	Non ionik	Osmolalitas rendah
IOVERSOL	Non ionik	Osmolalitas rendah
IOXAGLATE MEGLUMINE / SODIUM	Ionik	Osmolalitas rendah
IOMEPROL	Non ionik	Osmolalitas rendah
IODIXANOL	Non ionik	Iso osmolalitas
IOXITHALAMATE MEGLUMINE / SODIUM	Ionik	Osmolalitas tinggi

**Tabel 3.** Rekomendasi yang disepakati dalam penggunaan kontras pada pasien yang menggunakan metformin

Rekomendasi
Metformin dapat dilanjutkan seperti biasa, Bila nilai eGFR $\geq 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , untuk pemberian kontras secara intra-arteri, Bila nilai eGFR $\geq 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , untuk pemberian kontras secara intra-arteri,
Metformin dapat dihentikan 48 jam sebelum tindakan dan dilanjutkan kembali 48 jam setelah tindakan (bila fungsi ginjal tidak menurun), Pasien dengan eGFR 30-44 ml/min/1,73m <sup>2</sup> yang direncanakan diberikan kontras iodin secara intravena, Pasien dengan eGFR 30-59 ml/min/1,73m <sup>2</sup> dan direncanakan pemberian kontras secara intra-arteri.
Metformin menjadi kontraindikasi dan kontras iodin harus dihindari, bila pasien dengan eGFR $< 30$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> (GGK stadium 4 dan 5) atau dengan penyakit lain yang mengurangi fungsi hepar atau menyebabkan hipoksia, Pada pasien kasus gawat darurat, metformin dapat dihentikan pada saat pemberian kontras iodin. Setelah pemeriksaan, pasien dipantau untuk tanda-tanda asidosis laktat. Metformin dapat dilanjutkan kembali 48 jam setelah pemeriksaan apabila tidak ada penurunan fungsi ginjal.



**Gambar 2.** Algoritma Pendekatan Untuk Pasien Rawat Inap atau Rawat Jalan Dengan Fungsi Ginjal Tidak Stabil1

yang mengandung metformin.

Nilai eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> memiliki risiko yang sangat rendah dan umumnya tidak memerlukan tindakan pencegahan. Ambang batas risiko untuk pemberian kontras intra-arteri adalah eGFR 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Untuk pemberian secara intravena, nilai eGFR 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> menjadi ambang batas risiko. Nilai eGFR pasien yang lebih rendah dari ambang batas memerlukan tindakan pencegahan lebih lanjut.<sup>2,12</sup>

Pencegahan pertama dapat dilakukan dengan menganalisis pertimbangan antara manfaat dan risiko pemeriksaan dengan media kontras. Manfaat klinis dari pemeriksaan harus ditentukan dan dipertimbangkan apakah ada pemeriksaan alternatif lain, yang lebih aman, yang juga dapat memberikan informasi diagnostik. Hati-hati dengan *Nephrogenic Systemic Fibrosis* (NSF) setelah penggunaan gadolinium. Adanya risiko terjadi CIN merupakan kontraindikasi relatif, bukan absolut, pemberian media kontras.

Bila pemeriksaan dengan media kontras

harus dilakukan, maka faktor risiko prosedur harus diminimalisir. Pemilihan jenis media kontras yang kurang toksik dengan dosis seminimal mungkin menjadi pertimbangan selanjutnya. Disarankan menggunakan dosis seminimal mungkin dari media kontras non-ionik dengan iso-osmolalitas atau osmolalitas rendah.

Tindakan pencegahan selanjutnya untuk mengurangi risiko CIN adalah dengan ekspansi volum intra-vaskuler. Ekspansi volum dilakukan dengan pemberian hidrasi intravena sebelum dan setelah pemberian media kontras. Hidrasi intravena akan meningkatkan aliran darah ke renal, merangsang diuresis, mengencerkan media kontras, menurunkan aktivasi sistem renin-angiotensin, menekan sekresi hormon anti-diuretik, dan meminimalisasikan penurunan produksi vasodilator seperti prostasiklin dan *nitric oxide* (NO).<sup>12</sup> Protokol yang banyak diterapkan yaitu pemberian cairan isotonik (Ringer Laktat atau NaCl 0,9%) 100 ml/jam mulai dari 6-12 jam sebelum pemberian dan 4-12 jam setelah pemberian kontras.<sup>1</sup> Namun protokol ini hanya cocok untuk pasien rawat inap. Sementara ekspansi volum melalui hidrasi oral

masih dipertanyakan efektifitasnya dan membutuhkan penelitian lebih lanjut. Pada kasus emergensi, di mana pemeriksaan harus dilakukan dengan cepat, maka dapat dilakukan hidrasi dengan bolus 300-500 ml cairan isotonik IV sebelum pemberian media kontras.<sup>2</sup>

Penggunaan obat-obatan seperti sodium bikarbonat, N-acetylsysteine, atau diuretik masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk direkomendasikan sebagai pencegahan CIN.<sup>1</sup>

Pada pasien yang mengkonsumsi obat metformin, tindakan pencegahan ditentukan dari nilai eGFR pasien dan akses pemberian media kontras iodine. Rekomendasi yang disepakati dalam penggunaan kontras pada pasien yang menggunakan metformin ditunjukkan pada Tabel 3.<sup>12</sup>

Ada 3 kelompok spesifik pasien dengan gangguan ginjal, yaitu pasien gagal ginjal kronik (GGK) stadium 5 yang anuria dengan rutin dialisis, pasien GGK stadium 5 yang masih memiliki sisa fungsi ginjal dengan rutin dialisis, dan pasien dengan GGA, yang harus dipertimbangkan terpisah. Pasien GGK stadium 5 yang anuria dapat menerima media kontras tanpa risiko terjadinya CIN, karena sudah tidak ada fungsi ginjal yang tersisa. Sementara pada pasien GGK stadium 5 yang masih memiliki fungsi ginjal (ditandai dengan oliguri) memiliki risiko kehilangan sisa fungsi ginjal karena CIN. Pada pasien ini, konsultasi dengan dokter pengirim sangat penting dan mungkin diperlukan langkah-langkah pencegahan. Terakhir pada pasien dengan GGA, yang tingkat kerusakan ginjal serta potensi untuk sembuh tidak dapat diprediksi, diperlukan pertimbangan yang hati-hati.

Media kontras iodine dapat dibuang dari dalam tubuh dengan hemodialisis atau dialisis peritoneal. Namun belum ada data yang cukup yang menunjukkan dialisis dapat melindungi pasien dari CIN. Kepercayaan umum bahwa pasien memerlukan dialisis segera setelah pemberian kontras tidak didukung dengan studi klinis dan pedoman yang ada. Dialisis perlu dilakukan apabila menggunakan volum media kontras yang banyak, atau disertai dengan gangguan fungsi jantung.<sup>1,12,17</sup>

## KESIMPULAN

Seiring dengan kemajuan teknologi, teknik pencitraan medis semakin berkembang, salah satunya adalah pemeriksaan dengan memakai media kontras

iodine. Penggunaan media kontras sangat membantu dalam pencitraan diagnostik. Namun demikian, media kontras tidak sepenuhnya aman bagi pasien. Salah satu risiko dari pemakaian media kontras adalah nefropati akibat kontras atau *contrast-induced nephropathy*.

Efek samping dari media kontras, termasuk CIN, jarang terjadi pada pasien dengan fungsi ginjal yang baik dan stabil. Namun insidensi akan meningkat pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal atau memiliki faktor risiko. Melalui identifikasi faktor risiko serta pencegahan dari CIN, diharapkan penanganan terhadap pasien menjadi lebih optimal. Pada beberapa kelompok khusus, yaitu pasien GGK stadium V yang anuria, oliguria, dan juga pasien GGA, memerlukan pertimbangan terpisah.

Hal utama yang harus diterapkan dalam praktik sehari-hari bagi radiologis dan dokter pengirim adalah memperhitungkan antara manfaat dan risiko dalam pemakaian media kontras bagi pasien, mempertimbangkan alternatif teknik pencitraan lain, serta memastikan indikasi klinis yang sesuai dengan pemeriksaan.

## REFERENSI

1. Ellis JH, Davenport MS, Dillman JR, Hartman RP, Herts BR, Jafri SZ, et al. ACR Manual on Contrast Media. American College of Radiology [Internet]. 2016 [cited 2016 Aug]. Available from: [www.acr.org/~media/37D84428BF1D4E1B9A3A2918DA9E27A3.pdf](http://www.acr.org/~media/37D84428BF1D4E1B9A3A2918DA9E27A3.pdf).
2. Owen RJ, Hiremath S, Myers A, Fraser-Hill M, Barrett B. Consensus Guidelines for the Prevention of Contrast Induced Nephropathy. Canadian Association of Radiologists [Internet]. 2011 Jun [cited 2016 Aug]. Available from: [http://www.car.ca/uploads/standards%20guidelines/20110617\\_en\\_prevention\\_cin.pdf](http://www.car.ca/uploads/standards%20guidelines/20110617_en_prevention_cin.pdf).
3. Maliborski A, Zukowski P, Nowicki G, Boguslawska R. Contrast-induced nephropathy – a review of current literature and guidelines. Med Sci Monit [Internet]. 2011 Sep [cited 2016 Aug];17(9):RA199-204. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3560518/pdf/medscimonit-17-9-ra199.pdf>.
4. Liu ZZ, Viegas VU, Perlewitz A, et al. Iodinated contrast media differentially affect afferent and efferent arteriolar tone and reactivity in mice: a possible explanation for reduced glomerular filtration rate. Radiology [Internet]. 2012 [cited 2016 Aug];265(3):762-771. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.12120044?url>

- [ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed.](#)
5. Sendeski M, Patzak A, Pallone TL, Cao C, Persson AE, Persson PB. Iodixanol, constriction of medullary descending vasa recta, and risk for contrast medium-induced nephropathy. *Radiology* [Internet]. 2009 [cited 2016 Aug];251(3):697-704. Available from: [http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2513081732?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2513081732?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed).
  6. Endre ZH, Pickering JW. Outcome definitions in non-dialysis intervention and prevention trials in acute kidney injury (AKI). *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2010 [cited 2016 Aug];25(1):107-118. Available from: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/25/1/107.full.pdf>.
  7. Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2014 [cited 2016 Aug];29(7):1301-1311. Available from: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/29/7/1301.full>.
  8. de Geus HR, Betjes MG, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J* [Internet]. 2012 [cited 2016 Aug];5(2):102-108. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3341843/>.
  9. Waikar SS, Betensky RA, Emerson SC, Bonventre JV. Imperfect gold standards for kidney injury biomarker evaluation. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2012 [cited 2016 Aug];23(1):13-21. Available from: <http://jasn.asnjournals.org/content/23/1/13.long>.
  10. Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, Ellis JH. Contrast medium-induced nephrotoxicity risk assessment in adult inpatients: a comparison of serum creatinine level- and estimated glomerular filtration rate-based screening methods. *Radiology* [Internet]. 2013 [cited 2016 Aug];269(1):92-100. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.13122462>.
  11. Herts BR, Schneider E, Poggio ED, Obuchowski NA, Baker ME. Identifying outpatients with renal insufficiency before contrast-enhanced CT by using estimated glomerular filtration rates versus serum creatinine levels. *Radiology* [Internet]. 2008 [cited 2016 Aug];248(1):106-113. Available from: [http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2481071528?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2481071528?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed).
  12. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JAW, Thomsen HS, Morcos SK, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* [Internet]. 2011 Aug [cited 2016 Aug]; 21:2527-2541. Available from: [www.esur.org/guidelines/](http://www.esur.org/guidelines/).
  13. Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, Dillman JR, Myles JD, Ellis JH. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material: risk stratification by using estimated glomerular filtration rate. *Radiology* [Internet]. 2013 [cited 2016 Aug];268(3):719-728. Available from: [http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.13122276?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.13122276?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed).
  14. Davenport MS, Khalatbari S, Dillman JR, Cohan RH, Caoili EM, Ellis JH. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material. *Radiology* [Internet]. 2013 [cited 2016 Aug];267(1):94-105. Available from: [http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.12121394?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.12121394?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed).
  15. Thomsen HS, Morcos SK. Risk of contrast-medium-induced nephropathy in high-risk patients undergoing MDCT—a pooled analysis of two randomized trials. *Eur Radiol* [Internet]. 2009 [cited 2016 Aug];19:891–897. Available from: [http://www.european-radiology.org/cms/filepool/451/EN/fulltext%20issue%2004\\_volume19\\_p891-897.pdf](http://www.european-radiology.org/cms/filepool/451/EN/fulltext%20issue%2004_volume19_p891-897.pdf).
  16. Indonesia. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 13 Tahun 2015 Tentang Pengawasan Pemasukan Bahan Obat dan Makanan ke dalam Wilayah Indonesia. Jakarta: Republik Indonesia.
  17. Ellis JH, Cohan RH. Reducing the Risk of Contrast-Induced Nephropathy: A Perspective on the Controversies. *AJR* [Internet] 2009 [cited 2016 Aug]; 192: 1544-1549. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/pdf/10.2214/AJR.09.2368>.