

Effects of N-Acetylcysteine on hsCRP Level in Acute Myocardial Infarction Patients Receiving Fibrinolytic Therapy

Savithri Indriani¹, Ahmad Yasa¹, Trisulo Wasyanto¹

Abstract

Background: Worldwide, coronary heart disease (CHD) is a leading cause of death. Inflammation in CHD and acute myocardial infarction (AMI) is a trigger due to the formation of atheroma plaques in the coronary arteries. N-Acetylcysteine (NAC) can prevent inflammation, remodeling and left ventricular dysfunction, interstitial fibrosis, and improve survival. To determine the effect of NAC on hsCRP levels in patients with acute myocardial infarction who received fibrinolytic therapy.

Methods: This study was an experimental study with pre and post, single blind and randomization methods on the effect of NAC on hsCRP levels compared to controls carried out in July - August 2018 on the incidence of ST Elevation Myocardial Infarction (STEMI) came to Dr Moewardi Hospital and get fibrinolytic therapy.

Results: A total of 33 patients were included in this study, there were 15 patients (mean age 58.80 ± 8.54 years) of the control group and 18 patients (mean age 55.45 ± 9.92 years) the treatment group receiving additional therapy of NAC everescent 600 mg three times a day for three days. This study showed that hsCRP levels after intervention in the control and treatment groups were significantly different with $p = 0.001$. The level of hsCRP in the control group after administration of NAC had a median of 114.50 mg / L (18.60 - 300.00) while in the treatment group had a median of 18.75 mg / L (5.50 - 102.90).

Conclusion: The addition of NAC 600 mg of therapy three times daily for 3 days can reduce hsCRP levels in patients with STEMI receiving fibrinolytic therapy compared to patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation who did not receive additional NAC therapy.

(Indonesian J Cardiol. 2018;39:145-155)

Keywords: hsCRP, N-Acetylcysteine, acute myocardial infarction

¹Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Sebelas Maret, RS Dr. Moewardi, Surakarta, Indonesia

Correspondence:
dr Savithri Indriani
Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine,
Universitas Sebelas Maret, RS Dr. Moewardi, Surakarta, Indonesia
E-mail: savduckfatih@gmail.com

Pengaruh N-Acetylcystein Terhadap hsCRP Pada Pasien Infark Miokard Akut Dengan Elevasi Segmen ST Yang Mendapat Terapi Fibrinolitik

Savithri Indriani¹, Ahmad Yasa¹, Trisulo Wasyanto¹

Abstrak

Latar Belakang: Di seluruh dunia, penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyebab utama kematian. Inflamasi pada PJK dan infark miokard akut (IMA) merupakan pemicu akibat terbentuknya plak ateroma pada arteri koroner. N-Acetylcysteine (NAC) dapat mencegah inflamasi, remodeling dan disfungsi ventrikel kiri, fibrosis interstisial, dan meningkatkan survival untuk mengetahui pengaruh NAC terhadap kadar hsCRP pada pasien infark miokard akut yang mendapatkan terapi fibrinolitik.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan metode pre dan post, single blind dan randomisasi mengenai pengaruh NAC terhadap kadar hsCRP dibandingkan dengan kontrol yang dilakukan pada bulan Juli - Agustus 2018 terhadap pasien Infark Miokard Akut dengan Elevasi Segmen ST (IMA-EST) yang datang ke Rumah Sakit Dr Moewardi dan mendapat terapi fibrinolitik.

Hasil: Sebanyak 33 pasien diikutsertakan pada penelitian ini, terdapat 15 pasien (rerata usia 58.80 ± 8.54 tahun) kelompok kontrol dan 18 pasien (rerata usia 55.45 ± 9.92 tahun) kelompok perlakuan yang mendapat terapi tambahan NAC everescent 600 mg tiga kali sehari selama tiga hari. Penelitian ini menunjukkan bahwa kadar hsCRP sesudah dilakukan intervensi pada kelompok kontrol dan perlakuan berbeda bermakna dengan nilai $p = 0.001$. Kadar hsCRP pada kelompok kontrol sesudah pemberian NAC memiliki median 114.50 mg/L (18.60 – 300.00) sedangkan pada kelompok perlakuan memiliki median 18.75 mg/L (5.50 – 102.90).

Kesimpulan: Pemberian terapi tambahan NAC 600 mg tiga kali sehari selama 3 hari dapat menurunkan kadar hsCRP pada pasien infark miokard akut dengan elevasi segmen ST yang mendapat terapi fibrinolitik dibanding pasien infark miokard akut dengan elevasi segmen ST yang tidak mendapat terapi tambahan NAC.

(Indonesian J Cardiol. 2018;39:145-155)

Kata Kunci: hsCRP, N-Acetylcysteine, infark miokard akut

¹Departemen Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, RS Dr. Moewardi, Surakarta, Indonesia

Korespondensi:

dr Savithri Indriani
Department of Cardiology and Vascular Medicine,
Faculty of Medicine, Universitas Sebelas Maret,
RS Dr. Moewardi, Surakarta, Indonesia
E-mail: savduckfatih@gmail.com

Pendahuluan

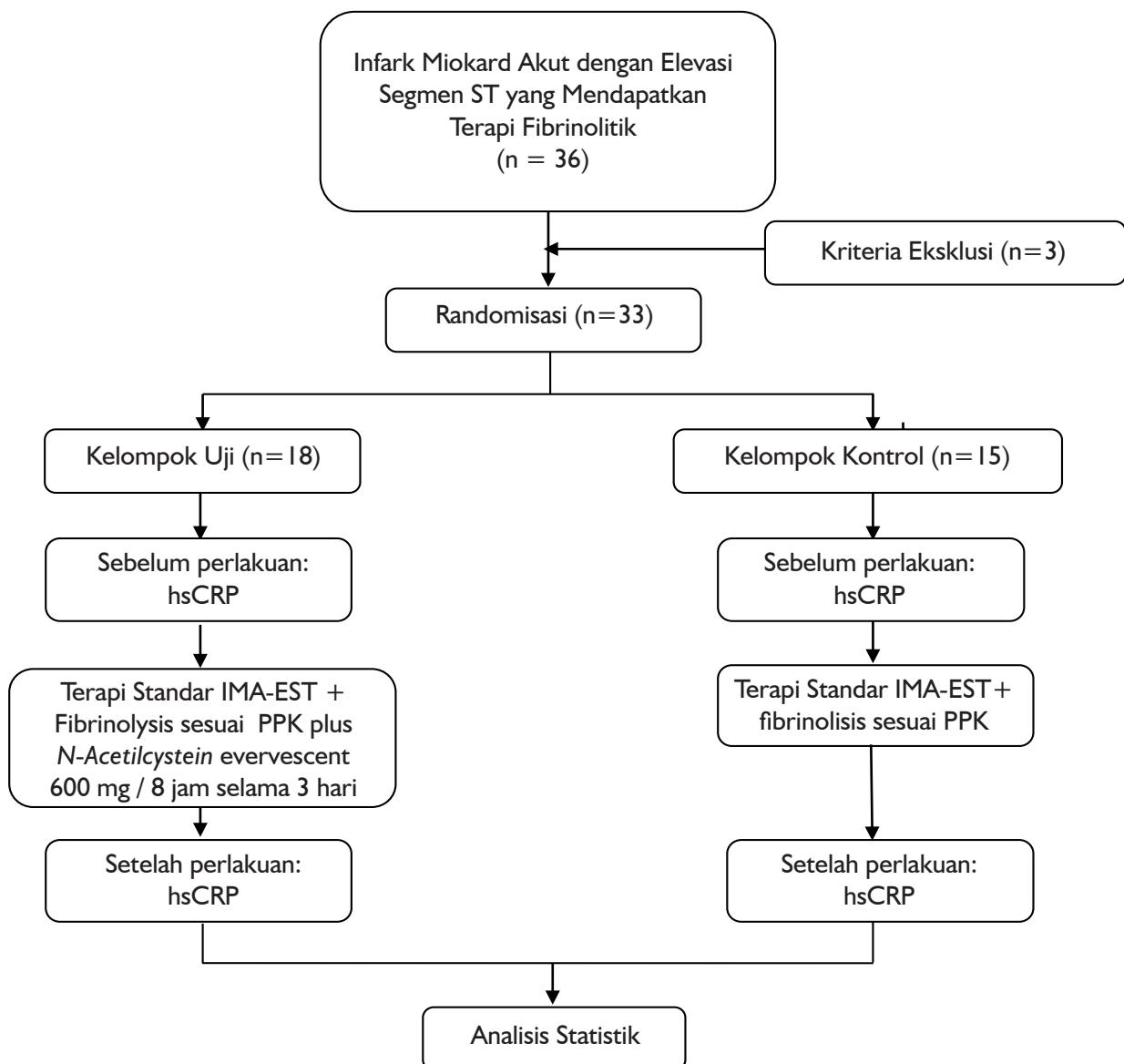
D i seluruh dunia, penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyebab utama kematian¹. Penyakit jantung koroner saat ini menjadi penyebab hampir 1,8 juta kematian setiap tahunnya, atau 20% dari semua

kematian di Eropa². Di Amerika Serikat insidensi infark miokard akut dengan elevasi segmen ST (IMA-EST) menurun dari 133 per 100.000 pada tahun 1999 menjadi 50 per 100.000 pada tahun 2008, sedangkan insidensi dari infark miokard akut non-elevasi segmen ST (IMA-NEST) tetap konstan atau sedikit meningkat³.

Sedangkan di Indonesia, kematian akibat penyakit kardiovaskuler semakin meningkat setiap tahunnya dan penyakit kardiovaskular ini merupakan penyebab kematian terbanyak di Indonesia⁴. Sebelumnya IMA lebih sering terjadi pada negara maju, namun saat ini kejadian IMA semakin meningkat pada negara

berkembang⁵. Data yang diperoleh dari *Jakarta Acute Coronary Syndrome (JAC) Registry* dari tahun 2008-2009 didapatkan 2013 pasien sindroma koroner akut, dimana 654 pasien menderita IMA-EST dan 622 pasien menderita IMA-NEST dirawat di Pusat Jantung Nasional Harapan Kita⁴.

Inflamasi pada penyakit jantung koroner (PJK) dan infark miokard akut (IMA) merupakan pemicu akibat terbentuknya plak ateroma pada arteri koroner. Mekanisme kompleks terbentuknya plak ateroma ditengarai diinisiasi oleh inflamasi mulai dari disfungsi endotel hingga timbulnya instabilitas dan ruptur plak



Gambar 1. Alur Penelitian.

Tabel 1. Karakteristik dasar subyek penelitian

Variabel	Kontrol (n=15)	Perlakuan (n=18)	Nilai p
DEMOGRAFIS			
Jenis Kelamin			
Laki-laki n, (%)	12(80)	17 (94.4)	0.465
Perempuan n, (%)	3 (20)	1 (5.6)	
Umur	58.80±8.54	55.45±9.92	0.311
FAKTOR RISIKO			
Hipertensi n, (%)	10 (66.7)	11 (61.1)	1.000
Merokok n, (%)	9 (60)	14 (77.8)	0.468
Diabetes melitus n, (%)	1 (6.7)	6 (33.3)	0.150
Dislipidemia n, (%)	2 (13,3)	5 (27,8)	0.560
Riwayat Keluarga n, (%)	0(0)	1(5.6)	1.000
KONDISI KLINIS			
Indeks MassaTubuh(m/kg2)	24.02±2.19	23.85±2.45	0.603
Awitan ≤ 6 (jam) n, (%)	13 (86.7)	14 (77.8)	0.837
Kelas Killip I n, (%)	8 (53.3)	12 (66.7)	0.672
Kelas Killip II-IV n, (%)	7 (46.7)	6 (33.3)	
IMA EST Anterior n, (%)	7 (46.7)	12 (66.7)	0.421
IMA EST Inferior n, (%)	8 (53.3)	6 (33.3)	
PARAMETER LABORATORIUM			
hsTroponin I	1713 (5.8 – 34659)	3901 (35.5 – 50000)	0.563
Glukosa sewaktu(mg/dL)	136.33±31.26	156.33 ±63.08	0.023
eGFR (mg/dL)	63 (35 – 207)	65 (10 – 109)	0.612
Kolesterol total (mg/dL)	159 (124 – 553)	111.5(57 – 197)	0.175
PARAMETER EKOKARDIOGRAFI			
LVEF (Simpson, %)	45.26±7.55	46.38±10.89	0.217
TERAPI			
Fibrinolitik berhasil n, (%)	4 (26.7)	2 (11.1)	0.484
Tindakan IKP n, (%)	6 (40)	5 (27.8)	0.711
Nitrat n, (%)	2 (13.3)	12 (66.7)	0.006
Ace inhibitor n, (%)	15 (100)	18 (100)	1.000
B Blocker n, (%)	14 (93.3)	13 (72.2)	0.266
Statin n, (%)	15 (100)	18 (100)	1.000

ateroma serta peningkatan aktivitas kaskade koagulasi (Packard and Libby, 2007 dan Hansson, 2005). Salah satu parameter yang mudah diukur untuk menilai derajat inflamasi pada infark miokard akut adalah dengan pengukuran *C reactive protein* (CRP) suatu protein fase akut yang diproduksi terutama oleh hepatosit di bawah pengaruh sitokin proinflamasi seperti interleukin (IL)-6 dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α)⁸. Peningkatan kadar reaktan fase akut pada pasien dengan sindroma koroner akut (SKA) tampaknya menjadi penanda dari inflamasi vaskular dan hiperresponsivitas sistem inflamasi bahkan pada rangsangan yang kecil⁹. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa kadar

CRP dalam serum dapat memprediksi risiko kejadian akut kardiovaskuler berulang di rumah sakit¹⁰ atau mortalitas 30 hari atau jangka panjang pada IMA-EST¹¹.

N-Acetylcysteine (NAC) dapat mencegah inflamasi, remodeling dan disfungsi ventrikel kiri, fibrosis interstisial, dan meningkatkan *survival* pada penelitian pada hewan (Waard *et al.*, 2009). Telah dibuktikan bahwa NAC dapat juga mengurangi iskemia reperfusi, cedera, aritmia dan perluasan infark. Agen trombolitik pada pasca-infark miokard akut dapat menyebabkan cedera reperfusi dengan manifestasi *myocardial stunning*, aritmia, kerusakan miokard dan perluasan ukuran

infark. NAC dalam kombinasi dengan streptokinase secara signifikan dapat mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan fungsi ventrikel pada pasien dengan infark miokard¹².

Pada pasien dengan IMA-EST yang dilakukan fibrinolitik, pemberian NAC dapat mengurangi kadar matriks metalloproteinase (MMP)-9 dan 2 yang berperan dalam remodeling jantung pasca-infark sekaligus mengurangi *major adverse cardiac events* (MACE) dalam *follow-up* satu tahun secara bermakna¹³. Pengurangan ukuran infark juga terjadi secara bermakna dengan pemberian NAC pada pasien IMA-EST yang dilakukan tindakan intervensi koroner perkutani (IKP) primer¹⁴.

Sepengetahuan penulis, sampai saat ini belum ada penelitian mengenai pengaruh tambahan terapi *N-Acetylcysteine* oral terhadap kadar hsCRP pada pasien infark miokard akut yang mendapat terapi fibrinolitik.

Metode

Subjek

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan metode pre dan post, single blind dan randomisasi (*randomized control trial*). Penelitian ini dilakukan pada populasi pasien IMA-EST yang mendapatkan terapi fibrinolitik yang menjalani perawatan di ICVCU RSUD dr. Moewardi, Surakarta, Jawa Tengah pada bulan Juli - Agustus 2018. Pasien yang menderita episode pertama dari IMA-EST merupakan sindroma klinis yang didefinisikan dengan ditemukannya gejala khas nyeri dada sebagai gejala iskemia miokard yang berhubungan dengan gambaran EKG berupa elevasi segmen ST dihitung dari titik J pada setidaknya 2 sadapan yang bersebelahan ≥ 2 mm (0.2 mV) pada laki-laki atau ≥ 1.5 mm (0.15 mV) pada wanita di sadapan V2-V3 dan atau ≥ 1 mm (0.1 mV) di sadapan lain di dada atau sadapan ekstremitas dan pelepasan biomarker nekrosis miokard¹⁵. Pengambilan sampel dari populasi dilakukan secara berurutan (*consecutive sampling*). Alokasi intervensi sampel dilakukan secara acak sederhana (*simple random sampling*) menggunakan undian.

Pasien dengan riwayat miokard infark sebelumnya, gagal jantung kronik, disfungsi katup, gagal ginjal kronik, penyakit hati, inflamasi kronis atau keganasan, tiroid, infeksi akut atau sepsis, stroke akut dan pasien

yang meninggal <72 jam masa perawatan dikeluarkan dari penelitian. Selain itu, pasien dengan infeksi akut atau kronis saat ini, atau penyakit autoimun, mereka yang telah menjalani operasi prosedur dalam 3 bulan terakhir, dan yang menerima pengobatan dengan obat anti-inflamasi, suplemen, dan antioksidan juga dikeluarkan dari penelitian.

Sampel pada studi ini total 33 pasien (15 pasien kontrol, 18 pasien perlakuan), diperiksa kadar hsCRP pada saat daang di IGD dan 72 jam paska serangan. Data demografi pasien termasuk usia, jenis kelamin, riwayat medis, keterlambatan pra-rumah sakit, waktu iskemik (didefinisikan karena keterlambatan pra-rumah sakit ditambahkan oleh waktu ke jarum atau balon), parameter hemodinamik pada saat masuk, faktor risiko untuk kejadian jantung, riwayat obat, elektrokardiogram (EKG) dicatat. Semua pasien dipantau dan dievaluasi setiap hari di ruang rawat inap selama masa studi. Evaluasi ekokardiografi dilakukan di semua pasien selama mereka dirawat di rumah sakit.

Semua kelompok dilakukan pengambilan sampel darah intravena 30 – 60 menit sebelum tindakan fibrinolisis untuk mengetahui kadar hsCRP. Pengambilan sampel darah intravena sebanyak 4 ml menggunakan sput 5 ml, kemudian dimasukkan ke dalam tabung sentrifus dan dibiarkan membeku. Sampel darah yang sudah membeku dipusingkan selama 5 – 10 menit dengan kecepatan 400 rpm untuk mendapatkan serum darah. Serum darah disimpan dalam tabung khusus kemudian dibekukan pada suhu –80 °C untuk dilakukan pemeriksaan kadar hsCRP secara bersamaan.

Pada kelompok perlakuan, sebelum dilakukan tindakan fibrinolisis diberikan *N-Acetylcysteine* 600 mg evervescent (Fluimucil®, Zambon Switzerland Ltd.) dilanjutkan tiap 8 jam selama 3 hari. Untuk kelompok kontrol sebelum dilakukan tindakan fibrinolisis dan selama 3 hari tidak diberikan *N-Acetylcysteine*. Semua kelompok dilakukan tindakan fibrinolisis menggunakan preparat Streptokinase 1,5 juta unit yang diencerkan dalam 100 cc NaCl dan dimasukkan secara intra vena selama 30-60 menit. Observasi dilakukan 72 jam setelah tindakan fibrinolisis. Setelah 72 jam setelah tindakan fibrinolisis dilakukan pengambilan sampel darah intravena untuk mengetahui kadar hsCRP. Pengambilan sampel darah intravena sebanyak 4 ml menggunakan sput 5 ml, kemudian dimasukkan ke dalam tabung sentrifus dan dibiarkan membeku. Sampel darah yang sudah membeku dipusingkan selama 5 – 10 menit

dengan kecepatan 400 rpm untuk mendapatkan serum darah. Serum darah disimpan dalam tabung khusus kemudian dibekukan pada suhu -20°C untuk dilakukan pemeriksaan kadar hsCRP secara bersamaan. Serum hsCRP (Cobas, Roche Diagnostics GmbH, Jerman) diukur menggunakan *enzyme immunoassay* pada sampel serum saat pasien datang dan 72 jam post fibrinolysis.

Analisis Statistik

Data disajikan dalam bentuk mean \pm SD kemudian dianalisis menggunakan SPSS 22.0 for windows dengan nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik. Digunakan uji beda mean. Untuk mengetahui beda mean antara kelompok perlakuan dan kontrol sebelum dan sesudah perlakuan digunakan uji t sampel independen bila distribusi data normal (bila tidak normal digunakan uji *Mann Whitney*).

Hasil

Penelitian ini dimaksudkan untuk mengetahui pengaruh pemberian NAC 600 mg tiga kali sehari selama 3 hari terhadap kadar hsCRP pada pasien IMA-EST yang mendapat terapi fibrinolitik. Subjek penelitian berjumlah 36 orang dari 36 orang ini 3 orang dieksklusi karena meninggal dalam masa perawatan < 72 jam. 33 orang sampel dibagi dalam dua kelompok yaitu kelompok kontrol sebanyak 15 orang dan kelompok perlakuan 18 orang. Pada penelitian ini, kelompok perlakuan diberikan NAC 600 mg evervescent tiap 8 jam selama 3 hari, sedangkan kelompok kontrol tidak diberikan *N-Acetylcysteine* (lihat Gambar 1).

Dilakukan pemeriksaan uji homogenitas pada variabel subjek penelitian untuk mengetahui normalitas distribusi sampel penelitian dengan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Jika distribusi data variable bersifat normal, maka membandingkan variable subjek penelitian yang tidak berpasangan antara kontrol dan perlakuan menggunakan jenis analisis statistik parametrik yaitu uji T Independent. Namun apabila distribusi data bersifat tidak normal, maka uji beda menggunakan jenis analisis statistik non parametrik yaitu uji *Mann-Whitney*, dan apabila data binomial menggunakan uji *Chi Square*.

Variabel umur responden menunjukkan nilai rata-rata 58.80 tahun untuk kontrol dengan simpang baku 8.54 tahun Variabel usia dari kelompok perlakuan

menunjukkan rerata 55.44 tahun dengan simpang baku 9.92 tahun. Uji *Kolmogorov-Smirnov* menunjukkan data bersifat normal sehingga dilanjutkan dengan uji beda rerata menggunakan *independent t-test* untuk menguji adakah perbedaan yang bermakna diantara dua kelompok sampel. Uji independent t-test menghasilkan $p = 0.311$ ($p > 0,05$). Hasil ini menunjukkan bahwa uji beda rerata menggunakan *independent t-test* tidak bermakna dan dapat diartikan bahwa rata-rata umur kedua kelompok sampel tidak berbeda secara bermakna.

Selain umur sebagai karakteristik demografis, pengujian homogenitas juga dilakukan terhadap variabel karakteristik klinis yang meliputi jenis kelamin, faktor resiko hipertensi, merokok, DM, Dislipidemia, riwayat keluarga, indeks massa tubuh, awitan, kelas Killip, jenis IMA-EST, hsTrop I, Hb, Ht, Leukosit, Trombosit, GDS, eGFR, kadar kolesterol total, LDL, HDL, trigliserida, fraksi ejeksi (Simpson), keberhasilan fibrinolitik, dilakukan tindakan IKP atau tidak, pemberian ACE inhibitor, β Blocker, Nitrat dan Statin. Masing-masing variable diuji normalitas untuk mengetahui distribusi datanya, kemudian dilanjutkan dengan uji beda variabel tersebut antara kontrol dan perlakuan. (Tabel 5). Kadar hsTrop I, eGFR, Kolesterol total, LDL dan Trigliserid bersifat tidak normal, sehingga uji beda variabel antara kontrol dan perlakuan dilakukan dengan menggunakan uji *Mann Whitney*.

Dari subjek penelitian, didapat 21 pasien memiliki faktor resiko hipertensi dimana 10 pasien (66.7%) dari kelompok perlakuan dan 11 pasien (61.1%) dari kelompok kontrol. Data binomial ini kemudian dilakukan uji komparatif non parametrik menggunakan *Chi-Square* untuk menguji adakah perbedaan yang bermakna diantara dua kelompok sampel. Dari uji *Chi-Square* didapatkan nilai $p = 1.000$ ($p > 0,05$). Hasil ini menunjukkan bahwa uji komparatif menggunakan uji *Chi-Square* tidak bermakna yang dapat diartikan bahwa proporsi pasien yang memiliki faktor resiko hipertensi diantara dua kelompok tidak berbeda bermakna. Variabel lain yang bersifat binomial seperti jenis kelamin, faktor resiko hipertensi, merokok, DM, dyslipidemia, riwayat keluarga, awitan, kelas Killip, diagnosa IMAEST anterior atau inferior, kesuksesan pemberian fibrinolitik, dilakukan tindakan IKP, pemberian nitrat, ACE inhibitor, β Blocker dan statin yang didapat dilakukan uji yang sama dan ditunjukkan pada tabel 1.

Pembuktian hipotesis mengenai pengaruh pemberian NAC 600 mg tiga kali sehari selama 3 hari terhadap kadar hsCRP pada pasien Infark Miokard Akut dilakukan dalam empat tahap, yaitu :

Uji beda rerata kadar hsCRP sebelum pemberian NAC antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

Variabel kadar hsCRP sebelum pemberian NAC pada kelompok kontrol berdistribusi normal, sementara variabel kadar hsCRP kelompok perlakuan sebelum pemberian NAC berdistribusi tidak normal. Dengan demikian uji beda rerata kadar hsCRP antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan sebelum pemberian NAC menggunakan uji *Mann Whitney*.

Hasil uji *Mann Whitney* menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol hsCRP sebelum pemberian NAC memiliki median 5.500 mg/L dengan batas minimum – maksimum 1.40 – 16.40 mg/L, sedangkan pada kelompok perlakuan hsCRP sebelum pemberian NAC memiliki median 2.500 mg/L dengan batas minimum – maksimum 1.20 – 90.90 mg/L. Uji *Mann Whitney* menghasilkan $p = 0.492$. Hasil ini menunjukkan bahwa uji beda rerata menggunakan *Mann Whitney* tidak bermakna atau dapat diartikan bahwa kadar hsCRP sebelum dilakukan intervensi pada kelompok kontrol dan perlakuan tidak berbeda bermakna, seperti yang ditunjukkan pada tabel 2.

Tabel 2. Perbandingan hsCRP sebelum pemberian NAC antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

	Median (minimum – maksimum)	Mean Rank	Nilai p
Kontrol (n = 15)	5.50(1.40 – 16.40)	18.27	0.492
Perlakuan (n = 18)	2.50 (1.20 – 9.90)	15.94	

Uji beda rerata kadar hsCRP sebelum dan sesudah pemberian NAC pada kelompok perlakuan

Variabel kadar hsCRP sebelum pemberian NAC pada kelompok kontrol berdistribusi normal, sementara variabel kadar hsCRP kelompok kontrol setelah pemberian NAC berdistribusi tidak normal. Dengan demikian uji beda rerata untuk sampel berpasangan dilakukan dengan uji *Wilcoxon*.

dilakukan dengan uji *Wilcoxon*.

Hasil uji *Wilcoxon* menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol hsCRP sebelum pemberian NAC memiliki median 5.500 mg/L dengan batas minimum – maksimum 1.40 – 16.40 mg/L, sedangkan pada kelompok kontrol hsCRP setelah pemberian NAC memiliki median 114.50 mg/L dengan batas minimum – maksimum 18.60 – 300.00 mg/L. Uji *Wilcoxon* menghasilkan $p = 0.001$, karena nilai $p < 0.05$ maka uji beda rerata menggunakan *Wilcoxon* secara statistik terdapat perbedaan yang bermakna atau dapat diartikan bahwa kadar hsCRP sebelum dan sesudah dilakukan intervensi pada kelompok kontrol berbeda bermakna, seperti yang ditunjukkan pada tabel 3.

Tabel 3. Perbandingan hsCRP sebelum dan sesudah pemberian NAC pada kelompok kontrol.

Variabel)	Median (minimum – maksimum)	Nilai p
hsCRP sebelum pemberian NAC (n = 15)	5.50 (1.40 – 16.40)	
hsCRP setelah pemberian NAC (n = 15)	114.50 (18.60 – 300.00)	0.001

Uji beda rerata kadar hsCRP sebelum dan sesudah pemberian NAC pada kelompok perlakuan

Variabel kadar hsCRP sebelum pemberian NAC pada kelompok perlakuan berdistribusi tidak normal, sementara variabel kadar hsCRP kelompok perlakuan setelah pemberian NAC juga berdistribusi tidak normal. Dengan demikian uji beda rerata untuk sampel berpasangan dilakukan dengan uji *Wilcoxon*.

Hasil uji *Wilcoxon* menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan hsCRP sebelum pemberian NAC memiliki median 2.50 mg/L dengan batas minimum – maksimum 1.20 – 90.90 mg/L, sedangkan pada kelompok perlakuan hsCRP setelah pemberian NAC memiliki median 18.75 mg/L dengan batas minimum – maksimum 5.50 – 102.90 mg/L. Uji *Wilcoxon* menghasilkan $p = 0.001$, karena nilai $p < 0.05$ maka uji beda rerata menggunakan *Wilcoxon* secara statistik terdapat perbedaan yang bermakna atau dapat diartikan bahwa kadar hsCRP sebelum dan sesudah dilakukan intervensi pada kelompok perlakuan berbeda bermakna, seperti yang ditunjukkan pada tabel 4.

Tabel 4. Perbandingan hsCRP sebelum dan sesudah pemberian NAC pada kelompok perlakuan.

Variabel)	Median (minimum – maksimum)	Nilai p
hsCRP sebelum pemberian NAC (n = 18)	2.50 (1.20 – 90.9)	
hsCRP setelah pemberian NAC (n = 18)	18.75 (5.50 – 102.90)	0.001

Uji beda rerata kadar hsCRP sesudah pemberian NAC pada kelompok kontrol dan perlakuan

Variabel kadar hsCRP sesudah pemberian NAC pada kelompok kontrol berdistribusi tidak normal, demikian pula dengan variabel kadar hsCRP kelompok perlakuan sesudah pemberian NAC berdistribusi tidak normal. Dengan demikian uji beda rerata kadar hsCRP antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan sesudah pemberian NAC menggunakan uji *Mann Whitney*.

Hasil uji *Mann Whitney* menunjukkan hsCRP pada kelompok kontrol sesudah pemberian NAC memiliki median 114.50 mg/L dengan batas minimum – maksimum 18.60 – 300.00 mg/L, sedangkan pada kelompok perlakuan hsCRP sesudah pemberian NAC memiliki median 18.75 mg/L dengan batas minimum – maksimum 5.50 – 102.90 mg/L. Uji *Mann Whitney* menghasilkan $p = 0.001$, karena nilai $p < 0.05$ maka uji beda rerata menggunakan uji *Mann Whitney* secara statistik terdapat perbedaan yang bermakna atau dapat diartikan bahwa kadar hsCRP sesudah dilakukan intervensi pada kelompok kontrol dan perlakuan berbeda bermakna, seperti yang ditunjukkan pada tabel 5.

Tabel 5. Perbandingan hsCRP sesudah pemberian NAC antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

Variabel	Median (minimum – maksimum)	Mean Rank	Nilai p
Kontrol (n = 15)	114.50 (18.60 – 300.00)	23.33	0.001
Perlakuan (n = 18)	18.75 (5.50 – 102.90)	11.72	

Uji beda rerata delta-hsCRP pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

Variabel kadar delta-hsCRP pada kelompok kontrol

berdistribusi tidak normal, demikian pula dengan variabel kadar delta-hsCRP kelompok perlakuan berdistribusi tidak normal. Dengan demikian uji beda rerata kadar delta-hsCRP antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan menggunakan uji *Mann Whitney*.

Hasil uji *Mann Whitney* menunjukkan delta-hsCRP pada kelompok kontrol sesudah pemberian NAC memiliki median 106.80 mg/L dengan batas minimum – maksimum 16.70 – 285.20 mg/L, sedangkan pada kelompok perlakuan delta-hsCRP sesudah pemberian NAC memiliki median 15.15 mg/L dengan batas minimum – maksimum 3.60 – 85.10 mg/L. Uji *Mann Whitney* menghasilkan $p = 0.001$, karena nilai $p < 0.05$ maka uji beda rerata menggunakan uji *Mann Whitney* secara statistik terdapat perbedaan yang bermakna atau dapat diartikan bahwa kadar delta-hsCRP sesudah dilakukan intervensi pada kelompok kontrol dan perlakuan berbeda bermakna, seperti yang ditunjukkan pada tabel 6.

Tabel 6. Perbandingan delta-hsCRP sesudah pemberian NAC antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

Variabel	Median (minimum – maksimum)	Mean Rank	Nilai p
Kontrol (n = 15)	106.80 (16.70 – 285.20)	23.40	
Perlakuan (n = 18)	15.15 (3.60 – 85.10)	11.57	0.001

Sehingga hipotesis yang menyatakan bahwa "Pemberian terapi tambahan *N-Acetylcystein* dengan dosis 3 x 600 mg selama 3 hari dapat menurunkan kadar hsCRP pada pasien infark miokard akut dengan elevasi segmen ST yang medapatkan terapi fibrinolitik dibanding yang tidak mendapatkan NAC" dapat dibuktikan kebenarannya.

Diskusi

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan metode pre dan post studi disain yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian *N-Acetylcystein* dengan dosis 3x600 mg selama 3 hari dapat menurunkan kadar hsCRP pada pasien infark miokard akut dengan elevasi segmen ST yang medapatkan terapi fibrinolitik.

Di seluruh dunia, penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyebab utama kematian¹. Penyakit jantung koroner saat ini menjadi penyebab hampir 1,8

juta kematian setiap tahunnya, atau 20% dari semua kematian di Eropa². Di Amerika Serikat insidensi infark miokard akut dengan elevasi segmen ST (IMA-EST) menurun dari 133 per 100.000 pada tahun 1999 menjadi 50 per 100.000 pada tahun 2008, sedangkan di Indonesia, kematian akibat penyakit kardiovaskuler semakin meningkat setiap tahunnya dan penyakit kardiovaskular ini merupakan penyebab kematian terbanyak di Indonesia⁴. Lebih dari tiga juta orang diperkirakan menderita IMA-EST dan lebih dari empat juta orang menderita IMA-NEST. Sebelumnya IMA lebih sering terjadi pada negara maju, namun saat ini kejadian IMA semakin meningkat pada negara berkembang⁵. Data yang diperoleh dari *Jakarta Acute Coronary Syndrome* (JAC) Registry dari tahun 2008-2009 didapatkan 2013 pasien sindroma koroner akut, dimana 654 pasien menderita IMA-EST dan 622 pasien menderita IMA-NEST dirawat di Pusat Jantung Nasional Harapan Kita⁴.

Inflamasi pada penyakit jantung koroner (PJK) dan infark miokard akut (IMA) merupakan pemicu terbentuknya plak ateroma pada arteri koroner. Salah satu parameter yang mudah diukur untuk menilai derajat inflamasi pada infark miokard akut adalah dengan pengukuran C reactive protein (CRP) suatu protein fase akut yang diproduksi terutama oleh hepatosit di bawah pengaruh sitokin proinflamasi seperti interleukin (IL)-6 dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) 8. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa kadar CRP dalam serum dapat memprediksi risiko kejadian akut kardiovaskuler berulang di rumah sakit 10 atau mortalitas 30 hari atau jangka panjang pada IMA-EST¹¹.

N-Acetylcystein (NAC) dapat mencegah inflamasi, remodeling dan disfungsi ventrikel kiri, fibrosis interstisial, dan meningkatkan *survival* pada penelitian pada hewan¹⁶. Telah dibuktikan bahwa NAC dapat juga mengurangi iskemia reperfusi, cedera aritmia dan perluasan infark. Agen trombolitik pada pasca-infark miokard akut dapat menyebabkan cedera reperfusi dengan manifestasi myocardial stunning, cedera aritmia, kerusakan miokard dan perluasan ukuran infark. NAC dalam kombinasi dengan streptokinase secara signifikan dapat mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan fungsi ventrikel pada pasien dengan infark miokard¹².

Pada pasien dengan IMA EST yang dilakukan fibrinolitik, pemberian NAC dapat mengurangi kadar

matriks metalloproteinase (MMP)-9 dan 2 yang berperan dalam remodeling jantung pasca-infark sekaligus mengurangi *major adverse cardiac events* (MACE) dalam *follow-up* satu tahun secara bermakna¹³. Pengurangan ukuran infark juga terjadi secara bermakna dengan pemberian NAC pada pasien IMA EST yang dilakukan tindakan intervensi koroner perkutan (IKP) primer¹⁴. Hasil penelitian ini diharapkan membuka strategi baru penatalaksanaan Infark Miokard Akut dengan penambahan NAC 600 mg 3x/hari selama tiga hari pada terapi standar dapat memberikan keluaran yang lebih baik pada pasien infark miokard akut, karena terjadinya penurunan inflamasi yang ditandai dengan penurunan kadar hsCRP.

Temuan dari penelitian ini menunjukkan bahwa kadar hsCRP sebelum pemberian NAC pada kelompok kontrol dan perlakuan tidak berbeda bermakna. Namun kadar hsCRP memiliki nilai median lebih tinggi pada kelompok kontrol yaitu 5.50 mg/L dibandingkan dengan kelompok perlakuan yaitu 2.50 mg/L. Kadar hsCRP kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan sebelum pemberian NAC lebih rendah dari kadar hsCRP 72 jam sesudah pemberian NAC. Median kadar hsCRP kelompok kontrol sesudah pemberian NAC adalah 114.50 mg/L, sedangkan pada kelompok perlakuan hsCRP sesudah pemberian NAC memiliki median 18.75 mg/L. Hal ini sesuai teori, nilai hsCRP awal merepresentasikan low-grade inflamasi sebelumnya. Walau begitu menurut penelitian Makrygiannis *et al.*, 2013 nilai hsCRP awal merupakan prediktor independen kematian jantung dan infark miokard baru non fatal pada pasien IMA-EST yang mendapat terapi fibrinolisis¹¹.

Temuan lain dari penelitian ini menunjukkan bahwa kadar hsCRP sesudah dilakukan intervensi pada kelompok kontrol dan perlakuan berbeda bermakna dengan nilai $p = 0.001$. Kadar hsCRP pada kelompok kontrol sesudah pemberian NAC memiliki median 114.50 mg/L sedangkan pada kelompok perlakuan memiliki median 18.75 mg/L. Hasil lain menunjukkan kadar delta-hsCRP sesudah dilakukan intervensi pada kelompok kontrol dan perlakuan berbeda bermakna dengan nilai $p = 0.001$. Delta hsCRP adalah selisih kadar hsCRP sebelum intervensi dan setelah intervensi. Kadar delta-hsCRP pada kelompok kontrol sesudah pemberian NAC memiliki median 106.80 mg/L, sedangkan pada kelompok perlakuan delta-hsCRP

sesudah pemberian NAC memiliki median 15.15 mg/L. Hal ini menunjukkan bahwa kadar hsCRP maupun delta-hsCRP setelah intervensi lebih rendah pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol.

Hal ini selaras dengan teori bahwa NAC memiliki sifat anti-inflamasi¹⁷. Induksi faktor transkripsi pro-inflamasi *activator protein-1* (AP-1) dan *nuclear factor-κB* (NF-κB) dihambat oleh *N-Acetylcysteine*. Faktor-faktor transkripsi ini terinduksi sebagai respon terhadap stres oksidatif sehingga mendukung argumen bahwa sifat anti-inflamasi NAC adalah karena mekanisme kerjanya sebagai antioksidan^{18,19}. Berbagai penelitian juga menunjukkan pemberian NAC dapat menghambat berbagai petanda inflamasi seperti TNF-α, IL-6, IL-3, *high sensitivity c-reactive protein* (hsCRP), C3, dan *soluble intercellular adhesion molecule* (sICAM). Telah dibuktikan bahwa NAC dapat juga mengurangi iskemia reperfusi, cedera aritmia dan perluasan infark. Agen trombolitik pada pasca-infark miokard akut dapat menyebabkan cedera reperfusi dengan manifestasi *myocardial stunning*, aritmia, kerusakan miokardial dan perluasan ukuran infark. NAC dalam kombinasi dengan streptokinase secara signifikan mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan fungsi ventrikel pada pasien dengan infark miokard¹². Pemberian bersamaan dari NAC dan terapi reperfusi pada infark miokard secara signifikan mengurangi stres oksidatif dengan penurunan konsentrasi plasma hidroperoksida²⁰. Pengurangan ukuran infark dan terjadinya fungsi ventrikel kiri telah dilaporkan setelah infus NAC selama trombolisis. NAC merupakan sebuah antioksidan poten yang bisa secara langsung mengeliminasi radikal-radikal hidroksil. Dengan bekerja pada *vascular cell adhesion molecules-1* dan adhesivitas yang dimediasi oleh endotelium, NAC mengurangi efek merugikan dari stress oksidatif. Lebih lagi, NAC mengurangi lesi oksidatif di dalam jaringan target, sehingga memungkinkan komsumsi oksigen yang cukup dan meningkatkan oksigenasi secara keseluruhan¹³. Kesimpulannya, melalui aksinya sebagai anti inflamasi, NAC menyebabkan penurunan kadar hsCRP. Keuntungan terjadinya penurunan inflamasi dengan penambahan obat NAC adalah mengurangi iskemia reperfusi, cedera aritmia, kerusakan miokardial dan perluasan infark^{12,13}. Selain itu penurunan inflamasi pada pasien IMA dapat menurunkan progresifitas remodeling jantung yang merugikan sehingga mengurangi kejadian gagal jantung akibat IMA²¹.

Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini mempunyai keterbatasan yaitu :

- a. Penelitian ini hanya pada satu center, perlu dilakukan pada multicenter dengan jumlah sampel yang lebih banyak untuk menambah kekuatan penelitian.
- b. Penelitian ini hanya fokus pada inflamasi pasien infark miokard akut, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap luaran klinis seperti terjadinya infark miokard akut berulang, penurunan kejadian gagal jantung, atau kematian, serta penelitian yang lebih lama dengan desain kohort.

Kesimpulan

Pemberian terapi tambahan NAC 600 mg tiga kali sehari selama 3 hari dapat menurunkan kadar hsCRP pada pasien infark miokard akut dengan elevasi segmen ST yang mendapat terapi fibrinolitik dibanding pasien infark miokard akut dengan elevasi segmen ST yang tidak mendapat terapi tambahan NAC.

Persetujuan Etik

Penelitian ini adalah hasil karya sendiri, dan semua sumber yang dikutip maupun dirujuk telah dinyatakan dengan benar dan telah lolos kaji etik.

Persetujuan untuk Publikasi

Semua pihak telah menyetujui publikasi penelitian ini.

Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan dalam pelaksanaan penelitian ini

Pendanaan

Pendanaan penelitian ini dari dana pribadi peneliti.

Daftar Pustaka

1. Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD, Sikkel MB, Maruthappu M, Shalhoub J. Trends in mortality from ischemic heart disease and cerebrovas-

- cular disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation.* 2016;133(20):1916-1926.
2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: Epidemiological update 2016. *Eur Heart J.* 2016;37(42):3232-3245.
 3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. *Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update : A Report from the American Heart Association.* Vol 131.; 2015.
 4. Dharma S, Juzar DA, Firdaus I, Soerianata S. Acute myocardial infarction system of care in the third world. *Neth Hear J.* 2012;20(6):254-259.
 5. White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *Lancet.* 2008;372(9638):570-584.
 6. Packard RRS, Libby P. Inflammation in Atherosclerosis: From Vascular Biology to Biomarker Discovery and Risk Prediction. *Clin Chem.* 2007;54(1):24-38.
 7. Hansson G. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-1695.
 8. Kushner I. The Acute Phase Response. *Curr Contents.* 1982;40:16.
 9. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. Enhanced inflammatory response in patients with preinfarction unstable angina. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(6):1696-1703.
 10. Tomoda H, Aoki N. Prognostic value of C-reactive protein levels within six hours after the onset of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2000;140(2):324-328.
 11. Makrygiannis SS, Ampartzidou OS, Zairis MN, et al. Prognostic usefulness of serial c-reactive protein measurements in st-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2013;111(1):26-30.
 12. Yesilbursa D, Serdar A, Senturk T, Serdar Z, Sağ S, Cordan J. Effect of N-acetylcysteine on oxidative stress and ventricular function in patients with myocardial infarction. *Heart Vessels.* 2006;21(1):33-37.
 13. Talasaz AH, Khalili H, Fahimi F, et al. Effects of N-acetylcysteine on the cardiac remodeling biomarkers and major adverse events following acute myocardial infarction: A randomized clinical trial. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014;14(1):51-61.
 14. Pasupathy S, Tavella R, Grover S, et al. Early use of N-Acetylcysteine (NAC) with Nitrate Therapy in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Reduces Myocardial Infarct Size (The NACIAM Trial). *Circulation.* 2017;136(10):894-903.
 15. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):e78-140.
 16. Waard M, Velden J, Boontje N. Detrimental effect of combined exercise training and eNOS overexpression on cardiac function after myocardial infarction. *Am J Physiol Hear Circ Physiol.* 2009;296(5):1513-1523.
 17. Zuin R, Palamidese a, Negrin R. High-dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin drug* 2005;25(6):401-408. <http://link.springer.com/article/10.2165/00044011-200525060-00005>.
 18. Pinkus R, Weiner L, Daniel V. Role of oxidants and antioxidants in the induction of AP-1, NF- κ B, and glutathione S-transferase gene expression. *J Biol Chem.* 1996;271:13422-13429.
 19. Radomska D, Skopiński P. N-acetylcysteine as an anti-oxidant and anti-inflammatory drug and its some clinical applications. *Centr Eur J Immunol.* 2012;37(1):57-66.
 20. Sajkowska A, Wykretowicz A, Szczepanik A. Fibrinolytic therapy and N-Acetylcysteine in the treatment of patients with acute myocardial infarction: its influence on authentic plasma hydroperoxide levels and polymorphonuclear neutrophil oxygen metabolism. *Cardiology.* 1999;91(1):60-65.
 21. Westman P, Lipinski M, Luger D, et al. Inflammation as a Driver of Adverse Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *JACC.* 2016;67(17):2050-2060.