

Peran Potensial N-Asetilsistein dalam Penatalaksanaan Stroke Iskemik Akut: Sebuah Tinjauan Sistematis

Janaari Pramana Putri Gelgel¹, Luh Kadek Trisna Lestari², I Putu Dhidhi Pradnya Suryadiarsa³

¹Dokter Umum, Instalasi Gawat Darurat, RSUD Bangli, Bangli, Indonesia

²Dokter Spesialis Neurologi, Departemen Neurologi, RSUD Bangli, Bangli, Indonesia

³Divisi Bedah Saraf, Departemen Bedah, FK Udayana, RS Ngoerah, Bali, Indonesia

Email Korespondensi: pramana.putri@gmail.com

ABSTRAK

Stroke merupakan penyebab kematian kedua dan penyebab utama disabilitas secara global; stres oksidatif dan inflamasi menjadi mekanisme patofisiologis kunci pada stroke iskemik akut yang memperberat kerusakan neuron dan memperburuk luaran klinis. N-asetilsistein (NAC), sebagai prekursor glutathione, memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan potensi trombolitik sehingga dipertimbangkan sebagai terapi adjuvan yang menjanjikan. Tinjauan sistematis ini bertujuan merangkum bukti efektivitas dan keamanan NAC pada stroke iskemik akut, mengikuti pedoman PRISMA 2020 dengan penelusuran PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, ScienceDirect, dan ProQuest hingga September 2025 serta pencarian manual via Google Scholar; studi diinklusi bila melibatkan pasien dewasa penerima NAC (monoterapi/kombinasi) dengan laporan luaran klinis atau biomarker oksidatif. Dari 618 artikel yang teridentifikasi, empat studi dengan 194 pasien memenuhi kriteria inklusi. NAC secara konsisten memperbaiki skor NIHSS dan modified Rankin Scale hari ke-90 ($p < 0,05$), serta menurunkan biomarker oksidatif MDA, neopterin, dan total oxidant status ($p < 0,05$) disertai peningkatan kapasitas antioksidan total, SOD, dan GPx ($p < 0,001$); satu studi melaporkan penurunan multimer von Willebrand Factor 82% ($p < 0,001$), meski satu uji klinis tidak menemukan perbedaan mRS jangka panjang ($p = 0,85$). NAC umumnya ditoleransi baik, meski dua kasus perdarahan intraserebral fatal tercatat pada pasien dengan riwayat antiplatelet. Bukti yang tersedia masih terbatas sehingga diperlukan uji klinis acak terkontrol multisenter berskala besar.

Kata Kunci: N-asetilsistein, Stroke Iskemik Akut, Stres Oksidatif, Tinjauan Sistematis, Terapi Adjuvan

ABSTRACT

The Potential Role of N-Acetylcysteine in Treatment of Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review

Stroke is the second leading cause of death and a major cause of disability worldwide; oxidative stress and inflammation are key pathophysiological mechanisms in acute ischemic stroke that worsen neuronal injury and clinical outcomes. N-acetylcysteine (NAC), a glutathione precursor with antioxidant, anti-inflammatory, and thrombolytic properties, is considered a promising adjuvant therapy. This review aimed to summarize evidence on NAC's efficacy and safety in acute ischemic stroke, following PRISMA 2020 and searching PubMed/MEDLINE,

Cochrane Library, ScienceDirect, and ProQuest up to September 2025, supplemented by Google Scholar; eligible studies involved adult patients receiving NAC, alone or combined, with reported clinical outcomes or oxidative biomarkers. Of 618 articles identified, four studies (194 patients) met the inclusion criteria. NAC consistently improved NIHSS scores and 90-day modified Rankin Scale outcomes ($p < 0.05$), while reducing oxidative biomarkers such as MDA, neopterin, and total oxidant status ($p < 0.05$), alongside increases in total antioxidant capacity, SOD, and GPx ($p < 0.001$); one study reported an 82% reduction in von Willebrand Factor multimers ($p < 0.001$), although one trial found no significant difference in long-term mRS outcomes ($p = 0.85$). NAC was generally well tolerated, though two fatal intracerebral hemorrhages occurred in patients with prior antiplatelet use. Current evidence remains limited, warranting large multicenter randomized trials.

Keywords: *N-Acetylcysteine, Acute Ischemic Stroke, Oxidative Stress, Systematic Review, Adjuvant Therapy*

PENDAHULUAN

Di antara seluruh penyakit tidak menular, stroke menempati posisi kedua sebagai penyebab kematian dunia sekaligus peringkat ketiga penyumbang disabilitas, tepat di bawah penyakit jantung iskemik (Davies & Delcourt, 2021; GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators, 2024). Beban penyakitnya sangat besar: setiap tahun sekitar 12,2 juta orang di dunia mengalami serangan stroke dan 6,5 juta di antaranya meninggal dunia, dengan lebih dari 62% kejadian menimpa individu berusia di bawah 70 tahun dan 16% terjadi pada kelompok usia produktif 15–49 tahun (Davies & Delcourt, 2021; GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators, 2024). Di Indonesia, Survei Kesehatan Indonesia tahun 2023 mencatat prevalensi stroke sebesar 8,3 per 1.000 penduduk, menegaskan posisinya sebagai salah satu prioritas kesehatan nasional yang mendesak (Zainuddin et al., 2025).

Dari seluruh kejadian stroke, sekitar 80–85% tergolong stroke iskemik dipicu oleh trombosis, emboli, atau hipoperfusi sistemik yang menyumbat aliran darah otak. Sumbatan ini memicu kaskade kerusakan yang kompleks: deplesi energi seluler, eksitotoksitas glutamat, stres oksidatif, hingga respons inflamasi yang berujung pada kematian neuron permanen (Yang et al., 2019). Stres oksidatif menempati posisi sentral dalam kaskade tersebut, sebab radikal bebas reaktif seperti superoksida dan hidrogen peroksida yang terbentuk justru memperberat cedera iskemia-reperfusi yang sedang berlangsung (Nash et al., 2018). Hal ini tercermin secara biokimiawi pada pasien stroke: kadar biomarker oksidatif seperti malondialdehida (MDA) dan neopterin meningkat, sementara aktivitas enzim antioksidan endogen seperti superoksida dismutase (SOD), katalase, dan paraoksonase justru menurun pola yang berkorelasi dengan keparahan klinis dan prognosis pasien (Q. Zhang et al., 2018).

Pilihan terapi untuk stroke iskemik akut masih terbatas. Trombolisis dengan alteplase (recombinant tissue plasminogen activator/rtPA) modalitas andalan yang tersedia—hanya efektif merekanalisasi pembuluh darah pada sekitar 30% kasus, dan angka keberhasilannya lebih rendah lagi pada trombus yang kaya platelet (Kim et al., 2015; Martinez de Lizarrondo et al., 2017). Di sisi lain, aktivasi inflamasi

pascaiskemia turut memperparah kerusakan jaringan otak dan memperburuk disfungsi neurologis. Kondisi inilah yang mendorong munculnya gagasan terapi adjuvan yang menysasar stres oksidatif dan inflamasi sekaligus, dengan harapan memperbaiki luaran klinis pasien stroke akut secara lebih bermakna (Martinez de Lizarrondo et al., 2017).

N-asetilsistein (NAC), turunan asetil dari asam amino sistein, menjawab kebutuhan tersebut sebagai prekursor glutathione yang memiliki aktivitas antioksidan sekaligus antiinflamasi. NAC berperan sebagai donor gugus sulfhidril yang meningkatkan kadar glutathione intraseluler, sekaligus menghambat jalur NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) sehingga menekan produksi sitokin proinflamasi (Hashemi et al., 2019; Pei et al., 2018). NAC juga menunjukkan potensi trombolitik melalui kemampuannya memutus multimer Von Willebrand Factor (VWF) protein kunci dalam pembentukan trombus yang kaya platelet (Martinez de Lizarrondo et al., 2017). Meskipun bukti eksperimental telah mendukung potensi NAC pada stroke, tinjauan sistematis yang secara spesifik merangkum efektivitas dan keamanannya pada populasi stroke iskemik akut dengan turut menyertakan desain non-acak selain uji acak masih terbatas jumlahnya. Sebuah tinjauan sistematis independen yang terbit belum lama ini turut membahas NAC sebagai terapi adjuvan pada stroke akut, namun berfokus pada uji klinis acak (RCT) dengan cakupan populasi lebih luas yang menyertakan stroke hemoragik (Tugasworo et al., 2026). Fokus khusus pada populasi stroke iskemik murni serta penyertaan desain non-acak melalui penilaian risiko bias ganda (RoB 2 untuk uji acak dan ROBINS-I untuk studi non-acak) inilah yang mendasari penyusunan tinjauan sistematis ini secara independen, dengan tujuan merangkum bukti terkini mengenai peran potensial NAC dalam penatalaksanaan stroke iskemik akut.

METODE

Tinjauan sistematis ini disusun dengan mengikuti pedoman Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 (Page et al., 2021).

Kriteria Kelayakan

Kerangka PICOS (Population, Intervention, Comparison, Outcome, dan Study Design) digunakan sebagai dasar penyusunan kriteria kelayakan. Populasi yang diinklusi adalah pasien dewasa (≥ 18 tahun) dengan diagnosis stroke iskemik akut yang ditegakkan secara klinis dan radiologis. Intervensi yang menjadi fokus penelusuran adalah pemberian NAC, baik sebagai terapi tunggal maupun dikombinasikan dengan terapi standar seperti trombolisis atau trombektomi, dengan kelompok pembandingan berupa plasebo, tanpa intervensi tambahan, atau terapi standar stroke semata. Studi harus melaporkan luaran klinis—misalnya skor modified Rankin Scale (mRS), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), atau mortalitas—maupun biomarker stres oksidatif sebelum-sesudah intervensi. Desain yang dapat diterima mencakup randomized controlled trial (RCT), uji klinis non-acak, studi intervensional fase awal (termasuk single-arm trial), serta studi observasional terkontrol seperti kohort atau case-control. Hanya artikel dengan teks lengkap (full-text) berbahasa Inggris yang dipertimbangkan untuk diinklusi.

Sumber Informasi dan Strategi Pencarian

Penelusuran literatur dilakukan pada lima basis data elektronik utama, yaitu PubMed/MEDLINE, Cochrane Library (CENTRAL), ScienceDirect, dan ProQuest, dilengkapi pencarian manual melalui Google Scholar agar tidak ada publikasi relevan yang terlewat. Pencarian dilaksanakan hingga September 2025 menggunakan kombinasi kata kunci dan istilah terindeks (MeSH terms), meliputi "stroke", "cerebrovascular accident", "acute ischemic stroke", serta "acetylcysteine" atau "N-acetylcysteine (NAC)", digabungkan menggunakan operator Boolean (AND, OR). Sebagai analisis tambahan, istilah "oxidative stress" beserta sinonimnya turut digunakan secara opsional untuk menjaring studi yang menekankan biomarker dan mekanisme biologis. Rincian strategi pencarian pada masing-masing basis data, lengkap dengan filter dan jumlah hasil awal, dirangkum dalam Tabel 1.

Tabel 1. Ringkasan Strategi Pencarian Literatur pada Setiap Basis Data

Basis Data	Kueri Pencarian	Filter
PubMed/MEDLINE	("Stroke"[MeSH Terms] OR Stroke[Title/Abstract] OR "Cerebrovascular Accident"[Title/Abstract] OR "Cerebral Stroke"[Title/Abstract] OR "Cerebrovascular Stroke"[Title/Abstract] OR Apoplexy[Title/Abstract] OR CVA[Title/Abstract] OR "Acute Ischemic Stroke"[Title/Abstract]) AND ("Acetylcysteine"[MeSH Terms] OR N-acetylcysteine[Title/Abstract] OR "N acetyl cysteine"[Title/Abstract] OR NAC[Title/Abstract])	10 tahun terakhir
Cochrane Library (CENTRAL)	(Stroke OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebrovascular Stroke" OR Apoplexy OR CVA OR "Acute Ischemic Stroke") AND (Acetylcysteine OR "N-acetylcysteine" OR "N acetyl cysteine" OR NAC)	10 tahun terakhir
ScienceDirect	TITLE-ABSTR(stroke OR "cerebrovascular accident" OR "cerebral stroke" OR "acute ischemic stroke") AND ("acetylcysteine" OR "N-acetylcysteine" OR NAC) AND TITLE-ABSTR("oxidative stress" OR biomarker OR antioxidant OR trial OR cohort OR randomized)	10 tahun terakhir
ProQuest	NOFT(stroke OR "acute ischemic stroke" OR "cerebrovascular accident" OR CVA) AND NOFT(acetylcysteine OR "N-acetylcysteine" OR NAC) AND NOFT("oxidative stress" OR biomarker OR antioxidant OR trial OR cohort OR randomized)	10 tahun terakhir

Seleksi Studi

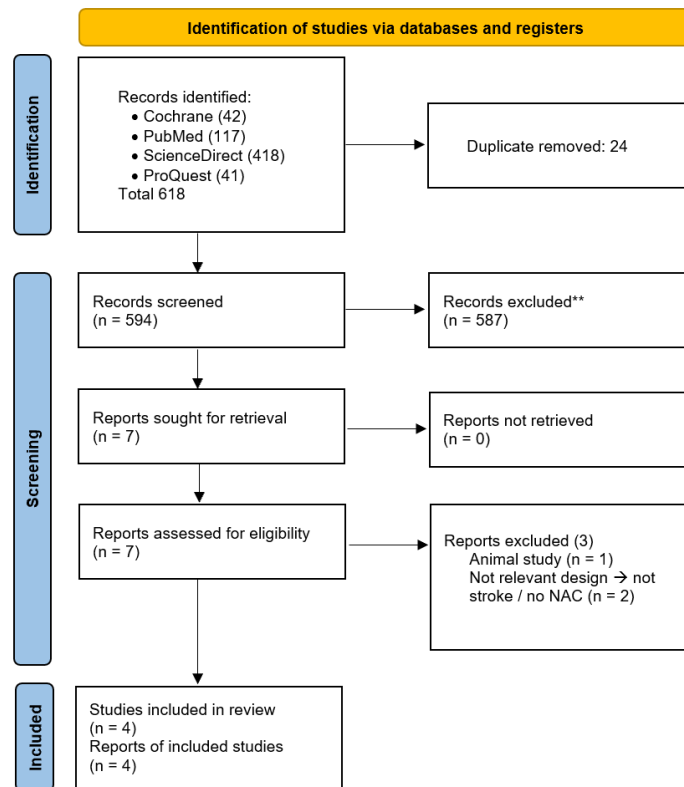
Seluruh artikel yang diperoleh dari kelima basis data diimpor ke perangkat lunak manajemen referensi Rayyan.ai untuk mengidentifikasi dan menghapus duplikasi. Proses skrining selanjutnya dilakukan secara independen berdasarkan judul, abstrak, dan teks penuh, dengan memastikan kesesuaiannya terhadap kriteria inklusi-eksklusi yang telah ditetapkan. Artikel yang memenuhi kriteria kelayakan kemudian menjalani proses telaah kritis sebelum dimasukkan ke dalam tinjauan ini. Alur seleksi studi secara lengkap disajikan dalam bentuk diagram PRISMA 2020 pada Gambar 1.

Penilaian Risiko Bias dan Ekstraksi Data

Penilaian kualitas setiap studi dilakukan secara independen oleh dua penilai, menggunakan instrumen Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2) untuk uji klinis acak (Sterne et al., 2019) dan Risk of Bias In Non-randomised Studies of Interventions (ROBINS-I) untuk studi non-acak (Sterne et al., 2016). RoB 2 menilai risiko bias melalui lima domain proses randomisasi, deviasi dari intervensi yang ditetapkan, data hasil yang hilang, pengukuran outcome, dan seleksi hasil yang dilaporkan dengan kategori keputusan low risk, some concerns, atau high risk pada tiap domain maupun secara keseluruhan. ROBINS-I menerapkan prinsip serupa namun dengan tujuh domain yang turut memperhitungkan faktor perancu (confounding) dan seleksi partisipan, mengingat sifat non-randomized dari desain studi yang dinilai. Data dari studi yang memenuhi syarat selanjutnya diekstraksi ke dalam tabel terstandar yang mencakup empat kelompok informasi: (1) informasi dasar, meliputi identitas studi, tahun publikasi, negara, desain penelitian, jumlah sampel, serta karakteristik pasien (usia, jenis kelamin, sub tipe stroke, skor NIHSS awal, dan waktu dari onset ke terapi); (2) karakteristik intervensi, mencakup bentuk dan rute pemberian NAC, dosis, regimen terapi, serta jenis pembanding yang digunakan; (3) luaran yang dilaporkan, termasuk skor mRS, NIHSS, mortalitas, biomarker stres oksidatif, dan kejadian tidak diinginkan; dan (4) hasil statistik utama seperti ukuran efek, interval kepercayaan, nilai p, serta efek samping yang tercatat.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelusuran awal pada kelima sumber informasi berhasil menjangkit 618 artikel. Setelah 24 duplikat disingkirkan, tersisa 594 artikel yang memasuki tahap penyaringan. Melalui proses telaah berjenjang—mulai dari judul, abstrak, hingga teks penuh akhirnya diperoleh empat studi dengan total 194 pasien yang memenuhi kriteria inklusi, sebagaimana digambarkan secara rinci pada alur PRISMA di Gambar 1 (Farzandway et al., 2023; Komakula et al., 2024; Sabetghadam et al., 2020; Vivien et al., 2025).



Gambar 1. Diagram Alur PRISMA 2020 Proses Seleksi Studi

Pada tahap penyaringan judul dan abstrak (Gambar 1), 587 dari 594 artikel dieksklusi karena tidak memenuhi kriteria populasi (bukan stroke iskemik akut), intervensi (tidak melibatkan NAC), atau desain studi (bukan uji klinis maupun studi observasional terkontrol) berdasarkan penilaian judul dan abstrak. Pada tahap telaah teks penuh, tiga artikel selanjutnya dieksklusi dengan rincian: studi pada hewan coba (n=1) dan desain yang tidak relevan karena populasi maupun intervensi tidak sesuai (n=2), sebagaimana tercantum pada Gambar 1.

Karakteristik demografi keempat studi tersebut dirangkum pada Tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik Demografi Pasien pada Studi yang Diinklusi

N o	Penulis (Tahun)	N	Usia (mean±SD/ median)	Jenis Kelami n	Baseline NIHSS	Catatan Klinis Khusus
1	Sabetghadam dkk. (2020)	6 8	69±13,49 (NAC) vs 70,37±13,58 (plasebo)	20 (60,6%) laki-laki, 13 (39,4%) perempu an vs 16 (45,7%) laki-laki, 19	NIHSS >3 dan <22	Usia >18 tahun, stroke iskemik akut pertama kali, onset <24 jam, tanpa komorbid dominan

N o	Penulis (Tahun)	N	Usia (mean±SD/median)	Jenis Kelami n	Baseline NIHSS	Catatan Klinis Khusus
				(54,3%) perempu an		
2	Komakula dkk. (2024)	4 0	51,36±15,5 (rtPA+NAC) vs 54,09±15,3 (rtPA)	13 (68,42%) laki- laki, 6 (31,58%) perempu an vs 12 (57,14%) laki- laki, 9 (42,86%) perempu an	Median 9 (6–14) vs 8 (5–13)	Usia 18–80 tahun, stroke iskemik akut onset <4,5 jam, kandidat rtPA dan trombektomi
3	Farzandwa y dkk. (2023)	7 4	62,48±11,43 (intervensi) vs 62,71±12,11 (kontrol)	20 (54%) laki-laki, 17 (46%) perempu an vs 25 (67%) laki-laki, 12 (33%) perempu an	Dinilai serial (kunjung an pertama, 24 jam, 2 minggu, 1 dan 3 bulan)	Randomisasi setara; kelompok homogen secara klinis
4	Vivien dkk. (2025)	1 2	Median 73,5 (61,0–77,5)	9 (75%) laki-laki, 3 (25%) perempu an	Mean 7,8 (5,1–8,1)	Onset <4,5 jam, intervensi dengan rtPA/trombekt omi; penelitian dihentikan lebih awal karena 2 pasien ICH fatal, 5 pasien sedang terapi aspirin

N o	Penulis (Tahun)	N	Usia (mean±SD/median)	Jenis Kelamin	Baseline NIHSS	Catatan Klinis Khusus
Keterangan: NAC = N-acetylcysteine; NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale; rtPA = recombinant tissue plasminogen activator; ICH = intracerebral hemorrhage.						

Seluruhnya melibatkan pasien dewasa dengan stroke iskemik akut; rentang usia peserta bervariasi antara 48 hingga 82 tahun dengan proporsi laki-laki yang dominan pada hampir semua studi. Skor NIHSS awal relatif seimbang antarkelompok pembandingan pada tiap studi, kecuali pada studi Vivien et al. (2025) yang melaporkan rerata NIHSS awal sebesar 7,8—sedikit lebih ringan dibandingkan populasi pada studi lain.

Rangkuman desain, intervensi, kelompok pembandingan, dan temuan utama setiap studi disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Ringkasan Desain, Intervensi, Komparasi, dan Temuan Utama Studi yang Diinklusi

N o	Penulis (Tahun)	Negara	Desain Studi	N	Intervensi	Komparasi	Luara n	Temuan Utama
1	Sabetghadam dkk. (2020)	Iran	RCT, double-blind, placebo-controlled	68 (33/35)	NAC oral (4 g loading → 4 g/hari, 2 hari)	Plasebo	NIHSS, mRS 90 hari, biomarker oksidatif	NAC menurunkan NIHSS & mRS ($p<0,05$); ↑SOD, GPx, TTG; ↓IL-6, sICAM-1, NO, MDA, NSE
2	Komakula dkk. (2024)	India	PROBE, pilot fase 2	40 (19/21)	NAC IV (150 mg/kg bolus) + rtPA	rtPA saja	Keamanan (ICH, sICH), NIHSS 24 jam, mRS 90 hari	NIHSS 24 jam lebih baik ($p=0,03$); mRS & mortalitas tidak signifikan; 2

N o	Penulis (Tahun)	Neg ara	Desain Studi	N	Interve nsi	Kompa rasi	Luara n	Temua n Utama
								ICH, 1 SICH
3	Farzand way dkk. (2023)	Iran	RCT, single- blind	74 (37/ 37)	NAC IV (100 mg/kg bolus + 10 mg/kg/j am, 10 jam)	Terapi standar (aspirin 300 mg + klopido grel hari pertama)	NIHSS (24 jam–3 bulan), biomar ker oksidat if	Perbaik an NIHSS di semua titik waktu ($p<0,05$); ↓TOS, MDA, neopteri n; ↑TAC, katalase, PON
4	Vivien dkk. (2025)	Pran cis	Fase IIa, single- arm prospec tive	12	NAC IV (150 mg/kg bolus, 15 menit) + rtPA	Tidak ada	Keama nan (ICH, AE), multim er VWF	NAC menuru nkan ULMW M VWF 81% ($p=0,00$ 01), HMWM 63% ($p=0,00$ 02), IMWM 53% ($p<0,00$ 01)

Keterangan: RCT = randomized controlled trial; PROBE = prospective randomized open-label blinded end-point; NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale; mRS = modified Rankin Scale; SOD = superoxide dismutase; GPx = glutathione peroxidase; TTG = total thiol groups; IL-6 = interleukin-6; sICAM-1 = soluble intercellular adhesion molecule-1; NO = nitric oxide; MDA = malondialdehyde; NSE = neuron-specific enolase; TAC = total antioxidant capacity; PON = paraoxonase; TOS = total oxidant status; ICH = intracerebral hemorrhage; SICH = symptomatic ICH; AE = adverse event; VWF = von Willebrand factor; ULMWM/HMWM/IMWM = ultra-large/high/intermediate molecular weight multimers; rtPA = recombinant tissue plasminogen activator.

Keempat studi berasal dari empat negara berbeda Iran (dua studi), India, dan Prancis dengan jumlah sampel berkisar antara 12 hingga 74 pasien per studi, mencerminkan skala penelitian yang masih tergolong kecil hingga menengah. Dari segi regimen terapi, NAC diberikan melalui dua rute berbeda: secara oral dengan dosis loading 4 g dilanjutkan 4 g/hari (Sabetghadam et al., 2020), maupun secara intravena dengan dosis 100–150 mg/kg bolus yang diikuti infus pemeliharaan (Farzandway et al., 2023; Komakula et al., 2024; Vivien et al., 2025). Kelompok pembanding yang digunakan bervariasi, meliputi plasebo, terapi standar stroke, atau alteplase saja. Tiga dari empat studi milik Sabetghadam et al. (2020), Vivien et al. (2025), dan Farzandway et al. (2023) secara konsisten melaporkan manfaat klinis berupa perbaikan skor NIHSS, luaran fungsional, maupun biomarker stres oksidatif. Sebaliknya, studi oleh Komakula et al. (2024) hanya menunjukkan perbaikan dini pada skor NIHSS 24 jam tanpa disertai perbedaan bermakna pada luaran jangka panjang seperti mRS 90 hari maupun mortalitas.

Evaluasi risiko bias, yang divisualisasikan pada Gambar 2, menunjukkan bahwa dua studi RCT tergolong berisiko rendah (kategori hijau) karena menerapkan randomisasi yang baik disertai pelaporan luaran yang memadai, sementara dua studi lainnya dikategorikan sebagai *some concern* (kategori kuning) akibat keterbatasan desain, seperti ukuran sampel yang kecil atau ketiadaan kelompok kontrol pembanding pada desain *single-arm*. Meskipun demikian, keempat studi tetap dipertahankan dalam tinjauan ini mengingat kontribusinya yang berarti bagi pemahaman awal mengenai efektivitas dan keamanan NAC pada tata laksana stroke iskemik akut.

Risk of Bias (RoB 2) – Randomized Trials

Study	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Sabetghadam et al., 2020	Low	Low	Low	Low	Some concern	Low
Komakula et al., 2024	Some concern	Some concern	Low	Low	Some concern	Some concern
Farzadway et al., 2023	Low	Some concern	Low	Low	Some concern	Low

Keterangan:

- **Domain 1 (D1):** Bias dari proses randomisasi
- **Domain 2 (D2):** Bias akibat deviasi dari intervensi yang ditetapkan
- **Domain 3 (D3):** Bias akibat data hasil yang hilang
- **Domain 4 (D4):** Bias dalam pengukuran *outcome*
- **Domain 5 (D5):** Bias akibat seleksi hasil yang dilaporkan
- **Overall:** Penilaian keseluruhan risiko bias per studi



Risk of Bias (ROBINS-I) – Non-randomized / Single-arm

Study	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Vivien et al., 2025	Some concern	Some concern	Low	Low	Low	Low	Some concern	Some concern

Keterangan:

- **Domain 1 (D1):** Bias akibat faktor perancu (*confounding*)
- **Domain 2 (D2):** Bias dalam pemilihan partisipan ke dalam studi
- **Domain 3 (D3):** Bias dalam klasifikasi intervensi
- **Domain 4 (D4):** Bias akibat deviasi dari intervensi yang ditetapkan
- **Domain 5 (D5):** Bias akibat data hasil yang hilang
- **Domain 6 (D6):** Bias dalam pengukuran *outcome*
- **Domain 7 (D7):** Bias akibat seleksi hasil yang dilaporkan
- **Overall:** Penilaian keseluruhan risiko bias per studi



Gambar 2. Penilaian Risiko Bias Studi yang Diinklusi (RoB 2 dan ROBINS-I)

Tinjauan ini mencakup empat studi klinis dengan total 194 pasien stroke iskemik akut. Bukti paling konsisten berasal dari studi Sabetghadam et al. (2020) dan Farzandway et al. (2023), di mana pemberian NAC segera setelah onset stroke dengan dosis relatif tinggi menghasilkan perbaikan signifikan pada skor NIHSS, peningkatan luaran fungsional, serta penurunan biomarker stres oksidatif seperti MDA dan neopterin, disertai peningkatan aktivitas enzim antioksidan SOD, katalase, dan paraoksonase. Pola berbeda ditunjukkan oleh Komakula et al. (2024), yang meneliti pemberian NAC intravena dikombinasikan dengan alteplase pada stroke onset kurang dari 4,5 jam; studi ini memang menunjukkan perbaikan dini NIHSS dalam 24 jam, tetapi tidak menemukan perbedaan bermakna pada skor mRS 90 hari maupun mortalitas—mengindikasikan bahwa manfaat klinis jangka panjang pada kombinasi ini mungkin lebih ditentukan oleh terapi utama alteplase ketimbang tambahan NAC itu sendiri. Sementara itu, Vivien et al. (2025) lebih menekankan aspek keamanan dan menemukan bahwa NAC mampu menurunkan kadar multimer VWF hingga 82%, konsisten dengan efek trombolitik yang telah teramati pada studi praklinik. Namun demikian, studi ini juga mencatat dua kasus perdarahan intraserebral fatal pada pasien dengan riwayat penggunaan antiplatelet—temuan yang patut menjadi perhatian khusus terkait risiko pada subkelompok pasien tertentu.

Variasi hasil antarstudi tersebut sejatinya dapat dijelaskan oleh perbedaan desain dan protokol intervensi yang diterapkan. Sabetghadam et al. (2020) dan Farzandway et al. (2023), misalnya, sama-sama memberikan NAC sejak dini pascaonset dengan dosis tinggi, sementara Komakula et al. (2024) menguji NAC yang dikombinasikan langsung dengan alteplase sehingga luaran jangka panjangnya tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Studi Vivien et al. (2025) pun memiliki karakteristik populasi tersendiri, yakni mencakup pasien dengan riwayat penggunaan antiplatelet yang secara inheren meningkatkan risiko perdarahan. Kombinasi perbedaan dosis, rute pemberian (oral versus intravena), waktu intervensi, serta karakteristik klinis pasien inilah yang paling mungkin menjelaskan heterogenitas temuan yang dilaporkan di antara keempat studi.

Secara biologis, rasionalitas penggunaan NAC pada stroke iskemik akut dapat ditelusuri melalui beberapa jalur mekanisme yang saling melengkapi. Sebagai prekursor sistein, NAC meningkatkan kadar glutathione (GSH) intraseluler yang esensial bagi keseimbangan reduksi-oksidasi, sekaligus bertindak langsung sebagai free radical scavenger dan pemutus ikatan disulfida yang meningkatkan kadar tiol bebas (Aldini et al., 2018; Pei et al., 2018). Aktivitas ini terbukti meningkatkan enzim antioksidan seperti glutathione reductase dan menurunkan peroksidasi lipid pada model hewan (Yin et al., 2016). Dari sisi antiinflamasi, NAC menekan aktivasi NF- κ B yang berperan dalam ekspresi sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-6, IL-1 β) serta molekul adhesi (ICAM-1, VCAM-1), sehingga berpotensi mengurangi infiltrasi leukosit yang memperburuk iskemia (Hashemi et al., 2019; Nascimento et al., 2010; Samuni et al., 2013). Di jalur lain, NAC menunjukkan potensi trombolitik dengan memutus multimer VWF, terbukti menurunkan volume infark dan meningkatkan reperfusi pada model hewan (Martinez de Lizarrondo et al., 2017; Z. Zhang et al., 2014), sekaligus secara klinis menunjukkan perbaikan reanalisis ketika dikombinasikan dengan alteplase (Komakula et al., 2024). NAC turut melindungi fungsi mitokondria dengan menjaga kapasitas bioenergetik dan

menekan aktivasi matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) yang berkaitan dengan risiko edema serebral maupun transformasi hemoragik (Basha & Priscilla, 2013; Lakhan et al., 2013; Uemura et al., 2018; Voronkina et al., 2015). Perpaduan aktivitas antioksidan, antiinflamasi, proteksi mitokondria, dan potensi trombolitik inilah yang mendasari rasionalitas penggunaan NAC sebagai terapi adjuvan pada stroke iskemik akut.

Bukti praklinik memberikan landasan biologis yang kuat bagi potensi NAC sebagai terapi adjuvan stroke iskemik. Berbagai studi eksperimental menunjukkan bahwa NAC dapat bertindak sebagai agen trombolitik melalui pemutusan multimer VWF, sehingga melarutkan trombus kaya platelet bahkan pada kondisi ketika alteplase gagal bekerja (Bresette et al., 2024; Kim et al., 2015; Martinez de Lizarrondo et al., 2017; Vandelanotte et al., 2024). Pada model hewan, pemberian NAC meningkatkan reperfusi serebral hingga 53% dari baseline cerebral blood flow dalam waktu singkat (Martinez de Lizarrondo et al., 2017), memperpanjang waktu pembentukan trombus 2,0–3,7 kali lebih lama dibanding kontrol pada uji mikrofluidik dengan darah manusia, serta mencegah terbentuknya oklusi arteri pada tikus tanpa memperpanjang waktu perdarahan (Bresette et al., 2024). Studi lain pada model middle cerebral artery occlusion (MCAO) turut memperlihatkan penurunan volume infark otak hampir 50% disertai perbaikan skor neurologis sebesar 50% pada tikus yang diberi NAC (Sekhon et al., 2003), serta penurunan signifikan volume infark dari 226 mm³ menjadi 140 mm³ ($p=0,0135$) pada model lainnya (Q. Zhang et al., 2018). Pada level molekuler, NAC diketahui menstabilkan Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha (HIF-1 α) melalui interaksinya dengan Hsp90, yang selanjutnya meningkatkan ekspresi faktor neuroprotektif seperti erythropoietin (EPO) dan GLUT-3 sehingga mendukung kelangsungan hidup neuron pascaiskemia (Martinez de Lizarrondo et al., 2017; Z. Zhang et al., 2014). Efek antiinflamasi NAC turut terkonfirmasi melalui penurunan kadar sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-6) serta biomarker stres oksidatif (MDA, NO), disertai peningkatan kapasitas antioksidan total dan total thiol groups, baik pada model hewan maupun uji klinis skala kecil pada pasien dengan penyakit inflamasi sistemik (Hashemi et al., 2019). Secara keseluruhan, temuan ini menegaskan bahwa NAC bekerja melalui mekanisme multipel yang saling melengkapi—trombolitik, antioksidan, antiinflamasi, dan proteksi mitokondria—yang secara teoretis berpotensi memberikan manfaat klinis bermakna pada pasien stroke iskemik akut.

Dari sisi keamanan, NAC secara umum memiliki profil yang baik, dengan mayoritas efek samping bersifat ringan seperti mual, muntah, dispepsia, pusing, atau pruritus sebagaimana dilaporkan pada berbagai uji klinis di bidang neurologi maupun penyakit inflamasi (Deepmala et al., 2015; Hashemi et al., 2019). Pada konteks stroke secara spesifik, (Farzandway et al., 2023; Sabetghadam et al., 2020) tidak menemukan efek samping serius, sementara Komakula et al. (2024) mencatat keluhan ringan seperti gatal dan muntah yang dapat diatasi dengan terapi simptomatik. Namun, (Vivien et al., 2025) melaporkan dua kasus perdarahan intraserebral fatal pada pasien dengan riwayat penggunaan antiplatelet, sehingga memunculkan kewaspadaan tersendiri terkait keamanan kombinasi NAC dengan terapi alteplase. Literatur di luar konteks stroke turut mendukung bahwa kejadian serius sangat jarang terjadi dan umumnya berkaitan dengan pemberian intravena dosis tinggi, misalnya reaksi anafilaksis ringan hingga sedang yang dapat ditangani

dengan penghentian atau perlambatan laju infus (Schwalfenberg, 2021; Tardiolo et al., 2018). Dengan demikian, meskipun NAC secara umum ditoleransi dengan baik, penggunaannya pada pasien stroke iskemik akut—terutama bila dikombinasikan dengan alteplase atau antiplatelet—tetap memerlukan kewaspadaan klinis serta evaluasi risiko dan manfaat yang cermat melalui uji klinis berskala lebih besar.

Temuan dalam tinjauan sistematis ini secara keseluruhan menunjukkan bahwa NAC berpotensi digunakan sebagai terapi adjuvan pada stroke iskemik akut, khususnya bila dikombinasikan dengan intervensi standar seperti trombolisis menggunakan alteplase atau prosedur trombektomi (Komakula et al., 2024; Vivien et al., 2025). Mekanisme antioksidan, antiinflamasi, dan trombolitik yang dimiliki NAC memberikan dasar biologis yang kuat untuk memperbaiki luaran klinis pasien (Martinez de Lizarrondo et al., 2017; Pei et al., 2018). Meski demikian, bukti yang tersedia saat ini masih memiliki sejumlah keterbatasan penting. Studi yang diinklusi relatif sedikit dengan jumlah sampel yang kecil (Farzandway et al., 2023; Sabetghadam et al., 2020), desain penelitian yang heterogen, serta variasi dalam dosis, rute, dan waktu pemberian NAC antarstudi. Sebagian studi juga memiliki risiko bias yang menuntut kehati-hatian dalam menginterpretasikan hasil. Keterbatasan-keterbatasan inilah yang menjadi alasan utama mengapa meta-analisis kuantitatif tidak dapat dilakukan pada tinjauan ini, sehingga temuan yang disajikan masih bersifat deskriptif dan perlu ditafsirkan secara hati-hati.

Terlepas dari temuan tersebut, tinjauan sistematis ini sendiri memiliki sejumlah keterbatasan metodologis yang perlu diungkapkan secara transparan. Pertama, pembatasan pencarian hanya pada artikel berbahasa Inggris berpotensi meluputkan studi relevan yang dipublikasikan dalam bahasa lain, termasuk kemungkinan studi dari Asia atau Amerika Latin yang mungkin dipublikasikan secara lokal. Kedua, tidak dilakukannya penelusuran pada gray literature seperti tesis, laporan konferensi, atau protokol uji klinis yang belum dipublikasikan turut membuka peluang terjadinya publication bias, mengingat studi dengan hasil positif cenderung lebih mudah diterbitkan dibandingkan studi dengan hasil netral atau negatif. Ketiga, sebagaimana telah disinggung, heterogenitas substansial dalam desain studi, dosis, rute pemberian, serta populasi yang diteliti membuat sintesis kuantitatif melalui meta-analisis tidak dapat dilakukan secara valid, sehingga tinjauan ini terbatas pada sintesis naratif deskriptif. Keterbatasan-keterbatasan ini perlu menjadi pertimbangan pembaca dalam menginterpretasikan kekuatan simpulan yang dapat ditarik dari tinjauan ini.

Untuk penelitian mendatang, uji klinis acak terkontrol berskala besar dan multicenter sangat diperlukan guna memastikan efektivitas serta keamanan NAC pada stroke iskemik akut secara lebih meyakinkan. Penelitian lanjutan idealnya juga melakukan standardisasi terkait dosis, rute, serta waktu pemberian NAC agar hasil dapat dibandingkan secara konsisten lintas studi dan relevan untuk diterapkan dalam praktik klinis. Selain itu, pengembangan penelitian berbasis biomarker akan berperan penting dalam mengidentifikasi subkelompok pasien yang paling berpotensi memperoleh manfaat dari terapi ini, misalnya berdasarkan profil stres oksidatif atau inflamasi awal pasien (Hashemi et al., 2019; Q. Zhang et al., 2018). Kajian farmakoekonomi juga patut dipertimbangkan mengingat NAC merupakan obat yang relatif murah dan tersedia luas, sehingga adopsinya dalam praktik

klinis—apabila terbukti efektif dan aman—berpotensi tidak membebani sistem kesehatan secara signifikan.

Relevansi temuan ini terasa khusus bagi konteks pelayanan stroke di Indonesia, mengingat keterbatasan akses terhadap trombolisis maupun trombektomi masih menjadi tantangan nyata di banyak fasilitas kesehatan, terutama di luar kota-kota besar (Zainuddin et al., 2025). Sebagai obat generik yang telah lama tersedia luas, murah, dan familier bagi klinisi di berbagai jenjang layanan mulai dari instalasi gawat darurat rumah sakit daerah hingga pusat rujukan stroke tersier NAC berpotensi menjadi kandidat terapi adjuvan yang realistis untuk diuji lebih lanjut dalam konteks sumber daya terbatas, asalkan didukung oleh bukti keamanan dan efektivitas yang lebih kuat. Namun demikian, kewaspadaan terhadap risiko perdarahan pada pasien dengan komorbiditas kardiovaskular dan riwayat penggunaan antiplatelet yang tidak jarang dijumpai pada populasi stroke di Indonesia tetap harus menjadi pertimbangan utama sebelum NAC dapat direkomendasikan secara luas dalam pedoman tata laksana stroke nasional. Skrining riwayat pengobatan secara cermat sebelum inisiasi terapi adjuvan apa pun, termasuk NAC, tetap merupakan praktik klinis yang esensial di seluruh jenjang layanan.

SIMPULAN

Tinjauan sistematis ini menegaskan bahwa N-asetilsistein menyimpan potensi sebagai terapi adjuvan pada stroke iskemik akut melalui mekanisme antioksidan, antiinflamasi, dan trombolitik yang saling melengkapi. Empat studi klinis yang dianalisis menunjukkan perbaikan konsisten pada skor NIHSS, luaran fungsional, dan sejumlah biomarker stres oksidatif, meski satu studi turut mencatat kejadian perdarahan intraserebral fatal pada pasien dengan riwayat antiplatelet yang menuntut kewaspadaan klinis tersendiri. Mengingat jumlah studi yang masih sedikit, ukuran sampel yang kecil, serta heterogenitas desain dan protokol pemberian, bukti yang tersedia saat ini belum cukup konklusif untuk mendukung penggunaan NAC secara rutin dalam praktik klinis sehari-hari. Oleh karena itu, pemanfaatan NAC pada pasien stroke iskemik akut sebaiknya masih dibatasi pada konteks penelitian atau uji klinis terkontrol, sambil menunggu hasil uji klinis acak multisenter berskala besar yang mampu memastikan efektivitas, keamanan, serta skema dosis dan waktu pemberian yang paling optimal. Ke depan, penelitian berbasis biomarker serta kajian farmakoekonomi akan sangat bermanfaat untuk mengarahkan penerapan NAC secara lebih tepat sasaran, termasuk pada konteks pelayanan stroke di Indonesia.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada jajaran manajemen dan sejawat di Instalasi Gawat Darurat Rumah Sakit Umum Daerah Bangli, Departemen Neurologi Rumah Sakit Umum Daerah Bangli, serta Divisi Bedah Saraf, Departemen Bedah, FK Udayana, RS Ngoerah, Bali, Indonesia atas dukungan yang diberikan selama proses penyusunan tinjauan sistematis ini. Penulis tidak menerima pendanaan khusus dari lembaga pemerintah, komersial, maupun nirlaba mana pun untuk penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Aldini, G., Altomare, A., Baron, G., Vistoli, G., Carini, M., Borsani, L., & Sergio, F. (2018). N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: The reasons why. *Free Radical Research*, 52(7), 751–762. <https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1468564>
- Basha, R. H., & Priscilla, D. H. (2013). An in vivo and in vitro study on the protective effects of N-acetylcysteine on mitochondrial dysfunction in isoproterenol treated myocardial infarcted rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 65(1–2), 7–14. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2011.05.002>
- Bresette, C. A., Ashworth, K. J., Di Paola, J., & Ku, D. N. (2024). N-acetyl cysteine prevents arterial thrombosis in a dose-dependent manner in vitro and in mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 44(2), e39–e53. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.319044>
- Davies, L., & Delcourt, C. (2021). Current approach to acute stroke management. *Internal Medicine Journal*, 51(4), 481–487. <https://doi.org/10.1111/imj.15273>
- Deepmala, Slattery, J., Kumar, N., Delhey, L., Berk, M., Dean, O., Spielholz, C., & Frye, R. (2015). Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 55, 294–321. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.04.015>
- Farzandway, M., Elieh-Ali-Komi, D., Mohammadi Noori, E., Goudarzi, F., Ashayeri Ahmadabad, R., Eshraghi, A., Mirzaasgari, Z., Navabi, S. M., & Kiani, A. (2023). Investigation of the effect of N-acetylcysteine on serum levels of oxidative inflammatory biomarkers in patients with stroke. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 12(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s43088-023-00380-x>
- GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. (2024). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Neurology*, 23(10), 973–1003. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00369-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00369-7)
- Hashemi, G., Mirjalili, M., Basiri, Z., Tahamoli-Roudsari, A., Kheiripour, N., Shahdoust, M., Ranjbar, A., Mehrpooya, M., & Ataei, S. (2019). A pilot study to evaluate the effects of oral N-acetyl cysteine on inflammatory and oxidative stress biomarkers in rheumatoid arthritis. *Current Rheumatology Reviews*, 15(3), 246–253. <https://doi.org/10.2174/1573403X14666180926100811>
- Kim, Y. D., Nam, H. S., Kim, S. H., Kim, E. Y., Song, D., Kwon, I., Yang, S.-H., Lee, K., Yoo, J., Lee, H. S., & Heo, J. H. (2015). Time-dependent thrombus resolution after tissue-type plasminogen activator in patients with stroke and mice. *Stroke*, 46(7), 1877–1882. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.008247>
- Komakula, S., Bhatia, R., Sahib, A., Upadhyay, A., Joseph S, L., Garg, A., Y, V. V., Pandit, A. K., Vibha, D., Singh, M. B., Tripathi, M., & Padma Srivastava, M. V. (2024). 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). *Scientific Reports*, 14(1), 1103. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-49054-9>
- Lakhan, S. E., Kirchgessner, A., Tepper, D., & Leonard, A. (2013). Matrix metalloproteinases and blood-brain barrier disruption in acute ischemic stroke. *Frontiers in Neurology*, 4, 32. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00032>
- Martinez de Lizarrondo, S., Gakuba, C., Herbig, B. A., Repesse, Y., Ali, C., Denis, C. V., Lenting, P. J., Touze, E., Diamond, S. L., Vivien, D., & Gauberti, M. (2017). Potent thrombolytic effect of N-acetylcysteine on arterial thrombi. *Circulation*, 136(7), 646–660. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027290>
- Nascimento, M. M., Suliman, M. E., Silva, M., Chinaglia, T., Marchioro, J., Hayashi, S. Y., Riella, M. C., Lindholm, B., & Anderstam, B. (2010). Effect of oral N-acetylcysteine treatment on plasma inflammatory and oxidative stress markers in peritoneal dialysis patients: A placebo-controlled study. *Peritoneal Dialysis International*, 30(3), 336–342. <https://doi.org/10.3747/pdi.2009.00073>
- Nash, K. M., Schiefer, I. T., & Shah, Z. A. (2018). Development of a reactive oxygen species-sensitive nitric oxide synthase inhibitor for the treatment of ischemic stroke. *Free Radical Biology and Medicine*, 115, 395–404. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.12.027>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hrobjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pei, Y., Liu, H., Yang, Y., Yang, Y., Jiao, Y., Tay, F. R., & Chen, J. (2018). Biological activities and potential oral applications of N-acetylcysteine: Progress and prospects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 2835787. <https://doi.org/10.1155/2018/2835787>
- Sabetghadam, M., Mazdeh, M., Abolfathi, P., Mohammadi, Y., & Mehrpooya, M. (2020). Evidence for a beneficial effect of oral N-acetylcysteine on functional outcomes and inflammatory biomarkers in patients with acute ischemic stroke. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, 1265–1278. <https://doi.org/10.2147/NDT.S241497>
- Samuni, Y., Goldstein, S., Dean, O. M., & Berk, M. (2013). The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1830(8), 4117–4129. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.04.016>
- Schwalfenberg, G. K. (2021). N-Acetylcysteine: A review of clinical usefulness (an old drug with new tricks). *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2021, 9949453. <https://doi.org/10.1155/2021/9949453>
- Sekhon, B., Sekhon, C., Khan, M., Patel, S. J., Singh, I., & Singh, A. K. (2003). N-Acetyl cysteine protects against injury in a rat model of focal cerebral ischemia. *Brain Research*, 971(1), 1–8. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(03\)02244-3](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(03)02244-3)

- Sterne, J. A. C., Hernan, M. A., Reeves, B. C., Savovic, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., Henry, D., Altman, D. G., Ansari, M. T., Boutron, I., Carpenter, J. R., Chan, A.-W., Churchill, R., Deeks, J. J., Hrobjartsson, A., Kirkham, J., Juni, P., Loke, Y. K., Pigott, T. D., ... Higgins, J. P. T. (2016). ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*, 355, i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
- Sterne, J. A. C., Savovic, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H.-Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernan, M. A., Hopewell, S., Hrobjartsson, A., Junqueira, D. R., Juni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T., ... Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 366, l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
- Tardiolo, G., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2018). Overview on the effects of N-acetylcysteine in neurodegenerative diseases. *Molecules*, 23(12), 3305. <https://doi.org/10.3390/molecules23123305>
- Tugasworo, D., Retnaningsih, Pratama, A. A., & Chandra, E. (2026). Systematic review of N-acetylcysteine as an adjunct therapy in acute stroke: Clinical outcomes, biomarker modulation, and safety. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 14(2), 2474. https://doi.org/10.56499/jppres_14.2.2474
- Uemura, T., Watanabe, K., Ko, K., Higashi, K., Kogure, N., Kitajima, M., Takayama, H., Takao, K., Sugita, Y., Sakamoto, A., Terui, Y., Toida, T., Kashiwagi, K., & Igarashi, K. (2018). Protective effects of brain infarction by N-acetylcysteine derivatives. *Stroke*, 49(7), 1727–1733. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021755>
- Vandelanotte, S., Francois, O., Desender, L., Staessens, S., Vanhoorne, A., Van Gool, F., Tersteeg, C., Vanhoorelbeke, K., Vanacker, P., Andersson, T., & De Meyer, S. F. (2024). R-tPA resistance is specific for platelet-rich stroke thrombi and can be overcome by targeting nonfibrin components. *Stroke*, 55(5), 1181–1190. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.045880>
- Vivien, D., Lebatard, S., Mazighi, M., Brikci-Nigass, N., Desilles, J. P., Tomadesso, C., Vallee, E., Legros, H., Peyro Saint-Paul, L., Touze, E., Martinez De Lizarrondo, S., Repesse, Y., Parienti, J.-J., Gauberti, M., & Boulanger, M. (2025). N-acetylcysteine (NAC) as an adjunct to intravenous fibrinolysis in patients with acute ischemic stroke: A single group study (NAC-Safety). *Neuroscience*, 584, 107–112. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2025.08.006>
- Voronkina, I. V., Vakhromova, E. A., Kirpichnikova, K. M., Smagina, L. V., & Gamaley, I. A. (2015). Matrix metalloproteinase activity in transformed cells exposed to an antioxidant. *Cell and Tissue Biology*, 9(1), 16–23. <https://doi.org/10.1134/S1990519X15010113>
- Yang, J., Qi, J., Xiu, B., Yang, B., Niu, C., & Yang, H. (2019). Reactive oxygen species play a biphasic role in brain ischemia. *Journal of Investigative Surgery*, 32(2), 97–102. <https://doi.org/10.1080/08941939.2017.1376131>
- Yin, J., Ren, W., Yang, G., Duan, J., Huang, X., Fang, R., Li, C., Li, T., Yin, Y., Hou, Y., Kim, S. W., & Wu, G. (2016). L-Cysteine metabolism and its

- nutritional implications. *Molecular Nutrition & Food Research*, 60(1), 134–146. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500031>
- Zainuddin, A. A., Kadir, R. R. A., Kuswanto, H., Tammase, J., Qalby, N., Abdullah, A. A., Junaidi, A. A., & Asyary, A. (2025). The major risk factor of stroke across Indonesia: A nationwide geospatial analysis of universal health coverage program. *Archives of Public Health*, 83(1), 169. <https://doi.org/10.1186/s13690-025-01613-4>
- Zhang, Q., Ju, Y., Ma, Y., & Wang, T. (2018). N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia: A randomized controlled trial. *Medicine*, 97(45), e13087. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013087>
- Zhang, Z., Yan, J., Taheri, S., Liu, K. J., & Shi, H. (2014). Hypoxia-inducible factor 1 contributes to N-acetylcysteine's protection in stroke. *Free Radical Biology and Medicine*, 68, 8–21. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.11.007>