



Penggunaan Parasetamol pada COVID-19

Bernard Jonathan Christian Yong
Rumah Sakit Pendidikan Ukrida, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Latar belakang: Parasetamol sering digunakan untuk mengobati gejala demam pada COVID-19. Banyak hipotesis yang menyebutkan hubungan kadar *Glutathione* (GSH) dengan derajat keparahan COVID-19, sedangkan parasetamol dapat menurunkan kadar GSH. Hingga saat ini, belum ada panduan khusus untuk dosis penggunaan obat parasetamol pada pasien COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, *glutathione*, parasetamol

ABSTRACT

Background: Paracetamol is often used to treat fever symptoms in COVID-19. Many hypotheses state the relationship between Glutathione (GSH) levels and the severity of COVID-19, while paracetamol can reduce GSH levels. To date, there are no specific guidelines for the dosage of paracetamol in patients with COVID-19

Keywords: COVID-19, *glutathione*, paracetamol

PENDAHULUAN

Kasus pertama *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) pertama kali dilaporkan di Wuhan pada bulan Desember 2019, telah menyebar ke seluruh dunia dan telah ditetapkan sebagai pandemi oleh *World Health Organization* (WHO).¹ Patogen virus COVID-19 ini telah diidentifikasi sebagai Virus RNA *Beta Coronavirus* ber-envelope, dinamai *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV2).² Gejala infeksi virus COVID-19 ini mayoritas gejala pernapasan seperti demam, batuk, nyeri tenggorokan, kelelahan, dan komplikasinya seperti pneumonia ataupun *acute respiratory distress syndrome* (ARDS).³

Parasetamol sering digunakan untuk mengobati gejala demam pada COVID-19. Banyak hipotesis yang menyebutkan hubungan kadar *Glutathione* (GSH) dengan derajat keparahan COVID-19;⁴ sedangkan parasetamol dapat menurunkan kadar GSH.⁴ Oleh karena itu, menjadi pertanyaan, apakah parasetamol aman digunakan oleh penderita COVID-19; hingga saat ini, belum ada panduan khusus untuk dosis penggunaan obat parasetamol pada pasien COVID-19.⁵ Tinjauan pustaka ini dibuat agar bisa menjadi bahan pertimbangan dalam pemberian parasetamol.

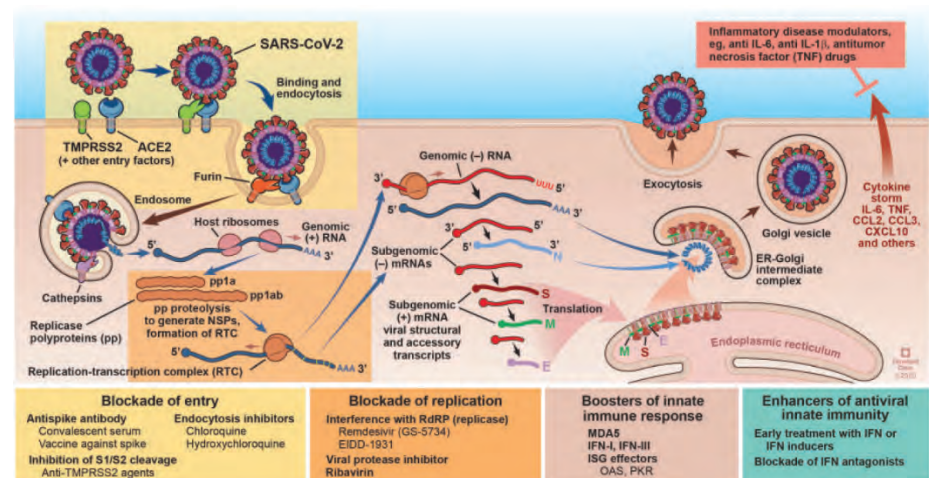
Penyebab COVID-19

Penyebab COVID-19 adalah virus *family coronavirus*. *Coronavirus* tergolong ordo *Nidovirales*, keluarga *Coronaviridae*. *Coronavirus* merupakan virus RNA strain tunggal positif, berkapsul, dan tidak bersegmen. Terdapat 4 struktur protein utama pada *Coronavirus*, yaitu: protein N (nukleokapsid), glikoprotein M (membran), glikoprotein spike S (spike), protein E (selubung). *Coronavirus* ini dapat menyebabkan penyakit pada hewan atau manusia.⁵

Mekanisme Masuknya Virus COVID-19

Virus ini masuk ke dalam sel tubuh manusia melalui reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) dan peran *Transmembrane Protein Serine Protease 2* (TMPRSS2) yang membantu proses fusi antara virus COVID-19 dan sel tubuh manusia. Reseptor ACE2 ini banyak terdapat di paru, jantung, ginjal, ileum, dan kandung kemih. Di paru, reseptor ini banyak diekspresikan di sel epitelial paru.⁶

Proses masuknya virus ini terjadi jika protein



Gambar 1. Patofisiologi COVID-19⁷



S virus COVID-19 berikatan dengan reseptor ACE2, dan adanya aktivitas TMPRSS2 yang membantu proses fusi sel COVID-19 dengan sel inang, selanjutnya diikuti dengan proses replikasi virus. Karena replikasi virus yang begitu cepat, sel-sel kekebalan tubuh *innate* menjadi hiperaktif, sehingga dapat menyebabkan *Cytokine Storm* (Badai Sitokin).⁷

Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2)

Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) adalah enzim yang sangat berperan dalam sistem renin angiotensin aldosterone (RAAS) bersama *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE). ACE2 memiliki sifat berlawanan dengan ACE, ACE2 bekerja dengan cara mengurangi kadar angiotensin 2 dan meningkatkan angiotensin (1-7) peptide. Efek ACE2 menyebabkan vasodilatasi, angiogenesis, anti-inflamatori, dan mempunyai efek antioksidan, sedangkan ACE menyebabkan vasokonstriksi, meningkatkan stres oksidatif, inflamasi, dan apoptosis.⁸ Angiotensin (1-7) yang dibentuk oleh aktivitas ACE2, menurunkan regulasi dari jalur pro-oksidan, hal ini dapat meringankan kerusakan sel yang disebabkan oleh oksidan stres.⁸

Setiap orang mempunyai kadar ACE dan ACE2 berbeda-beda, dapat cenderung ke arah pro-inflamatori apabila kadar ACE lebih tinggi dibanding dengan ACE2.⁹ Orang terinfeksi COVID-19 memiliki kadar ACE2 rendah.⁹ Keadaan ini dapat menimbulkan ketidakseimbangan yang menyebabkan peningkatan Angiotensin 2, yang mengeksaserbasi inflamasi, dan dapat menyebabkan ARDS dan miokarditis fulminan.⁸

Stres oksidatif merupakan hasil kegagalan antioksidan untuk menjaga *Reactive Oxygen Species* (ROS). Menurunkan kadar stres oksidatif yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara ACE dan ACE2 berpotensi menjadi pendekatan untuk mencegah perburukan COVID-19.⁸ ROS adalah molekul yang memberi sinyal untuk pelepasan mediator kimiawi inflamasi,⁸ oleh karena itu, dibutuhkan zat yang berfungsi sebagai antioksidan, yaitu *Glutathione*.

Glutathione Pada COVID-19

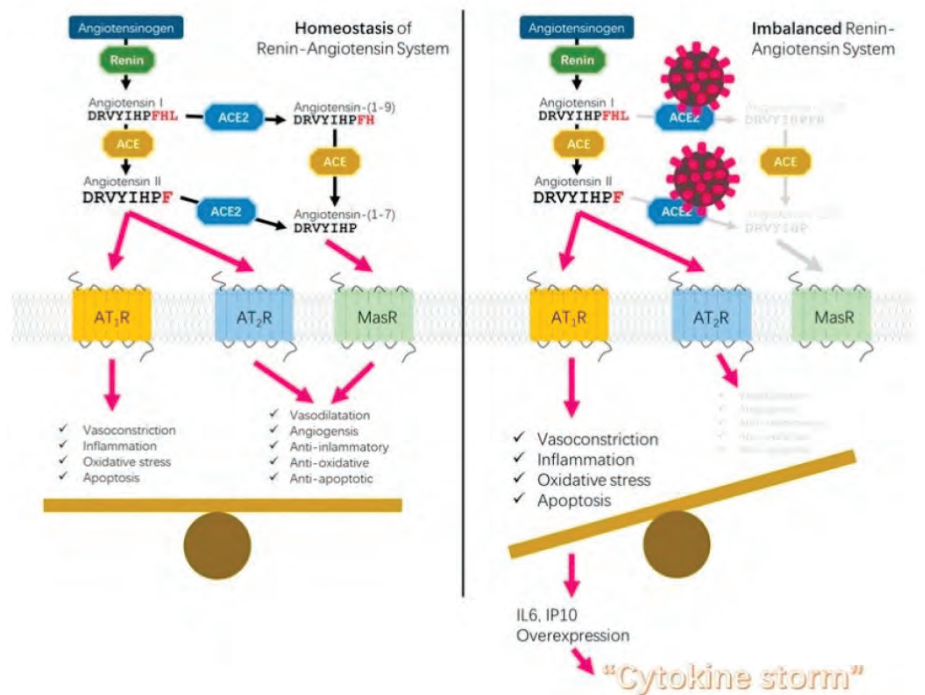
Glutathione (GSH) adalah sebuah molekul tripeptida yang terdiri dari, glutamat, sistein, dan glisin. GSH tersebar dalam jumlah

banyak pada organisme makhluk hidup. GSH intraseluler diatur oleh sintesis *de novo*, regenerasi dari bentuk telah teroksidasi yang disebut *Glutathione Disulfide* (GSSG), dan serapan GSH ekstraseluler.⁸ GSH dapat mencegah kerusakan sel-sel karena ROS dan turunannya seperti radikal bebas, peroksida, lipid peroksida, dan logam berat.⁸

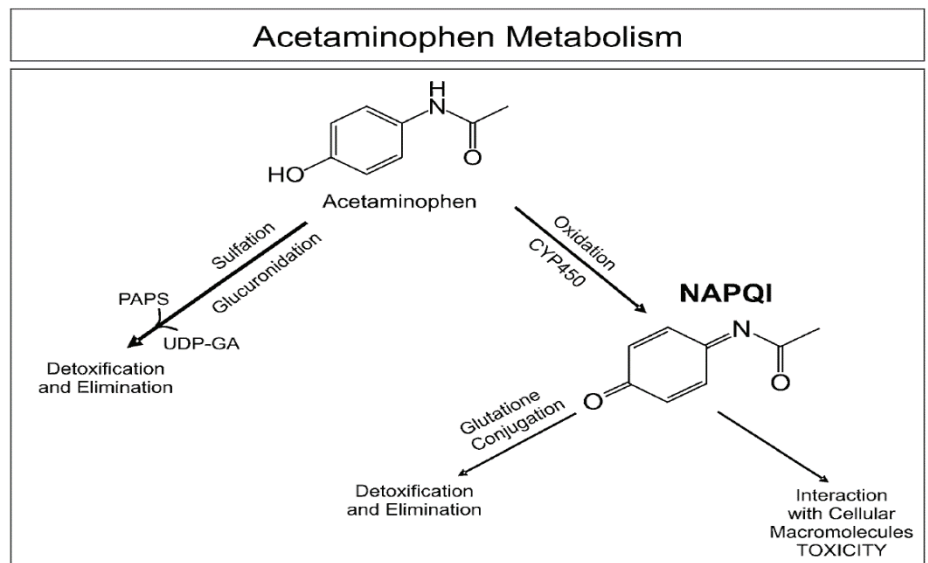
Peningkatan Angiotensin 2 bergantung

pada banyak faktor. Pertama bisa karena bertambahnya aktivitas sistem renin angiotensin aldosterone (RAAS) yang tidak dipengaruhi GSH. Yang kedua, bisa disebabkan karena modulasi oleh *glutathione*, bahkan GSSG (*Glutathione* teroksidasi) dapat mengaktifkan ACE, sedangkan GSH dapat menghambat aktivitas ACE.¹⁰

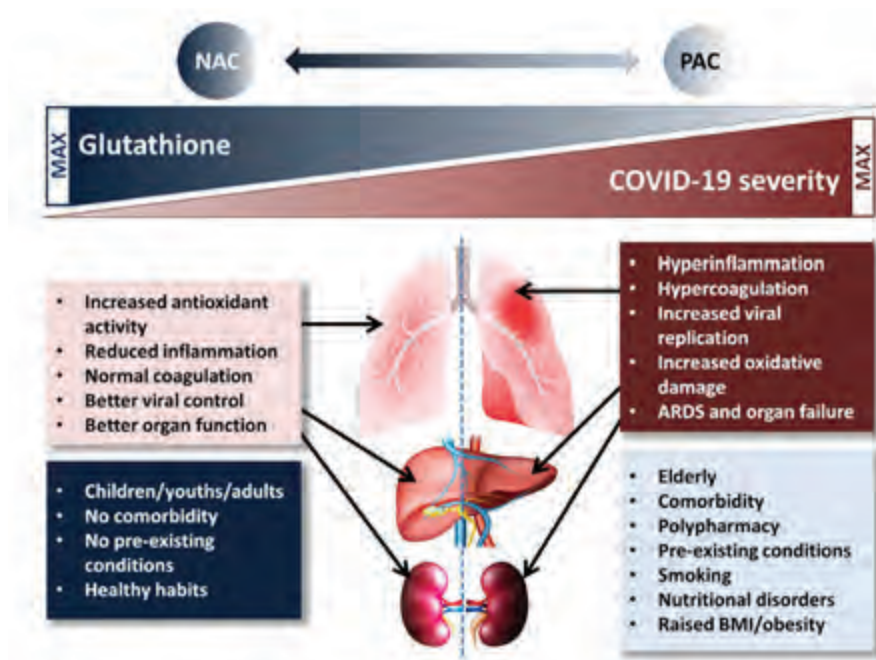
Daya afinitas virus SARS-CoV2 pada reseptor



Gambar 2. Fungsi ACE dan ACE2, dan hal yang dapat menyebabkan *cytokine storm* pada orang yang mempunyai kadar ACE2 rendah.⁸



Gambar 3. Proses metabolisme parasetamol¹³



Gambar 4. Kaitan kadar *Glutathione* dengan derajat keparahan COVID-19, dan faktor penyebabnya.⁴

ACE2 jauh lebih kuat hingga 4 kali lipat,⁸ dapat membuat kadar angiotensin 2 makin tinggi karena aktivitas ACE2 yang menurun akibat pengikatan virus tersebut.⁹ Angiotensin2 yang meningkat terikat pada reseptor AT1 (AT1R), mengaktifasi oksidasi NADPH, yang mentransfer elektron ke O_2 dan menjadi radikal bebas. Zat radikal bebas ini yang akan diurai oleh GSH, agar kerusakan sel dapat terhindar.¹¹ Selain dapat meningkatkan stres oksidatif dan radikal bebas, Angiotensin2 juga dapat menginduksi *interleukin - 6* (IL-6).¹¹ IL-6 ini juga salah satu mediator inflamasi yang cukup berperan dalam menimbulkan *cytokine storm*.⁷ Oleh karena itu, *glutathione* menjadi penting dalam fungsinya sebagai antioksidan.

Parasetamol dalam Penanganan COVID-19 dan Pengaruhnya pada *Glutathione*

Parasetamol sebagai analgesik dan antipiretik,

tidak jarang digunakan pada pasien COVID-19 untuk membantu meredakan gejala seperti demam dan nyeri kepala. Berdasarkan panduan buku Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 3, parasetamol boleh diberikan hingga dosis maksimal 4 gram/hari.¹² Penggunaan parasetamol ini harus memperhatikan risiko efek samping hepatotoksik.¹²

Parasetamol dalam tubuh manusia akan dimetabolisme melalui 2 proses detoksifikasi. Yang pertama adalah proses glukoronidase dan sulfanidase, sekitar 90% zat aktif parasetamol akan melalui proses pertama ini. Sekitar 5-9% parasetamol mengalami proses kedua, yaitu oksidasi oleh enzim CYP450 (termasuk enzim CYP2E1, CYP1A2, dan CYP3A4) yang mengubah parasetamol, menjadi *N-Asetyl-P-Benzoquinonimine* (NAPQI). NAPQI ini bersifat hepatotoksik,

dan mengalami proses detoksifikasi dengan *Glutation* (GSH).¹³

Penggunaan parasetamol yang berlebihan menurunkan kadar GSH dalam tubuh,¹³ sedangkan GSH memiliki fungsi sebagai antioksidan. Selain itu, GSH juga berfungsi menghambat enzim ACE, sehingga menghambat pembentukan angiotensin 2 yang berpotensi menimbulkan *cytokine storm*.^{8,10,11}

Metabolisme parasetamol (NAPQI) membutuhkan konjugasi *glutathione* untuk proses detoksifikasi;¹³ karena itu, kadar GSH tubuh akan menurun, padahal diperlukan dalam jumlah besar karena fungsinya sebagai antioksidan, dan anti-radang alamiah.⁴ Studi Dimova telah menunjukkan bahwa penggunaan parasetamol juga dapat menurunkan kadar *glutathione* intraseluler *in vitro* di makrofag paru manusia, pneumosit tipe II, dan limfosit.¹⁴ Penggunaan parasetamol yang dapat mempercepat penurunan kadar GSH tubuh dapat menjadi salah satu faktor yang menyebabkan terjadinya *cytokine storm* pada COVID-19.⁴

SIMPULAN

COVID-19 adalah penyakit yang disebabkan oleh virus SARS-CoV2; sudah ditetapkan sebagai pandemi global oleh WHO. Parasetamol sering digunakan untuk mengobati gejala demam, dan termasuk dalam pedoman tatalaksana COVID-19. Namun, metabolisme parasetamol membutuhkan *glutathione* agar hasil oksidasi (NAPQI) tidak toksik terutama untuk hepar, padahal *glutathione* sangat penting sebagai anti-inflamatori, terutama dalam membantu mengatasi *cytokine storm* yang sering terjadi pada pasien COVID-19. Oleh karena itu, penggunaan parasetamol harus hati-hati agar kadar GSH tubuh tidak makin rendah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Inciardi R, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):819. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096
2. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
4. Sestili P, Fimognari C. Parasetamol-induced glutathione consumption: Is there a link with severe COVID-19 illness? *Frontiers in Pharmacology.* 2020;11. doi: 10.3389/fphar.2020.579944
5. KEMENKES RI. Pedoman pencegahan dan pengendalian coronavirus disease (COVID19). *Gernas*; 2020
6. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427. doi: 10.1016/j.clin.2020.108427
7. Bergmann C, Silverman R. COVID-19: Coronavirus replication, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Cleveland Clin J Med.* 2020;87(6):321-7. doi: 10.3949/



ccjm.87a.20047

8. Silvagno F, Vernone A, Pescarmona G. The role of glutathione in protecting against the severe inflammatory response triggered by COVID-19. *Antioxidants*. 2020;9(7):624. doi: 10.3390/antiox9070624
9. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature Med*. 2005;11(8):875-9. doi: 10.1038/nm1267
10. Basi Z, Turkoglu V. In vitro effect of oxidized and reduced glutathione peptides on angiotensin converting enzyme purified from human plasma. *J Chromatogr B*. 2019;1104:190-5. doi: 10.1016/j.jchromb.2018.11.023
11. Vajapey R, Rini D, Walston J, Abadir P. The impact of age-related dysregulation of the angiotensin system on mitochondrial redox balance. *Frontiers in Physiology*. 2014;5:439.
12. PDPI. Pedoman tatalaksana COVID-19. 3rd Ed. 2020 Dec.
13. Moyer A, Fridley B, Jenkins G, Batzler A, Pellemounter L, Kalari K, et al. Acetaminophen-NAPQI hepatotoxicity: A cell line model system genome-wide association study. *Toxicol Sci*. 2010;120(1):33-41. doi: 10.1093/toxsci/kfq375
14. Dimova S, Hoet P, Dinsdale D, Nemery B. Acetaminophen decreases intracellular glutathione levels and modulates cytokine production in human alveolar macrophages and type II pneumocytes in vitro. *Internat J Biochemistr Cell Biol*. 2005;37(8):1727-37. doi: 10.1016/j.biocel.2005.03.005



Update your Event on
Kalbemed.com

