

Pengaruh Pemberian *N-Acetylcysteine* Oral terhadap *High Sensitivity C Reactive Protein* (Hs-CRP) pada Pasien Hemodialisis Kronis

Ratih Tri Kusuma Dewi¹, Parlindungan Siregar², Idrus Alwi³, Cleopas Martin Rumende⁴

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

³Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

⁴Divisi Pulmonologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

ABSTRAK

Pendahuluan. Inflamasi dan stres oksidatif merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskuler pada pasien penyakit ginjal kronis yang menjalani hemodialisis. Pasien hemodialisis kronis akan mengalami peningkatan kadar Hs-CRP. Hs-CRP merupakan *marker* inflamasi yang telah terbukti pada beberapa penelitian bermanfaat dalam memprediksi *cardiovascular event*. Pemberian *N-Acetylcysteine* (NAC) oral dapat digunakan sebagai strategi untuk menurunkan proses inflamasi yaitu disfungsi endotel dan stress oksidatif yang berperan pada *atherosclerosis* pada pasien hemodialisis. Pemberian NAC ini diharapkan dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas karena penyakit kardiovaskuler.

Metode. Penelitian eksperimen dengan *Randomized Double Blind Controlled Trial* pada 65 pasien hemodialisis kronis yang memenuhi kriteria inklusi di unit hemodialisis RS.Cipto Mangunkusumo Jakarta. Penelitian dilakukan pada Agustus sampai Oktober 2013

Hasil. Perlakuan dengan NAC oral selama 60 hari tidak memberikan perbedaan dibandingkan dengan plasebo. Analisis statistik dengan *Mann Whitney* menunjukkan bahwa tidak ada penurunan kadar Hs-CRP yang signifikan diantara kedua kelompok dengan *p value* Δ post1-baseline, Δ post2-baseline, and Δ post2-post1 kelompok NAC dibanding kelompok plasebo secara berurutan yaitu 0.796, 0.379 dan 0.712. Sementara itu, hasil uji *Wilcoxon Signed Ranks* untuk membandingkan penurunan kadar Hs-CRP pada tiap kelompok dalam tiga interval pengukuran Hs-CRP menunjukkan *p value* dari perbandingan kadar Hs-CRP untuk masing-masing kelompok *baseline:Post1*, *baseline:Post2* dan *Post1:Post2* (kelompok NAC Vs kelompok plasebo) secara berurutan 0.821vs0.651; 0.845vs0.358 dan 0.905vs0.789.

Simpulan. Pemberian *N-Acetylcysteine* oral belum terbukti dapat menurunkan kadar Hs-CRP pada pasien hemodialisis kronis.

Kata Kunci: *N-Acetylcysteine*, Hs-CRP, penyakit ginjal kronis, hemodialisis

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab mortalitas yang penting pada pasien *Chronic Kidney Disease* atau penyakit ginjal kronis. Aterosklerosis pada penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab utama dari kematian pada penderita gagal ginjal. Pada pasien penyakit ginjal kronis, kematian tersering diakibatkan oleh penyakit jantung vaskuler dengan tingkat mortalitas 40%-50% pada pasien yang dilakukan dialisis reguler.

Selain faktor risiko klasik, faktor non-klasik seperti inflamasi dan stres oksidatif juga mempunyai peran

penting sebagai penyebab tingginya prevalensi penyakit kardiovaskuler pada pasien penyakit ginjal kronis. Pada pasien penyakit ginjal kronis yang menjalani dialisis, terjadi peningkatan stres oksidatif dan inflamasi yang persisten dimana terdapat beberapa produk metabolisme oksidatif yang dihasilkan yaitu *Advanced Glycation End Product* (AGE), *Advanced Oxidation Protein Products* (AOPP) dan *Homocystein* yang semuanya mengakibatkan terjadinya stress oksidatif.¹⁻³

Banyak data yang mendukung konsep bahwa peningkatan stres oksidatif berperan dalam komplikasi

kardiovaskuler pada penyakit ginjal kronis, maka dapat dihipotesiskan bahwa terapi antioksidan dapat bermanfaat dalam menurunkan insiden kardiovaskuler. Pada penelitian yang dilakukan oleh Tepel dkk tahun 2003, pemberian *N-Acetylcysteine* jangka panjang pada pasien penyakit ginjal kronis yang menjalani hemodialisis dapat menurunkan *cardiac event*, *stroke* iskemik, *peripheral vascular disease*.⁴ Penelitian yang telah dilakukan di Indonesia oleh Diding tahun 2012 menunjukkan bahwa pemberian *N-Acetylcysteine* oral selama dua bulan pada pasien CAPD berpengaruh terhadap penurunan kadar sitokin pro inflamasi TNF α , Prokalsitonin, *High Sensitivity C Reactive Protein* (Hs-CRP), *Complemen 3* (C3), sICAM, IL1, dan IL 6.⁵ Dalam salah satu penelitian Nascimento tahun 2010 secara random, terapi pasien penyakit ginjal kronis yang menjalani dialisis peritoneal dengan pemberian antioksidan *N-Acetylcysteine* dapat menurunkan penanda inflamasi pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan plasebo.⁶

Pemberian antioksidan merupakan salah satu strategi yang digunakan untuk menurunkan stres oksidatif yang terjadi pada pasien penyakit ginjal kronis. *N-Acetylcysteine* adalah senyawa yang mengandung *tiol* dengan efek antioksidan dan anti inflamasi. Pemberian *N-Acetylcysteine* mampu menurunkan kejadian-kejadian kardiovaskuler pada pasien-pasien penyakit ginjal kronis yang menjalani hemodialisis.^{4,6}

Berdasarkan pertimbangan manfaat klinis, tingkat keamanan, tingkat kepatuhan pasien, dan harga yang lebih terjangkau, *N-Acetylcysteine* merupakan obat antioksidan dan anti-inflamasi yang bermanfaat untuk pasien yang menjalani dialisis.⁷ Farmakokinetik *N-Acetylcysteine* oral tampaknya berbanding lurus dengan dosis yang diberikan, dan tidak terakumulasi dalam plasma pada pemberian dosis berulang. Setelah pemberian oral, *N-Acetylcysteine* diserap seluruhnya dengan cepat dari saluran pencernaan. *N-Acetylcysteine* oral meningkatkan *adherence* kepatuhan pasien dengan harga yang lebih terjangkau (*cost effective*).^{8,9}

Hs-CRP merupakan *marker* inflamasi yang telah terbukti pada beberapa penelitian dan bermanfaat untuk memprediksi *cardiovascular event* yaitu infark miokard, *stroke*, penyakit arteri perifer, dan kematian jantung mendadak. Data klinis yang didukung oleh bukti laboratorium dan eksperimental menunjukkan bahwa terjadinya proses aterosklerosis tidak hanya disebabkan akumulasi lipid, tetapi juga merupakan proses inflamasi kronis.¹⁰ Pada aplikasi klinis, hs-CRP menjadi prediktor kuat kejadian kardiovaskular dibandingkan dengan kolesterol *Low-density lipoprotein* (LDL). Hs-CRP menilai informasi prognostik berdasarkan perhitungan nilai *Framingham*

risk.¹¹ Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini dilakukan untuk menguji pengaruh pemberian *N-Acetylcysteine* oral dengan kemampuannya sebagai efek anti inflamasi terhadap risiko kardiovaskuler dengan menghitung kadar hs-CRP pada pasien penyakit ginjal kronis yang menjalani hemodialisis.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian uji klinis pada pasien hemodialisis kronis selama periode Agustus sampai Oktober 2013 di unit Hemodialisis RSUP Cipto Mangunkusumo Jakarta Pusat. Sampel penelitian adalah sebanyak 65 pasien yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien yang menjalani hemodialisis. Pemilihan sampel dilakukan dengan randomisasi (*Randomized Control Trial/RCT*) acak *double blind* dengan desain paralel. Kriteria penolakan pada penelitian ini yaitu pasien penyakit ginjal kronis yang menjalani hemodialisis dalam kondisi infeksi akut atau sepsis maupun Hs-CRP >100, memiliki risiko ringan inflamasi atau Hs-CRP <1, kadar Hb <6 mg/dl, tekanan darah (TD) sistolik <100 mmHg dan memiliki aritmia jantung.

Penelitian dilakukan sesuai deklarasi Helsinki, *Guideline for Good Clinical Practice* dari ICH Tripartite dan telah lolos kaji etik dari Panitia Tetap Etik Penelitian Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Subjek yang memenuhi kriteria sampel dan bersedia mengikuti penelitian selanjutnya dirandomisasi kedalam dua kelompok yaitu kelompok perlakuan yang mendapatkan *N-Acetylcysteine* dan kelompok kontrol yang mendapatkan plasebo. Subjek dalam kelompok perlakuan akan mendapat kapsul berisi *N-Acetylcysteine* 600 mg, sedangkan subjek dalam kelompok plasebo mendapatkan kapsul yang mengandung tepung beras putih dengan kemasan, warna, berat dan bau yang serupa dengan kapsul berisi *N-Acetylcysteine*. Dilakukan pengambilan sampel darah subjek dari kedua kelompok sebanyak tiga kali yaitu sebelum pemberian kapsul (*baseline*), pada minggu ke-4 (*post 1*) dan pada minggu ke-8 (*post 2*) setelah pemberian kapsul. Prinsip pemeriksaan Hs-CRP yaitu menggunakan metode *Imunochemiluminescent*. Data yang telah terkumpul selanjutnya dianalisis menggunakan program SPSS 22.0 *for windows* menggunakan uji *Mann Whitney* dan *Wilcoxon Signed Ranks*.

HASIL

Sampel awal yang didapatkan pada penelitian ini yaitu sebanyak 87 pasien, namun sebanyak 22 pasien memenuhi kriteria eksklusi sehingga didapatkan 65 pasien

yang berpartisipasi. Selanjutnya, subjek dibagi ke dalam dua kelompok secara random yaitu kelompok perlakuan yang diberikan *N-Acetylcysteine* sebanyak 33 pasien dan kelompok kontrol yang diberikan plasebo sebanyak 32 pasien yang kemudian diikuti selama 60 hari. Karakteristik awal subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Perbedaan hs-CRP pada penelitian ini dianalisis dengan uji hipotesis komparatif non parametrik karena sebaran data yang tidak normal. Hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan nilai median hs-CRP antara kelompok kontrol dan perlakuan pada awal pengamatan. Setelah 60 hari perlakuan, masing-masing kelompok juga tidak menunjukkan penurunan kadar hs-CRP yang bermakna.

Tabel 1 Karakteristik awal subjek penelitian

Variabel	Kontrol (n=32)	Perlakuan (n=33)
Usia (tahun), median (min-maks)	51,2 (30-67)	51,5 (30 – 67)
Jenis kelamin, jumlah (%)	25 (78,1)	21 (63,6)
Laki-laki	7 (21,9)	12 (36,4)
Perempuan	7 (21,9)	12 (36,4)
Pendidikan, jumlah (%)		
< SMU	7 (21,9)	7 (21,2)
≥ SMU	25 (78,1)	7 (21,2)
Lama HD, jumlah (%)		
<1 tahun	2 (6,3)	1 (3,0)
≥1 tahun	30 (93,7)	32 (96,9)
Jenis dialisis, jumlah (%)		
Reuse	30 (93,7)	29 (87,9)
Non reuse	2 (6,3)	4 (12,1)
Etiologi PGK, jumlah (%)		
Diabetes mellitus	5 (15,6)	5 (15,6)
Hipertensi	6 (18,7)	8 (24,2)
Glumerulonefritis	16 (50)	13 (39,4)
Polycystic kidney disease	1 (3,1)	1 (3)
Batu ginjal	4 (12,5)	2 (6,1)
Drug induce	0	1 (3)
Penyakit komorbid, jumlah (%)		
Diabetes mellitus	6 (19,7)	10 (30,3)
Hipertensi	22 (68,7)	30 (90,9)
CHF	1 (3,1)	3 (9,1)
CAD	5 (15,6)	8 (24,2)
Hepatitis B	2 (6,2)	4 (12,1)
Hepatitis C	20 (62,5)	9 (27,3)
Kebiasaan merokok, jumlah (%)	14 (43,7)	7 (21,2)
IMT, rerata (SB)	23,29 (4,21)	22,50 (3,24)
SGA jumlah (%)		
Gizi baik/normal	29 (90,6)	28(84,3)
Gizi kurang/ sedang	3 (12,5)	5 (15,2)
Gizi buruk	0	0
Obat, jumlah (%)		
Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACE Inhibitors)	4 (12,5)	2(6)
Angiotensin II Receptor Blockers (ARB)	4(12,5)	7(21,2)

Variabel	Kontrol (n=32)	Perlakuan (n=33)
Simvastatin (10 mg)	9(28,1)	11(33,3)
Asam Folat	29(90,6)	27(81,8)
Vitamin C (injeksi)	2(6,2)	4(12,1)
Aspilet	4(12,5)	6(18,1)
Hasil uji laboratorium, rerata (SB)		
Hb	10,15 (1,48)	10,19 (1,82)
Leukosit	7.460,62 (2066,54)	6.834,25 (2206,23)
CKD-EPI (eGFR)	4,27 (2,17)	4,31 (1,43)
SGPT	30,56 (26,84)	24,79 (20,85)
Albumin	4,17 (0,49)	4,08 (0,43)
Kolesterol :		
High-density lipoprotein (HDL)	41,31 (12,75)	40,24 (12,22)
Low-density lipoprotein (LDL)	107,56 (29,01)	114,94 (31,21)
Trigliserida	154,50 (75,10)	149,33 (86,87)
hs-CRP (mg/L), median (min- max)	6,5 (1,0 -18,4)	7,6 (1,2-19,1)

Keterangan: SB: simpang baku; CAD: Coronary artery disease; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: estimated glomerular filtration rate; SGA: Subjective/Objective Global Assessment

Tabel 2 Nilai hs-CRP pada Kedua Kelompok

hs-CRP	Kelompok		p value
	Kontrol (n =30)	Perlakuan (n=30)	
Baseline	6,5 (1,0-18,40)	7,6 (1,2 -19,10)	
Post 1	4,95 (0,2 - 36,7)	6,60 (0,56-28,40)	
Post 2	5,75 (0,3-57,8)	5,60 (0,40 - 48,7)	
Δ (Post 1-Baseline)	-0,6 (-17,60-34,60)	1,0 (-17,14-13,8)	0,796*
Δ (Post 2-Baseline)	0,15 (-10,50-51,40)	-0,85 (-16,53-41,10)	0,379*
Δ (Post 2-Post 1)	-0,45 (-31,50-50,30)	0,15 (-20,60-47,50)	0,712*

Keterangan: Nilai Hs-CRP dalam mg/dl, median (min-maks); Δ (Post 1-Baseline): selisih nilai Hs-CRP bulan pertama dan baseline; Δ (Post 2-Baseline): selisih nilai Hs-CRP bulan kedua dan baseline; Δ (Post 2-Post 1): selisih nilai Hs-CRP bulan kedua dan bulan pertama; *: Uji Mann Whitney

Tabel 3 Nilai hs-CRP pada kedua kelompok

hs-CRP (mg/dl)	Kelompok	
	Kontrol (n = 30)	Perlakuan (n = 30)
Baseline, median (min - maks)	6,5 (1,0-18,40)	7,6 (1,2-19,10)
Post 1, median (min-maks)	4,95 (0,2-36,7)	6,60 (0,56 -28,40)
Post 2, median (min - maks)	5,75 (0,3 - 57,8)	5,60 (0,40 - 48,7)
p value Baseline - Post 1	0,821**	0,651**
Baseline - Post 2	0,845**	0,358**
Post 1- Post 2	0,905**	0,789**

Keterangan : Baseline :sebelum perlakuan, post 1: setelah perlakuan bulan pertama, post 2: setelah perlakuan bulan ke 2, **: Uji Wilcoxon Signed Ranks

Tabel 4 Efek samping pada kedua kelompok

Keluhan, jumlah (%)	Kontrol (n=30)	Perlakuan (n=30)
Perut Perih	0	2 (6,6)
Mual	2 (6,6)	4 (13,3)
Muntah	0	0
Sering Buang Angin	0	1 (3,3)
Diare	0	0
Pusing	1 (3,3)	0
Nafsu makan berkurang	1 (3,3)	2 (6,6)

DISKUSI

Karakteristik Subjek Penelitian

Berdasarkan Tabel 1, subjek pada penelitian ini berada pada rentang usia 23-67 tahun dengan median 51,2 tahun. Subjek didominasi oleh kelompok laki-laki yaitu sebanyak 46 orang (70,76%). Berdasarkan lamanya hemodialisis, lebih banyak subjek yang telah menjalani hemodialisis selama lebih dari 1 tahun yaitu 62 pasien (95,4%) dan lebih dari setengahnya menggunakan jenis dialisis *re-use* (90,75%). Etiologi terbanyak penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis adalah glomerulonefritis sebanyak lebih dari 44,6% pada kedua kelompok. Etiologi lain yang cukup banyak adalah hipertensi 21,5% dan diabetes melitus 20%. Sementara itu, penyakit komorbid terbanyak pada kedua kelompok adalah hipertensi 80%, kemudian hepatitis C sebanyak 44,61% dan diabetes melitus 24,6%.

Pada Tabel 1 juga dapat dilihat bahwa tidak didapatkan subjek yang termasuk dalam kategori gizi buruk. Obat-obatan yang digunakan oleh subjek antara lain ACE Inhibitor 9,2%, ARB 16,9%, α_2 Adrenergic Receptor Agonist 15,4%, CCB 19,4%, β -blocker 4,6%, Simvastatin 30,8%, Asam folat 86,1%, Vitamin C 9,2% dan Aspilet sebanyak 15,4%. Data laboratorium subjek, didapatkan nilai rata-rata Hb 10,17, Leukosit 7.147,43, CKD-EPI 4,29, SGPT, Albumin 4,12, HDL 40,77, LDL 111,25, dan Trigliserida 151,91. Nilai median Hs-CRP pada penelitian ini didapatkan bahwa kelompok *N-Acetylcysteine* 7,6 (rentang 1,2 -19,1) mg/dl setara dengan kelompok plasebo adalah 6,5 (rentang 1,0-18,4) mg/L.

Efek N-Acetylcysteine terhadap hs-CRP

Pada pasien dengan hemodialisis kronis terdapat peningkatan kadar nitrogen urea dalam serum. Sementara itu, terjadi peningkatan stres oksidatif dan inflamasi kronis pada pasien penyakit ginjal kronis dan dialisis.¹² Uremia pada pasien penyakit ginjal kronis yang menjalani dialisis menyebabkan peningkatan kadar sitokin. Selain itu, proses dialisis itu sendiri *bioincompatibility dialysis membrane, contaminated of dialysis* turut memberikan kontribusi terhadap peningkatan sekresi sitokin.^{13,14} Pada pasien

penyakit ginjal kronis yang menjalani hemodialisis terdapat beberapa produk metabolisme oksidatif yang dihasilkan yaitu *Advanced Glycation End Product (AGE)*, *Advanced Oxidation Protein Products (AOPP)* dan *Homocystein*. Produk tersebut mengakibatkan terjadinya stress oksidatif. Ketidakseimbangan antara produksi oksidan dan antioksidan menghasilkan kondisi stres oksidatif. Faktor risiko klasik pasien penyakit ginjal kronis yang berperan pada kerusakan vaskuler yaitu hipertensi, dislipidemia, diabetes dan kebiasaan merokok. Terdapat pengaruh jenis kelamin, usia, dan status gizi terhadap hs-CRP melalui mekanisme IL-6 dan disfungsi endotel. Disfungsi endotel merupakan titik awal terjadinya aterosklerosis melalui proses inflamasi, prokoagulasi dan proliferasi.^{12,15,16}

Penggunaan ACE, ARB, simvastatin, vitamin C, asam folat dan aspilet dapat mempengaruhi respon inflamasi pasien dalam mekanisme yang berlainan dari masing-masing obat yang akhirnya dapat berpengaruh terhadap kadar hs-CRP.^{17,18} Studi menemukan bahwa *N-Acetylcysteine* sebagai antioksidan dan anti-inflamasi secara efektif menurunkan kadar IL-6. Oleh karena itu, pemberian *N-Acetylcysteine* mampu menurunkan kejadian kardiovaskuler pada pasien-pasien penyakit ginjal kronis yang menjalani hemodialisis.⁴

Pada penelitian ini, kadar hs-CRP yang didapat dari masing-masing kelompok dibandingkan dan dilakukan analisis dengan dua uji statistik, yakni uji *Mann Whitney* dan *Wilcoxon Signed Ranks*. Uji *Mann Whitney* bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian *N-Acetylcysteine* dalam 2 kelompok yang berbeda atau tidak saling berhubungan, yakni delta nilai hs-CRP kelompok kontrol dan delta nilai hs-CRP kelompok perlakuan dengan *N-Acetylcysteine*. Uji *Wilcoxon Signed Ranks* bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian obat baik plasebo maupun *N-Acetylcysteine* dalam masing-masing kelompok sebelum dan setelah perlakuan.

Pada Tabel 2, didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara penurunan nilai hs-CRP pada kelompok *N-Acetylcysteine* dibanding dengan nilai hs-CRP kelompok kontrol baik pada Δ post 1 – baseline, Δ post 2 – baseline, Δ post 2 – post 1 berturut-turut dengan nilai signifikansi ($p=0,796$), ($p=0,379$), dan ($p=0,712$). Meskipun secara statistik tidak menunjukkan penurunan kadar hs-CRP yang signifikan, namun bila diamati terdapat tren penurunan nilai median hs-CRP yang lebih besar dibanding kelompok plasebo.

Pada Tabel 3, terdapat penurunan nilai median pada Baseline, post 1 dan post 2 pada kelompok perlakuan. Namun, secara statistik tidak didapatkan perbedaan nilai

median hs-CRP yang bermakna. Nilai hs-CRP sebelum diberikan perlakuan dibanding dengan setelah perlakuan selama satu bulan memiliki nilai signifikansi ($p=0,821$). Nilai hs-CRP sebelum diberikan perlakuan dibanding dengan setelah 2 bulan perlakuan memiliki nilai signifikansi ($p=0,845$). Perbandingan nilai hs-CRP pada bulan pertama dan bulan ke dua setelah perlakuan menunjukkan nilai yang signifikan ($p=0,905$).

Kejadian Tidak Diinginkan (*adverse event*)

Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan. Beberapa keluhan yang ditemukan adalah perut perih pada 2 pasien (6,6%), mual pada 4 pasien (13,3%), sering buang angin pada 1 pasien (3,3%), dan keluhan nafsu makan menurun pada 2 pasien (6,6%) kelompok yang mendapat *N-Acetylcysteine*. Pada kelompok plasebo didapatkan 2 pasien (6,6%) dengan keluhan mual, 1 pasien (3,3%) dengan keluhan pusing dan 1 pasien (3,3%) dengan keluhan penurunan nafsu makan.

Kelebihan dan Keterbatasan Penelitian

Kelebihan penelitian ini adalah penggunaan desain terbaik dalam penelitian eksperimental yaitu uji klinis acak tersamar ganda dan merupakan uji klinis pertama yang menguji pengaruh pemberian *N-Acetylcysteine* oral terhadap hs-CRP pada pasien dengan hemodialisis kronis. Disain studi dilakukan secara per protokol menjadikan penelitian ini dapat menunjukkan hasil yang benar benar menggambarkan pengaruh *N-Acetylcysteine* terhadap hs-CRP. Namun demikian, penelitian ini juga memiliki keterbatasan yaitu tidak memeriksa kadar antioksidan sebelum maupun sesudah perlakuan sehingga tidak diketahui pengaruh hs-CRP sebagai antioksidan atau antiinflamasi.

SIMPULAN

Pemberian *N-Acetylcysteine* oral tidak terbukti dapat menurunkan kadar hs-CRP pada pasien hemodialisis kronis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20(6):1048–56.
2. Papagianni A, Kokolina E, Kalovoulos M, Vainas A, Dimitriadis C and Memmos D. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:113-9.
3. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999;55(5):1899-911.
4. Tepel M, van der Giet M, Statz M, Jankowski J, Zidek W. The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end stage renal failure: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2003;107(7):992-5.

5. Diding P, Purwanto B. Effect n-acetylcysteine treatment on immune system in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Acta Med Indones*. 2012;44(2):140-4.
6. Nascimento MM, Suliman ME, Silva M, Chinaglia T, Marchioro J, Hayashi SY, et al. Effect of oral n-acetylcysteine treatment on plasma inflammatory and oxidative stress markers in peritoneal dialysis Patients: a placebo-controlled study. *Perit Dial Int*. 2010; 30(3):336–42.
7. Santangelo F, Witko Sarsat VR. Restoring glutathione as a therapeutic strategy in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplants*. 2004; 19(8):1951-5.
8. Zachwieja J, Zaniew M, Bobkowski W, Stefaniak E, Warzywoda A, Ostalka D, et al. Beneficial in vitro effect of n-acetylcystein on oxidative stress and apoptosis. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20(6):725-31.
9. Dekhuijzen PNR. Antioxidant properties of n-acetylcysteine. *Eur Respir J*. 2004;23(4):629-36.
10. Ridker PM. Clinical application of c reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363-9.
11. Robert WL, Sedrick R, Rifai N. Evaluation of four automated high sensitivity c reactive protein methods implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem*. 2000;46(4):461-8.
12. Yulianti M. Faktor-faktor yang berkorelasi dengan status nutrisi pada pasien CAPD [Tesis]. [Jakarta]: 2013.
13. Suhardjono, Lydia A, Triyani, dkk. Pengaruh reaksi inflamasi sistemik pada pasien hemodialisis. Kongres Nasional VII dan Pertemuan Ilmiah Perhimpunan Nefrologi Indonesia; 1999. Semarang; 1999.
14. Malaponte G. IL 1b TNF and IL 6 release from monocytes in haemodialysis patients in relation to dialysis age. *Nephrol Dial Transplants*. 2002;17(11):1964-70.
15. Assuncao L, Eloi M, Peixoto, Costa L, Vidigal P. High sensitivity c reactive protein distribution in the elderly: the Bambui Cohort Study Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2012;45(12):1286-4
16. Sare GM, Gray LJ, Bath PM. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2008;29(16):2031-41.
17. Sowell J, Frei B, Steven JF. Vitamin C conjugates of genotoxic lipid peroxidation products structural characterization and detection in human. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101(52):17964-9.
18. Purwanto B. Hipertensi pathogenesis, kerusakan target organ dan penatalaksanaan. Solo: Sebelas Maret University Press; 2012. h.13-2.