ALT dan AST sebagai Biomarker Hepatotoksisitas Akibat Aracetamol

Yusrina Nabilah*, Mirasari Putri, Satryo Waspodo

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*yusrinanabilah@gmail.com, mirasari.putri@unisba.ac.id, Satryo.Waspodo@unisba.ac.id

Abstract. Paracetamol is the most common drug used for various ailments such as headache, toothache, flu, fever, joint pain. Paracetamol is available in the market by purchase without a prescription. Uncontrolled use often causes liver injury, Paracetamol induced liver injury is characterized by elevated serum AST and ALT. This study, a scoping review, aims to determine the consumption of paracetamol against liver injury due to long-term use and excessive doses with AST and ALT as biomarkers. This study was conducted with a scoping review approach. The databases used are PubMed, ProQuest, ScienceDirect, and SpringerLink. The search for articles starts from 2006 – 2021 with a research design that is a clinical studies. The total journals obtained were 3220 articles, then adjusted according to the inclusion, exclusion and eligibility criteria to produce 4. Most studies in Asia. The results found in the 4 selected articles showed that consecutive administration of paracetamol with high doses could affect the increase in AST and ALT which indicated liver injury.

Keywords: *Paracetamol, Acetaminophen, Liver injury, AST and ALT*.

Abstrak. *Paracetamol* adalah obat paling umum yang digunakan untuk berbagai penyakit seperti sakit kepala, sakit gigi, flu, demam, nyeri sendi. *Paracetamol* tersedia di pasaran dengan pembelian tanpa resep dokter. Penggunaan yang tidak terkendali sering menimbulkan kerusakan hepar. Kerusakan yang diinduksi *paracetamol* ditandai dengan peningkatan serum AST dan ALT. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui konsumsi *paracetamol* terhadap kerusakan hepar karena pemakaian dalam jangka waktu lama dan dosis yang berlebihan dengan AST dan ALT sebagai biomarker. Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan *scoping review*. *Database* yang digunakan yaitu *PubMed*, *ProQuest*, *ScienceDirect*, dan *SpringerLink*. Pencarian artikel dimulai dari tahun 2006-2021 dengan desain penelitian yaitu *clinical studies*. Total jurnal yang didapatkan yaitu 3220 artikel, lalu disesuaikan dengan kriteia inklusi, ekslklusi dan kelayakan hingga dihasilkan 4. Studi paling banyak dilakukan di Kawasan Asia. Hasil yang ditemukan pada 4 artikel yang terpilih menunjukan bahwa pemberian *paracetamol* secara berturut-turut dengan dosis tinggi dapat mempengaruhi kenaikan AST dan ALT yang menandakan kerusakan hepar.

Kata Kunci: *Paracetamol, Acetaminophen, kerusakan Hepar, AST dan ALT*.

Corresponding Author
Email: mirasari.putri@unisba.ac.id

A. Pendahuluan

Paracetamol dengan nama lain acetaminophen atau N-acetyl-p-aminophenol, merupakan agen analgetik dan antipiretik memiliki efek penurun demam dan pada pereda nyeri.1 *Paracetamol* obat paling umum yang dikonsumsi untuk berbagai penyakit seperti sakit kepala, sakit gigi, flu, demam, nyeri sendi.2 *Paracetamol* merupakan obat *over the counter* tanpa diperlukannya resep.3 *Paracetamol* tersedia di pasaran dengan banyak nama dagang yang beredar secara luas.4

Berdasarkan *World Health Organization*, Obat *paracetamol* dianggap sebagai obat paling aman jika dikonsumsi sesuai dengan dosis aman harian yaitu 1 hingga 4 gram perhari.5 *Paracetamol* sering digunakan dalam percobaan bunuh diri maupun secara tidak sengaja di konsumsi hingga menimbulkan *overdosis*.6 Toksisitas *Paracetamol* saat ini merupakan masalah yang paling banyak ditemukan sebagai penyebab toksikasi hepar di dunia. Toksisitas *paracetamol* dipengaruhi beberapa faktor, diantaranya usia, konsumsi alkohol, dan penyakit komorbid seperti penyakit hepar bawaan.7,8

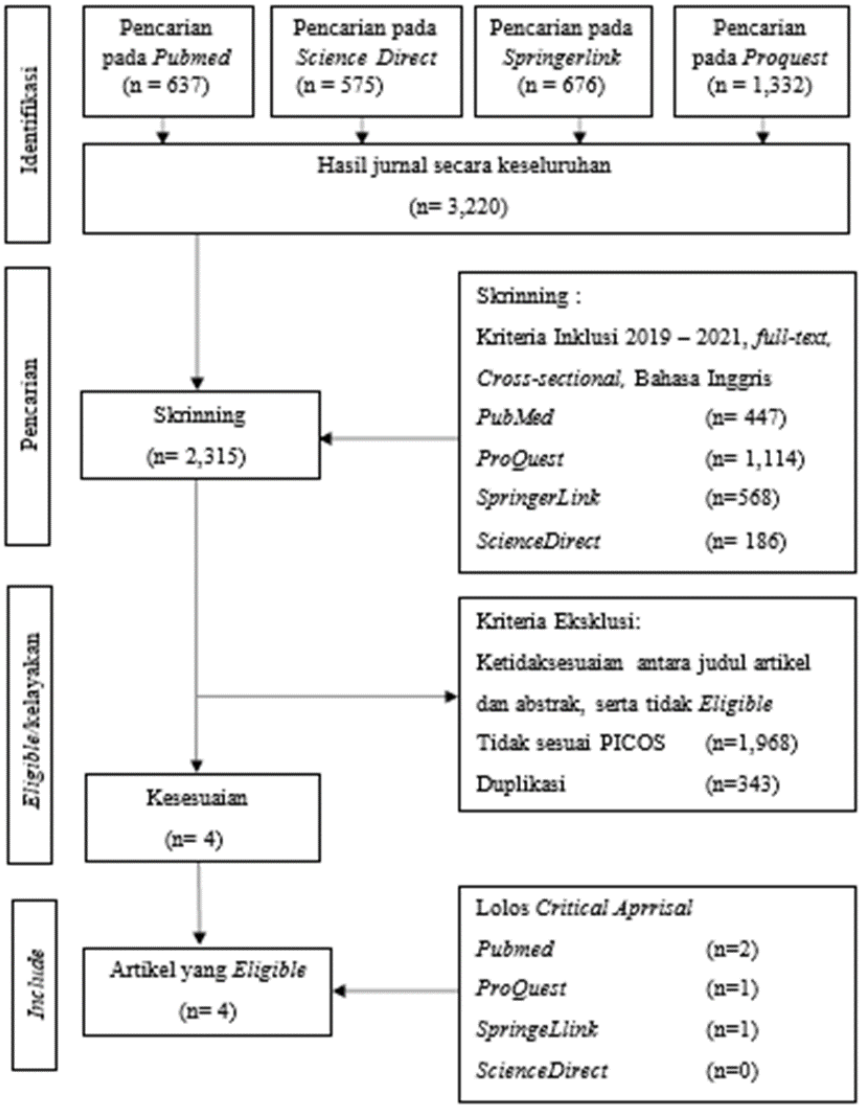
Hepatotoksisitas bergejala dapat berupa gejala ringan sampai dengan berat dan menimbulkan berbagai tingkat kerusakan hepar.1 Gejala hepatotoksisitas diantaranya mual, muntah dan nyeri perut dan diikuti oleh peningkatan serum AST dan ALT.9 Hepatotoksisitas yang diinduksi *paracetamol* menyebabkan kerusakan mitokondria, sehingga terjadi peningkatan serum AST dan ALT sebagai indikasi.2 ALT dan AST merupakan biomarker dari kerusakan hepar.10 Hepatotoksisitas ditandai dengan adanya peningkatan nilai yang siginfikan yaitu dua kali lipat dari nilai normal.11

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksik *paracetamol* yang bergantung pada dosis yang berlebihan dengan AST dan ALT sebagai biomarker.

B. Metodologi Penelitian

Penelitian ini dilakukan menggunakan pendekatan *scoping review*. Fokus utama studi ini adalah untuk mengetahui efek toksik *paracetamol* yang bergantung pada dosis yang berlebihann dengan AST dan ALT sebagai biomarker. Sampel pada penelitian ini adalah artikel internasional dengan jumlah 3220 artikel. Data didapatkan setelah melalui proses ekstraksi yang terdiri dari tiga proses. Pertama melakukan pencarian data melalui *PubMed*, SpingeLlink, Science Direct dan *Proquest*. Kedua melakukan skrining judul dan abtrak sesuai dengan kriteria inklusi yang berkaitan dengan efek toksik *paracetamol* yang beragntung pada dosis yang berlebihan dengan AST dan ALT sebagai biomarker; artikel telah dipublish pada tahun 2006 – 2021 (5 tahun); menggunakan studi *Randomized Control Trial*; *full-text*; dan berbahasa Inggris.

Proses ketiga yaitu melakukan uji kelayakan data pada artikel dengan menyesuaikan kriteria berdasarkan PICOS: *Population* (orang dewasa usia 15-59 yang sehat), *Intervention* (pemberian *paracetamol*), *Comparison* (pemberian placebo), *Outcome* (AST atau ALT atau keduanya), Studi penelitian (*Clinical Studies*). Selanjutnya, 4 artikel yang telah didapatkan seuai dengan kriteria dilakukan uji eligibilitas dengan menggunakan checklist yang sesuai dengan studi *cross-sectional* berdasar atas https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/ebm-tools/critical-appraisal-tools.



Gambar 1. Diagram Prisma

Gambar 1 menggambarkan tahapan pencarian dan seleksi artikel hingga menjadi artikel yang di *review*.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Tabel 1. Hasil *Scoping Review* Hasil *Scoping Review* ALT dan AST sebagai biomarker hepatotokisitas akibat *paracetamol*)

No	Judul / Penelitian, Tahun, lokasi	Tujuan	Desain Penelitian, Jumlah Responden	Intervensi	Metode Pengukuran	Teknik Analisis	Hasil	kesimpulan
1.	*Serum acute phase*	mengidentifikasi	*Randomized*	• Grup 1 diberikan	ALT diukur mengg	*Anova*	Hasil Normal dari ALT pada	Pemberian *paracetamol* dengan

	reactans hallmark healty individuals at risk acetaminophen induced liver injury, Jürgen Borlak, Bijon Chatterji, Kishor B Londhe, *et al* 27 september 2013, Centre for Pharmacology and Toxicology, Hannover Medical School, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625, Hannover, Germany	kerusakan hati yang diakibatkan oleh obat (Acetaminophen/ *Paracetamol*) selama 7 hari	*control trial,* 36 responden rang sehat Dengan rentang usia 18 dan 45 tahun	*placebo* 11orang • Grup 2 diberikan *parasetamol* 4gr total per hari, 25orang Penelitian dilakukan selama 7 hari	unakan *spectrophotometry*, dengan *metode UV optimasi,* menggunakan reagen khusus	test, dengan nilai P<0.001 yang menunjukan adanya perbedaan antara grup.	pasien dinilai rata rata 30. • Grup 1 (placebo): Serum ALT tidak adakenaikan, dengan rata-rata 30 IU/L • Grup ke 2 (*paracetamol* 4g/hari): Serum ALT > 4x lipat dari batas ambang normal, yaitu 150 -170 IU/L	jumlah berlebih dan jangka waktu yang lama ,berhubungan signifikan dengan peningkatan serum ALT dalam darah Peningkatan ALT berhubungan signifikan dengan terjadinya kerusakan hati yang akut
2.	*A randomized, placebo-controlled trial to determine the*	Mengidentifikasi kerusakan hati yang diakibatkan oleh obat (Acetam	*Randomized control trial,* 252 responden orang sehat	• Grup 1 *placebo* 47orang • Grup 2 *aceta*	ALT dan AST diukur menggunakan *spectrophotometry*, dengan	*Anova* test, dengan nilai p<0.001	Hasil nilai baseline ALT rata rata pada: 1. grup placebo 17.0 (11.0-47.0) IU/L. • Dari seluruh grup placebo tidak ada	Dosis *paracetamol* awal tidak mempengaruhi peningkatan AST dan ALT *Paracetamol* dosis

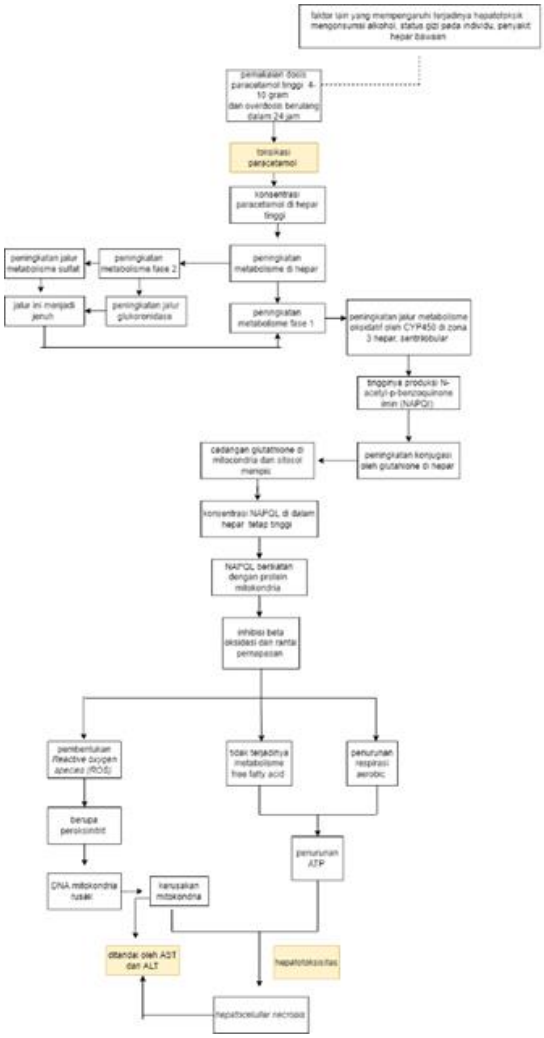
	course of aminotransferase elevation during prolonged acetaminophen administration, Kennon Heard, Jody Green, Victoria Anderson, *et al* 22 July 2014, University of Colorado Department of Emergency Medicine, Aurora, CO, USA	inophen /*Paracetamol*) selama 40 hari	Usia berkisar 18 tahun atau lebih tua	*mino phen* 205 orang 4g/hari Penelitian dasar dilakukan 1-16 hari	*metode UV optimasi,* menggunakan reagen khusus	yang menujukan adanya perbedaan antara grup perlakuan.	kenaikan serum ast dan alt setelah 16 hari masa studi 2. grup *paracetamol* (19.0-44.0) IU/L • Grup *paracetamol*: 1. Hari ke 4 studi tidak ada kenaikan yang berarti 2. Hari ke 7 mulai ada kenaikan (6 – 26 IU/L) 3. ALT tertinggi ternilai pada hari ke 10 (26.5IU/L) • Perubahan AST mengikuti bertambahnya waktu studi dari 21 IU\L dari baseline (n = 0-35) hingga hari ke 7	teurapeutik dengan jangka panjang berefek signifikan terhadap peningkatan AST dan ALT pada kerusakan hati akibat obat.
3.	*Hepatic Adaptation to Therapeutic Doses of acetaminophen: An Exploratory Study in*	Mengidentifikasi kerusakan hati yang diakibatkan oleh obat (Acetaminophen	*Randomized control trial*, 231 responden Orang sehat Usia respon	• Grup 1 194 orang *parasetamol* 3g/hari • Grup 2 *placebo* 37orang	ALT diukur menggunakan *triple-quadrupole* *mass spectro*	*Wilcoxon/ Kruskal-* *Wallis* test	Hasil Nilai baseline: 40 IU/L • Grup *paracetamol* dengan 65 orang terdapat kenaikan serum ALT :	Setelah diberikan *paracetamol* beberapa hari terdapat peningkatan serum *ALT* terutama pada kelompok

	healthy Individuals, Mika Maeda, Yasuo Ohno, *et al* 2 may 2020, Department of Pharmacy, Kitasato University Hospital, Tokyo, Japan	/*Paracetamol*) selama 28 hari	den : 20-45 tahun	Penelitian dilakukan selama 28 hari	*metry* dengan *metode UV optimasi,* menggunakan reagen khusus	, P<0.0182 setelah beberapa kali pemberian *acetaminophen*	1. 12 orang pada hari ke 3 mengalami kenaikan 2x lipat dari batas nomal), 2. 53 orang bekisar pada 40-80 IU/L • Grup placebo (37 orang): 1. 33 orang tidak ada kenaikan ALT dengaan nilai 40 IU/L 2. 4 orang mengalami kenaikan namun tidak sampai 2x lipat.	*paracetamol*. Serum ALT yang meningkat signifikan sebagai gambaran kerusakan hati akibat *paracetamol*
4.	*Influences of Long-Term, High-Dose Acetaminophen Administration on. Liver Function Markers in Healthy Japanese Adults, Idae Song, Rieko Tanaka, et al*	Mengidentifikasi kerusakan hati yang diakibatkan oleh obat (Acetaminophen /parasetamol) selama 28 hari.	*Randomized control trial*, 242 responden Orang sehat Usia responden yaitu, > 20 - < 45 tahun	• Grup 1 202 orang parasetamol 3g/hari • Grup 2 placebo 40orang Penelitian dilakukan selama 28 hari	ALT diukur menggunakan liquid chromatography/tandem mass spectrometry dengan metode UV optimasi, menggunakan reagen khusus	*Student's t-test atau Fisher's exact test*, *Dengan nilai* *P < 0.05 sete*	Hasil nilai baseline ALT: 17.5 IU/L • Grup *paracetamol*: 1. 69 orang mengalami kenaikan 1x lipat ULN 2. 12 orang mengalami kenaikan 2x lipat ULN 3. 1 orang mengalami kenaikan 3x lipat ULN	Pemberian *paracetamol* pada populasi sehat menggunakan dosis teurapeutik dengan jangka waktu lama menujukan terjadinya peningkatan ALT diatas dua kali lipat merupakan biomarker terdapatnya kerusakan hati akibat obat

1 August 2017, Kitasato University School of Medicine, Kitasato Clinical Research Center, Japan	*lah pemberian paracetamol atau placebo*	• Grup Placebo: 1. 5 orang mengalami kenaikan 1x lipat ULN

Tabel 1 mempelihatkan hasil penelitian dari artikel yang telah di *review* berdasarkan kriteria yang sudah ditentukan sebelumnya, terdapat 4 artikel dengan jenis studi penelitian *randomized control trial* yang memenuhi kriteria inklusi dan ekslusi yang sesuai dengan *eligibility criteria*. Dua diantaranya berasal dari Jepang, satu dari USA dan satu lagi dari Jerman.12,13,14,15 Semua artikel yang di *review* menggunakan subjek penelitan populasi sehat. Dengan jumlah keseluruhan populasi dalam studi yang dipilih terdiri dari 761 orang dengan rentang usia 18 – 45 tahun. Intervensi yang diberikan pada semua studi adalah *paracetamol* dan plasebo. Pada setiap studi penelitian ini dosis *paracetamol* yang diberikan menggunakan dosis aman berdasarkan rekomendasi berkisar 3 g/hari dan 4 g/hari.12,13,14,15

Dari hasil penelusuran seluruh artikel, diketahui bahwa pemberian acetaminophen secara berturut-turut dengan dosis tinggi dapat mempengaruhi kenaikan AST dan ALT untuk menandakan *Acute Liver Injury*.



Gambar 2. Mekanisme ast dan alt sebagai biomarker hepatotoksisitas

Gambar 2 memperlihatkan bahwa Acetaminophen diketahui memiliki efek hepatotoksik terhadap tubuh. Ketika konsumsi *paracetamol* berlebihan mengakibatkan tingginya kadar *paracetamol* di dalam tubuh, sehingga terjadi peningkatan metabolisme di hepar. Peningkatan jalur metabolit sulfat dan asam glukoronat berperan dalam fase 2 menjadi jenuh, sehingga terjadi peningkatan pada fase 1 yaitu metabolisme oksidatif oleh CYP450 di zona 3, sentriolobular. Membuat tingginya produksi N-acetly-p- benzoquinoimine (NAPQL) yang akan di konjugasi oleh glutathione hepar. Tingginya proses konjugasi mengakibatkan cadangan glutathione di mitokondria dan sitosol menipis, sehingga kadar NAPQL dalam hepar tetap tinggi. NAPQL berikatan dengan mitokondria menyebabkan penurunan fungsi mitokondria, penurunan fungsi mitokondria terjadi karena inhibisi β oksidasi dan inhibisi enzim rantai pernafasan, menyebabkan penuruna respirasi aerobic diikuti penurunan ATP sehingga kerusakan pada hepatosit. Kerusakan hepatosit akan melepaskan *dammage-associated mollecular pattern* (DAMP) dikenali oleh sel kupffer sehingga mengakitvasi Toll Like Receptor 4 (TLR 4). TLR4 berikatan dengan DAM di sel kupffer, mengaktivasi NF-kB melepaskan *Proinflammatory cytokines* seperti IL1,IL6,1L8,TNF α sehingga terjadinya pemanggilan monosit, neutrofil, *Natural Killer Cell* (NKT *cell*) ke tempat injury yang merupakan respon inflamsi pada sel hepatosit lainnya. 18 Kerusakan sel hepatosit dan mitokondria ditandai dengan peningkatan AST dan ALT dalam darah.19

Hal ini sejalan dengan keempat penelitian yang dilakukan pada orang sehat usia berkisar lebih dari 18-45 tahun. Populasi diberikan dosis teurapeutik yaitu 3 g/hari dan 4 g/hari tablet *paracetamol* atau placebo selama 7-40 hari. Populasi yang diteliti pada kelompok *paracetamol*

memiliki kenaikan serum AST dan ALT lebih besar dari 2 kali lipat dari baseline yang berbeda dan pada kelompok placebo terdapat peningkatan hanya satu kali lipat hingga tidak ada peningkatan dari baseline, Hasil penelitian menunjukkan pemberian *paracetamol* jangka lama dan dosis banyak berefek menyebabkan kerusakan hati yang di tandai dengan adaya AST dan ALT meningkat sebagai biomarker. 12,1314,15

Elevasi ALT yang terjadi berhubungan dengan metabolisme *paracetamol* dan faktor genetik.14 Faktor yang mempengaruhi kecepatan dan jalur metabolisme obat, terbagi menjadi faktor internal (fisiologis dan patologis) yaitu spesies, genetik (strain), jenis kelamin, usia, hormon, kehamilan, penyakit, dan faktor eksternal (eksogen) seperti diet, lingkungan.14

Beberapa hal yang dapat menyebabkan perbedaan antara nilai ALT dan AST disetiap individu yang sehat di negaranya masing-masing, diantaranya memiliki penyakit hati seperti hepatitis, riwayat penggunaan obat sebelumnya, *hypersensitive* terhadap *paracetamol*, pengonsumsian alkohol, usia, ras, faktor makanan serta aktivitas dan lingungan juga berpengaruh terhadap perubahan AST dan ALT. 12,1314,15.

D. Kesimpulan

Menurut hasil keseluruhan artikel yang telah di-*review*, dapat disimpulkan bahwa pemberian *paracetamol* hanya dengan dosis 3 g/hari selama 7-40 hari dapat menyebabkan kerusakan hati akut yang diakibatkan oleh intoksikasi *paracetamol* dan jika dilanjutkan mungkin dapat mengakibatkan kerusakan hati lebih lanjut, hingga nekrosis hati.

Terdapat peningkatan AST dan ALT lebih dari 2 kali dari baseline pada pemberian *paracetamol* dengan dosis 3 g/hari selama 7-40 hari sebagai biomarker terhadap kerusakan hati akut.

Daftar Pustaka

[1] Demirbas S, Cakir E, Akgul EO, Seyrek M, Cayci T, Kurt YG, et al. Elevated serum neopterin levels in acetaminophen-induced liver injury. Environ Toxicol Pharmacol [Internet]. 2011;31(1):165–70. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2010.10.003

[2] Chowdhury A, Nabila J, Adelusi Temitope I, Wang S. Current etiological comprehension and therapeutic targets of acetaminophen-induced hepatotoxicity. Pharmacol Res. 2020;161(May).

[3] Shan S, Shen Z, Song F. Autophagy and acetaminophen-induced hepatotoxicity. Arch Toxicol [Internet]. 2018;92(7):2153–61. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s00204-018-2237-5

[4] Patel F. The Fatal *Paracetamol* Dosage -. 1988;303–10.

[5] Gloor Y, Schvartz D, F.Samer C. Old problem, new solutions: biomarker discovery for acetaminophen liver toxicity. Expert Opin Drug Metab Toxicol [Internet]. 2019;15(8):659–69. Available from: https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1642323

[6] Chiew A, Reith D, Pomerleau A, Wong A, Isoardi K, Buckley N. Supporting Information Full guidelines Consensus statement Updated guidelines for the management of *paracetamol* poisoning in Australia and New Zealand-explanation and elaboration. 2019; Available from: www.gradeworkinggroup.org

[7] Bunchorntavakul C. A c e t a m i n o p h e n (A PA P o r a n d A c u t e L i v e r Fa i l u re. Clin Liver Dis [Internet]. 2018;1–22. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.01.007

[8] Mian P, Allegaert K, Spriet I, Tibboel D, Petrovic M. *Paracetamol* in Older People: Towards Evidence-Based Dosing? [Internet]. Vol. 35, Drugs and Aging. Springer International Publishing; 2018 [cited 2021 Feb 28]. p. 603–24. Available from: /pmc/articles/PMC6061299/

[9] Bischoff K, Mukai M, Ramaiah SK. Liver Toxicity. In: Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles: Third Edition [Internet]. Elsevier; 2018 [cited 2021 Feb 1]. p. 239–57. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526106/

[10] Dkhil MA, Abdel Moneim AE, Hafez TA, Mubaraki MA, Mohamed WF, Thagfan FA, et al. Myristica fragrans kernels prevent *paracetamol*-induced hepatotoxicity by inducing anti-apoptotic genes and nrf2/ho-1 pathway. Int J Mol Sci. 2019 Feb 2;20(4).

[11] Pedoman Interpretasi Data Klinik | Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan [Internet]. [cited 2021 Dec 6]. Available from: https://farmalkes.kemkes.go.id/2014/12/pedoman-interpretasi-data-klinik/

[12] Borlak J, Chatterji B, Londhe KB, Watkins PB. Serum acute phase reactants hallmark healthy individuals at risk for acetaminophen-induced liver injury. Genome Med. 2013 Sep 27;5(9).

[13] Heard K, Green JL, Anderson V, Bucher-Bartelson B, Dart RC. A randomized, placebo-controlled trial to determine the course of aminotransferase elevation during prolonged acetaminophen administration. BMC Pharmacol Toxicol. 2014;15(1).

[14] Maeda M, Tanaka R, Aso M, Sakamoto Y, Song I, Ochiai M, et al. Hepatic Adaptation to Therapeutic Doses of Acetaminophen: An Exploratory Study in Healthy Individuals. Clin Ther. 2020 Jul 1;42(7):1276-1291.e1.

[15] Influences of long-term, high-dose acetaminophen administration on liver function markers in healthy Japanese adults | Cochrane Library [Internet]. [cited 2021 Dec 13]. Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01430283/full

[16] Borlak J, Chatterji B, Londhe KB, Watkins PB. Serum acute phase reactants hallmark healthy individuals at risk for acetaminophen-induced liver injury. Genome Med [Internet]. 2013 Sep 27 [cited 2021 Dec 6];5(9). Available from: https://*pubmed*.ncbi.nlm.nih.gov/24070255/

[17] Bajt ML, Ramachandran A, Yan HM, Lebofsky M, Farhood A, Lemasters JJ, et al. Apoptosis-inducing factor modulates mitochondrial oxidant stress in acetaminophen hepatotoxicity. Toxicol Sci. 2011 Aug;122(2):598–605.

[18] McCance Pathophysiology The Biologic Basis for Disease in Adults and Children 6th c2010 txtbk.pdf.

[19] Ghanem CI, Pérez MJ, Manautou JE, Mottino AD. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity [Internet]. Vol. 109, Pharmacological Research. Academic Press; 2016 [cited 2021 Feb 23]. p. 119–31. Available from: /pmc/articles/PMC4912877/

[20] Fajar, Ilham Malik, Heriady, Yusuf (2021). *Karakteristik Usia, Gambaran Klinis dan Histopatologi Pasien Kanker Payudara di RSUD Al-Ihsan Provinsi Jawa Barat Periode Januari 2018 - Oktober 2020.* 1(2). 85-91.