

Metode Terapi Berhenti Merokok dengan Mukolitik N-Acetylcystein

Nabila Nuranjumi¹, Asep Sukohar², Risti Graharti³

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Rokok menjadi masalah utama pada kejadian penyakit kardiovaskular maupun respirasi. *Nicotine replacement therapy* (NRT), varenicline, bupropion sebagai pilihan utama upaya berhenti merokok namun tidak bisa diterapkan di Indonesia. Di otak, nikotin akan menempati reseptor $\alpha 4\text{-}\beta 2$ dan merangsang pelepasan neurotransmitter dopamin yang kemudian mengaktifasi *brain reward system*. Pada pasien yang berhenti konsumsi rokok akan mendapatkan efek *Habitulasi* sejak terakhir rokok dikonsumsi. Mekanisme pengobatan fokus pada target reseptor nACh. blokade pengambilan dopamin dan noradrenalin, tetapi tidak mengobati kejadian *relapse*. Pada kejadian *relapse* terjadi penurunan konsentrasi basal glutamat yang pada akhirnya mengaktifasi reseptor metabotropic glutamate (mGluR 2/3). Pada pemberian N-Acetylsistein (NAC), kadar cysteine dapat mengembalikan konsentrasi glutamat ekstraselular dan mencegah terjadinya relapse. N-Acetylsistein dapat mengurangi *craving* pada kokain, jumlah konsumsi rokok dan marijuana. N-Acetylsistein terbukti dapat ditoleransi dengan baik bahkan dosis yang sangat tinggi pun terbukti aman dan jarang menimbulkan efek samping. Pada pengujian keamanan dan toleransi penelitian menunjukkan pemberian 600mg dosis NAC dibandingkan placebo selama 3 hari masih menimbulkan efek samping yang banyak seperti ruam-ruam, diare, pusing. Pada pemberian NAC selama 4 minggu dengan dosis 1.200mg, 2.400mg dan 3.600mg per hari justru efek samping yang ditimbulkan lebih sedikit. N-Acetylsistein juga terbukti mengurangi angka pada kejadian *craving, relapse, Habitulasi dan drug reward*. N-Acetylsistein aman dan dapat ditoleransi dengan baik bahkan dengan penggunaan dosis tinggi sekalipun, mudah ditemukan di Indonesia dibandingkan NRT, varenicline dan bupropion.

Kata Kunci: Nikotin, *n-acetylcystein*, *relapse*, rokok, *habitulasi*

Therapeutic Method For Stop Smoking With Mucolytic N-Acetylcystein

Abstract

Smoking becomes a major problem in the incidence of cardiovascular disease and respiration. Nicotine replacement therapy (NRT), varenicline, bupropion as the main choice to stop smoking but cannot be applied in Indonesia. In the brain, nicotine will occupy $\alpha 4\text{-}\beta 2$ receptors and stimulates the release of the dopamine neurotransmitter which then activates the brain reward system. Patients who stop smoking will have a habituation effect since the last cigarette consumed. Treatment mechanisms focus on the nACh receptor target. blockade of taking dopamine and noradrenaline, but does not treat relapse. In the event of relapse, there is a decrease in basal glutamate concentration, which in turn activates the metabotropic glutamate receptor (mGluR 2/3). In administration of NAC, cysteine levels can restore extracellular glutamate concentrations and prevent relapse. N-Acetylsistein can reduce craving on cocaine, the amount of cigarette and marijuana consumption. N-Acetylsistein is proven to be well tolerated, even very high doses are proven to be safe and rarely cause side effects. In safety and tolerance testing the study showed that giving 600mg of NAC compared to placebo for 3 days still caused many side effects such as rashes, diarrhea, dizziness. In the administration of NAC for 4 weeks at a dose of 1,200 mg, 2,400 mg and 3,600 mg per day, the side effects are less. N-Acetylsistein has also been proven to reduce the number of craving, relapse, Habitulasi and drug reward incidents. N-Acetylsistein is safe and well tolerated even with high doses, it is easier to find in Indonesia than NRT, varenicline and bupropion.

Keywords: Cigarettes, nicotine, *n-acetylcystein*, *relapse*, habitulasi

Korespondensi: Nabila Nuranjumi, Jl. Untung Suropati, Perumahan Puri Surapati Estate Blok A No 9, Labuhan Ratu, Bandar Lampung, 082179363560, nabilanuranjumi98@gmail.com

Pendahuluan

Merokok menggunakan tembakau saat ini merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas yang tinggi dan dapat dicegah.¹ Rokok menjadi penyebab berbagai macam penyakit pada sistem kardiovaskular dan berbagai jenis kanker, seperti kanker laring, kanker esophagus, kanker mulut, dan kanker faring.²⁻³

Penggunaan tembakau adalah penyebab global yang utama dari kematian yang dapat dicegah. *World Health Organization* (WHO) menghubungkan hampir 6 juta kematian per tahun disebabkan tembakau. Angka ini diperkirakan akan meningkat menjadi lebih dari 8 juta kematian di tahun 2030.⁴ Merokok merupakan bentuk utama penggunaan tembakau. Secara global, terjadi peningkatan konsumsi rokok terutama di negara berkembang. Diperkirakan saat ini jumlah perokok di seluruh dunia mencapai 1,3 milyar orang.⁵

Berdasarkan *Global Adult Tobacco Survey* (GATS) tahun 2011 Indonesia memiliki jumlah perokok aktif tertinggi jika dibandingkan negara-negara lain yang melakukan GATS (16 negara dengan pendapatan penduduk rendah dan menengah), yaitu 67,0% perokok laki-laki dan 2,7% wanita.⁵

Terdapat 1.132 pabrik rokok di Indonesia dan merupakan jumlah terbesar di seluruh dunia. Sekitar 800 pabrik rokok berada di tiga provinsi, yakni Jawa Tengah, Jawa Timur dan Nusa Tenggara Barat yang merupakan daerah penghasil tembakau terbesar nasional.⁵

Banyaknya permasalahan mengenai rokok sebagai penyebab kematian dini seseorang membuat banyaknya terapi yang dikembangkan untuk berhenti merokok seperti permen karet, koyo, tablet, inhaler, dan obat semprot. Dalam studi lanjut dijelaskan bahwa terdapat terapi farmakologi dalam upaya berhenti merokok yakni sebagai terapi utama ada *Nicotine Replacement Therapy* (NRT), Bupropion dan

Varenicline, namun pengobatan itu belum bisa diterapkan di Indonesia.⁶

N-Asetilsistein (NAC) saat ini bisa digunakan sebagai terapi upaya berhenti merokok dan mudah diterapkan di Indonesia sebab mudah didapat. Terdapat bukti bahwa glutamat, termasuk sistem perubahan cystine-glutamate, memediasi perilaku sensitasi, *craving* dan *drug intake* dalam penelitian preklinis. Pada kondisi seseorang adiksi nikotin, glutamate yang digantikan oleh NAC, merupakan faktor utama dari kekambuhan pasien.⁷ N-Acetylsistein dapat mengurangi *craving* dan perilaku ketergantungan nikotin, yang keduanya dimodulasi oleh glutamat.⁷ N-Asetilsistein menggantikan kadar glutamat dengan cara menghambat reseptor GluR2/3 di pre sinaps yang dapat mengurangi kembalinya keinginan mengonsumsi nikotin. Pengobatan dengan NAC dilakukan dengan cara mengaktifasi system cystine-glutamat sehingga dapat mencegah terjadinya *Habituasi* dan *craving* pada pasien kecanduan nikotin.⁷

Isi

N-Acetylcysteine (NAC) adalah suplemen *nutraceutical* yang tersedia secara luas, dapat ditoleransi, dan terjangkau dengan mekanisme meningkatkan kadar glutathione intraseluler, antioksidan, memodulasi jalur oksidatif, imuno-inflamasi, glutamatergik, dan neurotropik.⁸ N-Asetilsistein dapat ditoleransi dengan baik, dengan profil efek samping yang tidak berbeda secara signifikan dari plasebo ketika diberikan secara oral dengan dosis hingga 3 g/hari. N-Asetilsistein mengurangi *extinction* dan *craving* pada ketergantungan opiat dan kokain.⁹

Pada perokok aktif, reseptor nikotin akan terus bertambah (*up-regulation*) sampai mencapai jumlah 50% lebih banyak dibandingkan bukan perokok. Proses *up-regulation* tersebut terjadi seiring dengan seringnya orang tersebut konsumsi rokok sebagai bentuk kompensasi untuk mengikat lebih banyak nikotin yang masuk

ke otak. Proses peningkatan reseptor nikotin tersebut diduga menyebabkan terjadinya toleransi (peningkatan kebutuhan nikotin untuk mendapat efek yang sama). Pada pasien yang berhenti konsumsi rokok akan mendapatkan efek samping yang berlawanan dengan yang dia dapatkan apabila merokok seperti menjadi mudah lemas, mood berkurang, sulit berkonsentrasi, mood mudah berubah, cemas, mudah tersinggung.¹⁰

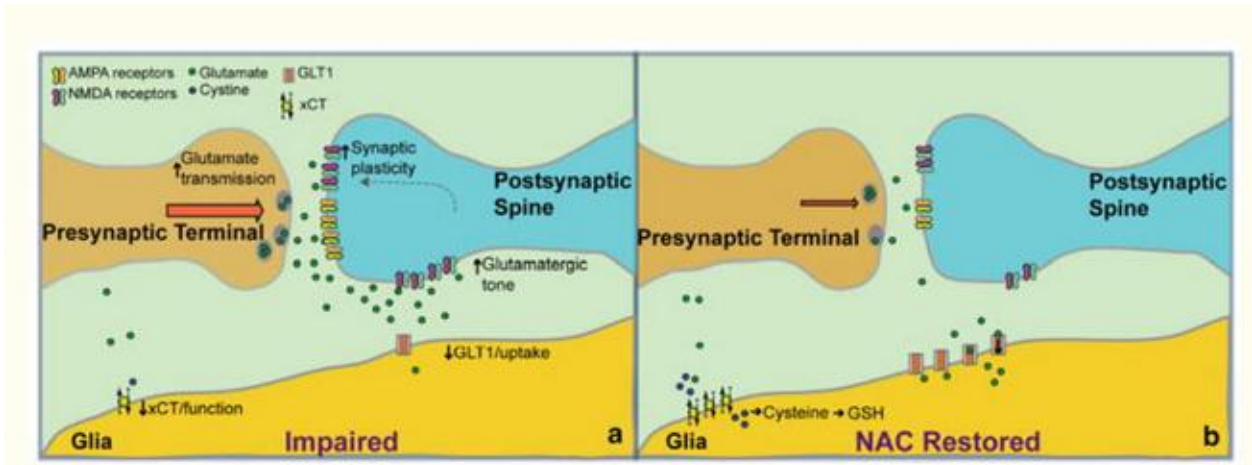
Nikotin menstimulasi reseptor nikotin asetilkolin (nACh) dalam sistem saraf pusat, yang pada gilirannya meningkatkan pelepasan beberapa neurotransmitter seperti dopamine, glutamate, serotonin dan GABA.¹¹ Mekanisme pengobatan fokus pada target reseptor nACh (NRT dan varenicline) atau blokade pengambilan dopamin dan noradrenalin (bupropion). Namun farmakoterapi ini hanya berhasil sebagai upaya berhenti merokok tidak untuk mengobati kejadian *relapse*.¹¹

Dalam beberapa tahun terakhir, peran transmisi glutamat dalam ketergantungan zat telah diteliti secara luas. Telah muncul bukti keterlibatan glutamat dalam angka kejadian kekambuhan atau *relapse*. Studi menunjukkan *relapse* terjadi pada kecanduan kokain ditunjukkan dengan penurunan konsentrasi basal glutamat yang pada akhirnya mengaktivasi reseptor metabotropic glutamate (mGluR 2/3) yang fungsinya menghambat pelepasan glutamat di presinaps. Selanjutnya transmisi glutamat pada celah sinaps memediasi penguatan efek nikotin pada hewan coba. Transmisi ini merangsang reseptor mGluR 2/3 yang fungsinya menghambat pelepasan glutamat pada sinaps sehingga mengurangi efek samping nikotin.¹¹ Selain itu meningkatnya kadar glutamat ekstraselular dapat menyebabkan efek samping saat nikotin dihentikan. Di otak, kadar basal

glutamat ekstraselular dipertahankan oleh cystine ekstraselular dan glutamat ekstraselular yang akan menstimulasi reseptor mGluR2/3. Apabila kita dapat memulihkan konsentrasi basal glutamat ekstraselular kita dapat meningkatkan aktivasi tonik reseptor mGluR2/3 karena reseptor ini penting dalam pengobatan ketergantungan nikotin.¹¹

Pada pemberian NAC, kadar cysteine dapat mengembalikan konsentrasi glutamat ekstraselular dan mencegah terjadinya *relapse* pada hewan coba tikus. Pada manusia sendiri telah dilakukan uji coba dan hasil menunjukkan bahwa NAC dapat mengurangi *craving* pada kokain, jumlah konsumsi rokok dan marijuana.¹² Kita tahu bahwa NAC digunakan sebagai pengobatan dari keracunan asetaminofen, pasien penyakit paru obstruksi kronis (PPOK), sebagai agen mukolitik yang dijual bebas dan suplemen nutrisi. N-Acetylcystein (NAC) terbukti dapat ditoleransi dengan baik bahkan dosis yang sangat tinggi pun terbukti aman dan jarang menimbulkan efek samping.¹² Karakteristik ini dapat memberikan keuntungan dalam terapi ketergantungan nikotin. Namun masih dibutuhkannya penelitian lebih lanjut seperti penelitian *double blind* plasebo untuk mengevaluasi efek klinis NAC dalam upaya pasien berhenti merokok.

Banyak penelitian praklinis yang menunjukkan peran glutamat dalam kecanduan, keamanan dan toleransi konsumsi NAC secara keseluruhan di antara orang dewasa dan anak-anak ketika diberikan secara oral, NAC telah terbukti dapat digunakan sebagai terapi pengganti pada pasien kecanduan nikotin maupun kokain. Untuk menilai keamanan dan toleransi konsumsi NAC oral pada populasi, Prado dkk¹³ melakukan penelitian penggunaan plasebo terkontrol dengan teknik *Pilot study*.



Gambar 1. (a) Keadaan di celah sinaps pasien penyalahgunaan kokain, nikotin dan heroin. (b) Gambaran NAC menggantikan glutamat pada celah sinaps diikuti penurunan dari *upregulation* dan memulihkan ruang glutamat ekstraseluler.¹⁶

Penelitian pada 31 subjek, dimana 17 subjek diberikan NAC dan 14 orang diberikan plasebo. Pada subjek diberikan NAC terdapat penurunan nilai *Hamilton Depression Rating Scale*. Tidak ada perbedaan atau efek samping yang ditemukan pada pasien yang diberikan plasebo atau NAC. Kejadian tidak diinginkan yang dilaporkan dalam penelitian ini berupa pruritus (gatal), sakit kepala, perut kembung/diare, kram perut, ruam-ruam, kelelahan, peningkatan tekanan darah, berkeringat, nafsu makan meningkat, sariawan, sakit dada, mata mudah berair dan pusing. Tidak ada kejadian yang serius dan hasil penelitian menunjukkan bahwa NAC aman dan ditoleransi dengan baik di antara peserta penelitian.¹³

Pada penelitian lain pada pasien rawat jalan, dua studi menilai keamanan dan toleransi pada subjek. Beberapa dosis NAC diuji keamanan dan toleransinya, di antara subyek penelitian yang dilakukan pada orang dewasa dengan ketergantungan kokain (N = 23). Total dosis harian NAC adalah 1.200 mg (600 mg dua kali sehari), 2.400 mg (1.200 mg dua kali sehari), dan 3.600 mg (1.200 mg tiga kali sehari) selama

periode perawatan 4 minggu dan diminta datang dua kali per minggu. Semua dosis terbukti aman dan ditoleransi dengan baik di antara populasi pasien rawat jalan ini, dengan efek samping yang paling umum dialami adalah pruritus, sakit kepala, dan tekanan darah tinggi. Tingkat kerentanan lebih tinggi melalui studi selama 4 minggu terjadi pada kelompok dosis 2.400 mg dan 3.600 mg, dan penggunaan obat kokain yang dikonfirmasi secara biologis melalui skrining lewat urin berkurang.¹⁴

Penelitian NAC lainnya dilakukan pada subjek orang dewasa yang ketergantungan pada ganja (N = 24; berusia 18-21 tahun). selama periode pengobatan 4 minggu dengan dosis 2.400 mg / hari (1.200 mg dua kali sehari). Mirip dengan penelitian sebelumnya, hasil menunjukkan bahwa NAC aman dan ditoleransi dengan baik. Kejadian buruk (dari yang paling umum hingga yang paling tidak umum) meliputi rasa tidak nyaman pada perut, nyeri otot, insomnia, sakit kepala, hidung tersumbat, mual, penurunan berat badan, gelisah, dan pusing. Selain itu selama 4 minggu uji coba, rasa keinginan konsumsi ganja juga dilaporkan berkurang.¹⁵

Studi-studi yang disebutkan di atas tidak hanya menyediakan data keamanan dan

toleransi yang sangat dibutuhkan untuk NAC, baik pada pasien yang sedang ketergantungan ataupun yang sedang mencoba berhenti, tetapi juga menyediakan data efikasi awal untuk mendukung penyelidikan lebih lanjut. Studi tambahan telah menilai mekanisme jaras saraf NAC pada manusia melalui teknik pencitraan, efek pada *craving*, *Habituasi*, and *drug reward*.¹⁶

Kebanyakan orang yang berusaha berhenti merokok kambuh dalam 5-10 hari. Kontributor terbesar kejadian *relapse* ini adalah gejala penarikan.¹⁶ Gejala penarikan muncul dalam beberapa jam pertama setelah konsumsi rokok terakhir. Cara termudah untuk meredakan gejala-gejala ini adalah mulai merokok lagi. Hasil kami menunjukkan bahwa dengan NAC kecenderungan gejala penarikan akan berkurang. Pengurangan gejala penarikan ini bisa menjadi sangat penting dalam mencegah terjadinya *relapse*. Selain itu penelitian ini menunjukkan, pemberian NAC dibandingkan plasebo dikaitkan dengan efek *drug reward* lebih kecil pada pasien yang diberi NAC selama 4 minggu. N-asetilsistein mengembalikan konsentrasi ekstraseluler glutamat yang pada gilirannya merangsang reseptor mGluR2/3. Ditemukan bahwa stimulasi reseptor mGluR kelompok II menghambat transmisi glutamat pada celah sinaps dan mengurangi efek nikotin. Selain itu, efek *drug reward* menjadi lebih kecil pada pemberian NAC jika dikaitkan dengan pengurangan gejala penarikan, karena gejala penarikan yang lebih parah akan menyebabkan rasa keinginan konsumsi rokok kembali terulang pada pasien. Namun, dalam penelitian saat ini kami tidak menemukan hubungan antara *drug reward* pada perokok dengan gejala *Habituasi* pada hari terakhir pengobatan atau pengurangan gejala penarikan selama pengobatan. Sebagai gantinya, ada hubungan antara efek yang menguntungkan dari rokok dalam penilaian angka *craving* pada hari terakhir pengobatan.¹⁶

Ringkasan

Berdasarkan GATS tahun 2011 Indonesia memiliki jumlah perokok aktif tertinggi. Banyaknya masalah mendorong peneliti menemukan banyak terapi. NAC terbukti dapat menjadi terapi upaya berhenti merokok. Mekanisme pengobatan NAC mengaktifasi system cystine-glutamat sehingga dapat mencegah terjadinya *Habituasi* dan *craving* pada pasien kecanduan nikotin. Pengobatan NAC dosis tinggi dapat dikonsumsi dengan dosis 3.600 mg (1.200mg tiga kali sehari) pada penelitian pasien rawat jalan selama 4 minggu.

Simpulan

N-Asetilsistein (NAC) terbukti aman dan dapat di toleransi dengan baik pada pasien untuk upaya ketergantungan pada zat nikotin, ganja atau kokain. N-Asetilsistein tidak ditemukan efek samping yang berarti, hanya berupa pruritus, sakit kepala dan tekanan darah tinggi, sehingga NAC dapat diterapkan pada masyarakat di Indonesia.

Daftar Pustaka

1. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368(4):351–64.
2. Aygul N, Ozdemir K, Abaci A, Aygul MU, Duzenli MA, Yazici HU, et al. Comparison of traditional risk factors, angiographic findings, and in-hospital mortality between smoking and nonsmoking Turkish men and women with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2010;33(6):E49-E54.
3. Troy JD, Hartge P, Weissfeld JL, Oken MM, Colditz GA, Mechanic LE, et al. Association between anthropometry, cigarette smoking, alcohol consumption, and non-hodgkin lymphoma in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Am J Epidemiol*. 2010;171:1270-81.

4. WHO. Global Youth Tobacco Survey (GYTS) Indonesia Report. 2014. Jakarta: WHO.
5. Tobacco Control Support Centre-IAKMI, Kementerian Kesehatan. 2015. Bunga Rampai Fakta Tembakau dan Permasalahannya di Indonesia Tahun 2015 Jakarta: Tobacco Control Support Centre-IAKMI.
6. Twyman L, Bonevski B, Paul C, Bryant J. Perceived barriers to smoking cessation in selected vulnerable groups: a systematic review of the qualitative and quantitative literature. *BMJ Open*. 2014;4(12)
7. Berk M, Malhi GS, Gray LJ, Dean OM. The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34(3):167–77.
8. Morris G, Anderson G, Dean O, Berk M, Gallecki P, Martin-Subero M, Maes M. The glutathione system: a new drug target in neuroimmune disorders. *Mol Neurobiol*. Epub ahead of print 18 April. 2014
9. Berk M, Malhi GS, Gray LJ, Dean OM. The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. *Trends Pharmacol Sci* 2013;34:167–77
10. Azevedo E, Mendes AC, Berk M, Brietzke E. Systematic review of N-acetylcysteine in the treatment of addictions. *Rev Bras Psiquiatr Epub ahead of print 18 may 2014*
11. D'Souza MS, dan Markou A. 2013. The "Stop" and "Go" of Nicotine Dependence: Role of GABA and Glutamate. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 3(6).
12. Sanguinetti, C. M. (2015). N-acetylcysteine in COPD: why, how, and when? *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 11(1).
13. Prado E, Maes M, Piccoli LG, Baracat M, Barbosa DS, Franco O, Vargas , Nunes SO .2015. N-acetylcysteine for therapy-resistant tobacco use disorder: a pilot study. *Redox Report*, 20(5), 215–222.
14. LaRowe SD, Mardikian P, Malcolm R, Myrick H, Kalivas P, McFarland K, et al: Safety and tolerability of N-acetylcysteine in cocaine-dependent individuals. *Am J Addict*. 2006; 15: 105–110.
15. Gray KM, Watson NL, Carpenter MJ, Larowe SD. N-acetylcysteine (NAC) in young marijuana users: an open-label pilot study. *Am J Addict*. 2010;19(2):187–9.
16. McClure EA, Gipson CD, Malcolm RJ, Kalivas PW, dan Gray KM. 2014. Potential Role of N-Acetylcysteine in the Management of Substance Use Disorders. *CNS Drugs*, 28(2), 95–106.