

## Effects of N-acetylcysteine administration as a preventive therapy for contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention in the elderly

### Efek pemberian N-asetilsistein sebagai terapi pencegahan *contrast induced nephropathy* paska intervensi koroner perkutan pada lansia

Putu Rika Veryanti\*, Gamaliel Agripa

Fakultas Farmasi, Institut Sains dan Teknologi Nasional, DKI Jakarta, Indonesia

\*Corresponding author: [rika\\_veryanti@istn.ac.id](mailto:rika_veryanti@istn.ac.id)

---

#### Abstract

**Background:** Contrast-induced nephropathy (CIN) is a common complication in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). The Elderly is one of the risk factors for CIN and increase mortality. N-acetylcysteine is recommended as preventive therapy for CIN post PCI due to its antioxidant activity. However, previous studies have shown that the effectiveness of n-acetylcysteine as preventive therapy for CIN is still inconsistent.

**Objective:** The aim of this study was to determine the effect of N-acetylcysteine as preventive therapy for CIN post PCI in the elderly.

**Method:** This study used a retrospective study design. Data collection was carried out at one General Hospital in Jakarta from January until March 2020. The medical records in the 2019 period were used for the population. We included an elderly patient who underwent PCI by purposive sampling technique and obtained 78 samples. Data were analyzed by paired t-test to determine the effect of N-acetylcysteine as preventive therapy for CIN post PCI in the elderly.

**Results:** The characteristic of elderly patients who underwent PCI were dominated by males (66.67%) with a GFR <60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (74.36%). About 92.31% of patients did not have CIN and only 7.69% of patients showed a significant acute renal impairment (LFG decreased > 20%). Overall, there was an increase in average GFR value (2.33±7.90) in elderly who underwent PCI after n-acetylcysteine administration (p=0.011).

**Conclusion:** N-acetylcysteine was effective in preventing the incidence of CIN post PCI in the elderly.

**Keywords:** N-acetylcysteine, preventive therapy, contrast-induced nephropathy (CIN), percutaneous coronary intervention (PCI), elderly

#### Intisari

**Latar belakang:** *Contrast Induced Nephropathy* (CIN) diketahui sebagai komplikasi yang banyak terjadi pada pasien yang menjalani intervensi koroner perkutan (IKP). Usia lanjut merupakan salah satu faktor resiko terjadinya CIN dan dapat meningkatkan mortalitas. N-asetilsistein direkomendasikan sebagai terapi pencegahan CIN pasca IKP karena dihubungkan dengan aktivitas antioksidannya. Namun dari berbagai penelitian terkait efektivitas N-asetilsistein untuk mencegah CIN masih beragam dan tidak konsisten.

**Tujuan:** Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek N-asetilsistein sebagai terapi pencegahan CIN pasca IKP pada lansia.

**Metode:** Penelitian menggunakan rancangan studi retrospektif. Pengambilan data dilakukan di salah satu rumah sakit umum di Jakarta pada bulan Januari – Maret 2020. Sampel yang digunakan adalah data rekam medik pasien periode tahun 2019 yang menjalani IKP dan berusia lanjut. Pengambilan sampel menggunakan teknik *purposive sampling*, diperoleh 78 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data diolah dan dianalisis dengan uji-t berpasangan untuk mengetahui efek N-asetilsistein sebagai terapi pencegahan CIN pasca IKP pada lansia.

**Hasil:** Karakteristik pasien lansia yang menjalani IKP didominasi oleh laki-laki (66,67%) dengan nilai LFG <60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> sebanyak 74,36%. Dari 78 pasien yang diberi terapi N-Asetilsistein, 92,31% diantaranya tidak mengalami CIN dan hanya 7,69% yang mengalami penurunan nilai LFG >20%. Secara keseluruhan, terjadi peningkatan rata-rata nilai LFG pada lansia yang menjalani IKP setelah pemberian N-asetilsistein sebesar 2,33±7,90 (p=0,011).

**Kesimpulan:** N-asetilsistein efektif dalam mencegah kejadian CIN pasca IKP pada lansia.

**Kata kunci :** N-asetilsistein, *contrast induced nephropathy* (CIN), intervensi koroner perkutan (IKP), lansia

---

## 1. Pendahuluan

*Contrast Induced Nephropaty* (CIN) merupakan gangguan ginjal akut yang ditandai dengan peningkatan serum kreatinin  $\geq 25\%$  atau  $\geq 0,5$  mg/dL dalam 48-72 jam setelah pemberian media *contrast* (Anwar *et al.*, 2018; Hossain *et al.*, 2018). CIN diketahui sebagai penyebab ketiga gagal ginjal akut pada pasien yang dirawat di rumah sakit (Kovar *et al.*, 2013). Pasien yang menjalani intervensi koroner perkutan (IKP) beresiko mengalami komplikasi CIN. Kejadian CIN pada pasien pasca IKP mencapai 26,4% dan meningkat hingga 40% pada pasien dengan faktor resiko tinggi, seperti lansia, pasien dengan gagal ginjal kronis, gagal jantung dan diabetes melitus (Parlindungan *et al.*, 2019; Pintaningrum, 2016).

Tingginya angka kejadian CIN pada pasien pasca IKP dapat dipengaruhi oleh usia (Ruhimat *et al.*, 2017). Seiring bertambahnya usia maka kemampuan ginjal untuk menjalankan fungsinya juga akan menurun. Pada penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa terjadi perbedaan kejadian CIN pada pasien > 60 tahun dan < 60 tahun (p=0,004). Hal ini menunjukkan bahwa usia lanjut merupakan faktor resiko terjadinya CIN (Evola *et al.*, 2012). Penelitian serupa juga menunjukkan pasien yang lebih tua mengalami CIN lebih banyak dibandingkan dengan usia muda (p=0,013) dan sebanyak 10% diantaranya berusia  $\geq 70$  tahun (Anwar *et al.*, 2018).

Komplikasi CIN pasca IKP pada lansia dapat menurunkan luaran klinis pasien, meningkatkan lama rawat dan biaya serta meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien (Parlindungan *et al.*, 2019). Tindakan pencegahan CIN perlu dilakukan untuk mengatasi permasalahan tersebut. Salah satu upaya yang direkomendasikan adalah dengan pemberian N-asetilsistein dengan dosis 2x600 mg selama 2 hari (Xu *et al.*, 2016). N-asetilsistein diduga dapat mencegah CIN karena efek antioksidannya yang dapat berikatan dengan radikal oksigen serta perannya sebagai prekursor glutathion yang merupakan antioksidan endogen tubuh. N-asetilsistein juga diketahui dapat meningkatkan ekspresi vasodilator nitrit oksida (NO) sehingga meningkatkan aliran darah ke ginjal (Eskandarian *et al.*, 2018).

Berdasarkan penelitian yang pernah dilakukan oleh peneliti sebelumnya di berbagai negara, menunjukkan bahwa penggunaan N-asetilsistein sebagai terapi pencegahan CIN memberikan hasil yang tidak konsisten. Beberapa studi menyebutkan bahwa pemberian N-asetilsistein efektif untuk mencegah CIN namun sebagian studi menunjukkan hasil yang sebaliknya (Sun *et al.*, 2013; Xu *et al.*, 2016). Penelitian di RSCM menyebutkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara pemberian N-asetilsistein dengan CIN ( $p=0,486$ ) (Simatupang *et al.*, 2017). Sementara penelitian lain menunjukkan hasil yaitu N-asetilsistein dapat menurunkan serum kreatinin dan angka kejadian CIN paska *angiography* secara signifikan ( $RR=0,78$ ,  $CI\ 95\%= 0,68-0,90$ ,  $I^2=37,3\%$ ) (Xie *et al.*, 2021). Hasil penelitian yang tidak konsisten ini disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya adalah perbedaan demografi/karakteristik pasien, dosis N-asetilsistein yang digunakan, kriteria inklusi serta kualitas dari penelitian (Xu *et al.*, 2016).

Inkonsistensi hasil penelitian yang ada serta minimnya data terkait efektivitas penggunaan N-asetilsistein untuk mencegah CIN di Indonesia menjadikan penelitian ini penting untuk dilakukan. Tujuan studi ini adalah untuk memberikan gambaran efek pemberian N-asetilsistein sebagai terapi pencegahan CIN paska IKP pada lansia. Hasil penelitian ini nantinya dapat dijadikan sebagai sumber informasi atau bukti ilmiah untuk penelitian selanjutnya.

## 2. Metode

### 2.1. Deskripsi bahan dan teknik pengumpulan sampel

Data dalam penelitian ini dikumpulkan melalui data sekunder yang diperoleh dari rekam medik pasien menggunakan teknik pengumpulan sampel *purposive sampling*. Sebanyak 78 data rekam medik yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dipilih sebagai sampel penelitian. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien yang masuk dalam kategori lansia akhir ( $\geq 55$  tahun) menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, menjalani IKP dan menerima terapi N-asetilsistein sebelum tindakan IKP. Sedangkan data rekam medik yang tidak lengkap, seperti tidak memuat data karakteristik pasien yang dibutuhkan, hasil pemeriksaan laboratorium (LFG) serta dosis pemberian N-asetilsistein dan kontras dieksklusi dari penelitian.

### 2.3. Penjelasan mengenai deskripsi jalannya penelitian

Penelitian ini dilakukan di salah satu rumah sakit umum di Jakarta dengan *ethical approval* Nomor: KET-811/UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2-19 yang dikeluarkan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Pengambilan data dilakukan selama kurang lebih 3 bulan, dari bulan Januari

sampai Maret 2020. Data yang diperoleh selanjutnya diolah, dianalisis dan ditabulasi dalam bentuk tabel. Dalam proses analisis, digunakan uji-t berpasangan terhadap perubahan nilai LFG sebelum dan sesudah IKP untuk mengetahui efek N-asetilsistein sebagai terapi pencegahan CIN. Nilai  $p < 0,05$  menunjukkan adanya perubahan nilai LFG yang signifikan pada pasien. Perubahan nilai LFG yang dinyatakan dengan angka positif mengindikasikan terjadinya peningkatan LFG dan sebaliknya, untuk perubahan LFG dengan angka negatif menunjukkan terjadinya penurunan LFG. Pasien yang mengalami penurunan nilai LFG  $\geq 20\%$  dikatakan mengalami CIN paska IKP.

### 3. Hasil dan pembahasan

#### 3.1 Karakteristik pasien lansia yang menjalani IKP dan mendapatkan N-asetilsistein sebagai terapi pencegahan CIN

Pada penelitian ini, jumlah lansia yang menjalani IKP lebih banyak laki-laki dibandingkan perempuan (66,67% vs 33,33%). Hal ini sejalan dengan penelitian terdahulu yang menunjukkan bahwa lebih dari 60% pasien PJK yang menjalani IKP berjenis kelamin laki-laki (Dewi *et al.*, 2019; Hartanto *et al.*, 2018). Faktor pola hidup yang kurang sehat diduga menjadi penyebab tingginya pasien laki-laki yang menjalani IKP dibandingkan perempuan. Kebiasaan merokok, mengonsumsi alkohol secara berlebihan, faktor stress, obesitas, riwayat hipertensi serta dislipidemia dapat meningkatkan resiko terjadinya penyakit jantung koroner (Kemenkes\_RI, 2019). Pasien berusia 55-64 tahun menempati urutan teratas dalam penelitian ini. Penyakit kardiovaskuler merupakan penyakit kronis yang umumnya menyerang lansia karena keadaan organ yang terus menurun akibat penuaan (PERKI, 2018). Penurunan fungsi organ tidak hanya terjadi pada jantung, namun juga dapat terjadi pada organ lainnya seperti ginjal, sehingga pasien lansia yang menjalani IKP dalam penelitian ini juga disertai dengan riwayat penyakit gagal ginjal kronis dengan LFG  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> (74,36%).

Selain faktor pasien, jumlah pemberian dan jenis kontras yang digunakan juga mempengaruhi tingkat kejadian CIN paska IKP. Pemberian medium kontras untuk pasien lansia dan atau gagal ginjal yang dinyatakan aman adalah medium kontras dengan osmolaritas rendah dan dengan jumlah pemberian  $< 100$  mL. Pemberian medium kontras  $> 100$  mL dapat meningkatkan resiko terjadinya CIN (Wijaya & Atmadja, 2016). Medium kontras yang diberikan pada pasien pada penelitian adalah iodixanol dengan dosis 100 mL (67,95%). Iodixanol merupakan senyawa hidrofilik nonionik dan memiliki osmolaritas yang mendekati osmolaritas darah (290 mOsm/L). Kedua sifat ini membuat iodixanol kurang toksik terhadap ginjal sehingga aman digunakan untuk pasien dengan

faktor resiko tinggi terhadap kejadian CIN (Wijaya & Atmadja, 2016). Karakteristik pasien yang menjalani IKP ditampilkan pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Karakteristik pasien lansia yang menjalani IKP dan mendapatkan N-asetilsistein sebagai terapi pencegahan CIN

No.	Karakteristik Pasien	Frekuensi (n)	Persentase (%)
1	Jenis kelamin		
	Laki-laki	52	66,67
	Perempuan	26	33,33
	Total	78	100
2	Usia (tahun)		
	55-64	43	55,13
	65-74	25	32,05
	≥ 75	10	12,82
	Total	78	100
3	LFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )		
	> 60	20	25,64
	30-59	33	42,31
	15-29	15	19,23
	< 15	10	12,82
	Total	78	100
4	Kormobid GGK		
	Ya	58	74,36
	Tidak	20	25,64
	Total	78	100
5	Jumlah kontras (mL)		
	> 100	25	32,05
	100	53	67,95
	< 100	0	0
	Total	78	100

### 3.2 Efek N-asetilsistein sebagai terapi pencegahan CIN paska IKP pada lansia

Sebelum menjalani IKP, pasien diberi N-asetilsistein dengan dosis 2x600 mg dengan tujuan mencegah terjadinya CIN. Mekanisme kerja N-asetilsistein sebagai terapi pencegahan terjadinya CIN masih belum diketahui dengan jelas. Beberapa studi menyebutkan bahwa efek pencegahan ini dimungkinkan oleh efek antioksidan N-asetilsistein yang mampu berikatan dengan radikal oksigen di dalam tubuh. Disamping itu, N-asetilsistein juga diketahui sebagai prekursor glutathione yang merupakan antioksidan endogen. Lebih lanjut, N-asetilsistein dapat meningkatkan ekspresi dan efek NO dengan membentuk S-nitotiole yang merupakan vasodilator kuat dan stabil sehingga

menurunkan vasokonstriksi ginjal dan meningkatkan darah ke ginjal (Kovar *et al.*, 2013). Efek pemberian N-asetilsistein pada pasien lansia paska IKP dapat dilihat pada Tabel 2 dan 3.

**Tabel 2.** Angka kejadian CIN paska IKP pada lansia

Kejadian CIN	Frekuensi (n)	Persentase (%)	Perubahan LFG (%)
+	6	7,69	-29,43±8,96
-	72	92,31	12,47±24,13
Total	78	100	

Tabel 2 menunjukkan bahwa pada sebagian besar pasien yang menerima N-asetilsistein sebagai terapi pencegahan CIN sebelum tindakan IKP tidak mengalami CIN (92,31). Hanya 7,69% (6 pasien) yang mengalami penurunan LFG  $\geq 20\%$  dengan rata-rata penurunan 29,43%. Hasil ini sejalan dengan hasil studi di Palestina, yaitu sebanyak 93,34% pasien yang mendapatkan N-asetilsistein pada tindakan katektisasi jantung tidak mengalami CIN. N-asetilsistein signifikan dapat menurunkan kejadian CIN pada pasien ( $p < 0,05$ ) (Habib, *et al.*, 2016). Rendahnya kejadian CIN pada studi ini juga dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya adalah faktor usia, nilai LFG, dan jenis serta jumlah kontras yang diberikan. Lebih dari 50% pasien belum berada pada rentang usia manula ( $> 65$  tahun) sehingga kondisi ginjal masih relatif baik. Dalam studi diketahui bahwa sebanyak 25% pasien masih memiliki nilai LFG awal  $> 60$  mL/menit/1,73 m<sup>2</sup>, sehingga memiliki risiko mengalami CIN yang lebih kecil dibandingkan pasien dengan LFG  $< 60$  mL/menit/1,73 m<sup>2</sup> (Sun *et al.*, 2013; Xu *et al.*, 2016). Pemberian kontras dengan osmolaritas rendah dengan jumlah  $\leq 100$  mL juga mengurangi risiko kejadian CIN (Anwar *et al.*, 2018). Pada studi ini pasien lansia yang menjalani IKP diberikan iodixanol yang merupakan kontras dengan osmolaritas rendah dengan jumlah pemberian 100 mL.

Hasil studi ini juga menunjukkan bahwa dari 6 pasien yang mengalami CIN, 4 diantaranya berjenis kelamin perempuan dan berusia  $\geq 70$  tahun. Kejadian CIN pada perempuan diduga berkaitan dengan hormon ovarian yang dapat memengaruhi *Renin-Angiotensin-Aldosterone-System* (RAAS) dan berdampak pada aliran darah ke ginjal (Xu *et al.*, 2016). Studi di Italia menunjukkan hasil yang sebaliknya, yaitu angka kejadian CIN pada laki-laki lebih banyak terjadi dibandingkan perempuan ( $p < 0,05$ ) (Evola *et al.*, 2012). Berdasarkan usia, sebagian besar studi membuktikan bahwa pada usia yang lebih tua memiliki resiko yang lebih tinggi mengalami CIN dibandingkan usia muda (Sun *et al.*, 2013; Xu *et al.*, 2016). Hal ini disebabkan oleh penurunan fungsi ginjal yang dialami pasien seiring bertambahnya usia. Tabel 2 menunjukkan bahwa N-asetilsistein dapat memberikan efek pencegahan terhadap kejadian CIN pada lansia yang menjalani IKP. Efek N-

asetilsistein sebagai terapi pencegahan CIN pasca IKP pada lansia juga didukung oleh data hasil penelitian pada Tabel 3.

**Tabel 3.** Perbandingan nilai LFG sebelum dan sesudah IKP dengan pemberian N-asetilsistein

<b>Parameter</b>	<b>Awal</b>	<b>Akhir</b>	<b>Perubahan (<math>\Delta</math>)</b>	<b>p-value</b>
Rata-rata LFG	43,95±23,87	46,29±24,06	2,33±7,90	0,011*

\* *t-test*;  $p < 0,05$  = terjadi perubahan LFG yang signifikan

Tabel 3 menampilkan data rata-rata perubahan LFG awal dan akhir pasien lansia paska IKP. Data menunjukkan bahwa terjadi peningkatan nilai LFG pasien yang signifikan. Peningkatan nilai LFG pasien menunjukkan bahwa pemberian N-Asetilsistein pada pasien lansia yang menjalani IKP dapat mencegah CIN. Namun studi ini juga menunjukkan bahwa nilai simpangan baku (SD) perubahan LFG pasien lebih besar dari nilai rata-ratanya. Hal ini mengindikasikan bahwa terdapat pasien yang mengalami penurunan nilai LFG. Gagal ginjal kronik pada pasien diduga sebagai faktor penyebab turunnya nilai LFG pasien setelah menjalani IKP. Keadaan gagal ginjal kronis tidak dapat mengembalikan fungsi ginjal menjadi normal seperti sediakala karena merupakan penyakit degeneratif, sehingga mempertahankan LFG agar tidak menurun merupakan upaya yang tepat dalam hal ini (Ashley & Dunleavy, 2018). Selain gagal ginjal kronik, fungsi jantung dan penggunaan jenis serta jumlah kontras juga dapat menurunkan nilai LFG pasien. Fungsi jantung dengan *Left Ventricular Ejection Fraction* (LVEF)  $< 40\%$  dan penggunaan kontras  $> 100\text{mL}$  juga dapat menginduksi terjadinya CIN) paska *angiography* secara signifikan (Anwar *et al.*, 2018).

Berdasarkan uraian tersebut perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan membandingkan risiko kejadian CIN pada kelompok pasien lansia yang mendapatkan terapi N-asetilsistein dengan kelompok kontrol (tidak mendapatkan N-asetilsistein sebagai terapi pencegahan CIN) serta faktor-faktor yang memengaruhinya.

### 3.3 Keterbatasan penelitian

Salah satu kelemahan dalam studi ini adalah tidak dilakukan observasi terhadap kelompok pasien lansia paska IKP yang tidak mendapatkan N-asetilsistein (kontrol). Hal ini karena sebagian besar lansia yang menjalani IKP diberikan N-asetilsistein sebagai terapi pencegahan CIN. Keterbatasan ini menyebabkan sulitnya mendapatkan jumlah sampel yang berimbang antara kelompok pasien yang mendapatkan N-Asetilsistein dan kelompok kontrol. Walaupun demikian, hasil studi ini dapat memberikan gambaran awal bahwa N-asetilsistein dapat mencegah kejadian CIN pada lansia yang menjalani IKP.

Adanya data pendukung lain seperti BUN, urinalisa dan urin *output* dapat digunakan untuk memantau keadaan fungsi ginjal pasien. Data tersebut dapat melengkapi hasil penelitian. Namun dalam penelitian ini, tidak semua data yang dibutuhkan tersedia pada rekam medis sehingga tidak dapat dianalisis. Selain itu, singkatnya waktu penelitian juga menjadi keterbatasan dalam penelitian ini. Untuk penelitian selanjutnya diharapkan dapat memonitoring dan mengevaluasi fungsi ginjal pasien paska IKP dengan parameter lainnya dan menggunakan sampel yang lebih besar dengan membandingkan kelompok pasien yang mendapatkan N-asetilsistein dengan kelompok kontrol.

#### 4. Kesimpulan

N-asetilsistein efektif dalam mencegah kejadian *contrast induced nephropathy* pada lansia yang menjalani intervensi koroner perkutan. Sebagian besar pasien tidak mengalami kejadian *contrast induced nephropathy* dengan perubahan nilai LFG yang signifikan ( $p=0,011$ ).

#### Ucapan terimakasih

Terimakasih kami ucapkan kepada LPPM Institut Sains dan Teknologi Nasional serta Instalasi PJT RS atas izin dan segala dukungan yang diberikan sehingga pelaksanaan penelitian serta penulisan artikel ini berjalan dengan lancar.

#### Daftar pustaka

- Anwar, M. R., Hai, A. N. M. A., Debnath, D. K., Faraji, M. A. H., & Hasan, K. M. (2018). Incidence and Risk Factors of Contrast Induced Nephropathy in Patients Following Coronary Angiography. *Journal of Science Foundation*, 15(1), 20-25. doi:10.3329/jsf.v15i1.34779
- Ashley, C., & Dunleavy, A. (2018). *The Renal Drug Handbook: The Ultimate Prescribing Guide for Renal Practitioners* 5 ed., Boca Raton, London: CRC Press
- Dewi, V. A., Musthafa, Z., & Bustamam, N. (2019). Analisis Komparatif Akses Vaskular terhadap Kejadian Hematoma Pasca Percutaneous Coronary Intervention dengan Pemasangan Stent pada Pasien Acute Coronary Syndrome di RSPAD Gatot Subroto. *Jurnal Profesi Medika : Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 9(1). doi:10.33533/jpm.v9i1.821
- Eskandarian, R., Yarmohamadi, M., Zaker-Tavalaee, M., Mirmohammadkhani, M., Biglari, M., Tamadon, M., & Jalali, T. (2018). The Standard Dose versus Double Dose of N-acetylcysteine to Prevent Contrast-Induced Nephropathy; A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Nephrology*, 7(3), 145-150. doi:10.15171/jnp.2018.33
- Evola, S., Lunetta, M., Macaione, F., Fonte, G., Milana, G., Corrado, E., Bonura, F., Novo, G., Hoffmann, E., & Novo, S. (2012). Risk Factors for Contrast Induced Nephropathy: A Study among Italian Patients. *Indian Heart J*, 64(5), 484-491. doi:10.1016/j.ihj.2012.07.007
- Hartanto, E., Saleh, K., Alkatiri, A. H., & Kabo, P. (2018). Outcome Jangka Pendek Pasien Penyakit Jantung Koroner Multivessel Stabil Kandidat untuk Operasi Coronary Artery Bypass Grafting dengan Gambaran EKG Normal. *Indonesian Journal of Cardiology*, 39(2). doi:10.30701/ijc.v39i2.634

- Hossain, M. A., Costanzo, E., Cosentino, J., Patel, C., Qaisar, H., Singh, V., Khan, T., Cheng, J. S., Asif, A., & Vachharajani, T. J. (2018). Contrast-induced Nephropathy: Pathophysiology, Risk Factors, and Prevention. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 29(1), 1-9. doi:10.4103/1319-2442.225199
- Habib, M., Alla, H., Amen, H. (2016). N-Acetylcysteine and/or Ascorbic Acid versus Placebo to Prevent Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Elective Cardiac Catheterization: The NAPCIN Trial; A Single-Center, Prospective, Randomized Trial. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 27(1), 55-61.
- Kemkes\_RI. (2019). *Laporan Nasional Riskesdas 2018*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI
- Kovar, F., Knazeje, M., & Mogan, M. C. (2013). What Should We Know About Prevented, Diagnostic, and Interventional Therapy in Coronary Artery Disease. In *Contrast-Induced Nephropathy: Risk Factors, Clinical Implication, Diagnostics Approach, Prevention*. IntechOpen. doi:10.5772/54036
- Parlindungan, H., Hasan, R., Andra, C., Akbar, N., Nasution, A., Hasan, H., Safri, Z., Lubis, A., & Napitupulu, B. (2019). CHA2DS2-VAS-HSF Score as a Predictor for Contrast- Induced Nephropathy in Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Indonesian Journal of Cardiology*, 39(2). doi:10.30701/ijc.v39i2.766
- PERKI. (2018). *Pedoman Tata Laksana Sindrom Koroner Akut* (4 ed.) <https://inaheart.org/wp-content/uploads/2021/07/Buku-ACS-2018.pdf>
- Pintaningrum, Y. (2016). Komplikasi Intervensi Koroner Perkutan. *Jurnal Kedokteran*, 5(4). doi:10.29303/jku.v5i4.9
- Ruhimat, U., Kuntara, A., & Togatorop, M. R. (2017). Pengaruh Puasa terhadap Kejadian Contrast-Media Induced Nephropathy (CIN) pada Pemeriksaan CT-Scan Setelah Pemberian Kontras Intravena. *Majalah Kedokteran Bandung*, 49(1), 55-60. doi:10.15395/mkb.v49n1.988
- Simatupang, L., Susalit, E., & Wijaya, I. (2017). Peran Kombinasi Hidrasi dan N-Acetyl Cysteine terhadap Nefropati akibat Kontras 48 Jam Pasca Percutaneous Coronary Intervention pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium 3. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 3(3), 125. doi:10.7454/jpdi.v3i3.22
- Sun, Z., Fu, Q., Cao, L., Jin, W., Cheng, L., & Li, Z. (2013). Intravenous N-acetylcysteine for Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *PLoS One*, 8(1), e55124. doi:10.1371/journal.pone.0055124
- Wijaya, A., & Atmadja, B. (2016). Identifikasi Risiko dan Pencegahan Terhadap Nefropati Akibat Kontras. *Jurnal Radiologi Indonesia*, 2, 52-58. doi:10.33748/jradidn.v2i1.50
- Xie, W., Liang, X., Lin, Z., Liu, M., & Ling, Z. (2021). Latest Clinical Evidence About Effect of Acetylcysteine on Preventing Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Angiography: A Meta-Analysis. *Angiology*, 72(2), 105-121. doi:10.1177/0003319720950162
- Xu, R., Tao, A., Bai, Y., Deng, Y., & Chen, G. (2016). Effectiveness of N-Acetylcysteine for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*, 5(9). doi:10.1161/jaha.116.003968