

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan, yang disebabkan oleh kerusakan jaringan aktual maupun potensial. Salah satu jenis nyeri yang kompleks adalah nyeri nosioplastik, yaitu nyeri fisik yang dipicu oleh faktor psikologis seperti stres, kecemasan, atau depresi. Jenis nyeri ini umumnya muncul pada usia 20 hingga 30 tahun dan sering kali sulit didiagnosis karena tidak menunjukkan kelainan fisik yang nyata, namun dapat menimbulkan gangguan fungsional yang signifikan bagi penderitanya(1). Karakteristik nyeri nosioplastik meliputi nyeri yang tidak terlokalisasi dengan jelas, dan intensitas nyeri yang tinggi sehingga dapat menyebabkan gangguan tidur, menimbulkan kecemasan, depresi, dan penurunan kualitas hidup secara keseluruhan. Hal ini juga dapat meningkatkan biaya perawatan kesehatan, menurunkan produktivitas kerja, dan meningkatkan ketergantungan pada orang lain dalam melakukan aktivitas sehari-hari (2) (3).

Meskipun nyeri nosioplastik diakui sebagai kondisi medis yang signifikan, data prevalensinya masih sangat terbatas. Hal ini disebabkan karena diagnosis nyeri nosioplastik umumnya merupakan diagnosis eksklusi, yang hanya ditegakkan setelah semua kemungkinan penyebab fisik dikesampingkan. Secara global, nyeri kronik diperkirakan dialami oleh sekitar 8% hingga 45% populasi, dan prevalensinya dapat meningkat hingga 54% apabila termasuk kasus nyeri dengan intensitas berat. Sebagian dari proporsi tersebut diduga merepresentasikan nyeri nosioplastik, khususnya pada kondisi ketika keluhan nyeri yang dirasakan pada pasien tidak sebanding dengan temuan klinis atau pemeriksaan medis yang objektif (2). Sebuah studi pada remaja di Jakarta menemukan bahwa 11,5% dari 1.813 responden mengalami gangguan nyeri perut fungsional (*Functional Abdominal Pain Disorders/FAPD*), dengan prevalensi tertinggi pada nyeri perut fungsional (5,8%). Studi ini juga menemukan bahwa kejadian FAPD lebih tinggi pada perempuan dan remaja yang mengalami stres terkait keluarga (4).

Paracetamol (*acetaminophen*) adalah analgesik yang umum digunakan untuk meredakan nyeri dan demam. Selain efek analgesiknya, penelitian terbaru menunjukkan bahwa paracetamol juga dapat memengaruhi aspek psikologis individu. Studi oleh *Mischkowski et al* menemukan bahwa paracetamol dapat mengurangi empati positif, yaitu kemampuan untuk merasakan kebahagiaan atas pengalaman positif orang lain, yang menunjukkan bahwa obat ini memengaruhi proses afektif di otak. Selain itu, penelitian oleh *Durso et al* menunjukkan bahwa paracetamol dapat mengurangi reaktivitas emosional terhadap pengalaman sosial yang menyakitkan, seperti penolakan sosial, dengan menurunkan aktivitas di area otak yang terkait dengan pemrosesan emosional (5).

Temuan-temuan ini menunjukkan bahwa paracetamol tidak hanya memengaruhi persepsi nyeri fisik, tetapi juga dapat memodulasi respon emosional terhadap nyeri sosial dan psikologis. Walaupun, belum banyak penelitian yang secara khusus membahas hubungan antara penggunaan paracetamol dan nyeri

nosiplastik. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk meneliti lebih lanjut apakah parasetamol dapat memengaruhi persepsi dan intensitas nyeri yang dipengaruhi oleh faktor psikologis.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan penggunaan parasetamol (*acetaminophen*) terhadap kejadian nyeri nosiplastik pada Mahasiswa/i fakultas kedokteran Universitas Hasanuddin angkatan 2023.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui efektivitas penggunaan parasetamol (*acetaminophen*) terhadap kejadian nyeri nosiplastik pada Mahasiswa/i fakultas kedokteran Universitas Hasanuddin angkatan 2023.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menentukan pola penggunaan parasetamol (*acetaminophen*) terhadap kejadian nyeri nosiplastik pada Mahasiswa/i fakultas kedokteran Universitas Hasanuddin angkatan 2023.
2. Menilai karakteristik nyeri nosiplastik terhadap kejadian nyeri nosiplastik pada Mahasiswa/i fakultas kedokteran Universitas Hasanuddin angkatan 2023.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Klinis

Hasil penelitian dapat dijadikan sebagai acuan pemberian parasetamol (*acetaminophen*) dalam manajemen nyeri nosiplastik.

1.4.2 Manfaat Akademis

Hasil penelitian dapat dijadikan sebagai sumber informasi terkait hubungan penggunaan parasetamol (*acetaminophen*) terhadap nyeri nosiplastik pada Mahasiswa/i fakultas kedokteran Universitas Hasanuddin angkatan 2023.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Landasan Teori

2.1.1 Nyeri

Nyeri menurut definisi terbaru dari IASP (2020) adalah pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan, yang berhubungan kerusakan jaringan aktual atau potensial. Nyeri merupakan pengalaman pribadi yang sangat dipengaruhi oleh faktor biologis, psikologis, dan sosial, sehingga tidak dapat disimpulkan semata-mata dari aktivitas neuron sensorik (nosisepsi). Pengalaman hidup individu turut membentuk cara mereka memahami nyeri, dan laporan nyeri dari seseorang harus dihargai serta dipercaya. Selain itu, ketidakmampuan seseorang untuk berkomunikasi tidak menghilangkan kemungkinan bahwa mereka tetap mengalami nyeri, baik pada manusia maupun hewan (6).

2.1.1.1 Klasifikasi Nyeri

Klasifikasi nyeri berdasarkan mekanisme patofisiologinya dibagi menjadi tiga tipe:

1. Nyeri Nosiseptif

Nyeri nosiseptif adalah nyeri yang muncul akibat aktivasi nosiseptor oleh rangsangan mekanis, termal, atau kimia yang dapat merusak jaringan tubuh. Rangsangan ini memicu sinyal nyeri yang dikirim ke sistem saraf pusat. Nyeri ini bersifat protektif karena berfungsi sebagai peringatan adanya kerusakan jaringan sehingga tubuh dapat menghindari cedera lebih lanjut (7). Nyeri ini terbagi menjadi dua bentuk:

▪ Nyeri Somatik

Nyeri somatik merupakan nyeri yang berasal dari jaringan tubuh bagian luar seperti kulit, otot, sendi, dan jaringan ikat. Nyeri ini terbagi menjadi dua: superfisial dan dalam. Nyeri somatik superfisial berasal dari kulit dan jaringan subkutan yang biasanya bersifat tajam dan sangat terlokalisasi, lalu nyeri somatik dalam berasal dari struktur seperti otot dan tulang yang bersifat tumpul dan sulit dilokalisasi. Jalur nyeri somatik dimediasi oleh serabut saraf A-delta dan C, yang mengirimkan sinyal ke sistem saraf pusat secara cepat. Karena distribusi saraf yang lebih teratur, nyeri somatik umumnya mudah terlokalisasi oleh pasien dan responsif terhadap analgesik umum serta anestesi lokal. Nyeri jenis ini sering dijumpai pada kondisi seperti luka sayat, nyeri otot, atau patah tulang.

▪ Nyeri Visceral

Nyeri visceral merupakan nyeri yang berasal dari organ dalam tubuh seperti jantung, paru-paru, saluran cerna, dan organ rongga perut lainnya. Nyeri ini biasanya bersifat tumpul, seperti ditekan, kolik, atau rasa penuh, dan cenderung tidak terlokalisasi dengan jelas. Hal ini karena saraf visceral memiliki distribusi yang tidak presisi seperti saraf somatik, serta sebagian besar dimediasi oleh serabut C yang lambat. Nyeri visceral disertai respons sistem saraf otonom seperti mual, keringat dingin, dan perubahan tekanan darah, serta dapat menyebabkan *referred pain*, yaitu nyeri yang dirasakan pada lokasi yang berbeda dari sumber.

Karena kompleksitas dan kedalamannya, nyeri visceral cenderung lebih sulit ditangani dan diidentifikasi dibanding nyeri somatik (8).

2. Nyeri Neuropatik

Nyeri Neuropatik timbul akibat kerusakan atau disfungsi pada sistem saraf somatosensorik, baik perifer maupun sentral. Tidak seperti nyeri nosiseptif, nyeri neuropatik tidak selalu memerlukan rangsangan eksternal dan seringkali muncul secara spontan. Karakteristiknya meliputi sensasi terbakar, menusuk, tersengat listrik, atau seperti ditusuk jarum. Contohnya termasuk neuropati diabetik, neuralgia post-herpetik, dan nyeri akibat cedera tulang belakang. Nyeri ini cenderung menetap dan sulit diobati dengan analgesik konvensional (7).

3. Nyeri Nosiplastik

Nyeri Nosiplastik adalah jenis nyeri yang muncul akibat gangguan fungsi dalam sistem saraf pusat yang memproses rasa sakit, tanpa adanya kerusakan jaringan nyata atau kelainan neurologis yang terdeteksi. Nyeri ini bersifat difus, sulit dilokalisasi, dan sering disertai gejala lain seperti kelelahan, gangguan tidur, atau gangguan kognitif. Contohnya termasuk fibromyalgia dan irritable bowel syndrome. Karena sifatnya yang kompleks, nyeri nosiplastik sering memerlukan pendekatan terapi multimodal termasuk intervensi psikologis (9).

Klasifikasi nyeri berdasarkan durasinya dibagi menjadi dua tipe:

1. Nyeri Akut

Nyeri Akut adalah nyeri yang berlangsung dalam waktu singkat, biasanya kurang dari 3 bulan, dan secara langsung berkaitan dengan kerusakan jaringan atau proses penyembuhan. Nyeri ini memiliki fungsi biologis sebagai sinyal peringatan terhadap cedera atau ancaman tubuh, dan biasanya mereda setelah penyebabnya diatasi. Karakteristiknya tajam, jelas, dan mudah dikenali, sering kali dimediasi oleh serabut saraf A-delta. Contohnya termasuk nyeri pascaoperasi atau nyeri akibat luka.

2. Nyeri Kronik

Nyeri Kronik adalah nyeri yang berlangsung lebih dari 3 bulan dan seringkali menetap bahkan setelah penyebab awalnya hilang. Nyeri kronik tidak memiliki fungsi protektif dan justru dapat menurunkan kualitas hidup karena bersifat maladaptif. Nyeri ini disebabkan gangguan nosiseptif, neuropatik, maupun nosiplastik, serta sering disertai faktor psikologis seperti depresi atau kecemasan. Penanganannya kompleks dan memerlukan pendekatan holistik dan jangka panjang (7).

2.1.1.2 Fisiologi Nyeri

Fisiologi nyeri terdiri dari beberapa tahap:

1. Transduksi

Transduksi adalah proses di mana ujung saraf aferen (nosiseptor) mengubah stimulus fisik atau kimiawi seperti tusukan, luka bakar, atau tekanan yang menjadi impuls listrik. Proses ini melibatkan aktivasi serabut saraf A-delta dan C, yang merupakan penghantar utama sinyal nyeri. Sel-sel jaringan yang rusak akan melepaskan ion kalium (K^+), protein intraseluler, serta mediator inflamasi seperti histamin, prostaglandin E₂, leukotrien, bradikinin, dan serotonin. Mediator

ini akan menyebabkan depolarisasi dan sensitisasi nosiseptor, sehingga memperbesar kemungkinan terjadinya nyeri bahkan oleh stimulus yang sebelumnya tidak menyakitkan (*allodynia* dan *hyperalgesia*).

2. Transmisi

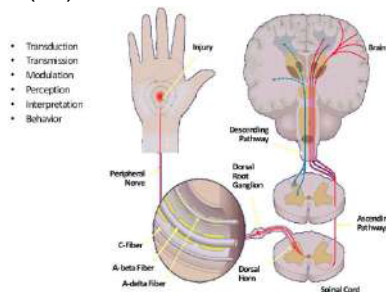
Transmisi adalah proses penghantaran impuls nyeri dari perifer menuju otak melalui sistem saraf pusat. Impuls dari nosiseptor dibawa oleh serabut saraf A-delta dan C ke kornu dorsalis medula spinalis. Impuls nyeri kemudian diteruskan melalui jalur spinothalamikus, yang terbagi menjadi dua: neospinothalamikus (impuls A-delta) yang langsung ke korteks somatosensorik untuk persepsi nyeri yang terlokalisasi, dan paleospinothalamikus (impuls C) yang mengirim sinyal ke sistem limbik dan hipotalamus, memengaruhi aspek emosional dan motivasional dari nyeri.

3. Modulasi

Modulasi adalah proses penguatan atau penghambatan sinyal nyeri sebelum mencapai otak. Proses ini terjadi di berbagai level sistem saraf, terutama di kornu dorsalis. Sistem ini dipengaruhi oleh jalur desendens yang berasal dari korteks, hipotalamus, dan batang otak seperti substansia grisea periaquaduktus, nukleus raphe magnus, dan nukleus retikularis. Jalur ini dapat menghambat transmisi sinyal nyeri melalui pelepasan opioid endogen seperti endorfin, serta neurotransmitter seperti serotonin dan norepinefrin. Dengan kata lain, otak memiliki kemampuan untuk menekan atau memperkuat sinyal nyeri berdasarkan konteks psikologis dan fisiologis.

4. Persepsi

Persepsi nyeri adalah tahap akhir ketika otak menyadari dan menafsirkan sinyal nyeri sebagai pengalaman yang tidak menyenangkan. Persepsi ini tidak hanya bergantung pada transmisi sinyal semata, tetapi juga melibatkan pengolahan kognitif, emosional, dan memori. Korteks serebri, terutama korteks somatosensorik, gyrus cinguli, dan insula, berperan penting dalam membentuk persepsi nyeri. Respon subjektif terhadap nyeri dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti pengalaman sebelumnya, status emosional, tingkat stres, dan dukungan sosial, yang menjelaskan mengapa tingkat nyeri bisa berbeda antara individu meskipun stimulusnya sama (10).



Gambar 2.1 Ilustrasi Fisiologi Nyeri

2.1.1.3 Patofisiologi Nyeri Nosiplastik

Nyeri nosioplastik terjadi tanpa adanya kerusakan jaringan atau lesi somatosensorik yang jelas, dan terutama dijumpai pada kondisi nyeri kronik seperti fibromyalgia, sakit kepala, dan nyeri punggung bawah. Patofisiologi utamanya mencakup tiga kategori mekanisme: supraspinal, spinal, dan perifer.

Pada tingkat supraspinal, terdapat hiperaktivitas dan peningkatan konektivitas antara area otak yang mengatur persepsi nyeri seperti *medial prefrontal cortex* (mPFC), *anterior cingulate cortex* (ACC), talamus, dan korteks somatosensorik. Di saat yang sama, terjadi penurunan aktivitas dan koneksi pada sistem penghambat nyeri endogen, termasuk pada sumbu *medial prefrontal cortex* (mPFC), *anterior cingulate cortex* (ACC), dan *insula*. Selain itu, ditemukan peningkatan kadar substansi P dan glutamat di cairan serebrospinal serta penurunan transmisi GABAergik. Di tingkat spinal, nyeri diperkuat oleh reorganisasi medula spinalis, penurunan inhibisi, refleks nyeri yang meningkat, dan keterlibatan sel-sel glial serta aktivasi imun lokal. Sementara itu, pada tingkat perifer, ditemukan proliferasi kanal natrium dan keterlibatan jalur aferen-simpatetik yang memperkuat sinyal nyeri (9).

2.1.1.4 Faktor Resiko Nyeri Nosioplastik

Terdapat beberapa faktor yang telah diidentifikasi dapat meningkatkan risiko terjadinya nyeri nosioplastik, meskipun penyebab pastinya masih belum sepenuhnya dipahami. Penelitian *Kaplan et al* menunjukkan bahwa individu dengan jenis kelamin perempuan memiliki kerentanan yang lebih tinggi, serta pengalaman stres dan trauma pada masa awal kehidupan juga merupakan faktor yang signifikan. Faktor psikologis dan fisiologis lainnya seperti gangguan tidur, kesadaran tubuh yang berlebihan terhadap sensasi fisik (*somatic awareness*), serta tingkat aktivitas fisik yang rendah juga turut memperbesar kemungkinan berkembangnya nyeri nosioplastik. Kombinasi dari faktor-faktor ini berkontribusi terhadap disregulasi sistem saraf pusat dalam memproses dan memodulasi nyeri, yang menjadi ciri khas dari patofisiologi nyeri nosioplastik (11).

2.1.1.5 Diagnosi Nyeri Nosioplastik

Diagnosis nyeri nosioplastik mengacu pada pedoman dari *International Association for the Study of Pain* (IASP), yang membedakan dua kategori utama: *possible* dan *probable nociplastic pain*. Untuk diklasifikasikan sebagai *possible*, nyeri harus berlangsung lebih dari tiga bulan, bersifat regional atau menyebar, serta tidak sepenuhnya dijelaskan oleh mekanisme nosiseptif (kerusakan jaringan) atau neuropatik (kerusakan saraf). Diagnosis meningkat menjadi *probable* apabila terdapat bukti klinis tambahan berupa hipersensitivitas terhadap nyeri, seperti *allodynia* atau *hyperalgesia*, dan ditemukannya gejala komorbid seperti gangguan tidur, kelelahan, gangguan kognitif, atau sensitivitas sensorik berlebihan terhadap cahaya dan suara. Terdapat juga instrumen seperti *Central Sensitization Inventory* (CSI) Part A yang merupakan instrumen kuesioner untuk menilai gejala yang berkaitan dengan sensitisasi sentral (*central sensitization*). Instrumen ini terdiri dari 25 pernyataan yang mengevaluasi berbagai gejala fisik dan psikologis yang sering muncul pada kondisi nyeri kronik yang melibatkan mekanisme sensitisasi sentral, dan setiap pernyataan dinilai menggunakan skala Likert 0 – 4 (tidak pernah hingga selalu). Skor yang lebih tinggi menunjukkan kemungkinan sensitisasi sentral yang

lebih besar, dan umumnya skor ≥ 40 digunakan sebagai indikator adanya gejala yang konsisten dengan nyeri nosioplastik atau gangguan terkait sensitisasi sentral. Dalam praktik klinis, alat bantu diagnosis seperti PainDETECT, S-LANSS, dan *fibromyalgia questionnaire* digunakan untuk mengidentifikasi ciri khas nyeri nosioplastik (12).

2.1.1.6 Tatalaksana Nyeri Nosioplastik

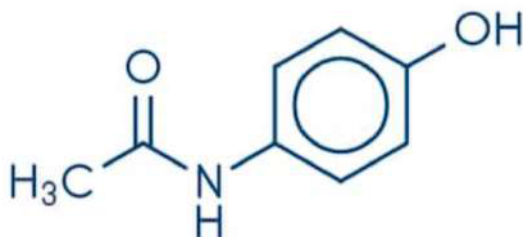
Tatalaksana nyeri nosioplastik saat ini diarahkan pada pendekatan multimodal yang menyatukan intervensi farmakologis dan non-farmakologis. Strategi utama yang disarankan mencakup terapi edukatif, terapi kognitif-perilaku (CBT), serta aktivitas fisik terstruktur. Edukasi pasien bertujuan dalam membangun pemahaman bahwa nyeri nosioplastik bukan merupakan tanda kerusakan jaringan yang progresif, melainkan hasil dari perubahan fungsi sistem saraf pusat. Aktivitas fisik yang disarankan bersifat individual, bertahap, dan disesuaikan dengan toleransi pasien.

Ketika ditinjau dari sisi farmakologis, agen yang digunakan meliputi antidepresan seperti duloxetine dan amitriptyline, serta gabapentinoid seperti pregabalin. Pemberian opioid tidak dianjurkan karena kurang efektif dan memiliki risiko efek samping serius. Intervensi invasif seperti prosedur bedah dan injeksi juga tidak direkomendasikan, mengingat tidak adanya lesi struktural spesifik yang mendasari nyeri nosioplastik. Fokus utama pengobatan adalah peningkatan fungsi sehari-hari dan kualitas hidup, bukan hanya penurunan skor nyeri (9).

2.1.2 Paracetamol

Paracetamol (*Acetaminophen*) adalah salah satu obat analgesik dan antipiretik non-opioid yang paling banyak digunakan. Obat ini umum dipakai untuk mengatasi nyeri dan demam, terutama pada pasien yang tidak bisa menggunakan NSAID. Meskipun penggunaannya sangat luas, mekanisme kerja paracetamol belum sepenuhnya dipahami. Obat ini diyakini bekerja secara sentral, melalui penghambatan enzim siklooksigenase (COX), modulasi jalur serotonergik, serta interaksi dengan reseptor kanabinoid (13).

2.1.2.1 Struktur Kimia Paracetamol



Gambar 2.2 Ilustrasi struktur kimia paracetamol di hati

Paracetamol termasuk dalam golongan anilida, yaitu senyawa turunan dari anilin yang mengalami asilasi, yakni penambahan gugus asil ($-\text{COCH}_3$) pada gugus amino. Secara kimia, paracetamol memiliki nama N-acetyl-p-aminophenol. Struktur dasarnya terdiri dari cincin benzena yang tersubstitusi oleh gugus hidroksil ($-\text{OH}$) pada posisi para dan gugus amida ($-\text{NHCOCH}_3$) pada posisi seberangnya.

Gugus amida inilah yang menunjukkan bahwa paracetamol merupakan hasil asilasi dari senyawa anilin, sehingga diklasifikasikan sebagai anilida. Klasifikasi ini penting karena struktur anilida memberikan sifat kimia tertentu, seperti kestabilan dan kelarutan, yang berkontribusi pada aktivitas farmakologis paracetamol sebagai analgesik dan antipiretik. Dengan struktur tersebut, paracetamol memiliki kemampuan menembus sistem saraf pusat dan bekerja terutama melalui mekanisme sentral, berbeda dari NSAID yang cenderung bekerja di perifer (14).

2.1.2.2 Farmakokinetik Paracetamol

Farmakokinetik dari paracetamol terdiri dari fase absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi:

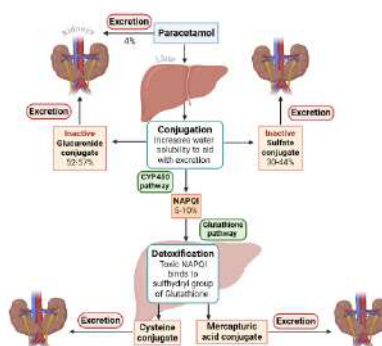
1. Absorpsi

Paracetamol mengalami proses absorpsi yang cepat dan efisien, dengan lokasi utama penyerapan berada di usus halus, terutama pada duodenum dan jejunum proksimal. Lingkungan pH netral di daerah ini sangat mendukung kelarutan dan stabilitas paracetamol, serta permukaan mukosa yang luas dan aliran darah submukosa yang tinggi mempercepat proses difusi pasif obat ke dalam sirkulasi portal (15). Pada kondisi puasa, paracetamol mulai diserap dalam waktu 15 menit dan mencapai kadar puncak plasma antara 30 hingga 60 menit. Ini juga mencatat bahwa penyerapan paracetamol tidak banyak dipengaruhi oleh kelarutannya, melainkan lebih ditentukan oleh kecepatan pengosongan lambung. Adanya makanan, terutama makanan tinggi lemak, dapat memperlambat absorpsi karena menunda pengosongan isi lambung ke duodenum, lokasi utama penyerapan obat (16).

2. Distribusi

Setelah diserap ke dalam sirkulasi darah, paracetamol didistribusikan secara merata ke berbagai jaringan tubuh, termasuk sistem saraf pusat. Obat ini memiliki volume distribusi sekitar 0,7 hingga 1 liter per kilogram berat badan, menandakan bahwa paracetamol menyebar terutama ke ruang ekstraseluler. Paracetamol juga mampu melewati sawar darah otak (*blood-brain barrier*), yang memungkinkan terjadinya efek analgesik sentral. Dalam sistem saraf pusat, sebagian paracetamol diubah menjadi metabolit aktif AM404 yang diketahui berperan dalam modulasi nyeri melalui aktivasi reseptor TRPV1 dan CB1 (16).

3. Metabolisme



Gambar 2.3 Ilustrasi farmakokinetik parasetamol di hati

Metabolisme parasetamol terjadi di hepar dan terbagi menjadi 3 jalur:

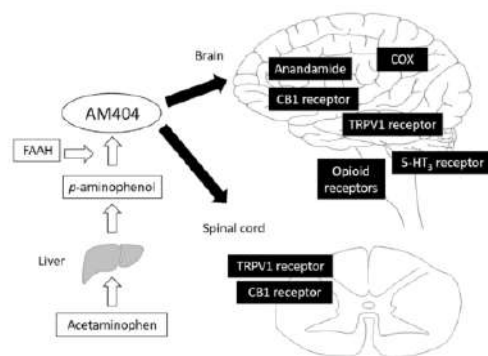
- a) Glukuronidasi merupakan jalur metabolisme fase II utama dari parasetamol pada dosis terapeutik. Dalam proses ini, parasetamol mengalami konjugasi dengan asam glukuronat untuk membentuk parasetamol-glukuronida, suatu metabolit yang tidak aktif dan larut dalam air. Proses ini dimediasi oleh enzim UDP-glucuronosyltransferases (UGTs), dengan isoform yang paling dominan adalah UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, dan UGT2B15. Aktivitas enzim-enzim ini sangat penting dalam mengatur tingkat metabolisme parasetamol, dan perbedaan aktivitas akibat polimorfisme genetik dapat memengaruhi efektivitas dan keamanan terapi. Secara kuantitatif, jalur glukuronidasi bertanggung jawab atas sekitar 52–57% dari keseluruhan metabolisme parasetamol pada individu dewasa sehat. Metabolit glukuronida yang terbentuk akan diekskresikan melalui urin. Glukuronidasi juga menjadi jalur eliminasi dominan pada orang dewasa karena kapasitas enzimatisnya lebih tinggi dibandingkan jalur sulfonasi.
- b) Sulfonasi (atau sulfatasi) juga merupakan reaksi fase II. Dalam jalur ini, parasetamol dikonjugasi dengan asam sulfat melalui bantuan enzim sulfotransferase (SULTs). Enzim-enzim yang paling berperan dalam proses ini adalah SULT1A1 dan SULT1A3/4. Reaksi sulfonasi menghasilkan parasetamol-sulfat, metabolit yang juga bersifat tidak aktif dan larut air, sehingga mudah dikeluarkan melalui urin. Jalur ini menyumbang sekitar 30–44% dari metabolisme parasetamol. Menariknya, jalur sulfonasi lebih dominan pada bayi dan neonatus, karena pada usia tersebut sistem enzim glukuronidasi belum sepenuhnya berkembang. Namun, pada orang dewasa, kapasitas sulfonasi lebih rendah dibandingkan glukuronidasi, sehingga menjadi jalur sekunder. Aktivitas sulfonasi juga bisa dipengaruhi oleh faktor genetik, usia, dan status fisiologis, seperti tingkat ketersediaan donor sulfat (PAPS) dalam tubuh.
- c) Sebagian kecil parasetamol, sekitar 5–10%, dimetabolisme melalui jalur oksidatif yang lebih reaktif dan berpotensi toksik. Jalur ini dikatalisis oleh enzim sistem sitokrom P450 (CYP450), terutama CYP2E1, serta dalam tingkat lebih rendah oleh CYP3A4 dan CYP1A2. Produk dari jalur ini adalah N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), suatu metabolit sangat reaktif yang dapat menyebabkan kerusakan sel hati jika tidak segera dinetralkan. Dalam kondisi normal, tubuh menggunakan glutathion (GSH) untuk menetralkan NAPQI dan mengubahnya menjadi bentuk tidak toksik yang dapat diekskresikan. Namun, jika dosis parasetamol sangat tinggi atau cadangan glutathion dalam tubuh menipis (misalnya karena alkoholisme, malnutrisi, atau puasa), maka NAPQI akan terakumulasi dan menyebabkan hepatotoksitas, bahkan nekrosis hati. Oleh karena itu, walaupun jalur oksidasi hanya menyumbang sebagian kecil dari metabolisme parasetamol, ia sangat penting secara klinis dan menjadi fokus utama dalam konteks keracunan parasetamol. Dalam kasus toksisitas, N-acetylcysteine (NAC) digunakan sebagai antidotum

karena berperan sebagai prekursor glutation untuk menangani kelebihan NAPQI (17).

4. Ekskresi

Paracetamol dan metabolit hasil konjugasinya diekskresikan terutama melalui urin. Sekitar 90–100% dari obat yang diberikan akan dieliminasi dalam waktu 24 jam, sebagian besar dalam bentuk metabolit glukuronida dan sulfat yang larut air. Waktu paruh eliminasi paracetamol pada individu sehat berkisar antara 2 hingga 3 jam. Namun, pada individu dengan gangguan fungsi hati atau ginjal, waktu paruh ini dapat meningkat secara signifikan. Karena sebagian besar paracetamol telah dimetabolisme sebelum diekskresikan, maka peran hati dalam proses eliminasi sangat penting. Clearance ginjal juga mendukung ekskresi metabolit, tetapi fungsinya lebih pada tahap akhir eliminasi (18).

2.1.2.3 Farmakodinamik Paracetamol



Gambar 2.4 Ilustrasi farmakodinamik paracetamol di sistem saraf pusat

Berbeda dengan NSAID, paracetamol tidak memiliki efek antiinflamasi yang signifikan, namun sangat efektif dalam menghilangkan nyeri dan menurunkan demam. Efek ini terutama diperantarai oleh metabolit aktifnya, yaitu AM404 (N-acylphenolamine). Di dalam hati, sebagian paracetamol akan dimetabolisme menjadi p-aminofenol, salah satu bentuk metabolit aktif yang dapat melewati sawar darah otak (*blood-brain barrier*). Setelah sampai di otak, p-aminofenol mengalami reaksi konjugasi dengan asam arakidonat yang dimediasi oleh enzim FAAH (*fatty acid amide hydrolase*). Proses ini menghasilkan senyawa aktif yang disebut AM404 (N-acylphenolamine).

AM404 merupakan metabolit utama yang berperan penting dalam efek farmakodinamik paracetamol. Senyawa ini awalnya tidak memiliki aktivitas analgesik, namun setelah terbentuk dari p-aminofenol melalui enzim FAAH, AM404 mampu mengaktivasi reseptor *Transient Receptor Potential Vanilloid 1* (TRPV1) dan *Cannabinoid Receptor Type 1* (CB1) yang terdapat di otak maupun sumsum tulang belakang. Selain itu, AM404 juga berfungsi menghambat pengambilan

ulang endokannabinoid anandamida, sehingga memperpanjang efek analgesik melalui aktivasi sistem kanabinoid endogen (16).

2.1.3 Efek Paracetamol Terhadap Nyeri Nosioplastik

Paracetamol menunjukkan potensi dalam mengurangi nyeri nosioplastik melalui mekanisme sentral yang khas. Dalam penelitian *Ohashi et al* nyeri nosioplastik disimulasikan melalui tikus dengan aktivasi nucleus sentral amigdala (CeA), yang menghasilkan hiperalgesia menyeluruh tanpa adanya cedera jaringan atau peradangan. Setelah diberikan secara intraperitoneal dengan dosis 100–200 mg/kg, paracetamol menunjukkan efek analgesik yang muncul dalam waktu satu jam dan bertahan hingga enam jam. Efek ini bukan berasal dari aksi perifer, melainkan akibat kerja pusat melalui AM404. AM404 yang kemudian berikatan dengan reseptor TRPV1 dan CB1, serta menghambat reuptake endokannabinoid anandamida, menghasilkan penurunan aktivitas neuron nyeri di dorsal horn medulla spinalis dan modulasi persepsi nyeri di amigdala. Penekanan eksitabilitas ini memengaruhi serabut C-fiber, yang sangat berperan dalam transmisi nyeri kronik. Dengan demikian, paracetamol mampu mengurangi sensitisasi sentral dan menurunkan hiperalgesia difus pada model nyeri nosioplastik. Hal ini menunjukkan bahwa paracetamol dapat menjadi pilihan terapi tambahan pada kondisi nyeri nosioplastik, walau efektivitas klinisnya pada manusia masih memerlukan penelitian lebih lanjut (19).