

Drug-Induced Liver Injury Akibat Penyalahgunaan Parasetamol **Anggit Anindyaguna¹, Syazili Mustofa², Dwi Indria Anggraini³, Rasmi Zakiah Oktarlina⁴**

¹Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Lampung

²Bagian Biokimia, Fisiologi, dan Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Ilmu kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

⁴Bagian Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Parasetamol telah diketahui secara luas menjadi salah satu agen penyebab cedera hati akut (*drug induced liver injury*) (DILI) yang diinduksi oleh obat. DILI merupakan reaksi yang tidak menguntungkan bagi tubuh salah satu penyebabnya karena adanya xenobiotik di dalam tubuh. Xenobiotik adalah zat asing yang masuk ke dalam tubuh seperti obat-obatan, zat kimia, insektisida dan zat karsinogenik lainnya. Xenobiotik akan dimetabolisme di dalam tubuh terutama di dalam hati agar tidak menyebabkan efek toksik di dalam tubuh. Parasetamol merupakan salah satu xenobiotik di dalam tubuh. Pemberian parasetamol dosis tinggi akan mengakibatkan peningkatan pembentukan N-acetyl-para-benzoquinoneimine (NAPQI), dan simpanan glutathion hati menjadi berkurang. Terbentuknya metabolit antara NAPQI dalam jumlah yang banyak dan penurunan jumlah glutathion hati, akan berakibat terjadi nekrosis atau kerusakan hati. Penggunaan parasetamol dosis tinggi akan menyebabkan akumulasi N-acetyl-pbenzoquinoneimine (NAPQI) yaitu metabolit yang sangat reaktif dan menyebabkan cedera sel hati yang mengarah ke nekrosis sentrilobulus dan selanjutnya gagal hati. Sel-sel hati yang rusak akan melepaskan enzim-enzim yang menandai kerusakan tersebut diantaranya SGOT, SGPT dan bilirubin total serum. Peningkatan *marker* kerusakan hepar menandakan terdapat kerusakan hepar yang terjadi akibat parasetamol. Peningkatan kadar enzim hati alanin transaminase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), dan fosfatase alkali (ALP) dianggap sebagai indikator jejas hati. Terapi N-acetylcystein dapat menanggulangi overdosis parasetamol. Penggunaan kurkumin sebagai antioksidan telah terbukti dapat mengoptimalkan ekspresi gen enzim antioksidan yang dapat mencegah terjadinya kerusakan hepar. Menghentikan konsumsi obat penyebab terjadinya kerusakan hati dan melakukan monitoring merupakan upaya penatalaksanaan DILI akibat keracunan parasetamol.

Kata Kunci: DILI, metabolisme xenobiotik, parasetamol

Drug-induced Liver Injury Due to Paracetamol Abuse

Abstract

Paracetamol is widely known to be one of the agents causing drug-induced acute liver injury (Drug-Induced Liver Injury). DILI is an unfavorable reaction to the body, one of the reasons is due to the presence of xenobiotics in the body. Xenobiotics are foreign substances that enter the body such as drugs, chemicals, insecticides, and other carcinogenic substances. Xenobiotics will be metabolized in the body, especially in the liver so as not to cause toxic effects in the body. Paracetamol is a xenobiotic in the body. Administration of high doses of paracetamol will result in increased formation of N-acetyl-para-benzoquinoneimine (NAPQI), and reduced hepatic glutathione stores. The formation of metabolites between NAPQI in large quantities and a decrease in the amount of liver glutathione, will result in necrosis or liver damage. The use of high doses of paracetamol will lead to the accumulation of N-acetyl-p benzoquinoneimine (NAPQI), which is a highly reactive metabolite and causes liver cell injury leading to centrilobular necrosis and subsequent liver failure. Damaged liver cells will release enzymes that mark the damage including SGOT, SGPT, and total serum bilirubin. An increase in liver damage markers indicates that there is liver damage caused by paracetamol. Elevated levels of the liver enzymes alanine transaminase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and alkaline phosphatase (ALP) are considered indicators of liver injury. N-acetylcysteine therapy can treat paracetamol overdose. The use of curcumin as an antioxidant has been shown to optimize the gene expression of antioxidant enzymes that can prevent liver damage. Stopping consumption of drugs that cause liver damage and monitoring is an effort to manage DILI cause paracetamol.

Keywords: DILI, xenobiotics metabolism, paracetamol

Korespondensi: Anggit Anindyaguna , alamat Jl. Padat Karya, Rajabasa, Bandar Lampung, HP 085643330630, e-mail: exploreyouworldwide@gmail.com

Pendahuluan

Swamedikasi merupakan usaha pemilihan dan penggunaan obat modern, herbal, maupun obat tradisional oleh masyarakat untuk mengatasi penyakit atau

gejala penyakit tertentu. Obat yang paling banyak digunakan untuk swamedikasi adalah parasetamol. Parasetamol digunakan untuk meredakan nyeri ringan atau sedang dan

kondisi demam ringan¹. Sebenarnya parasetamol merupakan obat yang aman pada dosis terapeutik tetapi dapat menyebabkan kerusakan hati yang parah dan gagal hati akut setelah overdosis yang disengaja dan tidak disengaja. Pada kasus kesengajaan, konsumsi parasetamol secara berlebihan dapat ditemukan pada kasus percobaan bunuh diri. Pemberian obat dapat memberikan efek terapeutik yang menguntungkan karena dapat memperbaiki kualitas hidup. Namun, pemberian obat secara terus menerus dapat menyebabkan efek samping salah satunya adalah kerusakan hati. Salah satu penyebab timbulnya kerusakan hati adalah obat-obatan hepatotoksik atau DILI¹. Kejadian DILI (merupakan salah satu efek samping terapi farmakologis. Di negara barat, kejadian DILI secara umum hanya sebesar 1-2 kasus per 100.000 orang tahun, namun di Jerman diketahui bahwa 40% dari seluruh kasus gagal hepar akut merupakan kasus DILI. Angka kejadian kegagalan hati akut akibat parasetamol di United Kingdom sebesar 2163 kasus (65% dari total kasus gagal hati akut). Parasetamol adalah penyebab utama DILI di Amerika Serikat yaitu 120 kasus (39%) dari total kasus gagal hati akut³. Suatu studi menunjukkan bahwa terjadi 6.5 episode morbiditas akibat obat di setiap 100 rumah sakit. Beberapa studi juga menunjukkan bahwa banyak kasus rawat inap yang merupakan akibat dari efek samping obat². Tingkat hepatotoksisitas yang diinduksi parasetamol pada populasi multi-etnis Asia rendah pada 7,3%. Mortalitas dan morbiditas tidak ada meskipun konsumsi parasetamol dosis tinggi dan keterlambatan datang ke rumah sakit⁵.

Tabel 1. Kasus DILI Akibat Parasetamol

Negara	Angka Kejadian DILI Akibat Parasetamol	Gagal Hati Berlanjut pada Kematian atau Transplantasi
Inggris	2163 kasus (65% total kasus gagal hati akut)	778 kematian (36 %) transplatasi
Amerika	120 kasus (39% dari kasus gagal hati akut)	27% kematian 6% transplatasi
Portugal	5 kasus dalam	1 kasus

	3 tahun (11% total kasus gagal hati akut)	transplatasi
Jerman	10 kasus (9,2% dari total gagal hati akut)	3 kasus transplatasi 1 kematian

Parasetamol merupakan obat yang sangat dikenal masyarakat karena memiliki berbagai kegunaan yang cukup luas sebagai obat anti inflamasi non steroid (NSAID) yang memiliki efek antipiretik dan analgetik bagi tubuh. Antipiretik sendiri merupakan golongan obat yang memiliki fungsi untuk menurunkan temperatur tubuh⁴. Obat analgetik yang paling banyak dipakai pada penduduk di perkotaan dan pedesaan di daerah Islamabad, Pakistan adalah Parasetamol (42,8 %), kemudian Asam Mefenamat (26,2%), Aspirin (16,0%), Ibuprofen (9,6%), Diklofenak (3,2%), Naproxen (1,1%), dan Flurbiprofen (1,1%)⁷. Menurut penelitian lain juga menunjukkan persentase obat yang paling sering dikonsumsi masyarakat umum untuk pengobatan pertamanya yaitu Paracetamol (38,2%), kemudian obat golongan NSAID (29,1%), Antibiotik (16,9%), Obat herbal (6,7%), obat lain-lain (9,1%)⁶. Keracunan parasetamol kronis merupakan faktor risiko yang menyebabkan hepatotoksisitas dan gagal hati akut. Keterlambatan dalam mencari bantuan medis mungkin menjadi faktor penyebab terjadinya hepatotoksisitas dan gagal hati akut. Dokter harus memiliki indeks kecurigaan klinis yang lebih tinggi untuk menegakkan diagnosis.

Isi

Drug Induced Liver Injury (DILI) merupakan kerusakan organ hepar yang terjadi akibat paparan obat secara berlebihan atau terus menerus. DILI sendiri dapat disebabkan karena efek toksik langsung dari obat itu sendiri atau berasal dari metabolitnya, atau bisa juga berasal dari mekanisme *immune-mediated* tubuh. Namun, keduanya dapat juga saling berhubungan seperti efek toksik yang disebabkan oleh reaksi langsung dari obat dapat meningkatkan reaksi inflamasi di dalam tubuh⁷. Kematian hepatosit pada DILI dapat terjadi melalui dua proses, yaitu proses yang diperantarai apoptosis atau nekrosis. Pada

apoptosis, terjadi pengerutan dan fragmentasi sel menjadi pecahan-pecahan kecil dengan membran sel tetap utuh. Pecahan pecahan ini akan dibersihkan melalui proses fagositosis dan umumnya tidak merangsang respons imun pejamu. Sebaliknya, nekrosis menyebabkan hilangnya fungsi mitokondria dan deplesi ATP yang menyebabkan pembengkakan dan lisis sel yang merangsang terjadinya proses inflamasi lokal⁸.

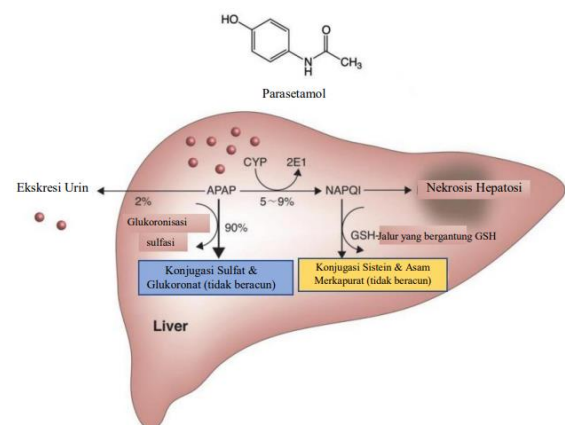
DILI merupakan reaksi yang tidak menguntungkan bagi tubuh yang disebabkan karena adanya xenobiotik di dalam tubuh⁹. Xenobiotik adalah zat asing yang masuk ke dalam tubuh seperti obat-obatan, zat kimia, insektisida dan zat karsinogenik lainnya. Xenobiotik akan dimetabolisme di dalam tubuh terutama di dalam hati agar tidak menyebabkan efek toksik di dalam tubuh. Metabolisme xenobiotik terbagi atas dua fase untuk melakukan proses metabolisme¹¹. Fase pertama yaitu fase hidroksilasi dengan jalan mengubah senyawa aktif menjadi senyawa inaktif dan fase konjugasi dengan jalan mereaksikan zat inaktif yang ada di dalam tubuh agar menjadi zat terlarut agar tubuh mudah untuk melakukan ekskresi. Fase Hidroksilasi yang mengubah xenobiotik aktif menjadi inaktif dengan bantuan enzim Monooksidase atau Sitokrom P450. Enzim Sitokrom P450 terdapat banyak di Retikulum Endoplasma. Fungsi enzim ini adalah sebagai katalisator perubahan Hidrogen (H) pada xenobiotik menjadi gugus Hidroksil (OH). Reaksi Hidroksilasi oleh enzim Sitokrom P450 adalah sebagai berikut:



Pada fase konjugasi senyawa xenobiotik inaktif direaksikan dengan zat kimia tertentu dalam tubuh menjadi zat yang larut air (hidrofilik), sehingga mudah diekskresi baik lewat empedu maupun urin¹².

Parasetamol merupakan analgetik dan antipiretik yang sangat populer di masyarakat. Parasetamol memiliki nama IUPAC N-(4-hydroxyphenyl) ethanamide. Parasetamol memiliki efektivitas dalam menghilangkan nyeri dari derajat satu sampai derajat tiga dengan kombinasi bersama obat lain¹⁰.

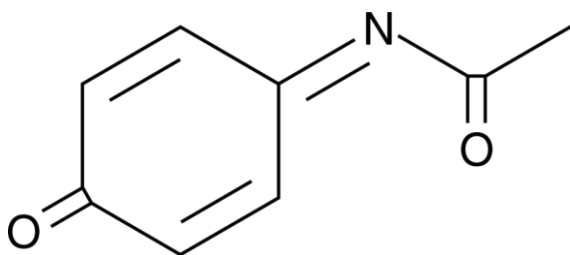
Pemberian parasetamol secara tidak rasional seperti pemberian melebihi dosis terapeutik atau konsumsi secara terus menerus dapat menyebabkan kerusakan hati. Menurut United States Food and Drug Administration, dosis maksimal konsumsi parasetamol adalah 4000 mg selama 24 jam. Para ahli menyarankan untuk mengonsumsi parasetamol tidak lebih dari 2000 mg per hari³. Negara-negara Eropa merekomendasikan dosis penggunaan parasetamol pada orang dewasa maksimal 3000 mg/hari. Penggunaan parasetamol dosis tinggi akan menyebabkan akumulasi N-acetyl-p benzoquinoneimine (NAPQI) yaitu metabolit yang sangat reaktif dan menyebabkan cedera sel hati yang mengarah ke nekrosis sentrilobulus dan selanjutnya gagal hati. Cedera sel hati yang diakibatkan oleh akumulasi NAPQI melibatkan 2 mekanisme yaitu ikatan kovalen pada protein hati menyebabkan kerusakan membran sel dan disfungsi mitokondria, dan penyusutan GSH mengakibatkan hepatosit lebih rentan terhadap kerusakan akibat radikal bebas¹¹. Parasetamol yang diabsorpsi oleh tubuh akan dikonjugasi dengan asam glukoronat dan asam sulfat, kemudian sebagian kecil akan dihidroksilasi dengan sitokrom P-450 menjadi metabolit N-asetil-pbenzoquinonimin (NAPQI)¹⁵. Metabolit NAPQI akan diubah oleh glutathion menjadi metabolit sistin dan merkapturat yang kemudian dibuang melalui urin.



Gambar 1. Metabolisme Parasetamol²¹

Jika jumlah parasetamol yang dikonsumsi jauh melebihi dosis terapi, maka asam glukoronat dan asam sulfat dalam hati akan habis cadangannya, kemudian

terbentuklahkan terbentuk metabolit reaktif NAPQI yang berlebihan. Selama glutathion tersedia untuk mendetoksifikasi NAPQI tersebut, maka tidak akan terjadi reaksi hepatotoksisitas. Namun, bila glutathion terus terpakai, akhirnya terjadi pengosongan glutathion dan terjadipenimbunan metabolit NAPQI yang toksik dan reaktif. N-asetil p benzoquinonimin (NAPQI) merupakan metabolit minor dari parasetamol yang sangat aktif dan bersifat toksik bagi hati dan ginjal. Metabolit ini akan bereaksi dengan gugusan nukleofilik yang terdapat pada makromolekul sel hati, seperti protein, menimbulkan hepatotoksisitas yang menyebabkan nekrosis hati¹². NAPQI yang terakumulasi di dalam tubuh akan berikata dengan sel dan protein mitokondria yang selanjutnya akan merusak struktur mitokondria dan menghasilkan stress oksidatif. Stress oksidatif dan kerusakan mitokondria menyebabkan kerusakan hepatoseluler¹⁸.



Gambar 2. Struktur Kimia Molekul N-Acetyl-p Benzoquinonimin (NAPQI).

Pemberian parasetamol dosis tinggi pada penggunaan obat yang tidak rasional akan mengakibatkan peningkatan pembentukan N acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI), dan simpanan glutathion hati menjadi berkurang. Terbentuknya metabolit antara NAPQI dalam jumlah yang banyak dan penurunan jumlah glutathion hati, akan berakibat terjadi nekrosis atau kerusakan hati. Sel-sel hati yang rusak akan melepaskan enzim-enzim yang menandai kerusakan tersebut diantaranya ALT, AST, dan bilirubin total serum¹³. Peningkatan *marker* kerusakan hepar menandakan terdapat kerusakan hepar yang terjadi akibat parasetamol. *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) menetapkan bahwa peningkatan

kadar alanin aminotransferase (ALT) lebih dari tiga kali batas atas normal (BAN) dan peningkatan bilirubin total lebih dari dua kali BAN dapat digunakan sebagai kriteria untuk meenentukan ada tidaknya kelainan signifikan pada parameter laboratorik hati. Peningkatan kadar enzim hati alanin transaminase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), dan fosfatase alkali (ALP) dianggap sebagai indikator jejas hati, sedangkan peningkatan bilirubin total dan terkonjugasi merupakan parameter untuk menilai fungsi hati secara keseluruhan. Dilihat dari derajat keparahan kerusakan hati, gejala yang muncul dapat asimptomatik sampai muncul tanda kegagalan hati seperti jaundice, ascites, kebingungan, mual dan muntah³.

Tabel 2. Diagnosis DILI keracunan parasetamol

Diagnosis DILI	
Keluhan Utama	Mual dan muntah Gejala kegagalan hati
Riwayat	Konsumsi parasetamol > 12 gram dalam beberapa hari
Gejala	Tubuh kuning Perut kembung Kebingungan depresi
Pemeriksaan Fisik	Dapat ditemukan Jaundice dan Ascites
Pemeriksaan Penunjang	Peningkatan kadar ALT (>35 IU/L) Peningkatan Kadar AST (>50 IU/L) Peningkatan Kadar ALP (>140 IU/L) Peningkatan Bilirubin (>1 mg/dL) Biops hepar (tidak rutin dilakukan)
Faktor Resiko	Usia (>60 tahun) Jenis Kelamin (wanita) Status Gizi (malnutrisi) Penyakit hati kronis Konsumsi Alkohol kronis TB Ekstraparu Infeksi Penyerta (HIV)

Faktor resiko terjadinya DILI antara lain umur, jenis kelamin, status gizi, riwayat konsumsi alkohol, infeksi penyerta, adanya TB

ekstraparu, dan lain-lain. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa usia di atas 60 tahun dan berjenis kelamin perempuan merupakan faktor risiko dari DILI akibat OAT. Status gizi dan adanya tuberkulosis ekstra paru juga dikaitkan dengan kerentanan terhadap perkembangan DILI akibat OAT pada pasien tuberkulosis di India. Adanya infeksi penyerta seperti koinfeksi Human Immunodeficiency Virus (HIV), baik pada pasien yang belum mendapatkan terapi Anti Retrovirus (ARV) maupun yang telah mendapatkan terapi ARV, diperkirakan akan meningkatkan risiko terjadinya DILI akibat OAT sebanyak 4 kali lipat. Infeksi penyerta dari hepatitis B virus (HBV) atau hepatitis C virus (HCV) juga diperkirakan akan meningkatkan risiko terjadinya DILI akibat OAT¹⁴.

Ada empat fase toksisitas parasetamol akut yaitu praklinis, cedera hati, gagal hati, dan pemulihan. Fase satu, atau fase praklinis, terjadi segera setelah konsumsi parasetamol dengan kadar toksik dan dapat berlangsung dalam waktu 12-24 jam. Pada fase ini dapat ditemui Gejala non-spesifik seperti mual, muntah, diaforesis atau kelesuan. Setelah Satu sampai dua hari setelah konsumsi parasetamol secara berlebihan, barulah pasien akan masuk ke dalam fase kedua yaitu cedera hati. Fase ini ditandai dengan adanya gejala hepatotoksitas pada pemeriksaan laboratorium klinis yaitu peningkatan enzim hati yang dibuktikan dengan hepatotoksitas pada nilai laboratorium peningkatan enzim hati, laktat, International Normalized Ratio (INR). Secara klinis dapat ditemukan keluhan nyeri perut kuadran kanan atas pada pasien. Beberapa kasus cedera hati akan berlanjut ke fase ketiga, biasanya akan terjadi pada hari ke 3 atau hari ke 5. Pada fase gagal hati ini dapat timbul mual dan muntah yang bertambah berat disertai kelelahan dan tubuh kuning, depresi, hingga koma. Dapat ditemukan Peningkatan enzim aminotransferase hati setinggi 10.000 IU/L. Nekrosis dan kegagalan hati yang terjadi pada fase ini dapat berakibat fatal bagi pasien dan berhubungan dengan kegagalan multiorgan. Fase Terakhir, yaitu fase keempat adalah pemulihan dengan normalisasi nilai laboratoriumsekitar 70% pasien akan sembuh total, sementara 1%-2% akan meninggal karena gagal hati. Kematian akibat toksisitas

parasetamol yang tidak diobati terjadi 4 hingga 18 hari kemudian⁵.

N-acetylcystein merupakan terapi yang digunakan untuk menanggulangi overdosis parasetamol. Parasetamol akan diubah oleh CYP2E1 menghasilkan metabolit NAPQI yang akan berikatan dengan glutathion. Glutathion merupakan bentuk sulfhydryl yang jika dipakai terus menerus akan habis. N-acetylcystein dapat meningkatkan glutathion di dalam tubuh. N-acetylcystein merupakan asam amino yang bisa mendonasikan sulfhydryl. Regimen yang diberikan secara IV 100-150 mg/kg sedangkan untuk peroral 70-140 mg/kg²¹. Kurkumin merupakan zat yang berperan penting dalam pencegahan atau pengobatan hepatotoksitas akibat obat. Kurkuma memiliki banyak aktivitas biologis, salah satunya sebagai antioksidan. Penggunaan kurkumin sebagai antioksidan telah terbukti dapat mengoptimalkan ekspresi gen enzim antioksidan seperti superoksida dismutase, glutathione peroksidase, dan katalase. Dengan mengoptimalkan enzim antioksidan tersebut, produksi reactive oxygen species (ROS) di hati dapat dihambat sehingga mencegah kerusakan oksidatif pada sel hati. Ini juga berlaku untuk pencegahan kerusakan hati yang disebabkan oleh metabolit obat¹⁵. Menurut Kusuma pada penelitiannya menyebutkan bahwa klorofil sebagai antioksidan mampu mencegah kerusakan sel hepar karena kemampuannya dalam membentuk metaloenzim prostetik, khususnya glutathione, yang memiliki peran penting dalam pencegahan kerusakan hepar oleh metabolit parasetamol. Metabolisme parasetamol membutuhkan glutathione dalam mengikat metabolit reaktif parasetamol, sehingga adanya metaloenzim prostetik akan membantu sel hepar dalam mengeliminasi metabolit parasetamol dan meminimalkan kerusakan sel hepar².

Penatalaksanaan drug-induced liver injury dapat dilakukan dengan menghentikan konsumsi obat penyebab terjadinya kerusakan hati, kemudian dilakukan monitoring kondisi klinis dan indikator kerusakan hati secara laboratorium. Hentikan penggunaan obat-obatan hepatotoksik jika kadar ALT meningkat tiga kali atau lebih dibandingkan dengan

normal. Segera lakukan upaya eliminasi obat atau metabolit secepatnya misalnya melalui bilas lambung, dialisis atau plasmaforesis atau diberikan antidotnya¹⁶. N-acetylcystein merupakan antidotum dari overdosis parasetamol untuk mencegah dan mengurangi kejadian DILI. N-acetylcystein dapat memperbaiki kerusakan hepar dan menurunkan mortalitas. Pada kasus overdosis parasetamol dapat diberikan N-acetylcystein 8 sampai 24 jam dari waktu terjadinya overdosis untuk mencegah kerusakan hati terutama pada anak-anak, orangtua, dan obesitas²². Pemberian arang aktif dapat diberikan untuk mencegah absorpsi di dalam usus. Konsentrasi parasetamol di dalam darah berkurang secara nyata pada pasien yang menerima arang aktif dalam waktu 4 jam setelah konsumsi parasetamol.

Tabel 3. Tatalaksana DILI

Tatalaksana	Terapi	Dosis
Farmakologi	N-acetylcystein (8-24 jam pasca keracunan)	100-150 mg/kgBB (IntraVena) 70-140 mg/kgBB (PerOral)
	<i>Activated Charcoal</i> (<4 jam pasca keracunan)	5-7 tablet @125 mg
Non Farmakologi	Dialisis	Pada keracunan > 4 jam
	Bilas lambung	Pada keracunan < 4 jam

Swamedikasi yang sering dilakukan masyarakat dapat menyebabkan dosis obat yang dikonsumsi tidak dapat dikontrol dengan baik. Penggunaan obat secara rasional sangat penting untuk mencegah terjadinya reaksi obat yang tidak diinginkan. Masyarakat memerlukan informasi yang akurat untuk mendapatkan informasi terkait penggunaan obat yang bisa

diperoleh dari Apoteker ataupun Dokter. Selain itu masyarakat juga harus memahami penggunaan obat secara rasional agar efek obat dapat tercapai dengan baik dengan minimal efek samping²⁴.

Simpulan

Drug induced liver injury (DILI) merupakan kerusakan organ hepar yang terjadi akibat paparan obat secara berlebihan atau terus menerus. DILI sendiri dapat disebabkan karena efek toksik langsung dari obat itu sendiri atau berasal dari metabolitnya, atau bisa juga berasal dari mekanisme *immune-mediated* tubuh. DILI merupakan reaksi yang tidak menguntungkan bagi tubuh salah satu penyebabnya karena adanya xenobiotik di dalam tubuh. Parasetamol merupakan salah satu xenobiotik di dalam tubuh. Xenobiotik adalah zat asing yang masuk ke dalam tubuh seperti obat-obatan, zat kimia, insektisida dan zat karsinogenik lainnya. Xenobiotik akan dimetabolisme di dalam tubuh terutama di dalam hati agar tidak menyebabkan efek toksik di dalam tubuh. Parasetamol merupakan analgetik dan antipiretik yang sangat populer di masyarakat. Parasetamol memiliki nama IUPAC N-(4-hydroxyphenyl) ethanamide. Pemberian parasetamol secara tidak rasional seperti pemberian melebihi dosis terapeutik atau konsumsi secara terus menerus dapat menyebabkan kerusakan hati. Konsumsi parasetamol melebihi dosis 4000 mg per hari dan penggunaan melebihi 12 gram dalam beberapa hari dapat menyebabkan akumulasi N-acetyl-pbenzoquinoneimine (NAPQI) yaitu metabolit yang sangat reaktif dan menyebabkan cedera sel hati yang mengarah ke nekrosis sentrilobulus dan selanjutnya gagal hati.

N-acetylcystein merupakan terapi yang digunakan untuk overdosis parasetamol akut. N-acetylcystein memiliki peran dalam meningkatkan kadar glutathion di dalam tubuh. Kurkumin merupakan zat yang berperan penting dalam pencegahan atau pengobatan hepatotoksisitas akibat obat. Klorofil sebagai antioksidan mampu mencegah kerusakan sel hepar karena kemampuannya dalam membentuk metaloenzim prostetik, khususnya glutathione, yang memiliki peran penting

dalam pencegahan kerusakan hepar oleh metabolit parasetamol. Penatalaksanaan drug-induced liver injury dapat dilakukan dengan menghentikan konsumsi obat penyebab terjadinya kerusakan hati dan melakukan monitoring kondisi klinis dan indikator kerusakan hati secara laboratorium. Edukasi kepada masyarakat terkait swamedikasi sangat penting untuk mencegah terjadinya konsumsi obat tidak rasional. Masyarakat memerlukan informasi terkait penggunaan obat sesuai dosis dan indikasi.

Daftar Pustaka

1. Oktaviana E, Hidayati IR, Pristianty L. Pengaruh Pengetahuan terhadap Penggunaan Obat Parasetamol yang Rasional dalam Swamedikasi (Studi pada Ibu Rumah Tangga di Desa Sumberpoh Kecamatan Maron Kabupaten Probolinggo). *J Farm Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2019;4(2):44.
2. MW S. Drug-induced liver injury: Drug-induced liver injury is a significant cause of liver disease, including chronic liver disease. *Contin Med Educ*. 2012;29(6):409–20.
3. Rotundo L, Pyrsopoulos N. Liver injury induced by paracetamol and challenges associated with intentional and unintentional use. *World J Hepatol*. 2020;12(4):125–36.
4. Damayanti KE, Wijayahadi N, Puruhita N. Efek pemberian ekstrak klorofil daun pepaya (*Carica papaya*, linn.) terhadap kadar ast dan alt serum. *J Gizi Indones (The Indones J Nutr)*. 2016;4(1):63–6.
5. Marzilawati AR, Ngau YY, Mahadeva S. Low rates of hepatotoxicity among Asian patients with paracetamol overdose: A review of 1024 cases. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2012;13:2–8.
6. Jurnal YD, Sayoeti Y, Moriska M. Kelainan Hati akibat Penggunaan Antipiretik. *J Kesehat Andalas*. 2015;4(3).
7. Aqeel T, Shabbir A, Basharat H, Bukhari M, Mobin S, Shahid H, et al. Prevalence of self-medication among urban and rural population of Islamabad, Pakistan. *Trop J Pharm Res*. 2014;13(4):627–33.
8. Tarazi S. Prevalence of Self-Medication Practice Among Students Gaza Strip ... 2016;(October).
9. S D, JP H. Drug-induced Liver Injury. *Bone*. 2011;6(1):73–80.
10. Megawati M, Muhartono. Konsumsi Minyak Jelantah dan Pengaruhnya terhadap Kesehatan. *Majority*. 2019;8(2):259–64.
11. Raul J, Einar S, Gerd A. Drug-induced liver injury. 2019;5.
12. Edward C. *Metabolism of Xenobiotics of Human Environments*. Acad Press. 2012;112:31–88.
13. Sielma D. Efek Hepatoprotektor Ekstrak Etanol Brokoli (*Brassica oleracea* L. var. *italica*) Terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) Hepar Tikus Putih Galur Wistar Yang Diinduksi DMBA (7,12-Dimethylben(a)anthracene). 2015.
14. Tittarelli R, Pellegrini M, Scarpellini MG, Marinelli E, Bruti V, Di Luca NM, et al. Hepatotoxicity of paracetamol and related fatalities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(1):95–101.
15. Sidabutar DM, Kairupan CF, Durry M. Pengaruh pemberian ekstrak daun cengkeh (*Syzygium aromaticum*) terhadap gambaran histopatologik hati tikus wistar yang diberikan parasetamol dosis toksik. *J e-Biomedik*. 2016;4(1).
16. Utomo N. Efek Analgesik Kombinasi Kurkumin dan Parasetamol Pada Mencit Yang Diinduksi Asam Asetat Menggunakan Analisis Isobologram [Internet]. Skripsi. 2016. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26849997><http://doi.wiley.com/10.1111/jne.12374>
17. Zakiah N, Yanuarman Y, Frengki F, Munazar M. Aktifitas Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Kerusakan Hati Tikus yang Diinduksi dengan Parasetamol. *AcTion Aceh Nutr J*. 2017;2(1):25.
18. Dewanjee S, Dua TK, Paul P, Dey A, Vallamkondu J, Samanta S, et al. Probiotics: Evolving as a Potential Therapeutic Option against Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity. *Biomedicines*. 2022;10(7):1–25.
19. Candra AA. Aktivitas Hepatoprotektor

- Temulawak pada Ayam yang Diinduksi Pemberian Parasetamol Hepatoprotector Activity of Curcuma in Chickens was Induced By Paracetamol. *J Penelit Pertan Terap.* 2013;13(2):137–43.
20. Pranata JR, Mariadi IK, Somayana G. Prevalensi dan Gambaran Umum Drug-Induced Liver Injury Akibat Obat Anti Tuberkulosis pada Pasien Tuberkulosis di RSUP Sanglah Denpasar Periode Agustus 2016 – Juli 2017 Penanganan TB di Indonesia ini obatnya adalah Drug Induced Liver akibat OAT sesuai deng. *J Med Udayana.* 2019;8(9).
 21. Licata A, Minissale MG, Stankevičiūtė S, Sanabria-Cabrera J, Lucena MI, Andrade RJ, et al. N-Acetylcysteine for Preventing Acetaminophen-Induced Liver Injury: A Comprehensive Review. *Front Pharmacol.* 2022;13(August).
 22. Sampath Kumar GV. An emphasis on global use of traditional medicinal system and herbal hepatoprotective drugs. *J Pharm Res.* 2014;8(1):28–37.
 23. W HW, Arsyad Z, Fauzar F. Tuberkulosis Milier dan HIV-AIDS dengan Drug-induced Hepatitis. *J Kesehat Andalas.* 2018;7(Supplement 3):92.
 24. Handini MC, Ketaren SO, Dakhi RA. Penggunaan Obat Rasional Melalui Edukasi Gema Cermat dengan Metode CBIA. *J Abdimas Mutiara.* 2021;2(2):209–16.