



**PENGARUH N-ASETILSISTEIN DOSIS KECIL TERHADAP
SATURASI OKSIGEN PADA TIKUS WISTAR YANG TERPAPAR
ASAP ROKOK**

**ARTIKEL ILMIAH
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mencapai gelar Sarjana mahasiswa
Program Studi Kedokteran**

**GIBRAN CHANDRA SYARIF HIDAYATULLAH
22010119140192**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO**

2022

LEMBAR PENGESAHAN ARTIKEL ILMIAH

**PENGARUH N-ASETILSISTEIN DOSIS KECIL TERHADAP SATURASI
OKSIGEN PADA TIKUS WISTAR YANG TERPAPAR ASAP ROKOK**

Disusun oleh

GIBRAN CHANDRA SYARIF HIDAYATULLAH

NIM 22010119140192

Telah disetujui

Semarang, 16 Januari 2023

Pembimbing I,



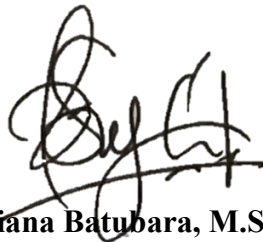
Dr. dr. Andrew Johan, M.Si
NIP 195804091987031002

Pembimbing II,



Dr. dr. Kusmiyati Tjahjono DK., M.Kes
NIP 195311091983012001

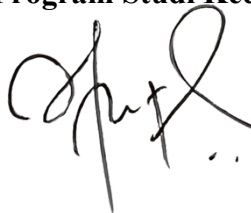
Dosen Penguji,



dr. Lusiana Batubara, M.Si.Med
NIP 198403122010122002

Mengetahui,

Ketua Program Studi Kedokteran



dr. Muflihatul Muniroh, M.Si.Med., Ph.D
NIP 198302182009122004

PENGARUH N-ASETILSISTEIN DOSIS KECIL TERHADAP SATURASI OKSIGEN PADA TIKUS WISTAR YANG TERPAPAR ASAP ROKOK

Gibran Chandra¹, Andrew Johan², Kusmiyati Tjahjono², Lusiana Batubara²

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Bagian Biologi Kedokteran dan Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro Jl.

Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telephone: 02476928010

Email: gibbranchandrasyarifh@students.undip.ac.id

ABSTRAK

Latar belakang: Kebiasaan menghisap asap rokok akan meningkatkan ancaman kesehatan. Asap rokok dapat menyebabkan stress oksidatif sehingga akan mempengaruhi saturasi oksigen pada tubuh sehingga dapat terjadi hipoksia. N-Asetilsistein dosis kecil mengandung senyawa antioksidan yang dapat mengurangi kadar stress oksidatif pada orang yang terpapar asap rokok. **Tujuan :** Mengetahui pengaruh pemberian N-Asetilsistein dosis 150 mg terhadap saturasi oksigen pada tikus wistar yang terpapar asap rokok. **Metode:** Penelitian eksperimental ini menggunakan rancangan *post test only control group design*. Jumlah sampel sebanyak 24 ekor tikus wistar yang dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok P, K1, dan K2. Kelompok P adalah kelompok yang diberi paparan asap rokok dan diberi N-Asetilsistein dosis kecil 150 mg kelompok. Kelompok K1 hanya diberi pakan dan minum standart. Kelompok K2 hanya diberi paparan asap rokok tanpa pemberian N-asetilsistein. Pengamatan saturasi oksigen dilakukan setiap hari menggunakan oksimeter nadi yang dilakukan pada bagian pangkal ekor tikus wistar. **Hasil :** Secara statistik rerata saturasi oksigen adalah: Kelompok K1=96,63; Kelompok K2=91,88; Kelompok Perlakuan=93,75. Uji *One Way Annova* didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok. Uji Post-Hoc menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok dengan ukuran saturasi oksigen kelompok K1>P>K2. **Kesimpulan :** N-Asetilsistein dapat meningkatkan saturasi oksigen pada tikus wistar pada pemberian N-Asetilsistein dosis kecil 150 mg/oral.

Kata kunci : Asap Rokok, N-Asetilsistein, Saturasi Oksigen.

ABSTRACT

Background : *Smoking cigarette smoke will increase health threats. Cigarette smoke causes oxidative stress in the body that will affect oxygen saturation resulting in hypoxia. Small doses of N-Acetylcysteine contain antioxidant compounds that can reduce oxidative stress levels in people exposed to cigarette smoke.* **Aim :** *To know the effect of 150 mg dose of N-Acetylcysteine on oxygen saturation in Wistar rats exposed to cigarette smoke.* **Methods :** *This experimental study used post test only control group design. The number of samples was 24 wistar rats which were divided into 3 groups, namely groups P, K1, and K2. Group P is a group that is given exposure to cigarette smoke and given a small dose of N-Acetylcysteine 150 mg group. Group K1 was only given standard food and drink. Group K2 was only given exposure to cigarette smoke without the administration of N-acetylcysteine. Oxygen saturation observations were made daily using pulse oximetry performed at the base of the tail of Wistar rats.* **Results :** *Statistically the mean oxygen saturation was: Group K1=96.63; Group K2=91.88; Treatment Group=93.75. One Way Annova test found significant differences between groups. Post-Hoc test showed that there was a significant difference between groups with the oxygen saturation measure of group $K1 > P > K2$.* **Conclusion :** *N-Acetylcysteine can increase oxygen saturation in wistar rats at a small dose of NAcetylcysteine 150 mg/oral*

Keywords: *Cigarette Smoke, N-Acetylcysteine, Oxygen Saturation*

PENDAHULUAN

Rokok merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas yang cukup berbahaya bagi manusia. Asap rokok mengandung banyak bahan kimia beracun, karsinogenik, mutagenik, serta spesies oksigen reaktif (ROS) dalam bentuk partikel dan memiliki potensi kerusakan oksidatif biologis. Setiap batang rokok mengandung senyawa beberapa jenis zat kimia, diantaranya karbon monoksida (CO), karbon dioksida (CO₂), hidrogen sianida, amoniak, nitrogen oksida (N₂O), senyawa hidrokarbon, tar, nikotin, benzopiren, fenol, dan cadmium (Cd).¹

Peningkatan massa sel darah merah terjadi pada jaringan yang kekurangan suplai oksigen akibat dari paparan karbon monoksida (CO) dan dapat mengurangi afinitas oksigen terhadap hemoglobin sehingga dapat memengaruhi kadar saturasi oksigen dalam darah.² Saturasi oksigen adalah jumlah oksigen yang dapat diangkut oleh hemoglobin, Nilai normal dari saturasi oksigen yang diukur menggunakan alat bernama oksimeter nadi berkisar antara 95-100%.³ Apabila saturasi oksigen di bawah batas normal maka dapat menyebabkan terjadinya hipoksia.⁴ Hipoksia merupakan keadaan dimana terjadi penurunan oksigenasi

di jaringan, hal ini dapat menyebabkan rendahnya oksigen didalam sel-sel tubuh.⁵

Salah satu upaya untuk mengatasi penurunan saturasi oksigen dan kerusakan paru-paru yang disebabkan oleh asap rokok yaitu menggunakan N-asetilsistein. Nasetilsistein memiliki efek langsung terkait dengan gugus thiol bebas di dalamnya yang berinteraksi dengan *Reactive Oxygen Species* (ROS).⁶ Efek antioksidan tidak langsung terkait dengan perannya sebagai prekursor *gluthathione* (GSH), sehingga dapat meningkatkan *gluthathione* (GSH) intraseluler.⁷

Penelitian terhadap N-asetilsistein menyebutkan bahwa N-asetilsistein dapat melindungi jaringan paru-paru dengan mengurangi stress oksidatif serta dapat melindungi cedera alveolar yang disebabkan oleh asap rokok. Penggunaan N-asetilsistein dosis kecil memiliki efektivitas yang baik dan memiliki efek stabil. Oleh karena itu, Nasetilsistein telah terbukti mampu menghambat stress oksidatif dan pengobatan dengan antioksidan dari N-asetilsistein dapat mengurangi kerusakan oksidatif.⁸

Pada penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya, terdapat korelasi antara saturasi oksigen yang menurun disebabkan oleh asap rokok menyebabkan terjadinya stress

oksidatif kemudian diberikan antioksidan sebagai cara untuk mengembalikan saturasi oksigen yang menurun di bawah rata-rata.⁹⁻¹¹ Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian N-asetilsistein, vitamin C, dan zinc yang di induksi cadmium (Cd) pada tikus dapat memperbaiki kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh toksisitas Cd.⁹ Penelitian berikutnya, kerusakan oksidatif pada paru-paru janin selama kehamilan berlangsung dapat dicegah dengan pemberian N-asetilsistein.¹⁰ Penelitian selanjutnya, tikus yang diberi inhalasi asap memiliki penurunan saturasi oksigen yang signifikan terlihat dari pengukuran menggunakan kent physiosuite. Jaringan paru-paru tikus yang terpapar menunjukkan peningkatan peradangan, edema, dan apoptosis yang tercermin dari peningkatan W/D rasio dan skor cedera.¹¹

Beberapa penelitian terdahulu membuktikan bahwa pemberian Nasetilsistein dapat melindungi dari kerusakan oksidatif akibat kebiasaan merokok yang dapat menyebabkan penurunan saturasi oksigen serta kerusakan paru-paru pada pasien. Penelitian lebih lanjut tentang topik ini diperlukan untuk mengatasi penurunan saturasi oksigen yang disebabkan oleh paparan asap rokok. Salah satunya dengan menggunakan N-asetilsistein yang dapat digunakan sebagai *recovery* terhadap

saturasi oksigen yang di bawah batas normal akibat paparan asap rokok.

Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti tertarik untuk meneliti pengaruh Nasetilsistein dosis kecil terhadap saturasi oksigen pada tikus wistar yang terpapar asap rokok. Dosis yang digunakan secara per oral pada tikus wistar yaitu 150 mg/oral/hari (0.3 mL/oral/hari) selama sebulan.

METODE

Jenis penelitian ini merupakan penelitian *true experimental* laboratorik dengan *post test only control grup design* yang menggunakan tikus wistar (*Rattus novergicus L*). Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu tikus wistar jantan yang berumur 8-10 minggu, dan memiliki berat badan 170-200 gram. Sedangkan kriteria eksklusi yaitu tikus wistar jantan yang memiliki kelainan anatomi, tampak sakit serta tidak mau makan dan minum. Tempat penelitian dilaksanakan di Laboratorium Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Berdasarkan besar sampel yang ditentukan oleh ketentuan WHO, yaitu dibutuhkan minimal 5 ekor tikus wistar jantan untuk setiap kelompok perlakuan. Pada penelitian ini digunakan 24 ekor tikus wistar jantan yang dibagi kedalam 3 kelompok yaitu 8 ekor tikus wistar dalam kontrol negatif, 8

tikus wistar dalam kelompok kontrol positif dan 8 ekor tikus wistar dalam kelompok kontrol perlakuan. Cara sampling yang digunakan adalah metode *simple random sampling* yang hewan cobanya terbagi menjadi 3 kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol negatif (K1), kelompok kontrol positif (K2), dan kelompok kontrol perlakuan (P). Kelompok kontrol negatif tikus wistar menjadi kelompok acuan saturasi oksigen dimana pada kelompok ini hanya diberikan pakan dan minum standar sehingga hasilnya dapat dibandingkan dengan kelompok positif dan kelompok perlakuan. Sementara pada kelompok positif, tikus wistar akan diberikan paparan asap rokok hingga mendekati keadaan hipoksia kemudian akan dicatat saturasi oksigennya. Sedangkan pada kelompok kontrol perlakuan, tikus wistar yang terpapar asap rokok akan diberikan N-asetilsistein dosis kecil lalu dicatat saturasi oksigennya.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah N-asetilsistein dan asap rokok. Sedangkan variabel terikat adalah saturasi oksigen. Hasil data yang terkumpul dari masing-masing kelompok sampel akan dikelola menggunakan program *IBS SPSS Statistics*. Oleh karena sampel penelitian kurang dari 50 maka uji normalitas motilitas menggunakan uji Saphiro-Wilks. Apabila

distribusi pada penelitian ini normal, maka uji hipotesa dengan uji *One Way Anova* kemudian dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* jika data homogen atau uji *Post Hoc GamesHowell* jika data tidak homogen.

Penelitian ini dilaksanakan setelah memperoleh *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro No.75/EC/H/FK-UNDIP/VII/2022.

HASIL

Pada saat penelitian, terdapat dua kriteria dropout yang berasal dari kelompok kontrol positif (K2). Dari 8 ekor tikus wistar jantan di K2 yang tersisa hanya 6 ekor. Sampel yang digunakan dalam penelitian ialah 22 ekor.

Tabel 1. Analisis Deskriptif Saturasi Oksigen

Kelompok	Mean	SD
K1	96,63	0,916
K2	91,88	0,835
P	93,75	0,707

Berdasarkan tabel diatas, dapat diketahui bahwa didapatkan rata-rata saturasi oksigen paling tinggi pada perlakuan kelompok K1 dengan rata-rata 96,63, sedangkan yang terendah terdapat pada perlakuan K2 dengan nilai rata-rata 91,88.

Dari hasil uji normalitas shapiro-wilk dihasilkan data berdistribusi normal karena $p > 0,05$, oleh karena itu, uji beda menggunakan One Way ANOVA.

Tabel 2. Hasil Uji One Way ANNOVA

Kelompok	Sig.
K1	
K2	0,000 ^a
P	

Keterangan : ^aUji *One Way Annova*

Pada uji One Way Annova didapatkan hasil $p < 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok tersebut. Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc* untuk mengetahui perbedaan yang bermakna antara masing-masing kelompok.

Tabel 3. Hasil Uji Post Hoc Perbedaan Antar Kelompok

	K1	K2	P
K1		0,000	0,000
K2	0,000		0,001
P	0,000	0,001	

Hasil dari uji *Post Hoc Bonferroni* didapatkan bahwa:

Saturasi oksigen pada kelompok K2 lebih rendah secara signifikan dan bermakna dibandingkan dengan kelompok K1 ($p < 0.05$).

Saturasi oksigen pada kelompok P lebih rendah secara signifikan dan bermakna dibandingkan dengan kelompok K1 ($p < 0.05$). Saturasi oksigen pada kelompok P lebih tinggi secara signifikan dan bermakna dibandingkan dengan kelompok K2 ($p < 0.05$) didapatkan perbedaan bermakna dengan nilai $p < 0,05$ antara kelompok K1, K2, dan P.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian, diketahui bahwa rata-rata saturasi oksigen yang diukur pada hari ke-14 menunjukkan bahwa tikus pada kelompok P yang diberi paparan asap rokok dan N-Asetilsistein yaitu 93,75. Rata-rata ini lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok K2 yang diberi paparan asap rokok tanpa pemberian N-Asetilsistein yaitu 91,88. Namun, rata-rata saturasi oksigen ini masih lebih rendah dari kelompok K1 yang tidak diberi paparan asap rokok yaitu sebesar 96,63. Selain itu, pada hasil analisis didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara saturasi oksigen di antara K1, K2, dan P. Saturasi oksigen pada kelompok K2 lebih rendah secara signifikan dan bermakna dibandingkan dengan kelompok K1. Selain itu, saturasi oksigen pada kelompok P lebih tinggi secara signifikan dan bermakna dibandingkan dengan kelompok K2. Dan juga

saturasi oksigen pada kelompok P lebih rendah secara signifikan dan bermakna dibandingkan dengan kelompok K1. Hal ini dapat dirangkum bahwa saturasi oksigen kelompok $K1 > P > K2$.

Diketahui bahwa saturasi oksigen tertinggi didapatkan pada kelompok yang tidak diberi paparan asap rokok dibandingkan dengan kelompok yang diberi paparan asap rokok. Saturasi oksigen pada kelompok P yang terpapar asam rokok namun diberi Nasetilsistein juga menunjukkan hasil yang lebih rendah dari kelompok yang tidak diberi paparan asap rokok sama sekali. Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya dimana percobaan yang dilakukan pada tikus menunjukkan bahwa N-asetilsistein memiliki efek yang signifikan terhadap penurunan kadar Malondialdehid (MDA) dan juga peningkatan kadar GSH. Penurunan MDA dan peningkatan kadar GSH ini menyebabkan perbaikan paru yang lebih baik pada tikus yang terpapar asap rokok dan juga menyebabkan reaksi inflamasi yang lebih rendah sehingga kadar saturasi oksigen yang terukur pun meningkat.¹⁰

Peningkatan massa sel darah merah merupakan respon terhadap jaringan yang kekurangan suplai oksigen akibat dari paparan karbon monoksida (CO) dan dapat

mengurangi afinitas oksigen terhadap hemoglobin sehingga dapat mempengaruhi kadar saturasi oksigen dalam darah.² Hal ini juga dapat disebabkan paparan asap rokok menyebabkan saluran napas menyempit sehingga terjadinya kolaps pada saluran pernapasan yang berakibat paru-paru kehilangan keelastisitasnya.¹² Hal ini sesuai dengan penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya, menunjukkan bahwa paparan asap rokok dapat mengakibatkan penurunan jumlah kadar hemoglobin pada tikus wistar (*Rattus norvegicus* L) sehingga terjadi penurunan difusi oksigen yaitu karbon monoksida tidak bisa dikeluarkan dan oksigen tidak dapat masuk. Hal tersebut menyebabkan terjadinya afinitas terhadap hemoglobin sehingga terjadinya perfusi oksigen yang menyebabkan penurunan pada saturasi oksigen serta kerusakan paru-paru.¹³

N-Asetilsistein merupakan bentuk N-asetil dari asam amino L-sistein digunakan untuk sintesis glutathione pertama kali dengan cara mengekstraksi sistein dari derivat N-asetil. Pemberian N-Asetilsistein dapat meningkatkan saturasi oksigen pada tikus wistar yang diberikan paparan asap rokok karena N-Asetilsistein berfungsi sebagai GSH yang terkandung substrat dari beberapa enzim antioksidan. Selain itu, N-Asetilsistein menunjukkan efek antioksidan langsung,

melalui gugus nukleofilik thiol (SH) bebas yang dapat berinteraksi langsung dengan gugus elektroflik dari stress oksidatif.

Salah satu hal yang penting dari N-Asetilsistein yaitu mudah menembus membran sel karena strukur molekulnya. Di dalam sel, N-Asetilsistein dideasetilas LSistein, suatu asam amino yang diperlukan untuk sintesis glutathione (GSH).¹⁴ Keutamaan ini membuat N-Asetilsistein sesuai untuk permasalahan yang berkaitan dengan sistem pernapasan. N-Asetilsistein juga berperan penting dalam menjaga kecukupan GSH, yang berkontribusi pada perlindungan seluler dari stress oksidatif akibat paparan asap rokok yang menyebabkan penurunan dari GSH sehingga dapat menyebabkan terjadinya sitotoksik. Oleh karena itu, N-Asetilsistein berfungsi melindungi saluran pernapasan dengan melawan efek stress oksidatif akibat dari paparan asap rokok karena sifat antioksidan sebagai prekursor glutathione endoseluler.¹⁵⁻

17

Keterbatasan penelitian ini adalah Pemeriksaan saturasi oksigen pada tikus wistar yang tergolong sulit, karena pemeriksaan dilakukan pada bagian pangkal ekor tikus wistar sehingga pengukuran untuk melihat saturasi oksigen pada tikus wistar

sesaat setelah diberikan perlakuan menjadi terhambat. Selain itu, pada pemeriksaan diperlukan waktu untuk dapat melihat saturasi oksigen dengan akurat dan tepat, hal ini memungkinkan terjadinya selisih pada saat melakukan pemeriksaan saturasi oksigen menggunakan oksimeter nadi.

SIMPULAN

Pada penelitan ditemukan bahwa terdapat penurunan saturasi oksigen pada tikus wistar yang terpapar asap rokok, kemudian saat pemberian N-Asetilsistein terjadi peningkatan saturasi oksigen pada tikus wistar yang terpapar asap rokok dengan pemberian N-asetilsistein dosis 150 mg.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait waktu yang dibutuhkan N-Asetilsistein dapat bereaksi terhadap peningkatan saturasi oksigen ada tikus wistar yang terpapar asap rokok. Kemudia dapat dilakukan variasi dosis N-Asetilsistein yang lebih bervariasi untuk menentukan dosis paling efektif untuk penggunaan jangka Panjang dari N-Asetilsistein.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yahya FA. Menaklukkan pembunuh no. 1: mencegah dan mengatasi penyakit

- jantung koroner secara tepat dan cepat. 2010;212.
2. Elisia I, Lam V, Cho B, Hay M, Li MY, Yeung M, et al. The effect of smoking on chronic inflammation, immune function and blood cell composition. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).
 3. Schutz S. Oxygen saturation monitoring by pulse oximetry. Edisi ke-4. Amerika: AACN procedure manual for critical care; 2011.
 4. Hon YY, Sun H, Dejam A, Gladwin MT. Characterization of erythrocytic uptake and release and disposition pathways of nitrite, nitrate, methemoglobin, and ironnitrosyl hemoglobin in the human circulation. *Drug Metab Dispos*. 2010 Oct;38(10):1707-13. DOI: 10.1124/dmd.110.034355.
 5. Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JPT. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol Rev* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jun 4];92(1):367–520.
 6. Sadowska AM, Verbraecken J, Darquennes K, de Backer WA. Role of Nacetylcysteine in the management of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2006 [cited 2022 Mar 18];1(4):425–34.
 7. Kale SB, Patil AB, Kale A. Effects of administration of oral n-acetylcysteine on oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease patients in rural population. *Int J Basic Clin Pharmacol* [Internet]. 2016 Dec 30 [cited 2022 Mar 18];5(3):775–81.
 8. Zhang Q, Ju Y, Ma Y, Wang T. Nacetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia: A randomized controlled trial. *Medicine* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Mar 18];97(45).
 9. Poli V, Madduru R, Aparna Y, Kandukuri V, Motireddy SR. Amelioration of CadmiumInduced Oxidative Damage in Wistar Rats by Vitamin C, Zinc and N-Acetylcysteine. *Med Sci (Basel)* [Internet]. 2022 Jan 26 [cited 2022 Mar 19];10(1):7.
 10. Basyigit I, Tugay M, Dilioglulugil MO, Yildiz F, Maral H, Sozubir S. Protective effects of N-acetylcysteine on peroxidative changes of the fetal rat lungs whose mothers were exposed to cigarette smoke. *Hum Exp Toxicol* [Internet]. 2007 Feb 2 [cited 2022 Mar 19];26(2):99–103.
 11. Leiphrakpam PD, Weber HR, Ogun T, Buesing KL. Rat model of smoke inhalation-induced acute lung injury. *BMJ Open Respir Res* [Internet]. 2021 Jul 23 [cited 2022 Jun 4];8(1).
 12. Dasar AK, Paru P, Kronik O. Gambaran Saturasi Oksigen Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) DI RSUD KARANGASEM Tahun 2021. 2021 [cited 2022 Jun 5].
 13. W W, S S, Meikawati W. Pengaruh Dosis Paparan Asap Rokok Terhadap Jumlah Eritrosit Dan Kadar Hemoglobin (Studi Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar). *Jurnal Kesehatan Masyarakat Indonesia* [Internet]. 2020 Nov 6 [cited 2022 Mar 26];8(2):55–64.
 14. Dhanda S, Kaur S, Sandhir R. Preventive effect of N- acetyl-L-cysteine on oxidative stress and cognitive impairment in hepatic encephalopathy following bile

duct ligation. *Free Radic Biol Med*. 2013; 56:204–215.

15. Zembron-Lacny A, Slowinska-Lisowska M, Szygula Z, et al. The comparison of antioxidant and hematological properties of N-acetylcysteine and alphalipoic acid in physically active males. *Physiol Res*. 2009; 58(6):855–861.
16. Zhang L, Xu S, Huang Q, et al. Nacetylcysteine attenuates the cuprizone-induced behavioral changes and oligodendrocyte loss in male C57BL/7 mice via its anti-inflammation actions. *J Neurosci Res*. 2018;96(5): 803–816.
17. Gould NS, Min E, Gauthier S, Martin RJ, Day BJ. Lung glutathione adaptive responses to cigarette smoke exposure. *Respir Res* [Internet]. 2011 Oct 7 [cited 2022 Mar 22];12(1).