

Kajian Literatur: Efektivitas Asetilsistein Dosis Tinggi Pada Pasien Pasien Paru Obstruktif Kronik (PPOK)

Literature Review: The Effectiveness of High Dose Acetylcysteine in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients

Sri Rahmat Molidia¹, Dewa Putu Pramantara², Zullies Ikawati^{3*}

¹ Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² Departemen Penyakit Dalam, RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

³ Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Zullies Ikawati | Email: zullies_ikawati@ugm.ac.id

Submitted: 03-02-2024

Revised: 26-02-2024

Accepted: 26-02-2024

ABSTRAK

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyebab utama mortalitas dan morbiditas di seluruh dunia, ditandai dengan keterbatasan aliran udara yang persisten, hipersekresi mukus, stres oksidatif, dan inflamasi saluran napas. Asetilsistein memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi, yang telah menunjukkan manfaat bergantung pada dosisnya. Review ini menilai efektivitas dosis tinggi dari asetilsistein pada pasien PPOK dalam memperbaiki luaran klinis dan frekuensi eksaserbasi. Studi *Randomized Control Trial* (RCT) dilibatkan dalam kajian literatur ini mengikuti daftar *checklist* PRISMA. Hasil review dari 6 RCT menunjukkan bahwa pemberian asetilsistein dosis tinggi (>400 mg perhari) secara signifikan dapat menurunkan frekuensi eksaserbasi, memperbaiki fungsi paru (FEV1, FVC, FEV/FVC), perubahan biomarker oksidasi dan inflamasi (Malondialdehid, Glutation, Glutation Peroksida, Cystein, C-Reactive protein). Kesimpulan dari penambahan terapi asetilsistein dosis tinggi mampu menurunkan frekuensi eksaserbasi dan perbaikan klinis secara signifikan dibandingkan plasebo.

Kata kunci: Asetilsistein; PPOK; Efektivitas; Dosis Tinggi

ABSTRACT

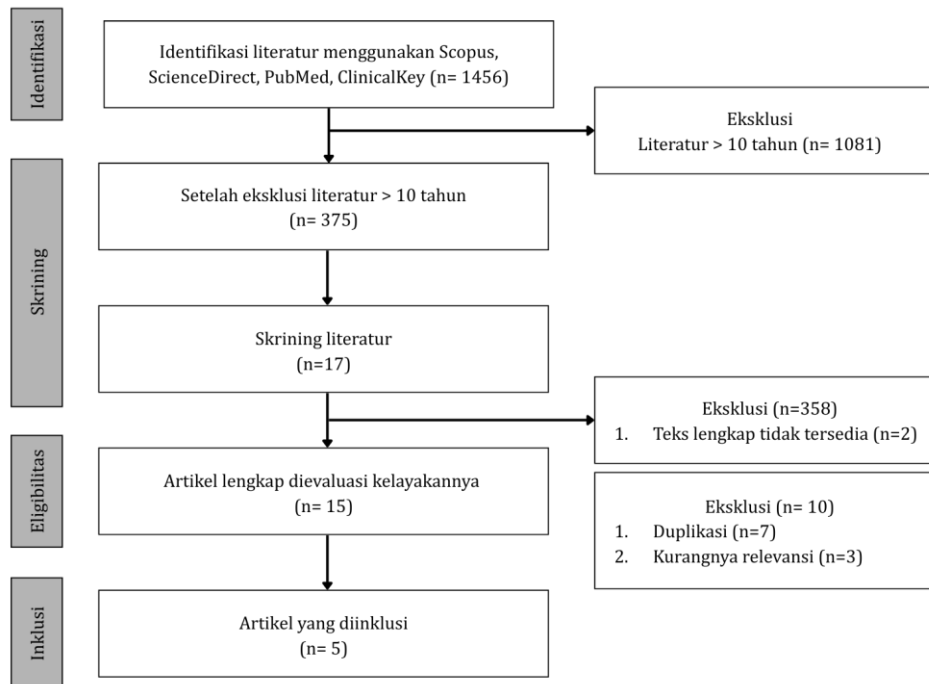
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a leading cause of mortality and morbidity worldwide, characterized by persistent airflow limitation, mucus hypersecretion, oxidative stress and airway inflammation. Acetylcysteine has antioxidant and anti-inflammatory properties, which have shown dose-dependent benefits. This review assesses the effectiveness of high doses of acetylcysteine in COPD patients in improving clinical outcomes and exacerbation frequency. Randomized Control Trial (RCT) studies were included in this article review following the PRISMA checklist. The results of the review of 6 RCTs showed that the administration of high doses of acetylcysteine (>400 mg per day) can significantly reduce the frequency of exacerbations, improve lung function (FEV1, FVC, FEV/FVC), changes in biomarkers of oxidation and inflammation (Malondialdehyde, Glutathione, Glutathione Peroxide, Cystein, C-Reactive protein). In conclusion, the addition of high-dose acetylcysteine therapy was able to reduce the frequency of exacerbations and clinical improvement significantly compared to placebo.

Keywords: Acetylcysteine; COPD; Effectivity; High Dose

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyebab kematian nomor tiga di seluruh dunia, sekitar 3,23 juta kematian pada tahun 2019 akibat PPOK. PPOK menempati urutan ketujuh sebagai penyebab perburukan kesehatan terhadap kualitas hidup penderitanya di seluruh dunia. Sebesar 30-40% penyebab kasus PPOK disebabkan karena merokok dan faktor risiko utama adalah polusi udara rumah tangga (WHO, 2023).

PPOK merupakan penyakit kronis yang ditandai adanya keterbatasan aliran udara yang terus-menerus, hipersekresi lendir, dan sesak napas. Pasien PPOK mungkin menderita gejala klinis yang memburuk dengan peningkatan jumlah dan/atau dahak dan dispnea. Episode gejala klinis yang memburuk secara akut disebut eksaserbasi akut. PPOK eksaserbasi akut menyebabkan prognosis



Gambar 1. Proses pemilihan publikasi (diagram alur PRISMA)

penyakit, percepatan penurunan fungsi paru-paru, gangguan kesehatan, dan peningkatan angka kematian (Huang dkk., 2023).

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2022 merekomendasikan penggunaan agen mukolitik secara teratur, karena dapat mengurangi eksaserbasi PPOK dan sedikit meningkatkan kualitas hidup, terutama pada pasien yang tidak menggunakan inhalasi kortikosteroid (GOLD, 2022). Beberapa agen mukolitik dapat memodulasi produksi dan mengurangi kekentalan mukus, menyebabkan ekspektorasi sputum lebih mudah, yang kemudian menurunkan kemungkinan infeksi dan meningkatkan kualitas hidup (Kolarov dkk., 2022).

Studi menunjukkan bahwa asetilsistein memiliki efek antioksidan dan antiinflamasi yang secara signifikan dapat menurunkan risiko eksaserbasi dan meningkatkan kualitas hidup pada pasien PPOK sedang dan berat (Kolarov dkk., 2022). Pasien PPOK eksaserbasi akut yang mendapatkan tambahan terapi asetilsistein dosis tinggi >600 mg per hari untuk mencegah eksaserbasi menunjukkan frekuensi eksaserbasi lebih sedikit secara signifikan dan konsisten dibandingkan dengan tanpa pemberian asetilsistein (Cazzola dkk., 2017). Sebaliknya, penelitian lain dengan pemberian asetilsistein 1800 mg dua kali sehari selama 8 minggu tidak menunjukkan efek menguntungkan yang signifikan pada peningkatan kualitas hidup dan perbaikan klinis lainnya (Johnson dkk., 2016). Oleh karena itu, dilakukan kajian literatur terkait efektivitas dosis tinggi dari asetilsistein pada pasien PPOK.

METODE

Pemilihan artikel dalam kajian literatur ini sesuai daftar checklist PRISMA pada gambar 1. Pengumpulan literatur diambil dari publikasi jurnal tahun 2013 hingga 2023 pada database Scopus, ScienceDirect, PubMed, dan ClinicalKey menggunakan kata kunci "*Acetylcysteine, COPD, Effectivity, High Dose*". Kajian literatur ini mengkaji 5 artikel yang diperoleh terkait efektivitas dosis tinggi dari asetilsistein pada PPOK dari segi perbandingan pemberian asetilsistein dengan kontrol dan dosis efektif yang digunakan. Jurnal yang diperoleh dari mesin pencarian disaring berdasarkan judul dan abstrak. Jurnal yang relevan diperoleh dan ditelaah secara cermat.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada kajian literatur ini membahas terkait pengaruh asetilsistein dosis tinggi pada perbaikan klinis dan kualitas hidup pada pasien PPOK. Penilaian efektivitas dilihat dari 5 jurnal *randomized controlled trial* yang dirangkum dalam kajian literatur ini (tabel I). *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) 2022 merekomendasikan penggunaan agen mukolitik secara teratur, karena dapat mengurangi eksaserbasi PPOK dan sedikit meningkatkan kualitas hidup, terutama pada pasien yang tidak menggunakan inhalasi kortikosteroid (GOLD, 2022). Agen mukolitik dapat memodulasi produksi dan mengurangi kekentalan mucus yang menyebabkan ekspektorasi sputum lebih mudah sehingga menurunkan kemungkinan infeksi dan meningkatkan kualitas hidup. Salah agen mukolitik yang biasa digunakan pada pasien PPOK adalah asetilsistein (Kolarov dkk., 2022). Asetilsistein oral biasanya diberikan dalam dosis terbagi 300–1200 mg setiap hari sebagai pencegahan eksaserbasi, memperbaiki gejala batuk, dan dahak, namun efeknya dalam ketiga hal tersebut belum sepenuhnya konsisten (Johnson dkk., 2016; Mahmoudinezhad dkk., 2023).

Studi yang dilakukan oleh (Papi dkk., 2019) menilai efek asetilsistein dosis tinggi pada PPOK eksaserbasi akut. Perlakuan yang diberikan yaitu pemberian asetilsistein 600 mg dua kali sehari dibandingkan plasebo menunjukkan bahwa pasien yang menerima asetilsistein 600 mg dibandingkan plasebo terdapat penurunan tingkat eksaserbasi sebesar 60% dibandingkan dengan pasien yang menerima plasebo ($p < 0,0001$). Mayoritas kejadian eksaserbasi pada tiap kelompok memiliki tingkat keparahan sedang, dengan eksaserbasi berat yang jarang terjadi. Hal tersebut didukung oleh suatu meta analisis yang menunjukkan bahwa terjadi penurunan tingkat eksaserbasi PPOK yang signifikan (risiko relatif 0,65, 95% CI 0,49–0,88; $p = 0,03$) pada pasien yang diberikan asetilsistein dosis tinggi dibandingkan dengan populasi PPOK yang tidak diobati (Cazzola dkk., 2017).

Suatu studi yang dilakukan oleh De Backer dkk., (2013) menilai efek asetilsistein dosis tinggi pada geometri saluran napas, inflamasi, dan stres oksidatif pada pasien PPOK. Perlakuan yang diberikan yaitu pemberian asetilsistein 1800 mg perhari selama 3 bulan dibandingkan plasebo menunjukkan korelasi signifikan antara nilai resistensi dan kadar glutathion (GSH) setelah pemberian asetilsistein selama 3 bulan pada pasien PPOK ($p = 0,02$), perubahan tingkat glutathion peroksidase ($p = 0,035$), dan pengurangan tingkat kapasitas sisa fungsional lobar ($p = 0,00084$).

Studi yang dilakukan oleh Hafiz dkk., (2013) menilai perbandingan efek asetilsistein dosis tinggi dibandingkan dosis reguler terhadap respon inflamasi, stres oksidatif, fungsi paru, dan luaran klinis pada pasien PPOK eksaserbasi akut. Perlakuan yang diberikan yaitu tanpa pemberian terapi (plasebo), asetilsistein 200 mg dua kali sehari (dosis reguler), dan asetilsistein 400 mg dua kali (dosis tinggi) yang diberikan selama 10 hari menunjukkan hasil bahwa kadar interleukin menurun signifikan ($P < 0,001$) pada kelompok yang menerima asetilsistein 400 mg dibandingkan asetilsistein 200 mg dan kelompok plasebo. Tingkat malondialdehid (MDA) menurun secara signifikan ($p < 0,001$) pada kelompok asetilsistein 400 mg dibandingkan asetilsistein 200 mg. Fungsi paru (FEV1, FVC, dan FEV1/FVC) dan tekanan parsial oksigen PaO2 meningkat secara signifikan ($p < 0,001$) pada kelompok asetilsistein 400 mg dibandingkan asetilsistein 200 mg dan plasebo. Rasio P/F meningkat secara signifikan ($P < 0,001$) pada kelompok asetilsistein 400 mg dibandingkan plasebo. Tidak ada efek samping yang dilaporkan selama pemberian asetilsistein.

Studi yang dilakukan oleh (Tse dkk., 2014) menilai efek pemberian asetilsistein dosis tinggi antara pasien PPOK berisiko tinggi dan berisiko rendah eksaserbasi. Perlakuan yang diberikan yaitu pemberian asetilsistein 600 mg dibandingkan plasebo yang ditindaklanjuti setiap 16 minggu selama total 1 tahun menunjukkan bahwa terdapat peningkatan yang signifikan pada FEV1 ($P = 0,037$) dan penurunan frekuensi eksaserbasi yang signifikan ($p = 0,019$) pada pasien yang menerima asetilsistein 600 mg dibandingkan plasebo. Sedangkan, tidak ada perbedaan signifikan antar asetilsistein 600 mg dibandingkan plasebo dalam skor dispnea *Modified Medical Research Council* (mMRC), skor *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), dan *The 6 Minute Walk Distance* (6MWD).

Studi yang dilakukan oleh Johnson dkk., (2016) menilai asetilsistein dosis sangat tinggi dalam meningkatkan status kesehatan pernafasan pada pasien PPOK. Perlakuan yang diberikan yaitu pemberian asetilsistein 1800 mg dua kali sehari dibandingkan plasebo menunjukkan hasil tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara perubahan skor total kuesioner SGRQ kelompok asetilsistein 1800 mg dengan plasebo ($p = 0,97$), juga tidak ada perbaikan signifikan terkait perbaikan

Tabel I. Karakteristik artikel yang diinklusi

Subjek Penelitian	Desain Penelitian	Tahun	Efektivitas	Referensi
45 orang terbagi atas kelompok asetilsistein 1800 mg (23 orang) dan kelompok plasebo (22 orang)	RCT, <i>double blind, plasebo controlled</i>	2016	Asetilsistein dosis 1800 mg tiap 12 jam dengan plasebo tidak menunjukkan perbedaan signifikan terkait peningkatan kualitas hidup dan perbaikan klinis lain	(Johnson dkk., 2016)
12 orang terbagi atas kelompok asetilsistein 1800 mg dan kelompok plasebo	RCT, <i>plasebo controlled</i>	2013	Asetilsistein dosis 1800 mg dibandingkan plasebo terdapat perbedaan signifikan dalam peningkatan kadar glutathion peroksidase sebagai biomarker oksidan	(De Backer dkk., 2013)
45 orang terbagi atas asetilsistein dosis rendah 200 mg, asetilsistein dosis 400 mg, dan plasebo	RCT, <i>plasebo controlled, double blinded</i>	2013	Asetilsistein dosis tinggi meningkatkan luaran klinis pasien eksaserbasi PPOK dengan memperbaiki stres oksidatif dan respon inflamasi sehingga meningkatkan spirometri paru dan oksigenasi paru	(Hafiz dkk., 2013)
1006 orang terbagi atas asetilsistein 600 mg dua kali sehari dan plasebo	RCT, <i>plasebo controlled, double blinded</i>	2019	Asetilsistein mengurangi tingkat eksaserbasi PPOK, terutama pada pasien PPOK yang memiliki riwayat merokok yang signifikan, dan tidak diobati dengan ICS	(Papi dkk., 2019)
120 pasien terbagi atas asetilsistein 600 mg dua kali sehari dan plasebo	RCT, <i>plasebo controlled, double blinded</i>	2014	Asetilsistein dosis tinggi menghasilkan peningkatan fungsi saluran napas kecil secara signifikan dan penurunan frekuensi eksaserbasi pada pasien PPOK stabil selama 1 tahun	(Tse dkk., 2014)

klinis ($p > 0,05$) yang lain seperti perubahan fungsi paru-paru (FEV1 dan FVC), dan perubahan biomarker oksidasi dan inflamasi (GSH, GSSG, Cys, C-Reactive protein).

Asetilsistein dapat mempengaruhi PPOK melalui beberapa mekanisme. Asetilsistein adalah obat mukolitik yang efektif dalam menurunkan viskositas dan elastisitas dahak serta meningkatkan pembersihan mukosiliar saluran napas yang rendah. Selain itu, asetilsistein memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi (Huang dkk., 2023). Mekanisme yang mungkin melibatkan aktivitas antioksidan asetilsistein yaitu peran GSH sebagai pertahanan seluler melawan agresi oksidan seluler. Kadar GSH meningkat pada cairan *lavage* bronkoalveolar pasien PPOK stabil dan menurun selama eksaserbasi. Produksi oksigen reaktif yang berlebihan selama eksaserbasi PPOK menyebabkan penurunan kadar GSH. Asetilsistein bertindak sebagai prekursor substrat sistein dalam sintesis GSH, dan asetilsistein oral meningkatkan sintesis GSH. Peningkatan GSH di paru-paru dapat meningkatkan hasil klinis dengan menekan peradangan yang disebabkan oleh oksidan. Sedangkan, asetilsistein sebagai antiinflamasi melalui penurunan protein C-reaktif serum, protein kationik eosinofil sputum, dan kadar interleukin-8 sputum (Fowdar dkk., 2017; Huang dkk., 2023).

Keamanan asetilsistein dosis tinggi hingga 3000 mg perhari pada penyakit pernapasan dengan laporan keamanan menemukan bahwa asetilsistein aman dan dapat ditoleransi dengan baik. Secara umum, profil keamanannya serupa pada dosis tinggi dan dosis standar. Gejala gastrointestinal dilaporkan ketika asetilsistein diberikan secara oral. Namun, pada sebagian besar penelitian, gejala

gastrointestinal yang terjadi pada pemberian asetilsistein hampir sebanding dengan kelompok kontrol atau tanpa pemberian asetilsistein (Calverley dkk., 2021).

KESIMPULAN

Penambahan asetilsistein dosis tinggi (>400 mg perhari) secara signifikan dapat menurunkan frekuensi eksaserbasi, memperbaiki fungsi paru (FEV1, FVC, FEV/FVC), perubahan biomarker oksidasi dan inflamasi (Malondialdehid, Glutation, Glutation Peroksida, Cystein, C-Reactive protein).

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada seluruh rekan yang membantu dalam penyusunan kajian literatur ini

DAFTAR PUSTAKA

- Calverley, P., Rogliani, P., & Papi, A. (2021). Safety of N-Acetylcysteine at High Doses in Chronic Respiratory Diseases: A Review. *Drug Safety*, 44(3), 273–290. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-01026-y>
- Cazzola, M., Rogliani, P., Calzetta, L., Hanania, N. A., & Matera, M. G. (2017). Impact of Mucolytic Agents on COPD Exacerbations: A Pair-wise and Network Meta-analysis. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 14(5), 552–563. <https://doi.org/10.1080/15412555.2017.1347918>
- De Backer, J., Vos, W., Van Holsbeke, C., Vinchurkar, S., Claes, R., Parizel, P., & De Backer, W. (2013). Effect of high-dose N-acetylcysteine on airway geometry, inflammation, and oxidative stress in COPD patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 569. <https://doi.org/10.2147/COPD.S49307>
- Fowdar, K., Chen, H., He, Z., Zhang, J., Zhong, X., Zhang, J., Li, M., & Bai, J. (2017). The effect of N-acetylcysteine on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis and systematic review. *Heart & Lung*, 46(2), 120–128. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2016.12.004>
- GOLD. (2022). *Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention a Guide for Health Care Professionals*. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Inc.
- Hafiz, A. M. A. E., Wakeel, L. M. E., Hady, H. M. E., & Mourad, A. E. R. (2013). High Dose N-acetylcysteine Improves Inflammatory Response and Outcome in Patients with COPD Exacerbations. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 62(1), 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2013.02.012>
- Huang, C., Kuo, S., Lin, L., & Yang, Y. (2023). The efficacy of N -acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease patients: A meta-analysis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 17, 175346662311585. <https://doi.org/10.1177/17534666231158563>
- Johnson, K., Niewoehner, D., McEvoy, C., Naqvi, S., Wendt, C., Reilkoff, R., Kunisaki, K., Wetherbee, E., Nelson, D., & Tirouvanziam, R. (2016). High-dose oral N-acetylcysteine fails to improve respiratory health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis: A randomized, placebo-controlled trial. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 799. <https://doi.org/10.2147/COPD.S102375>
- Kolarov, V., Stevuljevi, J. K., Ili, M., Bogdan, M., Tušek, B., Agic, A., Dugajli, M., Vereš, K. T., Kutleši, S., & Zvezdin, B. (2022). Factorial Analysis of N-acetylcysteine and Propolis Treatment Effects on Symptoms, Life Quality and Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. <https://doi.org/10.26355/eurev.202205.28737>
- Mahmoudinezhad, M., Abbaszadeh, F., Zarezadeh, M., Bahreini, N., Jamilian, P., Jamilian, P., & Ostadrahimi, A. (2023). N-acetylcysteine, a powerful agent in the reinforcement of anti-oxidant profile: A systematic review and dose-response meta-analysis of controlled clinical trials. *Clinical Nutrition ESPEN*, 54, 227–238. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.01.021>
- Papi, A., Zheng, J., Criner, G. J., Fabbri, L. M., & Calverley, P. M. A. (2019). Impact of smoking status and concomitant medications on the effect of high-dose N-acetylcysteine on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: A post-hoc analysis of the PANTHEON study. *Respiratory Medicine*, 147, 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.12.014>

- Tse, H. N., Raiteri, L., Wong, K. Y., Ng, L. Y., Yee, K. S., & Tseng, C. Z. S. (2014). Benefits of High-Dose N-Acetylcysteine to Exacerbation-Prone Patients With COPD. *Chest*, 146(3), 611–623. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2784>
- WHO. (2023). *Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)*. World Health Organization. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))