



111

**PERBANDINGAN PENGARUH ANTARA L-ARGININE DENGAN NIFEDIPIN
TERHADAP KADAR KREATININ SERUM TIKUS SPRAGUE-DAWLEY YANG
DIBERI MEDIA KONTRAS IOPAMIDOL INTRAVENA**

ARTIKEL ILMIAH

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh Program Pendidikan Sarjana Fakultas
Kedokteran

Oleh :

**HENNY ADRIANI PUSPITASARI
G2A 002 076**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2006**

ARTIKEL ILMIAH

PERBANDINGAN PENGARUH ANTARA L-ARGININ DENGAN NIFEDIPINE TERHADAP KENAIKAN
KADAR KREATININ SERUM TIKUS SPRAGUE-DAWLEY YANG DIBERI MEDIA KONTRAS
IOPAMIDOL INTRAVENA

1

Yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Henny Adriani Puspitasari
NIM. G2A 002 076

Telah dipertahankan dihadapan tim penguji Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro pada tanggal 28 Juli 2006 dan telah diperbaiki sesuai dengan saran-saran yang diberikan.

Tim penguji

Ketua Penguji

Penguji

dr.Neni Susilaningsih, M.Si.
NIP. 131 832 243

dr. Hardian
NIP. 131 875 466

Mengetahui,
Pembimbing

dr.Hermina Sukmaningtyas, M.Kes
NIP. 132 205 006

Comparison of L-arginine and Nifedipine Effects on Serum Creatinine Level in Sprague-Dawley Rats Administered by Intravenous Radiological Contrast Iopamidol

Henny Adriani Puspitasari¹⁾, Hermina Sukmaningtyas²⁾

ABSTRACT

Background: Iopamidol may cause renal disfunction reflected by the increase of serum creatinine. Renal disfunction developed from renal ischaemia and renal tubular epithelial cell damages. Ischemia is a result of the increase of adenosine, endothelin-1, calcium ions and the decrease of nitric oxide and prostaglandin so that renal vasoconstriction may be happened. Epithelial cell damage caused by toxicity and release of free O_2 . Combination of such events is known as contrast nephropathy. L-arginine is natural precursor of nitric oxide and nifedipine disrupts the role of calcium ions in smooth muscles so their administration might prevent contrast nephropathy by blocking vasoconstriction.

Objectives: To investigate the effects of iopamidol administration on serum creatinine level, L-arginine and nifedipine pre-administration effects on serum creatinine level also to compare both effects.

Methods: This was a post test only control group design experimental study using 24 male aged eight weeks Sprague-Dawley rats which were randomly allocated into four groups. They were K- group, which were not given any treatments; K+ group given iopamidol, P1 group given 8,4%(W/V) of L-arginine mixed in their drink 7 days before iopamidol administration and P2 group given 0,2 mg single dose of nifedipine orally 24 hours before iopamidol administration. Samples were given free access to tap water and standard rat chow. Dose of iopamidol used was 0,63 cc per 200 grams body weight of rats. On day 9, blood samples were taken and serum creatinine level was measured.

Results: The average of serum creatinine level for K- group is $0,352 \pm 0,022$, K+ group is $0,408 \pm 0,041$, P1 group is $0,387 \pm 0,007$ and P2 group is $0,347 \pm 0,041$. Based on ANOVA test, no significant differences were found among groups with $p=0,117$.

Conclusion: Serum creatinine level was not significantly higher 24 hours after administration of iopamidol. Serum creatinine level of L-arginin pre-administered group and nifedipin pre-administered group had no significant difference compared to other groups. L-arginine and nifedipine had no significant difference to serum creatinine levels after iopamidol administration.

Keywords: iopamidol, creatinine, L-arginine, nifedipine

¹⁾ Undergraduate Student, Faculty of Medicine, Diponegoro University, Semarang

²⁾ Department of Medical Physics, Faculty of Medicine, Diponegoro University, Semarang

Perbandingan Pengaruh antara L-arginin dengan Nifedipin terhadap Kadar Kreatinin Serum Tikus Sprague-Dawley yang Diberi Media Kontras Iopamidol Intravena

Henny Adriani Puspitasari¹⁾, Hermina Sukmaningtyas²⁾

ABSTRAK

Latar Belakang: Iopamidol dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal berupa kenaikan kadar kreatinin serum akibat iskemia ginjal dan kerusakan sel epitel tubulus. Iskemi terjadi karena peningkatan adenosin, endotelin-1, ion kalsium dan penurunan nitrit oksida serta prostaglandin sehingga terjadi vasokonstriksi. Kerusakan sel epitel terjadi karena pelepasan radikal bebas dan toksisitasnya. Kombinasi kejadian tersebut menimbulkan *contrast nephropathy*. L-arginin adalah prekursor nitrit oksida sedangkan nifedipin menghambat kerja ion kalsium pada

otot polos pembuluh darah, pemberiannya diharapkan dapat menghambat vasokonstriksi dan mencegah *contrast nephropathy*.

Tujuan: Mengetahui pengaruh pemberian iopamidol, pengaruh pemberian L-arginin dan nifedipin sebelum injeksi iopamidol terhadap kadar kreatinin serum tikus Sprague-Dawley serta membandingkan pengaruh antara keduanya.

Metode: Desain penelitian eksperimental ini adalah *post test only control group*, menggunakan 24 ekor tikus strain Sprague-Dawley jantan berumur delapan minggu yang dibagi secara acak menjadi empat kelompok. Kelompok K- tanpa perlakuan, kelompok K+ diinjeksi iopamidol, kelompok P1 diberi L-arginin dengan dosis 8,4% (W/V) dalam air minum 7 hari sebelum injeksi iopamidol, dan kelompok P2 diberi nifedipin 0,2 mg dosis tunggal per oral 24 jam sebelum injeksi iopamidol. Iopamidol disuntikkan pada vena ekor dengan dosis 0,63 cc per 200 gramBB. Seluruh sampel mendapat pakan standar dan minum *ad-libitum*. Pada hari ke-9, sampel darah diambil untuk diukur kadar kreatinin serum.

Hasil: Rerata kadar kreatinin serum kelompok K- sebesar $0,352 \pm 0,022$; K+ sebesar $0,408 \pm 0,041$, P1 sebesar $0,387 \pm 0,007$ dan P2 sebesar $0,347 \pm 0,041$. Dengan uji ANOVA, didapatkan perbedaan kadar kreatinin serum yang tidak bermakna antar semua kelompok dengan $p=0,117$.

Kesimpulan: Kadar kreatinin serum 24 jam setelah pemberian iopamidol lebih tinggi secara tidak bermakna. Kadar kreatinin serum kelompok yang diberi L-arginin dan yang diberi nifedipin tidak lebih rendah bermakna dibandingkan dengan kelompok lain. Pengaruh antara L-arginin dan nifedipin terhadap kadar kreatinin serum setelah pemberian iopamidol tidak berbeda bermakna.

Kata kunci: Iopamidol, Kreatinin, L-arginin, Nifedipin

1) Mahasiswa semester VIII ,Fakultas Kedokteran,Universitas Diponegoro, Semarang

2) Bagian Fisika Medik ,Fakultas Kedokteran,Universitas Diponegoro, Semarang

PENDAHULUAN

Media kontras radiologi memiliki peran yang besar dalam proses penegakan diagnosis radiologi, karena media kontras memberi hasil kualitas pencitraan yang lebih baik. Namun, media kontras juga memberikan efek samping pada tubuh berupa reaksi sistemik dan toksisitas organ^{1,2}. Berat atau ringannya efek samping yang timbul sangat bergantung pada osmolalitas media kontras yang digunakan¹⁻⁴. Berdasarkan osmolalitasnya, media kontras digolongkan menjadi *High Osmolality Contrast Media* (HOCM) dan *Low Osmolality Contrast Media* (LOCM). Iopamidol, nonionik monomer yang termasuk golongan LOCM, menimbulkan natriuresis dan diuresis ringan sehingga tidak merangsang aktivitas umpan balik tubuloglomerular serta menimbulkan reaksi sistemik yang lebih ringan^{3,4,5}.

Ginjal adalah salah satu organ yang paling sering mengalami toksisitas akibat pemberian media kontras dan dikenal sebagai *Contrast Nephropathy* (CN)⁶. CN 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. Insidensi

CN diperkirakan sebesar 2-7% pada populasi umum dan akan terus meningkat akibat meluasnya pemakaian CT-scan dengan kontras intravaskuler sebagai penyangat seperti CT angiografi dan pyelografi intravena². CN terjadi karena kombinasi kerusakan sel epitel tubulus dan iskemia medula ginjal³.

Pemberian iopamidol menyebabkan penurunan fungsi ginjal akibat kerusakan sel epitel tubulus dan iskemi medula ginjal. Kerusakan sel epitel tubulus terjadi melalui toksisitas direk dan pembebasan radikal O_2 bebas. Vasokonstriksi menyebabkan perfusi ginjal menurun kemudian terjadi iskemi^{1,2,4,5,7-10}. Perfusi ginjal dipengaruhi oleh vasodilator intrarenal yaitu prostaglandin dan nitrit oksida (NO) yang dihasilkan oleh sel endotel yang sehat¹¹. Pada CN terjadi peningkatan kadar adenosin, endotelin dan ion kalsium, sedangkan kadar NO dan prostaglandin mengalami penurunan^{1,5,12}. Secara klinis, gambaran CN berupa peningkatan kadar kreatinin serum dan penurunan klirens kreatinin yang mencerminkan penurunan laju filtrasi glomerulus⁵.

L-arginin adalah prekursor substansi nitrit oksida (NO). Dalam kondisi normal, kebutuhan arginin disuplai secara endogen. Sedangkan dalam keadaan sakit atau stress, kebutuhan arginin harus dipenuhi dari luar. Penambahan ini dibutuhkan karena laju degradasi arginin meningkat, terdapat gangguan absorpsi di usus serta sintesis sitrulin yang menurun¹³. L-arginin menimbulkan efek peningkatan produksi NO sistemik dan intrarenal sehingga mencegah vasokonstriksi¹¹. Selain itu, L-arginin juga mencegah pembebasan radikal O_2 bebas sehingga menghambat kerusakan sel epitel tubulus⁷⁻¹¹.

Nifedipin merupakan salah satu obat golongan antagonis kalsium. Obat-obat antagonis kalsium menghambat mobilisasi ion kalsium sehingga dapat menekan efek vasokonstriktor media kontras. Berkurangnya jumlah ion kalsium kemudian mencegah penurunan aliran darah ginjal^{1,5,10,12}.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang pengaruh iopamidol terhadap kadar kreatinin serum tikus dan perbedaan pengaruh antara nifedipin dan L-arginin terhadap peningkatan kadar kreatinin serum tikus 24 jam setelah pemberian iopamidol. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui (1) pengaruh iopamidol terhadap kadar kreatinin serum tikus, (2) pengaruh pemberian L-arginin terhadap kadar kreatinin serum tikus yang diberi iopamidol, (3) pengaruh pemberian nifedipin terhadap kadar kreatinin serum tikus yang diberi iopamidol, dan (4) perbandingan pengaruh antara L-arginin dan nifedipin

terhadap kadar kreatinin serum tikus yang diberi iopamidol.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang peran L-arginin dan nifedipin sebagai premedikasi pemberian media kontras radiologi serta menjadi landasan untuk penelitian lebih lanjut.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan pendekatan *post-test only control group design* yang menggunakan hewan coba sebagai objek penelitian. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Lembaga Penelitian dan Pengujian Terpadu Universitas Gajah Mada (LPPT-UGM) pada bulan Juni 2006. Penelitian ini menggunakan empat kelompok perlakuan, yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan satu dan kelompok perlakuan dua. Pengelompokan sampel dilakukan secara acak sederhana (*Simple Random Sampling*) menggunakan model undian. Besar sampel ditentukan berdasarkan rumus WHO, dimana pada penelitian ini digunakan enam ekor tikus Sprague-Dawley per kelompok. Sampel penelitian ini adalah tikus Sprague-Dawley yang memenuhi kriteria inklusi: (1) strain Sprague-Dawley, (2) jantan, (3) berat badan 180-200 gram, (4) umur delapan minggu, dan kriteria eksklusi: (1) tidak aktif, (2) cacat secara anatomis.

Variabel penelitian ini terdiri dari variabel tergantung berupa kadar kreatinin serum dan variabel bebas berupa pemberian L-arginin (Sigma-Aldrich Pte.Ltd, Singapura), nifedipin (PT. Kimia Farma, Jakarta) serta iopamidol (Iopamiro®, PT. Dipa Pharmalab Internusa, Jakarta). Kelompok kontrol negatif (K-) tidak diberi perlakuan. Kelompok kontrol positif (K+) diinjeksi iopamidol pada hari ke-8. Kelompok perlakuan satu (P1) diberi L-arginin dengan dosis 8,4% (W/V) dalam air minum selama tujuh hari dan diinjeksi iopamidol pada hari ke-8. Dosis yang digunakan berdasarkan dosis yang digunakan pada penelitian Kirk, dkk¹⁴. Kelompok perlakuan 2 (P2) pada hari ke-7 diberi nifedipin 0,2 mg dosis tunggal melalui sonde lambung dan pada hari ke-8 diinjeksi iopamidol. Dosis yang digunakan berdasarkan dosis yang digunakan pada penelitian oleh Russo, dkk¹⁰. Semua kelompok diberi pakan standar dan air minum secara *ad-libitum*. Injeksi iopamidol dilakukan secara intravena dengan dosis 0,63 cc per 200 gram BB tikus melalui vena ekor. Dosis yang digunakan berdasarkan dosis yang dicantumkan oleh Grainger, dkk⁴. Pada hari ke-9, diambil sampel darah dari 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 serumnya. Sebanyak 1 cc serum diambil dengan pipet volume lalu ditampung pada tabung eppendorf yang bersih untuk selanjutnya dikirim ke laboratorium. Pemeriksaan kadar kreatinin serum dilakukan di Laboratorium Pramita, Yogyakarta. Pemeriksaan kadar kreatinin serum menggunakan alat COBAS Integra® 400 Plus System (Roche, USA) dengan metode Jaffe. Prinsip dari metode ini adalah sebagai berikut:

Kreatinin + asam pikrat $\xrightarrow{\text{larutan alkali}}$ kompleks kreatinin-pikrat

Keterangan : pada suasana alkali, kreatinin dan ion pikrat membentuk kompleks yang berwarna merah jingga. Kompleks ini menyerap cahaya pada 485 nm.

Data yang diambil adalah data primer hasil penelitian laboratorik. Pertama-tama dilakukan analisis deskriptif untuk menghitung kecenderungan sentral dan dispersi, hasil analisis ditampilkan dalam bentuk tabel dan diagram boxplot kemudian dinarasikan. Selanjutnya dilakukan analisis untuk menilai normalitas variabel kadar kreatinin serum dengan uji *Saphiro-Wilk*. Didapatkan bahwa data berdistribusi normal sehingga dilakukan uji kemaknaan dengan uji *One Way Analysis of Variance* (ANOVA). Taraf signifikansi diterima bila nilai $p < 0,05$. Data diolah menggunakan program komputer *SPSS 13.0 for windows*.

HASIL

Setelah dilakukan pemeriksaan didapatkan kadar rata-rata kreatinin serum sebagaimana ditampilkan pada tabel 1 dalam satuan miligram per desiliter (mg/dL).

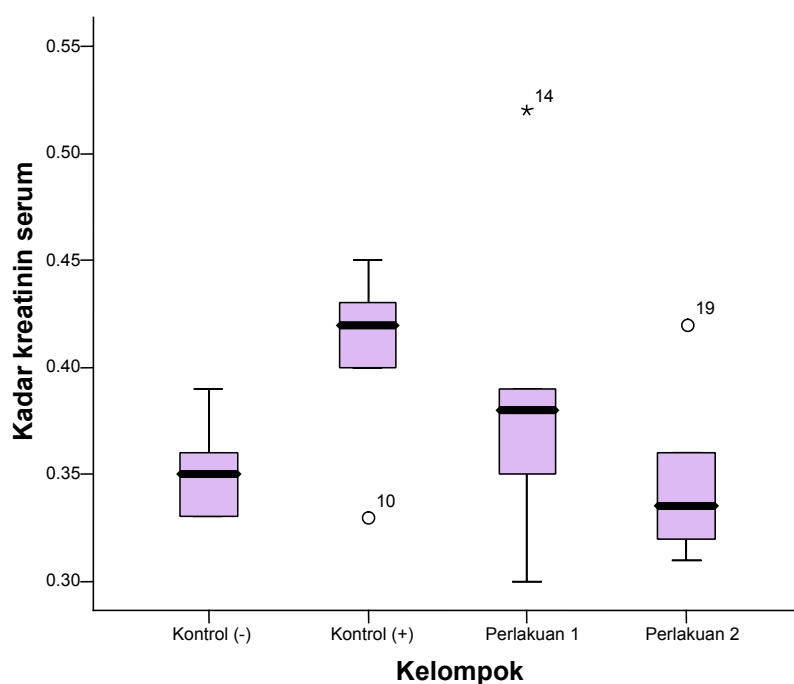
Tabel 1. Kadar Serum Kreatinin pada Kelompok Penelitian

Kelompok	N	Simpang		ANOVA		
		Rata-rata	Baku	Minimum	Maksimum	
K-	6	0,352	0,022	0,33	0,39	p=0,117
K+	6	0,408	0,041	0,33	0,45	
P1	6	0,387	0,007	0,30	0,52	
P2	6	0,347	0,041	0,31	0,42	

Rerata kadar kreatinin serum kelompok K+, P1 dan P2 lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok K-. Rerata kadar kreatinin serum yang tertinggi didapatkan pada kelompok K+, kelompok yang hanya mendapatkan injeksi iopamidol intravena, yaitu 0,408 (SD=0,041) mg/dL. Kelompok P2 yang mendapatkan nifedipin 0,2 mg dosis tunggal 24 jam sebelum injeksi iopamidol intravena, memiliki rerata kadar kreatinin serum terendah yaitu sebesar 0,347 (SD=0,041) mg/dL (Tabel 1).

Diagram boxplot pada gambar 1 menunjukkan bahwa kadar kreatinin serum kelompok K+ memiliki median yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan, baik P1 maupun P2. Kelompok P2 memiliki nilai median yang paling rendah di antara semua kelompok (Gambar 1).

Hasil uji normalitas *Saphiro-Wilk*, didapatkan distribusi data normal sehingga uji beda dilakukan dengan ANOVA. Dari uji ANOVA didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar kreatinin serum yang bermakna antar semua kelompok dengan nilai $p=0,117$ ($p>0,05$).



Gambar 1. Diagram Boxplot Kadar Kreatinin Serum

PEMBAHASAN

Salah satu efek samping yang dapat timbul setelah pemberian media kontras adalah toksisitas organ⁶. Toksisitas seringkali terjadi pada ginjal, dikenal sebagai *contrast nephropathy (CN)*, yang 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 kontras². Dari penelitian, didapatkan bahwa kelompok K+, P1 dan P2 mengalami kenaikan kadar kreatinin serum 24 jam setelah pemberian iopamidol. Namun demikian, tidak ada satu kelompok pun yang mengalami kenaikan kadar kreatinin serum sebesar 0,5 mg/dL atau lebih (Gambar 1). Pada penelitian ini, didapatkan perbedaan kadar kreatinin serum yang tidak bermakna antara kelompok yang diberi nifedipin, L-arginin dengan yang tidak. Hal tersebut kemungkinan disebabkan penggunaan media kontras nonionik monomer jenis iopamidol yang berosmolalitas rendah. Sesuai dengan hasil penelitian Wang,dkk. yang menunjukkan toleransi ginjal terhadap media kontras nonionik berosmolalitas rendah lebih tinggi dibandingkan dengan media kontras ionik berosmolalitas tinggi¹². Perbedaan yang besar antara osmolalitas media kontras dan osmolalitas cairan tubuh memberikan resiko yang lebih besar pada munculnya efek samping³. 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^{3-5,9}. Selain osmolalitas, terjadinya CN juga bergantung pada dosis dan waktu^{2,15}. Jangka waktu timbulnya CN adalah 1-3 hari, pada penelitian ini kadar kreatinin serum hanya dilihat pada hari pertama. Pada hari pertama, kemungkinan kerusakan sel epitel tubulus yang terjadi masih minim sehingga tidak menyebabkan gangguan fungsi ginjal.

Kenaikan kadar ion kalsium setelah pemberian iopamidol akan menyebabkan terjadi vasokonstriksi, terutama pada pembuluh darah renal. Selanjutnya terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus yang meningkatkan resiko timbulnya CN^{1,5}. Nifedipin bekerja dengan menghambat mobilisasi ion kalsium melewati saluran aktif ion kalsium sehingga dapat mencegah terjadinya konstriksi otot polos pembuluh darah¹². Pada penelitian ini didapatkan kadar kreatinin serum kelompok yang mendapat nifedipin mendekati kadar kelompok kontrol, tetapi tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan kelompok lain. Hasil ini sesuai dengan penelitian Wang,dkk. bahwa pemberian obat golongan antagonis kalsium sebelum pemberian media kontras intravena

dapat memberi perlindungan untuk mencegah penurunan fungsi ginjal akibat media kontras¹².

Pemberian iopamidol tidak hanya menyebabkan vasokonstriksi pada pembuluh darah ginjal tetapi juga menyebabkan pembentukan radikal O_2 bebas. Vasokonstriksi timbul akibat gangguan metabolisme beberapa substrat dalam darah, salah satunya berupa penurunan kadar NO^{7-11} . Penurunan tersebut diakibatkan adanya hambatan pengeluaran NO oleh sel endotel vaskuler ginjal setelah pemberian media kontras¹¹. L-arginin merupakan prekursor alamiah dari NO^{13} . 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 kemungkinan disebabkan oleh terjadinya disfungsi endotel yang tidak signifikan.

KESIMPULAN

1. Kadar kreatinin serum tikus Sprague-Dawley 24 jam setelah pemberian iopamidol lebih tinggi dibandingkan kelompok yang tidak diberi iopamidol secara tidak bermakna.
2. Pemberian L-arginin selama 7 hari sebelum pemberian iopamidol tidak menyebabkan perbedaan yang bermakna pada kadar kreatinin serum tikus Sprague-Dawley.
3. Pemberian nifedipin 24 jam sebelum pemberian iopamidol tidak menyebabkan perbedaan yang bermakna pada kadar kreatinin serum tikus Sprague-Dawley.
4. Pemberian L-arginin dan nifedipin tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna pada kadar kreatinin serum tikus Sprague-Dawley yang mendapat iopamidol.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dalam rangka melengkapi konsep pemikiran penelitian ini yaitu pemeriksaan untuk menilai laju filtrasi glomerulus setelah pemberian iopamidol.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih penulis sampaikan kepada dr. Hermina Sukmaningtyas, MKes selaku pembimbing, Laboratorium Lembaga Penelitian dan Pengujian Terpadu Universitas Gajah Mada (LPPT UGM) dan Laboratorium Pramita, Yogyakarta, yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian ini. Serta kepada teman-teman dan keluarga yang telah memberikan dukungan baik moral maupun material dalam pelaksanaan penelitian dan penulisan artikel karya tulis ilmiah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cox CD, Tsikouris JP. Preventing contrast nephropathy: what is the best strategy? A review of the literature. *J Clin Pharm* 2004; 44:327-37.
2. Heinrich MC, Kuhlmann MK, Grgic A, Heckmann M, Kramann B, Uder M. Cytotoxic effects of ionic high-osmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso-osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro. *Radiology* 2005; 235:843-9.
3. Siddiqi NH. Contrast medium reactions, recognition and treatment. [Online]. 2005 [cited 2005 Aug 26]; [11 screens]. Available from: URL:<http://www.emedicine.com/>
4. Grainger DG. Intravascular contrast media. In: Grainger DG, Allison D, editors. *Grainger & Allison's diagnostic radiology: a textbook of medical imaging*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1997. p. 35-47.
5. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines. *Br J Rad* 2003; 76: 513-8.
6. Davidson AJ, Hartmann DS, Choyke PL, Wagner BJ. Diagnostic uroradiologic techniques. In: *Davidson's radiology of the kidney and genitourinary tract*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999. p. 3-11.
7. Hizoh I, Strater J, Schcick CS, Kubler W, Haller C. Radio contrast-induced DNA fragmentation of renal

- tubular cells in vitro: role of hipertonicity. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:911-8.
8. Zhang J, Duarte CG, Ellis S. Contrast medium and mannitol-induced in heart and kidney of SHR rats. *Toxicol Pathol* 1999; 27:427-35.
 9. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and prevention strategies. *CMAJ* 2005; 172 (11).
 10. Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, Memoli B, Conte G, De Nicola L. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1451-58.
 11. Miller HI, Dascalu A, Rassin TA, Wollman Y, Chernichowsky T, Alaina. 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.
 12. 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.
 13. Kirk J, Regan MC, Wasserkrug HL, Soedyama M, Barbul A. Arginine Enhances T-cell responses in Athymic Nude Mice. *J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16(5):429-32.
 14. Anonymous. Arginine (L-Arginine). [Online]. 2005 [cited 2004 Jun 3]; Available from: [URL:http://www.mayoclinic.com.htm](http://www.mayoclinic.com.htm)
 15. Brady HR, Brenner BM. Acute Renal Failure. In: Harrison's principles of internal medicine [book on CD-ROM]. 15th ed. New York: McGraw-Hill Company; 2001.

LAMPIRAN**Lampiran 1. Data Penelitian**

1. Berat Badan Tikus (gram)

K (-)	K (+)	P1	P2
207,2	211,0	211,3	209,4
209,1	216,8	219,6	192,1
212,8	234,2	224,4	189,7
213,6	203,7	199,6	192,0
196,2	205,8	210,2	193,2
212,3	208,3	219,1	190,6

2. Kadar Serum Kreatinin (mg/dL)

K (-)	K (+)	P1	P2
0,36	0,42	0,39	0,42
0,35	0,40	0,52	0,32
0,33	0,42	0,35	0,31
0,33	0,33	0,39	0,36
0,35	0,45	0,30	0,32
0,39	0,43	0,37	0,35

Lampiran 2. Hasil Analisis Statistik

Oneway

Test c

009. 3 02 024.

ANOVA

B	010.	3	002.	522.5	111.
V	040.	02	002.		
T	002.	03			