

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Nyeri dan Analgesik**

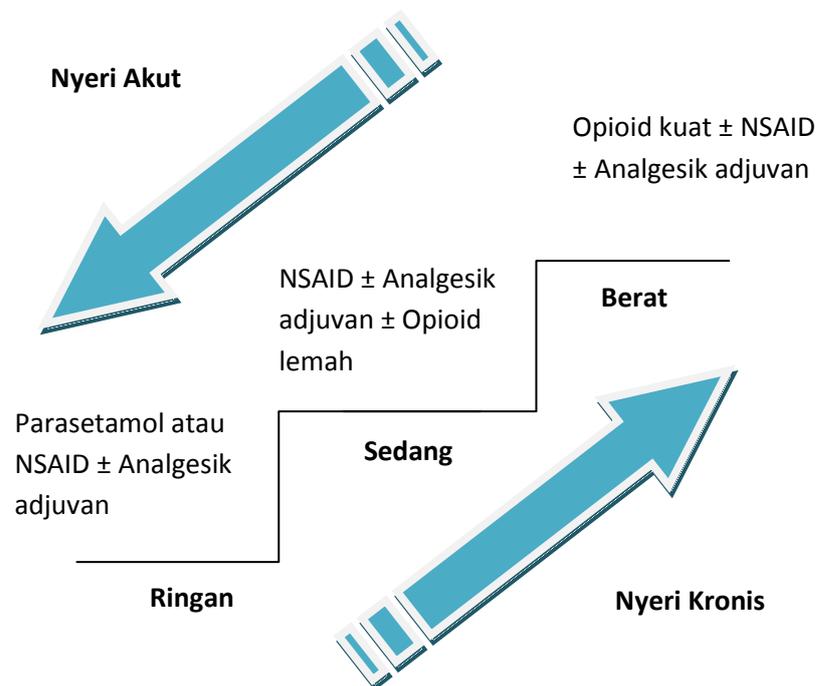
##### **2.1.1 Nyeri**

Nyeri adalah berupa sakit (seperti ditusuk-tusuk jarum atau seperti dijepit pada bagian tubuh); rasa yg menimbulkan penderitaan.<sup>11</sup> Nyeri merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan akibat kerusakan jaringan, baik aktual maupun potensial atau yang digambarkan dalam bentuk kerusakan tersebut. Definisi nyeri tersebut menjelaskan konsep bahwa nyeri adalah produk kerusakan struktural, bukan saja respon sensorik dari suatu proses nosiseptif, harus dipercaya seperti yang dinyatakan penderita, tetapi juga merupakan respon emosional (psikologik) yang didasari atas pengalaman termasuk pengalaman nyeri sebelumnya. Persepsi nyeri menjadi sangat subyektif tergantung kondisi emosi dan pengalaman emosional sebelumnya. Toleransi terhadap nyeri meningkat bersama pengertian, simpati, persaudaraan, alih perhatian, pendekatan kepercayaan budaya, pengetahuan, pemberian analgesik, ansiolitik, antidepresan dan pengurangan gejala. Sedangkan toleransi nyeri menurun pada keadaan marah, cemas, kebosanan, kelelahan, depresi, penolakan sosial, isolasi mental, dan keadaan yang tak menyenangkan.<sup>9</sup>

Nyeri operasi merupakan keadaan yang sudah terduga sebelumnya, akibat trauma dan proses inflamasi, terutama bersifat nosiseptif, pada waktu istirahat dan

seringkali bertambah pada waktu bergerak. Nyeri operasi memicu respon stress yaitu respon neuro endokrin yang berpengaruh pada mortalitas dan berbagai morbiditas komplikasi paskaoperasi.<sup>9</sup>

Nyeri akut hebat memicu kejadian nyeri kronik di kemudian hari, penyebab penting respon stress dan alasan humanitas maka nyeri operasi harus ditanggulangi berbeda dengan nyeri kronik berdasarkan *three step analgetic ladder* WHO. Nyeri operasi umumnya berlangsung 24 jam, minimal pada hari ke 3-4 dan tak lebih dari 7 hari. Prinsip terapi nyeri akut adalah *descending the ladder*.<sup>9</sup>



**Gambar 1.** *Three Step Analgetic Ladder*.<sup>9</sup>

### 2.1.2 Analgesik

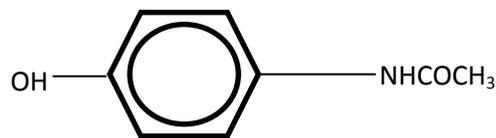
Analgesik adalah kata yang berarti hilangnya atau bebas dari nyeri. Istilah ini pada masa kini menunjukkan makna ganda. Pertama, untuk menunjukkan proses penderita bebas dari nyeri tanpa kehilangan kesadaran. Kedua, dipergunakan oleh beberapa pakar dalam kaitannya dengan istilah anestesi lokal atau regional. Obat analgesik dibagi ke dalam dua kelompok, yakni obat golongan NSAID dan golongan opioid, yang bekerja di perifer atau sentral, sedangkan obat untuk melakukan analgesik lokal adalah kelompok obat anestesi lokal, seperti prokain, lidokain, dan bupivakain.<sup>9</sup>

Analgesik golongan opioid terutama digunakan untuk meredakan atau menghilangkan rasa nyeri sedang sampai berat dengan efek samping seperti mual, muntah, konstipasi, retensi urin, dan sedasi. Golongan opioid dibedakan menjadi opioid lemah seperti kodein, tramadol, dan opioid kuat seperti morfin, fentanil.<sup>9</sup>

Berbeda halnya dengan obat golongan opioid, obat golongan non opioid seperti parasetamol dan NSAID hanya dapat mengurangi nyeri paskaoperasi yang bersifat ringan sampai sedang. Golongan analgesik nonopioid ini digunakan sebagai tambahan penggunaan opioid dosis rendah untuk menghindari efek samping opioid yang berupa depresi napas dan jika kemungkinan terdapat banyak peradangan. Golongan ini selain bersifat antiinflamasi juga bersifat analgesik, antipiretik, dan anti pembekuan darah.<sup>12,13</sup>

## 2.2 Parasetamol

Derivat para amino fenol yaitu fenasetin dan asetaminofen. Asetaminofen (parasetamol) merupakan metabolit fenasetin dengan efek antipiretik yang sama dan telah digunakan sejak 1893. Efek antipiretik ditimbulkan oleh gugus aminobenzen. Asetaminofen di Indonesia lebih dikenal sebagai parasetamol. Parasetamol bersifat antipiretik dan analgesik tetapi sifat anti-inflamasinya lemah sekali.<sup>14</sup>



**Gambar 2.**Rumus struktur kimia parasetamol<sup>1</sup>

Parasetamol merupakan obat analgesik non narkotik yang memiliki cara kerja menghambat sintesis prostaglandin terutama di Sistem Saraf Pusat (SSP). Parasetamol digunakan secara luas di berbagai negara baik dalam bentuk sediaan tunggal sebagai analgesik-antipiretik maupun kombinasi dengan obat lain melalui resep dokter atau yang dijual bebas. Parasetamol dapat ditoleransi dengan baik sehingga banyak efek samping aspirin yang tidak dimiliki oleh obat ini sehingga obat ini dapat diperoleh tanpa resep.<sup>14</sup>

Parasetamol merupakan obat lain pengganti aspirin yang efektif sebagai obat analgesik-antipiretik. Karena hampir tidak mengiritasi lambung, parasetamol sering dikombinasikan dengan AINS untuk efek analgesik.<sup>1</sup> Overdosis parasetamol tidak bisa dianggap hal yang wajar karena dapat menyebabkan

kerusakan hati yang fatal dan obat ini sering dikaitkan dengan keracunan serta bunuh diri dengan parasetamol yang semakin mengkhawatirkan belakangan ini.<sup>14</sup>

### **2.2.1 Farmakodinamik**

Efek analgesik parasetamol yaitu menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan sampai sedang. Parasetamol menurunkan suhu tubuh dengan mekanisme yang diduga berdasarkan efek sentral. Efek antiinflamasinya yang sangat lemah, oleh karena itu parasetamol tidak digunakan sebagai antireumatik. Ketidakmampuan parasetamol memberikan efek antiradang itu sendiri mungkin berkaitan dengan fakta bahwa parasetamol hanya merupakan inhibitor siklooksigenase yang lemah dengan adanya peroksida konsentrasi tinggi yang ditemukan pada lesi radang. Parasetamol merupakan penghambat biosintesis prostaglandin yang lemah. Efek iritasi, erosi, dan perdarahan lambung tidak terlihat pada obat ini, demikian juga gangguan pernapasan dan keseimbangan asam basa.<sup>1,14</sup>

### **2.2.2 Farmakokinetik**

Parasetamol diabsorpsi cepat dan sempurna melalui saluran cerna. Konsentrasi tertinggi dalam plasma dicapai dalam waktu setengah jam dan masa paruh plasma antara 1-3 jam. Obat ini tersebar ke seluruh cairan tubuh.<sup>5</sup> Pengikatan obat ini pada protein plasma beragam, hanya 20%-50% yang mungkin terikat pada konsentrasi yang ditemukan selama intoksikasi akut. Setelah dosis terapeutik, 90%-100% obat ini ditemukan dalam urin selama hari pertama, terutama setelah konjugasi hepatic dengan asam glukoronat (sekitar 60%), asam sulfat (sekitar 35%), atau sistein (sekitar 3%), sejumlah kecil metabolit hasil hidroksilasi dan deasetilasi juga telah terdeteksi. Sebagian kecil parasetamol

mengalami proses *N*-hidroksilasi yang diperantarai sitokrom P450 yang membentuk *N*-asetil-benzokuinoneimin, yang merupakan suatu senyawa antara yang sangat reaktif. Metabolit ini bereaksi dengan gugus sulfhidril pada glutathion. Namun, setelah ingesti parasetamol dosis besar, metabolit ini terbentuk dalam jumlah yang cukup untuk menghilangkan glutathion hepatic.<sup>14</sup>

## **2.3 Hati**

Hati adalah kelenjar besar berwarna gelap terletak dibagian atas abdomen sisi kanan.<sup>15</sup> Sedangkan berat hati rata-rata sekitar 1500 gram atau 2% berat badan orang dewasa normal.<sup>16</sup>

### **2.3.1 Anatomi Hati**

Hati menempati kuadran kanan atas abdomen, di regio *hypochondrium dextra*, *epigastrium* dan sering sampai *hypochondrium sinistra* sampai sejauh *linea lateralis sinistra*. Batas atas hati berada sejajar dengan ruang interkostal V kanan dan batas bawah menyerong ke atas dari iga IX kanan ke iga VIII kiri.<sup>17</sup> Bagian bawah hati berbentuk cekung dan merupakan atap dari ginjal kanan, lambung, pankreas, dan usus.<sup>16</sup>

### **2.3.2 Histologi Hati**

Setiap lobus hati terbagi menjadi struktur-struktur yang disebut sebagai lobulus, yang merupakan unit mikroskopis dan fungsional organ. Di antara lempengan sel hati terdapat kapiler-kapiler yang disebut sebagai sinusoid, yang merupakan cabang vena porta dan arteria hepatica. Tidak seperti kapiler lain,

sinusoid dibatasi oleh sel fagositik atau sel Kupffer. Sel Kupffer merupakan sistem monosit-makrofag, dan fungsi utamanya adalah menelan bakteri dan benda asing lain dalam darah. Sejumlah 50% dari semua makrofag dalam hati adalah sel Kupffer, sehingga hati merupakan salah satu organ penting dalam pertahanan melawan invasi bakteri dan agen toksik.<sup>16</sup> Hati tersusun atas sel-sel epitelial (hepatosit) dikelilingi darah yang berasal dari vena porta dan arteria hepatica. Hepatosit juga berhubungan dengan kanalikuli kecil yang membentuk sistem biliaris.<sup>17</sup>

Hepatosit (sel parenkim hati) merupakan sebagian besar organ itu. Hepatosit bertanggung jawab terhadap peran sentral hati dalam metabolisme. Sel-sel ini terletak diantara sinusoid yang terisi darah dan saluran empedu. Sel kupffer melapisi sinusoid hati dan merupakan bagian penting dari sistem retikuloendotelial tubuh. Darah dipasok melalui vena porta dan arteri hepatica lalu disalurkan melalui vena sentral dan kemudian vena hepatica ke dalam vena kava. Saluran empedu mulai sebagian kanalikuli yang kecil sekali yang dibentuk oleh sel parenkim yang berdekatan. Kanalikuli bersatu menjadi duktula, saluran empedu interlobular, dan saluran hati yang lebih besar. Saluran hati utama menghubungkan duktus kistik dari kandung empedu dan membentuk saluran empedu biasa, yang mengalir ke dalam duodenum.<sup>19</sup>

### **2.3.3 Fisiologi Hati**

Hati merupakan organ parenkim terbesar yang mempunyai daya regenerasi dan cadangan kemampuan yang besar serta menduduki urutan pertama dalam hal banyaknya, kerumitan, dan ragam fungsinya. Bila terjadi kerusakan kurang dari

80% atau fungsi hati sekitar 10-20% saja dari jaringan normal, hati mampu mempertahankan kehidupan. Fungsi utama hati: pembentukan dan ekskresi empedu (bilirubin), metabolisme karbohidrat, metabolisme protein, metabolisme lemak, metabolisme steroid, penyimpanan air, vitamin, dan mineral, regulasi koagulasi darah, penyimpanan besi, metabolisme obat (detoksikasi), dan fungsi sistem retikuloendotelial.<sup>9</sup>

Hati berperan penting dalam metabolisme tiga makronutrien yang diantarkan oleh vena porta pasca absorpsi di usus. Bahan makanan tersebut adalah karbohidrat, protein, dan lemak. Monosakarida dari usus halus diubah menjadi glikogen dan disimpan dalam hati (glikogenesis). Dari depot glikogen ini, glukosa dilepaskan secara konstan ke dalam darah (glikogenolisis) untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Sebagian glukosa dimetabolisme dalam jaringan untuk menghasilkan panas dan energi, sisanya diubah menjadi glikogen dan disimpan dalam jaringan subkutan. Hati juga mampu mensintesis glukosa dari protein dan lemak (glikoneogenesis). Peranan hati dalam metabolisme protein sangat penting untuk kelangsungan hidup. Semua protein plasma (kecuali globulin) disintesis oleh hati. Protein tersebut antara lain albumin (untuk mempertahankan osmotik koloid), protrombin, fibrinogen, dan faktor-faktor pembekuan lain. Selain itu, sebagian besar degradasi asam amino dimulai dalam hati melalui proses deaminasi atau pembuangan gugus amino ( $\text{NH}_2$ ). Amonia ( $\text{NH}_3$ ) yang dilepaskan kemudian disintesis menjadi urea dan diekskresi oleh ginjal dan usus. Amonia juga diubah menjadi urea di dalam hati.<sup>16</sup>

Fungsi detoksifikasi dilaksanakan oleh enzim dengan proses oksidasi, reduksi, hidrolisis, atau konjugasi zat yang bisa membahayakan. Fungsi perlindungan dilakukan oleh sel Kupffer yang terdapat pada dinding sinusoid hati sebagai sel endotel mempunyai fungsi sebagai sistem retikuloendotelial, mempunyai kemampuan fagositosis yang sangat besar terhadap kuman dan pigmen-pigmen, sisa-sisa jaringan, dll. Sel kupffer juga menghasilkan immunoglobulin, dan berbagai antibodi yang timbul pada kelainan hati *Anti mithochondrial antibody (AMA)*, *smooth muscle antibody (SMB)* dan *anti nuclear antibody (ANA)*. Fungsi vaskuler hati adalah ruang penampung dan bekerja sebagai filter darah. Darah portal yang mengalir ke hati 1200 cc/menit melalui sinusoid hati, selain itu dari arteri hepatica 350 cc/menit pada orang dewasa jumlah aliran darah ke hati diperkirakan mencapai 1500 cc/menit.<sup>16,20</sup>

Hati juga berfungsi sebagai “gudang darah” dan “penyaring” karena terletak strategis antara usus sirkulasi umum. Pada gagal jantung kanan, hati membengkak secara pasif oleh banyaknya darah.<sup>16</sup>

#### **2.3.4 Enzim Hati**

Enzim adalah protein dan senyawa organik yang dihasilkan oleh sel hidup. Enzim umum terdapat di dalam sel dan bisa berada dalam struktur yang spesifik seperti organel atau mitokondria atau juga terdapat dalam sitosol. Dalam keadaan normal terdapat keseimbangan antara pembentukan enzim dengan penghancurannya. Apabila terjadi kerusakan sel atau peningkatan permeabilitas membrane sel, enzim akan banyak keluar keruang ekstra selular dan dapat digunakan sebagai sarana untuk membuat diagnostik.<sup>20</sup>

Sedangkan hati adalah organ yang sering mengalami kerusakan, dapat disebabkan oleh obat (bahan kimia) atau penimbunan metabolit. Cedera hati akut diawali oleh lesi biokemik yang akan menyebabkan perubahan metabolisme yang kemudian menyebabkan perubahan struktur dan perubahan fungsi (interaksi obat).<sup>20</sup>

Dalam pemeriksaan penyaring dari sekian banyak enzim yang paling diperlukan adalah enzim SGPT, gamma GT dan CHE; SGPT bisa dipakai untuk melihat adanya kerusakan sel hati, gamma GT untuk melihat kolestasis dan CHE untuk melihat gangguan fungsi sintesis hati.<sup>20</sup> Kenaikan SGPT adalah indikator dari kerusakan hati; kenaikan tertinggi terlihat dari keracunan obat misalnya induksi parasetamol, tetapi kenaikan ini sendiri tidak dapat memberikan informasi penyebab kerusakan.<sup>21</sup>

#### **2.3.4.1 Serum Glutamic Pyruvic Transminase (SGPT)**

Serum Glutamic pyruvic Transminase (SGPT) atau bisa disebut juga Alanine aminotransferase (ALT) termasuk kelompok enzim transaminase. Enzim SGPT banyak terdapat pada sel-sel jaringan utama dan sumber utamanya adalah sel hati. Sehingga SGPT lebih khas untuk penyakit hati.<sup>20</sup>

SGPT berperan dalam deaminasi asam amino, pengeluaran gugus amino dari asam amino.<sup>22</sup> SGPT memindahkan gugus amino pada alanine ke gugus keto dari  $\alpha$ -ketogutarat membentuk glutamate dan piruvat. Selanjutnya piruvat dirubah menjadi laktat. Namun jika terjadi kerusakan sel-sel parenkim hati atau permeabilitas membrane akan mengakibatkan enzim SGPT bebas keluar sel,

sehingga enzim masuk ke pembuluh darah melebihi keadaan normal dan kadarnya dalam darah akan meningkat.<sup>22</sup>

Secara normal organ mengalami regenerasi sel termasuk hati. Pada keadaan ini sel yang telah rusak digantikan oleh sel yang baru, jadi pada keadaan normal, keberadaan SGPT dalam darah itu normal, hal tersebut terjadi karena regenerasi sel hati yang secara normal terjadi. Namun jika terjadi kerusakan sel-sel parenkim hati atau permeabilitas membran akan mengakibatkan enzim SGPT bebas keluar sel, sehingga enzim masuk ke pembuluh darah melebihi keadaan normal sehingga kadar dalam darah akan meningkat.<sup>23</sup>

Nilai normal SGPT atau ALT adalah 5-35 IU/L.<sup>20</sup> Kadar SGPT meningkat pada keadaan hampir semua penyakit hati. Kadar yang teringgi ditemukan dalam hubungannya dengan keadaan yang menyebabkan nekrosis hati yang luas, seperti hepatitis virus yang berat, cedera hati akibat toksin, atau kolaps sirkulasi yang berkepanjangan.<sup>11</sup> Kenaikan kadar transaminase terjadi paling awal dalam perjalanan penyakit sebelum terjadi perubahan dari tes-tes yang lain. Kadar transaminase serum adalah tes yang paling akhir kembali menjadi normal dalam perjalanan penyakit hati, kadar transaminase juga dapat dipakai sebagai petunjuk adanya kekambuhan dari suatu penyakit hati yang disertai nekrosis sel-sel hati.<sup>20</sup>

#### **2.4 Kerusakan Hati**

Hati merupakan organ sekresi terbesar dan merupakan kelenjar pertahanan yang penting dalam tubuh. Kerusakan yang terjadi pada sel hati dapat bersifat sementara maupun menetap. Sel akan mengalami perubahan untuk beradaptasi

mempertahankan hidup pada kerusakan yang bersifat sementara. Namun apabila jejas terus mengenai sel hati sehingga sel tidak mampu lagi untuk beradaptasi maka kerusakan sel akan menjadi menetap.<sup>24</sup>

Kerusakan pada hati dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu:

1. Bahan beracun (hepatotoksikan)

Kerusakan hati dapat disebabkan oleh berbagai macam substansi kimia (hepatotoksikan) yang ditandai dengan kerusakan sel hepatosit serta gangguan fungsi hati. Substansi kimia yang memiliki potensi merusak hati adalah alkohol dan berbagai obat-obatan. Salah satu obat yang berpotensi hepatotoksik adalah Parasetamol. Selain itu, obat berpotensi hepatotoksik lainnya yang dimetabolisme terutama dihati adalah Obat OAT (rifampisin; isoniazid, pirazynamid, ethambutol), ranitidin, lansoprazol, tramadol, kortikosteroid (metylprednisolon; dexametason; prednison). Pengaruh bahan beracun ini terhadap kerusakan hati dipengaruhi oleh onset pemaparan, durasi pemaparan, dosis obat, dan kerentanan sel hati.<sup>10,25</sup>

2. Aktivitas Bakteri dan Virus

Infeksi hati dapat disebabkan oleh bakteri dan virus hepatitis. Infeksi ini dapat menular melalui makanan atau minuman, transfusi darah, hubungan seksual, pemakaian jarum suntik lebih dari satu orang. Infeksi ini dapat menyebabkan kerusakan hati berupa fibrosis dan lama kelamaan bisa menyebabkan sirosis yang mengakibatkan terjadinya gagal hati.<sup>10,20</sup>

3. Gangguan Metabolisme Hati

Hati merupakan organ yang berfungsi untuk memetabolisme berbagai zat seperti karbohidrat, protein, dan lemak. Bila terjadi kelainan dalam metabolisme hati maka proses metabolisme zat-zat tersebut juga akan terganggu. Pada kelainan metabolisme lemak dapat mengakibatkan penimbunan hasil metabolisme berupa kolesterol di hati yang dapat mengakibatkan terjadinya perlemakan hati.<sup>10,25</sup>

#### 4. Genetik

Penyakit hati dapat juga dipengaruhi oleh faktor keturunan atau genetik seperti pada beberapa kasus penyakit hati hemokromatosis.<sup>20</sup> Hemokromatosis adalah [penyakit](#) kelebihan zat [besi](#), sebuah penyakit dimana besi tidak dimetabolisme dengan benar dan menumpuk di jaringan di seluruh tubuh, terutama di hati.<sup>14</sup> Hal tersebut akan mengakibatkan kerusakan fungsi hati.<sup>10,15</sup>

#### 5. Usia

Berat hati menurun dengan penuaan. Aliran darah hati berkurang dan ada hipertrofi kompensata bagi hepatosit. Metabolisme lintas pertama obat berkurang sehingga kerusakan hati akibat pengaruh obat meningkat. Hal ini mengakibatkan orang tua lebih banyak mengalami reaksi merugikan akibat penggunaan obat yang tidak sesuai dosis dan cara pemakaiannya.<sup>10</sup>

### 2.5 Toksikopatologi Hati

Diperkirakan ada lebih dari 250 obat atau bahan kimia yang hepatotoksik. Gangguan hati oleh karena obat-obatan ini bisa merupakan toksik langsung yang tergantung kepada dosis obat atau bisa juga merupakan reaksi alergi yang tergantung pada masing-masing individu.<sup>20</sup>

Akibat dosis toksik dari parasetamol yang paling serius adalah nekrosis hati. Pada orang dewasa, hepatotoksisitas dapat terjadi setelah penggunaan parasetamol dosis tunggal sebesar 10-15 gram.<sup>1</sup> Di hati, obat-obatan akan mengalami perubahan struktur kimia yang dikatalisis oleh enzim, disebut juga proses biotransformasi. Hasilnya obat menjadi lebih mudah larut dalam air dan mudah dikeluarkan sisa-sisa metabolisme obat melalui proses ekskresi. Selain itu, proses juga berperan dalam mengakhiri kerja obat dalam tubuh.<sup>14</sup>

Kerusakan hati menyebabkan meningkatnya lipid peroksida darah karena lipid peroksida tubuh tidak dapat lagi didetoksifikasi dalam hati. Di hati, obat akan mengalami perubahan struktur kimia yang dikatalisis oleh enzim, disebut juga proses biotransformasi. Kerusakan hati menyebabkan meningkatnya lipid peroksida darah karena lipid peroksida tubuh tidak dapat lagi didetoksifikasi dalam hati. Hati memiliki mekanisme antioksidasi radikal bebas (*asetilimin benzokuinon*) melalui reaksi konjugasi dengan beberapa senyawa dalam hati seperti glutathion, asam glukoronat, glisin dan asetat. Jumlah radikal bebas yang melebihi ketersediaan senyawa-senyawa penetralisir dalam hati memungkinkan terjadinya reaksi antara radikal bebas dan membran sel hati.<sup>1,17,19</sup>

Diketahui bahwa sebagian besar obat biotransformasinya dikatalisis oleh enzim sitokrom P450 selanjutnya akan terbentuk metabolit. Metabolit ini dapat berinteraksi dengan organ target. Baik substansi asal maupun metabolitnya dapat menimbulkan efek terapi maupun efek samping. Aktivitas enzim sitokrom P450 dapat diinduksi dan diinhibisi. Jika diinduksi, maka metabolit yang terbentuk menjadi lebih cepat dan banyak. Jika metabolit yang terbentuk bersifat toksik,

maka hal ini dapat meningkatkan kapasitasnya terhadap jaringan dan akan terjadi pengurangan efek terapi dari obat tersebut. Sedangkan jika diinhibisi, aktivitas enzim berkurang, akibatnya metabolisme obat berjalan lambat, sehingga kadar obat yang beredar di dalam darah akan lebih banyak serta metabolit obat akan menurun. Hal ini tentunya dapat menimbulkan reaksi intoksikasi obat.<sup>18</sup>

Parasetamol akan dikonversikan menjadi inaktif melalui metabolisme fase II yang dikongjugasikan dengan sulfat dan glukuronida, yang akan beroksidasi dalam jumlah kecil melalui sistem enzim sitokrom P450. Sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) akan mengkonversikan parasetamol menjadi metabolit reaktif yang tinggi, *N-acetyl-p-benzo-quinone imine* (NAPQI). Dalam kondisi dibawah normal, NAPQI akan detoksifikasi oleh kongjugasi dengan glutation. Pada kasus toksikasi parasetamol, jalur sulfat dan glukuronida menjadi terurai sehingga parasetamol merangsang sistem sitokrom P450 memproduksi NAPQI yang banyak. Konsekuensinya NAPQI yang dikongjugasi oleh glutation (GSH) bertambah banyak sedangkan hepatoseluler kekurangan glutation sehingga ketika melewati kapasitas kongjugasi GSH, NAPQI akan berikatan kovalen dengan makromolekul vital sel hati (seperti lipid dan protein membran sel) dan menyebabkan nekrosis hati.<sup>10</sup>