



# Efektivitas *N-Acetylsistein* pada Pasien COVID-19

**Karlina Sari Sujana, Munfika Maulida**

RS Melania Bogor, Jawa Barat, Indonesia

## ABSTRAK

COVID-19 disebabkan oleh virus SARS-Cov-2 dan menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. COVID-19 dapat menyebabkan pneumonia, sindrom gangguan pernapasan akut, perubahan kardiovaskular, dan kegagalan multi organ, yang dianggap berasal dari mekanisme badai sitokin, respons peradangan sistemik, dan serangan sistem kekebalan. *N-acetylcysteine* (NAC) telah digunakan dalam klinis untuk mengobati pasien sepsis dengan kondisi kritis. NAC memiliki karakteristik antioksidan, antiinflamasi, dan modulasi kekebalan yang bermanfaat menurunkan risiko perburukan COVID-19.

**Kata kunci:** Antiinflamasi, antioksidan, COVID-19, *N-Acetylsistein*

## ABSTRACT

COVID-19 is caused by SARS-Cov-2 virus, and is known to cause high morbidity and mortality. COVID-19 causes pneumonia, acute respiratory distress syndrome, cardiovascular changes, and multi-organ failure, correlated to cytokine storm mechanisms, systemic inflammatory responses, and immune system attacks. *N-acetylcysteine* (NAC) has been used in clinical practice to treat sepsis patients with critical conditions. NAC has antioxidant, anti-inflammatory, and immune modulation characteristics beneficial to reduce the risk of COVID-19 worsening. **Karlina Sari Sujana, Munfika Maulida. The Effectivity of *N-Acetylcysteine* for COVID-19 Treatment.**

**Keywords:** Anti-inflammatory, antioxidant, COVID-19, *N-Acetylsistein*

## PENDAHULUAN

Sejak pertama kali dilaporkan pada tahun 2019 di Wuhan, Cina, hingga 13 Januari 2021 berdasarkan info WHO terdapat 90.335.008 kasus COVID-19 terkonfirmasi dan 1.954.336 di antaranya meninggal.<sup>1,2</sup> Penyebab utama kematian pasien COVID-19 adalah ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) yang berkaitan dengan disregulasi sistem imun terhadap infeksi virus.<sup>3</sup>

COVID-19 secara profil molekuler berkaitan dengan limfositosis hemofagositik (SHLH), sindrom inflamasi parah yang ditandai dengan aktivasi makrofag tidak terkontrol dan bersifat sistemik.<sup>4</sup> Salah satu respons imun awal selama infeksi virus adalah produksi sitokin dan kemokin dari sel imun.<sup>3</sup> Peningkatan IL-8, kemoatraktan kuat untuk neutrofil, terdeteksi sejak awal pada pasien dengan infeksi SARS. Setelah teraktivasi oleh infeksi, neutrofil dengan cepat tertarik ke tempat peradangan di paru, tempat produksi dan dikeluarkannya sitokin, enzim, termasuk elastase (NE), spesies oksigen reaktif (ROS) dengan ledakan oksidatif, dan akhirnya melepaskan DNA

untuk membentuk perangkap ekstraseluler neutrofil (NETs).<sup>3</sup> Peningkatan jumlah neutrofil berkaitan dengan keparahan gejala COVID-19; sitokin pro-inflamasi juga diproduksi dalam jumlah besar, mengakibatkan "badai sitokin".<sup>3</sup>

Dalam sistem imun, dikenal juga kekebalan seluler yang diperlukan sel inang untuk melawan infeksi virus.<sup>3</sup> Sistem kekebalan seluler diatur oleh keseimbangan oksidan-antioksidan. *Glutathione* adalah salah satu antioksidan yang berperan memelihara keseimbangan tersebut.<sup>3</sup> Pada pasien COVID-19, terutama yang dirawat di ICU, didapatkan peningkatan signifikan *glutathione reductase* (GR) serum, menyebabkan defisiensi *glutathione* endogen yang mendasari manifestasi klinis serius dan kematian akibat COVID-19.<sup>5</sup> Penurunan *glutathione* menyebabkan ROS meningkat, menyebabkan disregulasi sistem imun, terutama yang dimediasi sel T.<sup>3</sup> Jumlah limfosit, termasuk CD4+ dan CD8+, sel T, ditemukan menurun linier seiring bertambahnya usia, meningkatkan mortalitas pada pasien usia lanjut.<sup>3</sup> Selain itu, pada pasien COVID-19

dengan gejala kritis, terjadi penurunan jumlah sel T akibat apoptosis, yang selanjutnya melemahkan sistem kekebalan seluler; juga berkaitan dengan tingkat mortalitas yang lebih tinggi pada populasi ini.<sup>2</sup> Oleh karena itu, kecukupan antioksidan dapat memulihkan respons normal sel kekebalan melalui penghambatan apoptosis sel T, sehingga berpotensi mengurangi keparahan pneumonia akibat infeksi virus.<sup>3</sup> *N-acetyl-L-cysteine* (NAC) dapat berperan memulihkan atau mencegah penurunan kadar *glutathione*, sehingga bermanfaat mencegah kerusakan paru pasien COVID-19.<sup>5</sup>

## METODE

Tulisan ini merupakan studi literatur sistematis dari berbagai referensi seperti jurnal penelitian, review, artikel, dan data yang berkaitan dengan COVID-19 serta penggunaan *N-acetylcysteine* dalam kurun waktu 5 tahun terakhir. *Database* diambil dari artikel dan jurnal yang dipublikasikan di WHO, NCBI, Springer, Researchgate, Faseb online library, Wiley online library.

**Alamat Korespondensi** email: karlinsujana160793@gmail.com



## HASIL DAN PEMBAHASAN

### *N-acetylcysteine* (NAC)

Pada tahun 1960-an, *N-acetylcysteine* (NAC) digunakan sebagai mukolitik untuk penyakit pernapasan kronik. NAC digunakan secara oral dengan dosis 600 mg/hari sebagai mukolitik. Obat ini juga digunakan sebagai antidotum pada overdosis parasetamol dengan dosis hingga 150 mg/kg dan nebulisasi pada pasien dengan penyakit bronkopulmonalis akut (pneumonia, bronkitis, trakeobronkitis).<sup>6</sup> Asetilsistein berperan mengurangi viskositas lendir bronkus; secara *in vitro*, turunan sistein bekerja memutus rantai disulfida antar makromolekul, sehingga menurunkan viskositas mukus.<sup>6</sup>

Asetilsistein berasal dari turunan asam amino alami sistein, yang merupakan substrat untuk sintesis *glutathione* yang berperan antioksidan di dalam tubuh.<sup>6</sup> Dengan demikian, selain sebagai mukolitik dan antidotum parasetamol, asetilsistein juga berperan sebagai antioksidan dengan dosis lebih tinggi ( $\geq 1200$  mg).<sup>6</sup> Asetilsistein melalui mekanisme kompleks berfungsi melawan stres oksidatif.<sup>6</sup>

NAC memodulasi aktivitas sistem kekebalan bawaan dengan mengendalikan produksi berlebih sitokin pro-inflamasi, seperti IL-9 dan TNF- $\alpha$ , pada tingkat NF- $\kappa\beta$ , sehingga dapat mengurangi kerusakan sel, dan mengisi kembali simpanan *glutathione* yang diperlukan untuk perlindungan sel selama cedera akut.<sup>7</sup>

### Peran *N-acetylcysteine* pada Infeksi Virus COVID-19

Virus RNA membutuhkan aktivasi jalur *Nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa\beta$ ) sel inang untuk berreplikasi. NF- $\kappa\beta$  juga memiliki peran penting dalam kaskade inflamasi.<sup>3</sup> Ikatan antara I- $\kappa\text{B}$  kinase dan NF- $\kappa\beta$  meregulasi pemecahan I- $\kappa\text{B}$  dari NF- $\kappa\beta$  melalui jalur

fosforilasi, sehingga menyebabkan NF- $\kappa\beta$  dapat masuk ke nukleus tempat faktor transkripsi mengaktifasi pelepasan sitokin proinflamasi, terutama IL-6, IL-1 $\beta$ , dan TNF- $\alpha$ ;<sup>8</sup> konsentrasi sitokin-sitokin proinflamasi tersebut ditemukan meningkat dalam jumlah besar pada kasus berat COVID-19.<sup>8</sup> Oleh karena itu, penekanan aktivitas NF- $\kappa\beta$  dapat mengurangi replikasi virus dan menekan kaskade inflamasi, sehingga dapat mengurangi risiko gejala berat akibat badai sitokin.<sup>3,8</sup>

NAC telah terbukti menghambat aktivitas NF- $\kappa\beta$ , serta menekan replikasi virus influenza seperti H5N1 dan *human coronavirus*,<sup>3</sup> sehingga NAC juga berpotensi menekan replikasi virus SARS-Cov-2.<sup>3</sup> Penggunaan NAC terutama pada kasus berat COVID-19 secara signifikan dapat menekan proliferasi pada kaskade inflamasi.<sup>8</sup>

Imunitas seluler dibutuhkan dalam melawan infeksi virus, yang diregulasi oleh keseimbangan antara oksidan dan antioksidan.<sup>3</sup> Pada proses peradangan terjadi peningkatan produksi ROS yang menyebabkan peningkatan stres oksidatif pada lokasi peradangan.<sup>8,9</sup> *Glutathione* merupakan salah satu antioksidan yang juga berperan dalam mempertahankan keseimbangan ini. NAC sebagai prekursor *glutathione* merupakan antioksidan alami yang dihasilkan tubuh untuk melindungi sel dari kerusakan serius akibat ROS yang menyebabkan stres oksidatif di tingkat intraseluler.<sup>9</sup>

Ketidakeimbangan antara oksidan dan antioksidan menyebabkan disregulasi respons imunitas seluler, termasuk yang dimediasi sel T.<sup>3</sup> Pada pasien-pasien COVID-19 dengan kondisi berat ditemukan penurunan jumlah sel T akibat proses apoptosis.<sup>3</sup> Penggunaan NAC meningkatkan kapasitas antioksidan di

tingkat seluler; makin rendah tingkat stres oksidatif intraseluler, makin tinggi kesempatan untuk mengatasi kerusakan sel akibat infeksi berat COVID-19.<sup>8,9</sup> Nilai antioksidan yang cukup di dalam tubuh dapat mengembalikan fungsi imunitas seluler dan menghambat apoptosis sel T.<sup>3</sup>

Penggunaan NAC sebagai terapi tambahan pada pasien pneumonia komunitas menurunkan sitokin proinflamasi dan mengurangi stres oksidatif, sehingga mengurangi kerusakan sel paru akibat peradangan dibandingkan kelompok yang tidak mendapat NAC.<sup>10</sup> Sebuah laporan kasus juga menunjukkan perbaikan kondisi pasien COVID-19 berat yang kritis dan memiliki beberapa faktor risiko dan komorbid dengan terapi inhalasi NAC dosis tinggi; namun masih diperlukan penelitian lebih lanjut terkait dosis, keamanan, dan efektivitas terkait penggunaan terapi inhalasi NAC.<sup>11</sup> Pada studi kasus pasien COVID-19 berat disertai G6PD defisiensi, ditemukan penurunan *marker* peradangan setelah terapi intravena NAC. Selanjutnya terapi IV NAC diberikan pada 9 pasien COVID-19 lainnya yang menggunakan ECMO. Pada pasien-pasien tersebut didapatkan hasil signifikan bahwa pemberian NAC menurunkan lama penggunaan ECMO dan lama rawat pasien.<sup>12</sup>

## SIMPULAN

Penggunaan NAC sebagai regimen terapi tambahan pada kasus COVID-19 terutama pada kasus berat, berpotensi menekan produksi sitokin proinflamasi, menekan replikasi virus, dan sebagai antioksidan, sehingga dapat menurunkan peradangan akibat infeksi virus COVID-19. Hal ini dapat berkontribusi menurunkan mortalitas, lama rawat, dan penggunaan ventilasi mekanik pada pasien COVID-19 berat.

## DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Weekly epidemiological update – 13 January 2021. WHO; 2021.
2. Marpaung R, Chandra E, Suwanto D. Hiperkoagulabilitas pada kehamilan dengan COVID-19. CDK. 2020;290(47 no. 9):713
3. ShiZ, PuyoCA. N-Acetylcysteine to combat COVID-19: An evidence review. Ther Clin Risk Manag. 2020;16:1047–55.
4. Andreou A, Trantzsa S, Filippou D, Sipsas N, Tsiodras S. N-acetylcysteine (NAC) in a combination of candidate antiviral treatments against SARS-CoV-2. VIVO 2020;34: 1567-88
5. Flora SD, Balansky R, La Maestra S. Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. The FASEB Journal. 2020;34:13186
6. Van Hecke O, Lee J. N-acetylcysteine: A rapid review of the evidence for effectiveness in treating COVID-19. CEBM [Internet]. 2020 April 14 [cited 2021 Jan 19]. Available :<https://www.cebm.net/covid-19/n-acetylcysteine-a-rapid-review-of-the-evidence-for-effectiveness-in-treating-covid-19/>
7. Puyo C, Kreig D, Saddi V, Ansari E, Prince O. Case report: Use of hydroxychloroquine and N-acetylcysteine for treatment of a COVID-19 patient. F1000 Res. 2020;9:491



8. Hasan J. N-acetylcysteine in severe COVID-19: The possible mechanism. *Int J infect.* 2020;7(4):e106361.
9. Nasi A, McArdle S, Gaudernack G, Westman G, Melief C, Rockberg J, et al. Reactive oxygen species as an initiator of toxic innate immune response in retort to SARS-COV-2 in ageing population, consider N-acetylcystein as early therapeutic intervention. *Toxicol Rep.* 2020;7:768-71.
10. Qianwen Z, Yuanrong J, Yan M, Tao W. N-acetylcysteine improves oxidatives stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia. *Medicine J.* 2018;97:45.
11. Liu Y, Wang M, Luo G, Qian X, Wu C, Zhang Y, et al. Experience of N-acetylcystein airway management in the successful treatment of one case os critical condition with COVID-19. *Medicine J.* 2020;99:42.
12. Ibrahim H, Perl A, Smith D, Lewis T, Kon Z, Goldenberg R, et al. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine. *Clin Immunol J.* 2020;219:108544.