

Mekanisme Kerja dan Penggunaan Klinis N-Acetylcystein (NAC) pada Penyakit Paru dan Saluran Napas

Pitha Maykania Poty¹, Syazili Mustofa^{2*}, Evi Kurniawaty³, Tri Umiana Soleha⁴

¹Mahasiswa Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

^{2,3}Bagian Biokimia Biologi Molekular dan Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

⁴Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Penyakit paru merupakan salah satu penyebab utama kesakitan dan kematian di seluruh dunia. Penyakit paru dapat disebabkan karena terjadinya peradangan pada jaringan akibat adanya stress oksidatif. Stress oksidatif berperan dalam patogenesis penyakit paru, baik akut maupun kronis. Stress oksidatif di paru-paru terjadi apabila kapasitas antioksidan terkuras akibat paparan eksternal, seperti perubahan tekanan oksigen akibat polutan, serta paparan internal, seperti penyakit sistemik dan aktivasi sel inflamasi sebagai respon terhadap paparan. Stress oksidatif merupakan ketidakseimbangan produksi oksidan dan antioksidan dalam metabolisme tubuh. Pada penyakit paru, stress oksidatif meningkat dalam metabolisme endogen sehingga dibutuhkan antioksidan eksogen berupa N-acetylcystein (NAC). NAC merupakan prekursor glutathione yang dapat mengisi kembali total tiol (sistein, sisteinilglisin, glutathione, dan homosistein). Mekanisme kerja NAC yaitu dengan berinteraksi dengan ROS sehingga dapat menaikkan kembali kapasitas antioksidan. Stress oksidatif dapat menghabiskan antioksidan, NAC akan melepaskan gugus Thiol secara langsung sehingga menetralkan oksidan seperti N dan NO₂. Secara klinis, NAC terbukti bermanfaat sebagai terapi pengobatan pada penyakit paru seperti covid-19, asma, bronkiektasis, PPOK, dan TBC dengan dosis tinggi, yaitu 1200 mg/hari.

Kata kunci: N-acetylcysteine, NAC, penyakit paru, stress oksidatif

Mechanism of Action & Clinical Use of N-Acetylcystein (NAC) in Lung & Airway Diseases

Abstract

Lung disease is one of the leading causes of illness and death worldwide. Lung disease can be caused by inflammation of the tissues due to oxidative stress. Oxidative stress plays a role in the pathogenesis of lung disease, both acute and chronic. Oxidative stress in the lungs occurs when antioxidant capacity is depleted due to external exposures, such as changes in oxygen pressure due to pollutants, and internal exposures, such as systemic disease and activation of inflammatory cells in response to exposure. Oxidative stress is an imbalance in the production of oxidants and antioxidants in the body's metabolism. In lung disease, oxidative stress increases in endogenous metabolism so exogenous antioxidants in the form of N-acetylcysteine (NAC) are needed. NAC is a glutathione precursor that can replenish total thiols (cysteine, cysteinylglycine, glutathione, and homocysteine). The mechanism of action of NAC is by interacting with ROS so that it can increase antioxidant capacity again. Oxidative stress can deplete antioxidants, NAC will release Thiol groups directly thereby neutralizing oxidants such as N and NO₂. Clinically, NAC has been proven to be useful as a treatment for lung diseases such as COVID-19, asthma, bronchiectasis, COPD, and TB at high doses, namely 1200 mg/day.

Key words: Lung diseases, N-acetylcysteine, NAC, oxidative stress

Korespondensi: Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, M.Biomed., Alamat : Gedung C Lantai 1 Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, HP 081929345909, email : syazilimustofa.dr@gmail.com.

Pendahuluan

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyatakan bahwa lima penyakit paru-paru utama adalah penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), asma, infeksi saluran pernafasan akut bagian bawah, tuberkulosis (TB), dan kanker paru-paru. Penyakit-penyakit ini merupakan penyebab utama kesakitan dan kematian di seluruh dunia. Menurut *Global Burden Of Disease* (GBD) menyatakan bahwa hampir 545 juta orang di dunia mengidap penyakit

pernapasan kronis pada tahun 2017, meningkat sebesar 39,8% sejak tahun 1990. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penyakit paru-paru seperti asma dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) yang disebabkan oleh peradangan kronis sistemik dan lokal, berhubungan dengan stres oksidatif.^{1,2}

Stress oksidatif merupakan fenomena yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara produksi *Spesies Oksigen Reaktif* (ROS) dan akumulasinya dalam sel serta jaringan

dengan kemampuan sistem biologis untuk mendeteksi ROS. ROS merupakan produk sampingan dari metabolisme oksigen yang memiliki peran fisiologis, diantaranya pensinyalan sel, mensintesis struktur seluler dan sistem pertahanan tubuh untuk melawan patogen. Dalam beberapa kondisi, produksi ROS dapat meningkat berlebih diakibatkan oleh pemicu stress lingkungan, diantaranya sinar UV, radiasi, polutan, logam berat, dan xenobiotik.²

ROS yang berlebih pada tubuh akan menyebabkan stress oksidatif sehingga dapat memicu timbulnya penyakit. Dalam beberapa penelitian menyatakan bahwa stress oksidatif berimplikasi dalam patogenesis penyakit paru akut maupun kronis, diantaranya *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK), dan *Idiopathic Pulmonary Fibrosis* (IPF). Stress oksidatif di paru-paru terjadi apabila kapasitas antioksidan terkuras akibat paparan eksternal, seperti perubahan tekanan oksigen akibat polutan, serta paparan internal, seperti penyakit sistemik dan aktivasi sel inflamasi sebagai respon terhadap paparan.^{2,3,4,5}

Stress oksidatif sangat meningkat pada penyakit paru, sehingga dibutuhkan suplementasi senyawa antioksidan eksogen. Salah satu antioksidan eksogen yang disarankan sebagai bentuk pengobatan, yaitu N-acetylcystein (NAC). NAC telah diakui memiliki efek perlindungan terhadap oksidan, bahkan jika bioavailibilitasnya diberikan tidak sepenuhnya secara oral. NAC oral dengan dosis tinggi dapat digunakan dalam memodulasi peradangan, meningkatkan kadar glutathion, dan menurunkan aktivitas elastase.^{6,7}

Isi

Stress oksidatif merupakan respon dari produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) seluler selama reaksi metabolisme endogen. Selain itu, stress oksidatif juga dapat disebabkan oleh udara sekitar yang terhirup, diantaranya nitrogen dioksida, knalpot diesel, asap rokok, dan ozon.⁸

Pada keadaan normal, produksi ROS endogen sangat diatur dan antioksidan endogen memiliki fungsi untuk melindungi jaringan dari paparan radikal bebas.

Konsentrasi ROS dan RNS dalam rentang rendah hingga sedang diperlukan tubuh sebagai jalur sinyal seluler dan pertahanan terhadap agen infeksi. Pada saat terjadi kelebihan pro-oksidan, seperti adanya asap rokok, konsentrasi ROS tidak terkontrol, sehingga menyebabkan stress oksidatif, yaitu ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan. Salah satu ROS yang paling umum adalah *anion superoksida* (O_2^-) dan *radikal hidroksil* (OH), yang berkorelasi dengan modifikasi sistem biokimia, diantaranya seperti, protein, lipid, dan karbohidrat. Ketidakseimbangan redoks tersebut akan menyebabkan kerusakan jaringan dan deregulasi sinyal sel yang berkontribusi terhadap berbagai patogenesis penyakit paru.^{8,9}

Pada patogenesis PPOK, Stress oksidatif akan menyebabkan kerusakan jaringan secara langsung, inaktivasi antiprotease, hipersekresi mukus, disfungsi sawar pembuluh darah yang menyebabkan edema pada dinding bronkus, bronkokonstriksi dan peningkatan peradangan paru-paru melalui aktivasi faktor transkripsi sensitif redoks dalam leukosit.⁸

Pada patogenesis asma, stress oksidatif menyebabkan terjadinya kerusakan saluran napas. Penyebab paling banyak stress oksidatif pada asma, yaitu polutan udara (SO_2 , NO_2 , O_3 , dan PM)¹⁰. Pada asma terjadi peradangan yang dimediasi oleh peradangan tipe 2 dan non-tipe 2. ROS berperan pada perkembangan peradangan saluran napas melalui tiga jalur. Pada jalur pertama, peningkatan pelepasan ROS menyebabkan kerusakan oksidatif langsung pada sel epitel bronkus dan pelepasan sel sehingga menyebabkan aktivasi sel dan melepaskan sitokin seperti Interleukin 25 (IL-25), Interleukin 33 (IL-33), dan Limfopoietin Stroma Timus (TSLP). Pelepasan sitokin ini mendorong produksi sitokin T2 dan ILC2, sehingga terjadilah peradangan tipe 2. Pada jalur kedua, ROS juga berperan dalam aktivasi Nuclear Factor Kappa-beta (NF-kB) dan Aktivator Protein-1 (AP-1) sehingga mendorong pelepasan sitokin inflamasi seperti IL-6, IL-8, dan Tumor Necrosis Factor alpha (TNF alpha). Pelepasan sitokin inflamasi mengaktifkan respon inflamasi T2 sehingga mengakibatkan gangguan saluran napas dan

fungsi penghalang endotel kapiler. Pada jalur ketiga, ROS akan merangsang pelepasan histamin, prostaglandin D2, dan mediator proinflamasi oleh sel mast, serta memicu sel epitel saluran napas memproduksi lendir lebih banyak sehingga terjadi peradangan saluran napas.¹¹

Pada patogenesis tuberkulosis oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, saat bakteri ini terhirup akan menetap pada saluran pernapasan bagian bawah. Saat terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*, makrofag inang akan teraktivasi kuat sehingga memicu produksi ROS yang berlebih dan mediator-mediator inflamasi. Respon ini akan menyebabkan pembunuhan terhadap bakteri namun, menyebabkan kematian sel dan kerusakan jaringan. Keadaan ini akan memicu terbentuknya *Damage-Associated Molecular Patterns (DAMP)* sehingga terjadi respon nekroinflamasi. Dalam keadaan ini *Mycobacterium tuberculosis* akan menyebar ke paru-paru dan jaringan lain. Peradangan kronis akan menyebabkan ketidakseimbangan antara antioksidan, seperti GSH, ferritin, koenzim Q10, glutathion peroksidase (GPx) dan produksi radikal bebas, seperti superoksida, radikal hidroksil, lipid hidroperoksida, radikal alkil, serta diikuti dengan kerusakan jaringan dan proliferasi *Mycobacterium tuberculosis*.¹²

Stress oksidatif juga berperan pada patogenesis Covid-19. Berdasarkan penelitian Cecchini (2020) bahwa stress oksidatif berperan pada proses amplifikasi badai sitokin, koagulopati, dan hipoksiaseluler. Pada pasien covid-19 ditemukan tingginya rasio neutrofil terhadap limfosit yang berkaitan dengan produksi ROS yang berlebih. ROS dapat menyebabkan kerusakan jaringan, trombosis dan disfungsi sel darah merah sehingga memperparah kondisi pasien covid-19.^{13,14}

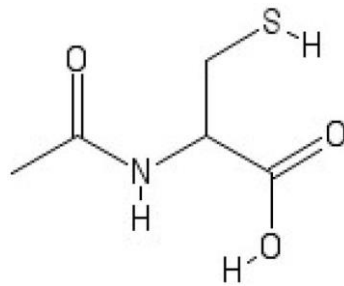
Korelasi stress oksidatif terhadap kerusakan paru-paru dibagi menjadi tiga. Pada tingkatan pertama, yaitu *level inside and outside*. Pada level ini terjadi interaksi pro-oksidan eksogen, seperti asap rokok atau polutan udara dengan epitel bronkial dan membran alveolar-kapiler. Salah satu oksidan eksogen utama pada asap rokok adalah oksida nitrit (NO). Radikal bebas yang masuk kedalam tubuh akan menyerang konstituen sel dengan

merusak struktur protein, lipid, dan rangkaian DNA sehingga dapat meningkatkan risiko terjadinya berbagai penyakit paru.⁸

Pada tingkatan kedua, *Level Interaction Between Cellular And Molecular Mediators*. Pada level ini, terjadi peningkatan antioksidan endogen (ROS dan RNS) menimbulkan aktivasi seluler. Leukosit teraktivasi melepaskan sitokin proinflamasi, kemokin, dan protease, sehingga menyebabkan timbulnya stress oksidatif. Neutrofil dan makrofag teraktivasi, sehingga melepaskan ROS proinflamasi, protease serin, neutrofil elastase dan proteinase-3 yang dapat menyebabkan emfisema melalui degradasi serat elastin dan stimulasi sekresi lendir, serta matriks metalloproteinase-8 (MMP-8) dan MMP-9 yang dapat memecah elastin dan kolagen. Neutrofil juga melepaskan faktor leukotrien B₄ (LTB₄) dan interleukin 8 (IL-8) yang dapat menarik neutrofil lain sehingga akan memperlama peradangan kronis pada PPOk. Selain itu, Aktivasi seluler secara tidak langsung ditandai dengan lepasnya mediator molekuler, seperti Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) oleh epitel bronkial.⁸

Pada tingkatan ketiga, *Level Host Defense And Exogenous Rescue*. Pada level ini terjadi pertahanan host terhadap stress oksidatif, seperti enzim antioksidan dan antioksidan nonenzimatik, diantaranya *Glutathion (GSH)*, albumin, asam urat, vitamin C dan E, serta molekul organik lainnya. GSH merupakan pertahanan utama dalam sistem antioksidan endogen. GSH merupakan tripeptida yang terdiri dari asam glutamat, sistein, dan glisin. GSH memiliki gugus sulfhidril yang berfungsi sebagai antioksidan.⁸

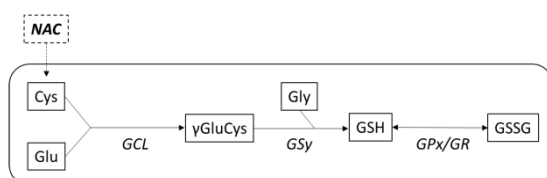
N-acetylcystein (NAC) merupakan senyawa yang mengandung sulfhidril dan memiliki sifat mukolitik. N-acetylcystein (NAC) adalah prekursor *L-cystein* yang memiliki rumus kimia C₅H₉NO₃S dengan struktur kimia seperti yang ditunjukkan pada **gambar 1**.^{7,15}



Gambar 1. Struktur N-acetylcystein (NAC)¹⁵

Penggunaan N-acetylcystein sebagai obat esensial telah diakui oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) dan Food and Drug Administration (FDA), yaitu sebagai obat pada overdosis asetaminofen dan agen mukolitik pada penyakit pernapasan. N-acetylcystein memiliki mekanisme aksi potensial dalam meningkatkan aktivitas glutathion S-transferase, mengisi kembali glutathion, menangkal radikal bebas dan menstabilkan struktur protein/DNA dengan menghubungkan molekul sistein disulfida dengan sifat antioksidan, anti-inflamasi, dan mukolitiknya.^{7,16}

NAC mengandung gugus SH yang merupakan substrat utama untuk produksi GSH. NAC akan melalui transportasi pada dinding usus halus dan dimetabolisme pertama kali di hati. Setelah memasuki sel, terjadi penggabungan sistein dalam siklus sintesis glutathion (GSH). GSH disintesis dalam jalur 2 langkah yang bergantung pada ATP dari asam amino glutamat (Glu), sistein (Cys), dan glisin (Gly) melalui katalisis terhadap enzim glutamat-sistein ligase (GCL) dan GSH sintase (GSy). GSH dioksidasi oleh Glutathion peroksidase (GPx) menjadi oxidized glutathion (GSSG), yang dapat direduksi oleh glutathion reduktase (GR) dari GSSG kembali menjadi GSH. Mekanisme kerja NAC tersebut seperti yang ditunjukkan pada gambar 2 di bawah ini.¹⁷



Gambar 2. Farmakokinetik NAC¹⁷

Sediaan NAC dapat berupa sediaan oral, inhalasi, dan injeksi intravena (IV). Dosis harian maksimum pada pemberian oral adalah 600 mg. Pada pemberian oral NAC diserap secara cepat oleh usus kecil dengan nilai puncak konsentrasi pada plasma sekitar 1-2 jam. Pada pemberian intravena, NAC tidak dimetabolisme di hati sehingga mencapai konsentrasi maksimal dengan durasi cepat. Waktu paruh eliminasi 600 mg yang diberikan secara IV diberikan selama 2,3 jam, waktu tinggal sekitar 1,6 jam, dan NAC tidak akan terdeteksi dalam plasma setelah 12 jam. Penggunaan NAC oral dapat menimbulkan efek samping terhadap gastrointestinal, diantaranya mual, muntah, perut kembung, diare, mulas, dan konstipasi.^{17,18,19}

NAC berperan dalam mengatasi stress oksidatif. NAC merupakan prekursor glutathion yang dapat mengisi kembali total tiol (sistein, sisteinilglisin, glutathion, dan homosistein). NAC akan berinteraksi dengan gugus elektrofil ROS, kemudian, akan meningkatkan kapasitas total antioksidan. Selain itu, NAC juga menghambat mediator-mediator inflamasi, seperti, IL-8, IL-6, dan TNF- α . NAC menghambat aktivasi NF- κ B dalam makrofag alveolar yang diinduksi TNF- α . NAC menghambat adhesi antar sel yang distimulasi TNF- α /IL-1 β -1 (ICAM-1) dan pelepasan IL-8 pada sel endotel dan epitel.²⁰

Efek antioksidan NAC terbagi atas efek langsung (gugus Thiol-SH) dan tidak langsung (Prekursor GH), serta memiliki aktivitas memutus ikatan disulfida mucus (mukolitik). Aktivitas antioksidan tidak langsung mengacu pada kemampuan NAC untuk bertindak sebagai prekursor GSH, yang berupa antioksidan langsung dan substrat dari beberapa enzim antioksidan. Ketika terjadi stress oksidatif menghabiskan antioksidan, NAC melepaskan gugus Thiol secara langsung sehingga menetralkan oksidan seperti N dan NO₂.²¹

Tabel 1. Terapi NAC Pada Penyakit Paru dan Saluran Pernapasan

| No | Penyakit | Terapi NAC | Pustaka |
|----|----------|------------|---------|
|----|----------|------------|---------|

| | | | |
|----|---------------|--|--|
| 1. | COVID-19 | N-acetylcystein 1x1200-5000 mg po/iv selama 12 hari (tanpa penyakit penyerta) dan 14 hari (dengan penyakit penyerta) | Hanum & Hanifah, 2021 |
| 2. | Asma | Terapi adjuvant bersama terapi kontroler asma seperti, budesonid dan formoterol fumarate dihydrate | Anwar dkk., 2017 |
| 3. | PPOK | -Pencegahan eksaserbasi dengan dosis tinggi 1200 mg/hari | Sanguinetti <i>et al.</i> , 2016 |
| 4. | Bronkiektasis | -Mukolator dengan dosis 600 mg/oral Sebagai mukolitik dan antioksidan, serta terapi nebulasi dengan NAC | Mustofa dkk., 2018 Mustofa dkk., 2023 |
| 5. | TBC | NAC dosis oral 600 mg, 2x sehari | Ejigu & Abay, 2020 |

Berdasarkan tabel 1 diatas, penelitian N-acetylcystein terbukti bermanfaat klinis dalam pengobatan penderita Covid-19 berat. Pemberian dosis N-acetylcystein 1x1200-5000 mg po/iv menunjukkan adanya perbaikan pada pasien tanpa penyakit penyerta selama 12 hari dan pasien dengan penyakit penyerta dengan lama pengobatan 14 hari. Pemberian NAC dapat memperbaiki kondisi klinis, diantaranya saturasi oksigen bebas >95% sebanyak 37%, perbaikan rontgen dada sebesar 69%, dan perbaikan peradangan dengan pengamatan CRP dan d-dimer sebanyak 100%.²²

Selain itu, pada pasien asma NAC juga menjadi terapi adjuvant bersama terapi kontroler asma seperti, budesonid dan formoterol fumarate dihydrate. N-asetilsistein berguna sebagai mukolitik yang dapat mengurangi viskositas sputum sehingga membantu ekspektorasi. Berdasarkan penelitian secara *in vivo* pada tikus, NAC terbukti berperan mengurangi peradangan dalam patogenesis asma dan respon saluran napas dengan memodulasi ekspresi CLDN18 yang berperan pada patogenesis asma.^{23,24}

Pada pasien PPOK, NAC berpotensi mengganggu patogenesis PPOK dan menurunkan tingkat oksidan pernapasan. NAC memiliki sifat antioksidan dan mukolitik yang bermanfaat pada terapi PPOK. NAC dapat meningkatkan efektivitas bronkodilator muskarinik pada pasien PPOK. Dosis NAC yang efektif untuk mencegah eksaserbasi PPOK dan perbaikan gejala dan fungsi paru, yaitu NAC dosis tinggi 1200 mg/hari. NAC diberikan dalam jangka waktu lama sekitar satu tahun. Pada kasus pasien PPOK eksaserbasi akut, NAC

digunakan sebagai mukolitik terhadap gejala batuk berdahak yang dikeluhkan pasien dengan dosis 600 mg per oral.^{6,25}

Selain itu, NAC juga digunakan sebagai terapi pada bronkiektasis. NAC bermanfaat sebagai mukolator dan menguangi racun oksidan pada penyakit pernapasan kronis. Pada beberapa penelitian, Nebulasi dengan NAC juga berpengaruh pada penipisan sputum sehingga mengurangi peningkatan ekspektorasi, meningkatkan oksigenasi, dan menurunkan hiperkapnia.²⁶

Berdasarkan penelitian, terapi NAC juga bermanfaat meningkatkan GSH dan menurunkan pertumbuhan *Mycrobacterium tuberculosis* intraseluler pada pasien Tuberkulosis dengan meningkatkan aktivitas makrofag (Limfosit T dan sel NK) dari sistem imun. Dosis NAC yang dapat meningkatkan GSH pada pasien TB yaitu, dengan pemberian dosis 600 mg sebanyak 2 kali sehari.^{27,28}

Ringkasan

Stress oksidatif merupakan respon dari produksi ROS dan RNS secara seluler selama reaksi metabolisme endogen. Penyebab stress oksidatif dari udara sekitar yang terhirup, diantaranya nitrogen dioksida, knalpot diesel, asap rokok, dan ozon. Stress oksidatif menyebabkan kerusakan jaringan dan deregulasi sinyal sel yang berkontribusi terhadap berbagai patogenesis penyakit paru, diantaranya PPOK, Asma, Covid-19, dan TBC. Pada penyakit paru, stress oksidatif saat meningkat sehingga dibutuhkan suplementasi senyawa antioksidan eksogen, yaitu dapat berupa N-acetylcystein (NAC). NAC merupakan prekursor glutation yang dapat

mengisi kembali total tiol (sistein, sisteinilglisin, glutation, dan homosistein). NAC berperan dalam meningkatkan kapasitas total antioksidan, menghambat mediator-mediator inflamasi, aktivasi NF- κ B dalam makrofag alveolar, menghambat adhesi antar sel yang distimulasi TNF- α /IL-1 β -1 (ICAM-1), serta pelepasan IL-8 pada sel endotel dan epitel. NAC terbukti secara klinis sebagai terapi pengobatan pada penyakit paru seperti, Covid-19, asma, bronkiektasis, PPOK, dan TBC dengan dosis tinggi, yaitu 1200 mg/hari.

Simpulan

N-acetylcystein (NAC) dengan dosis tinggi 600-1200 mg terbukti secara klinis memiliki mekanisme kerja dan berperan dalam terapi pengobatan penyakit paru dan saluran napas diantaranya Covid-19, asma, bronkiektasis, PPOK, dan TBC. Lamanya pemberian terapi NAC pada penyakit paru dan saluran napas akut yaitu, 12-14 hari, sedangkan pada penyakit paru dan saluran napas kronis dapat dilakukan pemberian NAC dalam jangka waktu 1 tahun.

Daftar Pustaka

1. Labaki WW and Han MK. Chronic respiratory diseases: a global view. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2020;8(6):531-533.
2. Pizzino G, *et al.* Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017; 8416763.
3. Bezerra FS, *et al.* Oxidative Stress and Inflammation in Acute and Chronic Lung Injuries. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2023;12(3):548.
4. Hecker L. Mechanisms and consequences of oxidative stress in lung disease: therapeutic implications for an aging populace. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*. 2018; 314(4): 642–653.
5. Rogers LK & Cismowski MJ. Oxidative Stress in the Lung - The Essential Paradox. *Current opinion in toxicology*. 2018; 7:37–43.
6. Sanguinetti CM. N-acetylcysteine in COPD: why, how, and when?. *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2016; 11(8).
7. Schwalfenberg GK. N-acetylcysteine: A review of clinical usefulness (an Old Drug With New Tricks). *Journal Nutrition and Metabolism*. 2021.
8. Santus P, *et al.* Oxidative stress and respiratory system: pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine. *COPD*. 2014;11(6):705-17.
9. Michaeloudes C, *et al.* Molecular mechanisms of oxidative stress in asthma. *Molecular Aspects of Medicine*. 2022;85.
10. Mustofa S. Dampak Polusi Udara terhadap Asma. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*. 2018;2(2):162-173.
11. Liu K, Hua S, Song L. PM2.5 Exposure and Asthma Development: The Key Role of Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022; 12.
12. Amaral EP, Vinhaes CL, Oliveira de Souza, D, Nogueira B, Akrami KM & Andrade B. B. The Interplay Between Systemic Inflammation, Oxidative Stress, and Tissue Remodeling in Tuberculosis. *Antioxidants & redox signaling*. 2021; 34(6):471–485.
13. Cecchini R & Cecchini AL. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Medical hypotheses*. 2020;143.
14. Mohiuddin M & Kasahara K. The emerging role of oxidative stress in complications of COVID-19 and potential therapeutic approach to diminish oxidative stress. *Respiratory medicine*. 2021;187.
15. Tenório MCDS, Graciliano NG, Moura, FA, Oliveira ACM & Goulart MOF. N-Acetylcysteine (NAC): Impacts on Human Health. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2021;10(6):967.
16. Tardiolo G, Bramanti P & Mazzon E. Overview on the effects of N-acetylcysteine in neurodegenerative diseases. *Molecules*. 2018;23(12):3305.
17. Mokra D, Mokry J, Barosova R, Hanusrichterova J. Advances in the Use of N-Acetylcysteine in Chronic Respiratory Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(9):1713.

18. Zheng JP, *et al.* Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *The Lancet. Respiratory medicine.* 2014;2(3):187-94.
19. Greene SC, Noonan PK, Sanabria C,; Peacock WF. Effervescent N-Acetylcysteine Tablets versus Oral Solution N-Acetylcysteine in Fasting Healthy Adults: An Open-Label, Randomized, Single-Dose, Crossover, Relative Bioavailability Study. *Curr. Ther.* 2016;83:1-7.
20. Zhang Q, *et al.* N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia: A randomized controlled trial. *Medicine.* 2018. 97(45).
21. Aldini G, *et al.* N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free radical research.* 2018;52(7):751-762.
22. Hanum PS & Hanifa Q. Efektivitas N-asetilsistein Dosis Tinggi Pada Pasien Covid-19 Parah. *Keluwih: Jurnal Kesehatan dan Kedokteran.* 2021; 3(1): 22-34.
23. Anwar ANY, Agustina R, Fadraersada J. Kajian Terapi Asma dan Tinngkat Kontrol Asma Berdasarkan Asma Control Test (ACT). *Proceeding of the 6th Mulawarman Pharmaceuticalas Conference.* 2017, 1-6.
24. Lee PN, Hong J, Jang AS. N-acetylcysteine decreases airway inflammation and responsiveness in asthma by modulating claudin 18 expression. *Korean J Intern Med.* 2020; 35(5): 1229-1237.
25. Mustofa S, Hasanah FA, Puteri FD, Surya SR, Soemarwoto RAS. Penurunan Kesadaran Disebabkan Gagal Nafas Tipe II Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) Eksaserbasi Akut: Laporan Kasus. *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan.* 2023; 10(6):2194-2203.
26. Mustofa S, Putri NSPDL, Togihon L, Aryana WF, Sanjaya RP, Saputra TT. Laporan Kasus: Bronkiektasis Terinfeksi disertai Sindroma Obstruksi Pasca Tuberkulosis. *Jurnal Majority.* 2023;12(1):33-42.
27. Ejigu DA & Abay SM. N-acetyl Cysteine as an Adjunct in the Treatment of Tuberculosis. *Tuberculosis research and treatment.* 2020.
28. Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA and Herzenberg LA. N-Acetylcysteine-- A Safe Antidote for Cysteine/Glutation Deficiency. *Current Opinion in Pharmacology.* 2007;7:355-9.