



Tinjauan Kepustakaan

Aplikasi Klinis *N-Acetylcysteine* pada Stroke Iskemik Akut

Clinical Application of N-Acetylcysteine in Acute Ischemic Stroke

Ismail Setyopranoto^{1,2}, Bardatin Lutfi Aifa², Sekar Satiti^{1,2}

¹Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

²KSM Saraf RS Dr. Sardjito, Yogyakarta, Indonesia

Korespondensi ditujukan kepada Ismail Setyopranoto; ismail.setyopranoto@ugm.ac.id

Hak Cipta © 2025 Ismail Setyopranoto dkk. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah Creative Commons Attribution License, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

ABSTRACT

Pharmacological strategies to enhance reperfusion in acute ischemic stroke currently rely on the use of recombinant tissue plasminogen activator (rtPA), which acts by activating the fibrinolytic cascade. Although its clinical efficacy has been well established, rtPA does not significantly affect the non-fibrin components of thrombi, resulting in relatively low rates of early arterial recanalization (~30%), particularly in cases involving platelet-rich clots. Furthermore, rtPA increases the risk of intracerebral hemorrhage, thereby limiting its overall benefit-risk ratio. Consequently, alternative thrombolytic agents capable of dissolving arterial thrombi without elevating bleeding risk are urgently needed. Von Willebrand factor (vWF) plays a pivotal role in primary hemostasis, and elevated plasma vWF levels are associated with an increased risk of arterial thrombosis. Therapeutic strategies targeting vWF offer a novel approach to lysing platelet-rich thrombi, as their mechanisms operate independently of conventional platelet activation pathways. During arterial thrombosis, vWF multimers mediate platelet cross-linking; thus, proteolysis of vWF has the potential to disrupt platelet-rich thrombi and restore cerebral blood flow. N-acetylcysteine (NAC) cleaves disulfide bonds within vWF multimers, promoting thrombus dissolution and enhancing arterial recanalization. Compared with conventional antithrombotic agents, NAC demonstrates a superior safety profile, even in hemorrhagic stroke models, making it a promising therapeutic candidate for acute ischemic stroke. Moreover, NAC exhibits antioxidant, anti-inflammatory, and neuroprotective effects that support neuronal recovery and improve functional outcomes. Therefore, intravenous NAC may provide dual benefits—as an effective, safe, and affordable thrombolytic and neuroprotective agent—particularly in populations with limited access to rtPA.

Keywords: *acetylcysteine, von Willebrand factor, thrombolytic, neuroprotectant, acute ischemic stroke*

ABSTRAK

Strategi farmakologis untuk meningkatkan reperfusi pada stroke iskemik akut saat ini sangat bergantung pada penggunaan *recombinant tissue plasminogen activator* (rtPA) yang bekerja melalui aktivasi kaskade fibrinolitik. Meskipun efektivitas klinisnya telah terbukti, rtPA tidak secara signifikan memengaruhi komponen non-fibrin dari trombus, sehingga tingkat rekanalisasi arteri dini tetap rendah (~30%), terutama pada kasus dengan trombus kaya trombosit. Selain itu, penggunaan rtPA meningkatkan risiko perdarahan intraserebral yang dapat membatasi rasio manfaat terhadap risikonya. Oleh karena itu, diperlukan agen trombolitik alternatif yang mampu melarutkan trombus arteri tanpa meningkatkan risiko perdarahan. *Von Willebrand factor* (vWF) berperan penting dalam hemostasis primer, dan peningkatan kadar vWF plasma diketahui berkaitan dengan tingginya risiko trombotik arteri. Pendekatan terapeutik yang menargetkan vWF menawarkan potensi baru dalam melisis trombus kaya trombosit, karena mekanismenya bersifat independen dari jalur aktivasi trombosit konvensional. Dalam proses trombotik arteri, multimer vWF memediasi ikatan silang antar trombosit, sehingga proteolisis terhadap vWF berpotensi memisahkan trombus kaya trombosit dan memulihkan aliran darah serebral. *N-acetylcysteine* (NAC) mampu memutus ikatan disulfida multimer vWF, sehingga mempercepat disolusi trombus dan meningkatkan rekanalisasi arteri. Dibandingkan dengan agen antitrombotik konvensional, NAC memiliki profil keamanan yang lebih baik, bahkan pada model stroke hemoragik, sehingga menjadikannya kandidat terapi yang menjanjikan untuk stroke iskemik akut. Selain itu, NAC memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, dan neuroprotektif yang mendukung pemulihan jaringan otak dan memperbaiki fungsi neurologis. Dengan demikian, pemberian NAC intravena berpotensi memberikan efek ganda, sebagai agen trombolitik dan neuroprotektan, yang efektif, aman, serta terjangkau, terutama pada populasi dengan keterbatasan akses terhadap rtPA.

Kata Kunci: *N-acetylcysteine, von Willebrand factor, trombolitik, neuroprotektan, stroke iskemik akut*

1. Pendahuluan

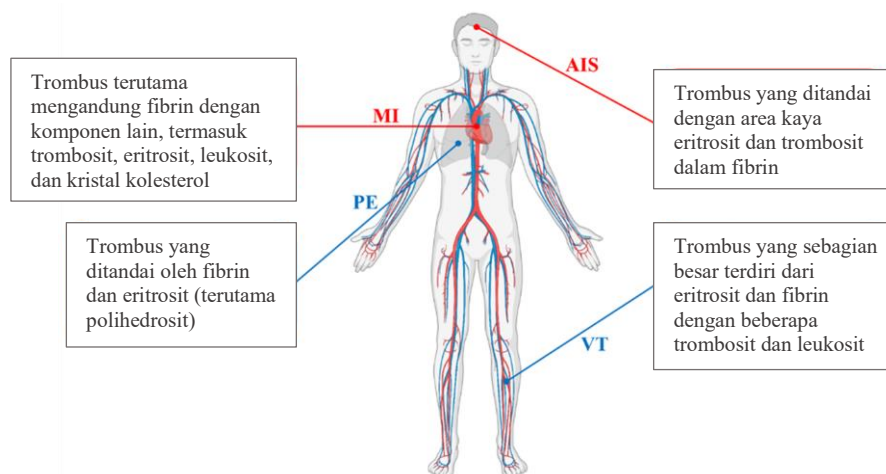
Setiap tahun, lebih dari 2,7 juta kematian disebabkan oleh stroke iskemik, dan 51,9 juta tahun kehidupan sehat hilang akibat kematian serta kecacatan terkait kondisi ini.^[1] Sebagian besar kasus stroke iskemik terjadi karena embolisasi trombus yang

berasal dari pembuluh darah besar aterosklerotik atau dari jantung menuju sirkulasi intrakranial.^[2]

Stroke iskemik akut merupakan keadaan darurat neurologis yang sensitif terhadap waktu. Di area distal trombus arteri, aliran darah kolateral dapat mempertahankan integritas seluler selama

beberapa jam di wilayah otak yang disebut penumbra iskemik. Seiring waktu dan tanpa reperfusi, area penumbra ini secara progresif mengalami transformasi menjadi inti infark dengan kerusakan ireversibel. Diperkirakan sekitar 2 juta neuron mati setiap menit pada otak yang mengalami hipoperfusi. Reperfusi menggunakan *recombinant tissue plasminogen activator* (rtPA) merupakan strategi yang paling efektif untuk meningkatkan luaran neurologis pasien stroke iskemik.^[3] Namun, angka rekanalisasi dalam 2 jam setelah pemberian rtPA dilaporkan masih rendah, yaitu 4,4% untuk oklusi arteri karotis interna, 4,0% untuk oklusi arteri basilaris, dan 32,8% untuk oklusi arteri serebri media proksimal. Faktor-faktor seperti keterlambatan terapi, kolateral yang buruk, serta ukuran trombus >8 mm diketahui berperan sebagai prediktor kegagalan terapi trombolitik. Temuan ini menjadi dasar pengembangan strategi rekanalisasi mekanis.^[2]

Analisis histopatologis terhadap trombus yang diambil selama prosedur trombektomi mekanis pada pasien stroke iskemik akut menunjukkan bahwa trombus tersebut bersifat sangat heterogen.^[4] Heterogenitas ini disebabkan oleh kondisi spesifik dari pembentukan trombus pada tiap pasien. Secara umum, trombus intrakranial tersusun oleh kombinasi dari trombosit, eritrosit, fibrin, vWF, dan *deoxyribonucleic acid* (DNA) (Gambar 1).



MI: Myocard infarct; AIS: Acute ischemic stroke; PE: Pulmonal embolism; VT: Venous thromboembolism

Gambar 1. Komposisi trombus pada infark miokard, stroke iskemik akut, trombosis vana dan emboli paru (sumber: Alkarithi dkk.^[5])

2. Pembahasan

Stroke iskemik akut, yang disebabkan oleh gangguan mendadak aliran darah otak, merupakan salah satu penyebab utama kecacatan dan kematian di dunia. Meskipun pada area inti iskemik telah terjadi kematian sel saraf yang ireversibel, sejumlah besar jaringan otak di area penumbra iskemik masih berpotensi diselamatkan apabila suplai darah dapat dipulihkan. Strategi reperfusi, termasuk trombolisis intravena dan trombektomi mekanis, merupakan pendekatan utama untuk memulihkan aliran darah otak. Meskipun demikian, efektivitas trombolisis intravena dengan *recombinant tissue plasminogen activator* (rtPA) masih terbatas, dengan tingkat rekanalisasi sekitar 30% pada pasien dengan trombus proksimal,^[10] dan hanya 6% pada stroke dengan oklusi sekunder akibat trombus kaya trombosit.^[11]

Aktivitas fibrinolitik intravena terutama bekerja pada fibrin, sedangkan komponen lain dari trombus seperti *von Willebrand factor* (vWF), yang berperan dalam ikatan silang trombosit pada trombus arteri, tidak terpengaruh secara signifikan. Di antara kandidat obat potensial untuk melisiskan bekuan darah kaya vWF trombosit adalah *N-acetylcysteine* (NAC). Studi praklinis menggunakan model stroke tromboemboli pada mencit menunjukkan bahwa NAC dapat memecah multimer vWF di dalam trombus oklusif, sehingga menyebabkan disolusi trombus, bahkan ketika rtPA gagal melakukannya.^[12] Meskipun demikian, efektivitas litik NAC pada pasien stroke akut masih memerlukan konfirmasi lebih lanjut.^[10]

Sebagian besar trombus tersusun dari struktur inti-kulit, dengan kulit luar yang dapat menghambat proses fibrinolisis. Analisis imunohistologis mengungkapkan bahwa lapisan kulit ini terdiri dari fibrin, trombosit, vWF, serta DNA yang berasal dari *neutrophil extracellular traps* (NETs).^[5,6] Berdasarkan temuan tersebut, agen trombolitik yang menargetkan komponen non-fibrin dari trombus intrakranial, baik digunakan sendiri maupun dikombinasikan dengan fibrinolisis, berpotensi meningkatkan efikasi reperfusi. Sejalan dengan bukti terkini, vWF kini dianggap sebagai target terapeutik yang menjanjikan untuk meningkatkan keberhasilan trombolisis pada trombus intrakranial.^[7]

N-acetylcysteine (NAC) merupakan derivat asetil dari asam amino sistein yang secara luas dikenal sebagai agen mukolitik. Selain efek mukolitiknya, NAC juga memiliki efek trombolitik yang dimediasi melalui kemampuannya memecah *von Willebrand factor* (vWF), protein yang berperan penting dalam pembentukan trombus arteri melalui ikatan silang antar trombosit pada lesi aterosklerotik.^[8] Sebagai alternatif yang lebih murah dan tersedia luas, NAC dapat menurunkan ukuran serta aktivitas vWF dengan memutus ikatan disulfida pada struktur multimernya.^[9] Artikel ini meninjau bukti eksperimental dan klinis terkini mengenai potensi NAC sebagai agen terapi tambahan pada stroke iskemik akut.

Selama prosedur endovaskular, trombus kaya trombosit lebih sulit dibuang secara mekanis. Pada kondisi aliran arteri dengan geseran tinggi, proses trombolisis terutama melibatkan ikatan silang trombosit yang bergantung pada vWF.^[5] Oleh karena itu, proteolisis terhadap vWF berpotensi menjadi strategi yang efektif untuk melisiskan trombus kaya trombosit di arteri.

Studi eksperimental pada tikus dengan oklusi arteri serebri media melaporkan bahwa pemberian NAC dosis 150 mg/kg dapat menurunkan volume infark otak hingga 49,7% dan memperbaiki skor evaluasi neurologis sebesar 50% dibandingkan kelompok kontrol. Temuan ini memperkuat dugaan bahwa NAC mampu meningkatkan rekanalisasi arteri melalui pengurangan ukuran multimer vWF dan peningkatan pelisisan trombus, khususnya pada trombus kaya trombosit.^[13]

Penambahan NAC terhadap terapi standar rtPA telah dievaluasi dalam sebuah studi *pilot* acak, *open-label*, dan tersamar yang melibatkan 40 pasien stroke iskemik akut dalam 4,5 jam sejak onset. Hasilnya menunjukkan bahwa kelompok yang menerima kombinasi NAC dan rtPA mengalami perbaikan neurologis dini yang lebih signifikan dalam 24 jam pertama, dengan skor *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) yang lebih rendah dan luaran fungsional yang lebih baik setelah 3 bulan, dibanding kelompok rtPA tunggal. Mengingat waktu paruh NAC yang singkat dan aktivitas litiknya yang dapat bertahan hingga 12 jam, reperfusi dini paling baik dibuktikan pada 24 jam, dan hal ini dapat menjadi indikator yang andal terhadap perbaikan neurologis dini.^[4]

Selain aktivitas trombolitiknya, NAC memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi. Sebagai prekursor *glutathione* (GSH), NAC meningkatkan kadar GSH intraseluler dan berperan sebagai pemulung (*scavenger*) *reactive oxygen species* (ROS), yaitu komponen utama sistem pertahanan sel terhadap stres oksidatif.^[14,15] Mekanisme utamanya adalah pemulihan kapasitas antioksidan seluler melalui pengisian kembali cadangan GSH yang menurun akibat stres oksidatif.^[15] Oleh karena itu, NAC dianggap memiliki sifat pro-neurogenik dan neuroprotektif.^[14] NAC dapat menembus sawar darah otak secara efektif, sehingga meningkatkan kadar GSH di otak, serta menghambat kerusakan neuron akibat eksitotoksitas yang dimediasi oleh aktivasi dan regulasi reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA).^[16]

Efek antiinflamasi NAC ditunjukkan melalui kemampuannya menekan pelepasan sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), interleukin IL-6, dan IL-1 β , serta menghambat aktivasi *nuclear factor kappa B* (NF- κ B).^[15] Sejumlah studi telah mengidentifikasi mekanisme inflamasi sebagai salah satu jalur utama yang berperan dalam cedera otak segera setelah terjadinya iskemia. Proses inflamasi memicu peningkatan pelepasan berbagai mediator proinflamasi, termasuk sitokin, kemokin, *cell adhesion molecule* (CAM), dan *matrix metalloproteinase* (MMP), yang secara kolektif dapat memperburuk kerusakan jaringan otak dan memicu kematian neuron.^[7] Salah satu mekanisme potensial NAC dalam memberikan efek terapeutik pada stroke adalah melalui sifat antiinflamasinya, terutama dengan menghambat NF- κ B yang berperan penting dalam regulasi dan ekspresi gen respons stres selama kondisi inflamasi dan oksidatif. Karena stres oksidatif merupakan pemicu utama aktivasi NF- κ B, modulasi stres oksidatif oleh NAC dapat menekan aktivasi NF- κ B serta menurunkan produksi sitokin proinflamasi berikutnya.^[15] Selain itu, NAC diketahui dapat menurunkan ekspresi molekul adhesi seperti *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1) dan *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1) sehingga menghambat rekrutmen leukosit ke area iskemik. NAC juga berperan dalam menjaga integritas mitokondria dengan melindungi protein rantai transpor elektron dari kerusakan oksidatif, sehingga kapasitas energi sel tetap terjaga.^[18]

Pada serangan stroke, terjadi aktivasi dan ekspresi yang berlebihan dari *matrix metalloproteinase* (MMP), yaitu sekelompok endopeptidase bergantung logam (*metal-dependent endopeptidase*) yang mendegradasi semua komponen matriks ekstraseluler. MMP dikaitkan dengan berbagai komplikasi pascastroke, seperti eksitotoksitas, kerusakan neuronal, apoptosis, disfungsi sawar darah otak yang menyebabkan edema serebral, dan transformasi hemoragik.^[19] Aktivasi MMP diketahui bergantung pada modifikasi residu sistein, di mana interaksi antara ROS dan gugus tiol dapat mengaktifkan protein proteolitik MMP. NAC, yang memiliki kandungan residu sistein melimpah dalam strukturnya, menunjukkan efek penghambatan terhadap produksi dan aktivasi MMP-9, sehingga berpotensi mencegah kerusakan jaringan sekunder akibat degradasi matriks ekstraseluler.^[20] Selain itu, NAC juga dapat memodulasi sistem neurotransmitter utama seperti glutamat, dengan mengurangi toksisitas eksitatori akibat hiperaktivasi reseptor NMDA, yang menjadi salah satu mekanisme penting kematian neuron pada cedera iskemik.^[21]

Secara keseluruhan, berbagai bukti menunjukkan bahwa NAC memiliki efek protektif pada jaringan otak melalui aktivitas trombolitik, antioksidan, dan antiinflamasi yang berkontribusi terhadap perbaikan luaran klinis pasien stroke iskemik akut. Meskipun demikian, sejumlah studi tersebut memiliki keterbatasan metodologis sehingga memerlukan kehati-hatian dalam menggeneralisasi temuan yang diperoleh. Keterbatasan pertama adalah ukuran sampel yang relatif kecil pada beberapa studi, sehingga diperlukan penelitian lanjutan dengan jumlah subjek yang lebih besar untuk meningkatkan validitas temuan. Kedua, pengambilan sampel darah umumnya hanya dilakukan satu kali pada saat pasien pertama kali masuk rumah sakit, sehingga tidak memungkinkan analisis dinamis terhadap perubahan

biomarker biokimia selama fase iskemik serebral. Ketiga, rute pemberian NAC bervariasi, baik secara oral maupun intravena, yang berpotensi menimbulkan perbedaan efek terhadap luaran klinis pasien stroke iskemik akut. Terakhir, terdapat variasi pada jendela waktu pemberian NAC, dengan pemberian maksimal 24 jam setelah onset gejala. NAC yang diberikan lebih awal kemungkinan memiliki efektivitas yang berbeda dibandingkan pemberian yang tertunda, sehingga hal ini perlu dikaji lebih lanjut dalam penelitian mendatang.

3. Kesimpulan

Pendekatan terapeutik yang menargetkan *von Willebrand factor* (vWF) menawarkan potensi baru dalam pengelolaan stroke iskemik akut, terutama pada trombus kaya platelet yang tidak responsif terhadap terapi fibrinolitik konvensional. *N-acetylcysteine* (NAC) menunjukkan potensi sebagai agen trombolitik adjuvan melalui kemampuannya memutus ikatan disulfida multimer vWF, sehingga mempercepat disolusi trombus dan meningkatkan rekanalisasi arteri. Selain aktivitas litiknya, NAC juga memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, dan neuroprotektif yang dapat menstabilkan keseimbangan redoks, menekan mediator inflamasi, serta melindungi neuron dari kerusakan oksidatif dan eksitotoksik. Dengan ketersediaan yang luas dan biaya yang relatif rendah, NAC berpotensi dikembangkan sebagai terapi adjuvan yang efektif untuk meningkatkan keberhasilan reperfusi dan luaran klinis pasien. Meskipun demikian, diperlukan studi klinis berskala besar dan terkontrol untuk menilai efektivitas, keamanan, serta menentukan dosis dan waktu pemberian optimal NAC dalam konteks terapi reperfusi pada stroke iskemik akut.

4. Daftar Pustaka

- [1] Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, dkk. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736–88.
- [2] Gauberti M, Martinez de Lizarrondo S, Vivien D. Thrombolytic strategies for ischemic stroke in the thrombectomy era. *J Thromb Haemost*. 2021;19(7):1618–28.
- [3] Powers WJ. Acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2020;383(3):252–60.
- [4] Staessens S, De Meyer SF. Thrombus heterogeneity in ischemic stroke. *Platelets*. 2021;32(3):331–9.
- [5] Alkarithi G, Duval C, Shi Y, Macrae FL, Ariens RAS. Thrombus structural composition in cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(9):2370–83.
- [6] Zhou Y, Xu Z, Liu Z. Impact of neutrophil extracellular traps on thrombosis formation: new findings and future perspective. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:910908.
- [7] Ho-Tin-Noé B, Desilles JP, Mazighi M. Thrombus composition and thrombolysis resistance in stroke. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(4):100178.
- [8] Komakula S, Bhatia R, Sahib A, Upadhyay A, Leve JS, Garg A, dkk. Safety and efficacy of N-acetylcysteine (NAC) as an adjunct to standard treatment in patients with acute ischemic stroke: a randomized controlled pilot trial (NACTLYS). *Sci Rep*. 2024;14(1):1103.
- [9] Martinez de Lizarrondo S, Gakuba C, Herbig BA, Repessé Y, Ali C, Denis CV, dkk. Potent thrombolytic effect of N-acetylcysteine on arterial thrombi. *Circulation*. 2017;136(7):646–60.
- [10] Vivien D, Lebatard S, Mazighi M, Briki-Nigass N, Desilles JP, Tomadesso C, dkk. N-acetylcysteine (NAC) as an adjunct to intravenous fibrinolysis in patients with acute ischemic stroke: a single group study (NAC-Safety). *Neuroscience*. 2025;584:107–12.
- [11] Thalerová S, Vítěčková Wünschová A, Kittová P, Vašítková L, Pešková M, Volný O, dkk. Collateral circulation in ischemic stroke accelerates recanalization due to lower clot compaction. *PLoS One*. 2024;19(11):e0314079.
- [12] Bresette CA, Ashworth KJ, Di Paola J, Ku DN. N-acetyl cysteine prevents arterial thrombosis in a dose-dependent manner in vitro and in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2024;44(2):e39–53.

- [13] Karatas H, Erdener SE, Gursay-Ozdemir Y, Gurer G, Soylemezoglu F, Dunn AK, dkk. Thrombotic distal middle cerebral artery occlusion produced by topical FeCl₃ application: a novel model suitable for intravital microscopy and thrombolysis studies. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(6):1452–60.
- [14] Cherneva DI, Kehayova G, Dimitrova S, Dragomanova S. The central nervous system modulatory activities of N-acetylcysteine: a synthesis of two decades of evidence. *Curr Issues Mol Biol.* 2025;47(9):710.
- [15] Santus P, Signorello JC, Danzo F, Lazzaroni G, Saad M, Radovanovic D. Anti-inflammatory and antioxidant properties of N-acetylcysteine: a fresh perspective. *J Clin Med.* 2024;13(14):4127.
- [16] Liao R, Wood TR, Nance E. Nanotherapeutic modulation of excitotoxicity and oxidative stress in acute brain injury. *Nanobiomedicine (Rij).* 2020;7:1849543520970819.
- [17] Xie L, He M, Ying C, Chu H. Mechanisms of inflammation after ischemic stroke in brain-peripheral crosstalk. *Front Mol Neurosci.* 2024;17:1400808.
- [18] Sabetghadam M, Mazdeh M, Abolfathi P, Mohammadi Y, Mehrpooya M. Evidence for a beneficial effect of oral N-acetylcysteine on functional outcomes and inflammatory biomarkers in patients with acute ischemic stroke. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020;16:1265–78.
- [19] Veeravalli KK. Implications of MMP-12 in the pathophysiology of ischaemic stroke. *Stroke Vasc Neurol.* 2024;9(2):97–107.
- [20] de Almeida LGN, Thode H, Eslambolchi Y, Chopra S, Young D, Gill S, dkk. Matrix metalloproteinases: from molecular mechanisms to physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 2022;74(3):712–68.
- [21] Tardiolo G, Bramanti P, Mazzon E. Overview on the effects of N-acetylcysteine in neurodegenerative diseases. *Molecules.* 2018;23(12):3305.