

HEPATOTOKSISITAS ISONIAZID, IBUPROFEN, PARASETAMOL, DAN AMOKSISILIN-KLAVULANAT: TINJAUAN NARATIF

Khrisna Pangeran^{1*}, Rifaldi Saputra¹
¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran,
¹Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta
^{1*}khrisna.pangeran@upnvj.ac.id

ABSTRAK

Hati sangat rentan mengalami kerusakan akibat obat-obatan (Drug-Induced Liver Injury/DILI) karena peran utamanya dalam metabolisme. DILI menjadi penyebab utama gagal hati akut di berbagai negara. Tinjauan naratif ini bertujuan untuk membandingkan perbedaan mekanisme molekuler hepatotoksitas yang dipicu oleh isoniazid, ibuprofen, amoksisilin-klavulanat, dan parasetamol. Penelitian ini menggunakan desain *Narrative Literature Review*. Pencarian data komprehensif dilakukan pada basis data PubMed/MEDLINE untuk artikel terbitan tahun 2016-2026. Strategi pencarian menggunakan kombinasi operator Boolean: ("Hepatotoxicity" OR "Drug-Induced Liver Injury" OR "DILI") AND ("Isoniazid" OR "Ibuprofen" OR "Paracetamol" OR "Acetaminophen" OR "Amoxicillin-Clavulanate") AND ("Mechanism" OR "Pathogenesis"). Hasil tinjauan menunjukkan variasi patogenesis yang signifikan. Isoniazid dan parasetamol memicu hepatotoksitas melalui penumpukan metabolit reaktif (melalui sitokrom P450) yang menguras cadangan glutation (GSH) ekstraseluler. Ibuprofen bertindak langsung sebagai toksin mitokondria yang menghambat β -oksidasi asam lemak. Sebaliknya, amoksisilin-klavulanat memicu reaksi imuno-alergi idiosinkratik yang dimediasi aktivasi sel T spesifik (HLA), memunculkan pola cedera kolestatik. Keempat obat memicu DILI dengan jalur yang berbeda: isoniazid dan parasetamol melalui bioaktivasi metabolik penipisan antioksidan, ibuprofen melalui disfungsi mitokondria, dan amoksisilin-klavulanat melalui respons imunologis idiosinkratik.

Kata Kunci : Amoksisilin-klavulanat, Ibuprofen, Isoniazid, Mekanisme Hepatotoksitas, Paracetamol

PENDAHULUAN

Hati merupakan organ vital dalam proses metabolisme tubuh manusia. Cedera hati akibat obat (DILI) merupakan diagnosis umum pada pasien dengan penyakit hati akut tanpa etiologi yang jelas (Björnsson, ES, dan Hoofnagle, JH, 2015). Hepatotoksitas akibat obat

merupakan penyebab utama gagal hati dan transplantasi hati di Amerika Serikat dan negara-negara Barat lainnya. Fatti dkk. (2021) menyatakan bahwa gagal hati akibat obat menyumbang hingga 50% dari seluruh kasus gagal hati di Amerika Serikat. Salah satu obat yang terbukti menyebabkan hepatotoksitas pada manusia

adalah isoniazid atau isonikotinil hidrazida (INH).

INH merupakan salah satu obat yang digunakan dalam terapi tuberkulosis (TB) (Wang dkk., 2016). Tuberkulosis (TB) merupakan beban kesehatan yang signifikan. Menurut data WHO tahun 2015, jumlah kasus TB di Indonesia diperkirakan mencapai 1 juta kasus baru per tahun, atau sekitar 399 per 100.000 penduduk, dengan angka kematian 100.000 per tahun, atau sekitar 41 per 100.000 penduduk (Kementerian Kesehatan, 2016). Namun, data terkait hepatotoksisitas belum tersedia secara luas (Hayashi dkk., 2015).

Hepatotoksisitas yang diinduksi INH diyakini terjadi dalam siklus metabolismenya. INH menyebabkan tiga tahap efek toksik, meliputi penurunan jumlah GSH di hati, pengaruh kerusakan DNA dan RNA, serta ketidakseimbangan antara radikal bebas (ROS) yang terbentuk dan agen antioksidan dalam tubuh (Ruana dkk., 2018). Hepatotoksisitas sering ditandai dengan mual dan nyeri perut kanan atas, tetapi tidak bergejala. Diagnosis bergantung pada pengukuran kadar bilirubin serum dan enzim hati alanin aminotransferase (ALT) dan alkali fosfatase (ALP) (Bhilaré, NV, dkk., 2020; Wang dkk., 2016). Shehu dkk., (2017) melaporkan bahwa selain INH, obat-obatan yang dapat menyebabkan kejadian hepatotoksik

meliputi ibuprofen, parasetamol, dan amoksisilin-klavulanat.

Potensi hepatotoksik obat-obatan umum seperti isoniazid, ibuprofen, parasetamol (asetaminofen), dan amoksisilin-klavulanat menimbulkan risiko kesehatan yang signifikan, terutama pada populasi pasien tertentu. Obat-obatan ini, meskipun efektif dalam mengobati berbagai kondisi, dapat menyebabkan cedera hati akibat obat (drug-induced liver injury/DILI), yang berkisar dari peningkatan enzim hati tanpa gejala hingga gagal hati akut. Tinjauan ini merangkum literatur terbaru untuk mengeksplorasi mekanisme, faktor risiko, dan implikasi klinis hepatotoksisitas yang terkait dengan obat-obatan ini.

Meskipun studi mengenai hepatotoksisitas dari masing-masing obat telah banyak dilakukan secara terpisah, tinjauan literatur yang secara kritis membandingkan mekanisme toksisitas, faktor risiko, dan jalur molekuler dari keempat obat ini secara bersamaan masih sangat terbatas. Komparasi keempat obat ini (isoniazid, ibuprofen, parasetamol, dan amoksisilin-klavulanat) sangat relevan karena tingkat peresepannya yang sangat tinggi di populasi umum serta potensi interaksinya yang dapat memperburuk *Drug-Induced Liver Injury* (DILI). Artikel ini menawarkan kebaruan (*novelty*) berupa sintesis komprehensif yang

memetakan persamaan dan perbedaan jalur kejadian primer hingga tersier dari kerusakan hati akibat obat-obatan tersebut. Oleh karena itu, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah: 1) Apa yang membedakan mekanisme molekuler hepatotoksitas antara isoniazid, ibuprofen, parasetamol, dan amoksisilin-klavulanat? 2) Faktor risiko apa saja yang memperberat kondisi toksisitas tersebut?

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain tinjauan naratif (*Narrative Literature Review*) untuk mengeksplorasi dan mensintesis literatur yang relevan mengenai hepatotoksitas obat. Pencarian artikel komprehensif dilakukan menggunakan basis data elektronik utama, yaitu PubMed/MEDLINE. Pengumpulan data studi literasi berfokus pada (1) Faktor penyebab kerusakan hati, (2) Jenis obat penyebab hepatotoksitas, (3) Mekanisme kerja dalam proses metabolisme obat, dan (4) Efek Farmakologis. Pencarian difokuskan pada artikel yang dipublikasikan dalam rentang waktu 2016 hingga 2026 untuk memastikan relevansi dan kebaruan data. Strategi pencarian menggunakan kombinasi kata kunci (Boolean operators) berikut: ("Hepatotoxicity" OR "Drug-Induced Liver Injury" OR "DILI") AND ("Isoniazid" OR

"Ibuprofen" OR "Paracetamol" OR "Acetaminophen" OR "Amoxicillin-Clavulanate") AND ("Mechanism" OR "Pathogenesis"). Artikel yang dimasukkan (*inklusi*) dalam tinjauan ini harus memenuhi kriteria: (1) Artikel jurnal *peer-reviewed* primer (studi *in vitro*, *in vivo*, maupun uji klinis) dan ulasan literatur terkait, (2) Tersedia dalam format teks lengkap (*full-text*), dan (3) Ditulis dalam bahasa Inggris atau bahasa Indonesia. Kriteria eksklusi meliputi: (1) Abstrak tanpa naskah lengkap, (2) Opini ahli, surat untuk editor, atau artikel opini yang tidak memuat data penelitian, serta (3) Studi yang tidak berfokus pada mekanisme kerusakan hati dari keempat obat tersebut. Penyeleksian artikel dilakukan dengan meninjau judul dan abstrak, dilanjutkan dengan evaluasi teks lengkap. Data yang diekstraksi dari artikel terpilih mencakup faktor penyebab kerusakan hati, jenis obat penginduksi, mekanisme molekuler dalam metabolisme obat, serta efek farmakologis sekunder dan tersier pada hepatosit. Data tersebut kemudian dianalisis secara komparatif dan disintesis secara kritis.

			jaringan.	
--	--	--	-----------	--

HASIL DAN PEMBAHASAN

Nama Obat	Jalur Metabolisme Utama	Mekanisme Kerusakan (Kejadian Primer)	Kejadian Lanjutan (Sekunder & Tersier)	Pola Cedera Hati
Isoniazid	Dimetabolisme oleh CYP2E1 dan NAT2 menjadi asetilhidrazin dan radikal bebas.	Deplesi Glutathion (GSH), Stres Oksidatif.	Penurunan miR-122 & PPAR, penurunan aktivitas SOD, peningkatan MDA, steatosis hepatic, apoptosis/nekrosis.	Hepatoseluler
Ibuprofen	Resirkulasi enterohepatik.	Penghambatan oksidasi asam lemak (β -oksidasi)	Disfungsi mitokondria, deplesi ATP, steatosis mikrovaskular, nekrosis.	Hepatoseluler akut atau Kolestatik
Parasetamol	Dimetabolisme oleh CYP2E1 dan CYP3A membentuk metabolit NAPQI.	Penipisan tingkat Glutathion (GSH) ekstrem.	Kerusakan protein, deplesi ATP, stimulasi IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , memicu nekrosis sentrilobular.	Hepatoseluler
Amoksisilin-Klavulanat	Pembentukan antigen hati.	Stres oksidatif dan respons imun spesifik sel T (HLA-DR).	Peroksidasi lipid, gangguan permeabilitas membran, aktivasi CD4+ dan CD8+ memicu kerusakan	Kolestatik (Peningkatan ALP dominan)

Berdasarkan tinjauan di atas, terlihat jelas bahwa meskipun keempat obat dapat menyebabkan Drug-Induced Liver Injury (DILI), jalur inisiasi dan progresi kerusakannya sangat bervariasi. Isoniazid dan Parasetamol berbagi kesamaan patologis di mana toksisitas sangat bergantung pada pembentukan metabolit reaktif melalui sistem sitokrom P450 (khususnya CYP2E1) yang berujung pada pengurangan glutathion (GSH) sebagai mekanisme pertahanan utama. Di sisi lain, Ibuprofen tidak terlalu bergantung pada metabolit reaktif, melainkan bertindak sebagai racun mitokondria langsung yang menghambat beta-oksidasi asam lemak. Berbeda secara signifikan dari ketiganya, Amoksisilin-klavulanat memicu hepatotoksitas yang sangat didominasi oleh reaksi imuno-alergi (idiosinkratik) yang dimediasi oleh antigen leukosit manusia (HLA) dan aktivasi sel T spesifik, menjelaskan mengapa pola cederanya lebih cenderung kolestatik dibandingkan hepatoseluler murni.

Sintesis Kritis dan Implikasi Klinis

Berdasarkan tinjauan komprehensif, patogenesis *Drug-Induced Liver Injury* (DILI) dari keempat obat ini tidaklah tunggal, melainkan bersifat multifaktorial. Toksisitas akibat isoniazid sangat

berkaitan dengan hipotesis idiosinkrasi metabolik dan respons imun yang dipicu oleh bioaktivasi obat menjadi metabolit reaktif (Metushi, Uetrecht, & Phillips, 2016). Serupa dengan hal tersebut, toksisitas parasetamol yang sangat bergantung pada dosis (*dose-dependent*) didorong oleh pembentukan metabolit toksik NAPQI secara masif ketika jalur penawar racun (glutathione/GSH) kewalahan, yang menuntut pemantauan dosis yang ketat dan manajemen asetilsistein yang tepat (Chidiac et al., 2023).

Di sisi lain, mekanisme ibuprofen berbeda karena obat ini beraksi sebagai toksin mitokondria yang mengganggu homeostasis energi hepatosit secara langsung melalui penghambatan β -oksidasi asam lemak. Sementara itu, cedera hati akibat amoksisilin-klavulanat menawarkan tantangan klinis tersendiri mengingat mekanismenya yang sangat idiosinkratik dan dimediasi secara imunologis. Hal ini menunjukkan bahwa kerusakan akibat parasetamol dan isoniazid dapat diprediksi secara farmakokinetik, sedangkan amoksisilin-klavulanat menuntut kehati-hatian ekstra terutama pada pasien dengan kerentanan genetik atau imun bawaan.

Faktor Risiko Hepatotoksik

Faktor-faktor yang dapat

menyebabkan kerusakan hati meliputi usia, jenis kelamin, faktor genetik, respons, dan penggunaan obat.

1. Usia

Usia memainkan peran penting dalam DIH. Orang di atas 40 tahun umumnya lebih rentan terhadap gangguan hati karena perubahan disposisi obat, ekskresi, dan penggunaan beberapa obat secara bersamaan. Sebaliknya, anak-anak berisiko lebih tinggi terkena DIH dengan obat-obatan seperti valproat dan aspirin. Lebih lanjut, sebuah studi yang menggunakan kasus DIH dalam registri Spanyol melaporkan bahwa pasien yang lebih tua mengalami prevalensi gangguan hati kolestatik yang lebih tinggi dibandingkan dengan populasi yang lebih muda yang mengalami gangguan hepatoseluler.

2. Jenis Kelamin

Jenis kelamin dapat memengaruhi perbedaan kerentanan terhadap DIH pada pria dan wanita. Wanita lebih rentan terhadap DIH yang dimediasi autoimun dan kerusakan hati yang disebabkan oleh obat-obatan seperti isoniazid (INH), halotan, dan eritromisin. Wanita dengan DIH juga dilaporkan memiliki hasil yang lebih buruk, yang mengakibatkan kerusakan hati fulminan dan transplantasi. Pria lebih rentan terhadap kerusakan hati yang disebabkan oleh azatioprin dan amoksisilin-klavulanat.

3. Faktor Genetik

Peristiwa hepatotoksik tidak terlepas dari faktor genetik, seperti mutasi pada gen enzim CYP450 atau fase II, DNA mitokondria, dan gen antioksidan, yang diyakini berkontribusi signifikan terhadap DIH, terutama reaksi obat idiosinkratik.

4. Respons Imun

Respons imun individu merupakan penentu utama DIH idiosinkratik. Respons inflamasi yang sudah ada sebelumnya, polimorfisme pada gen pengkode sitokin, dan antigen HLA kelas II berkontribusi pada bagaimana tubuh merespons obat dan perkembangan DIH yang dimediasi imun.

5. Penggunaan Obat

Dalam 2 studi yang dilakukan menggunakan data obat resep oral yang paling sering diresepkan di Amerika Serikat, obat yang diberikan dengan dosis lebih dari 50 mg per hari dan dimetabolisme secara ekstensif oleh hati lebih mungkin menyebabkan DIH dibandingkan dengan obat yang diberikan dengan dosis lebih rendah atau dengan metabolisme hati yang lebih rendah (Shehu dkk., 2017).

Reaksi obat idiosinkratik disebabkan oleh kejadian imunoalergi yang tidak terduga, tidak seperti toksisitas langsung yang terjadi dengan obat lain. Reaksi ini terjadi pada frekuensi 1/10.000–1.000.000 pasien/tahun/paparan. Banyak obat telah dideskripsikan berpotensi

berbahaya dengan cara ini, yang paling relevan adalah isoniazid (16%), propiltiourasil (9%), fenitoin (7%), dan NSAID (5%), termasuk ibuprofen (10) (Gomez dkk., 2014). NSAID konvensional umumnya ditoleransi dengan baik, tetapi efek samping, seperti kejadian kardiovaskular, gastrointestinal, dan ginjal, dapat terjadi pada sebagian kecil pengguna. Hepatotoksisitas terkait NSAID dianggap jarang, dengan perkiraan insidensi 1–23 kasus per 100.000 pasien/tahun. Namun demikian, meluasnya penggunaan NSAID menekankan pentingnya memahami toksisitas hati terkait NSAID, yang mencakup sekitar 10% kasus cedera hati akibat obat (drug-induced liver injury/DILI). Waktu paruh plasma ibuprofen yang pendek dan kurangnya retensi yang berkepanjangan berkontribusi pada profil keamanan gastrointestinalnya yang lebih baik dibandingkan dengan NSAID lainnya. Namun, ibuprofen telah dikaitkan dengan kerusakan hati yang tampak secara klinis, dengan pola cedera yang berkisar dari peningkatan ringan aminotransferase hingga sindrom saluran empedu (VBDS) dan bahkan gagal hati akut (ALF) yang mengakibatkan kematian (Zoubek dkk., 2019).

Banyak hubungan antara hepatotoksisitas obat dan genetika telah diidentifikasi. Dalam kategori NSAID, contoh terbaiknya adalah

lumiracoxib, yang saat ini ditarik dari pasaran, dan hubungannya antara toksisitas hati dan gen HLA DQA1*0102. Obat-obatan tersebut sedang digunakan secara retrospektif untuk meningkatkan pemahaman tentang mekanisme toksisitas. Dalam beberapa tahun mendatang, ketersediaan tes genetik yang mudah digunakan dapat memfasilitasi diagnosis dan membantu memprediksi risiko hepatotoksitas obat, termasuk NSAID. Namun, kegunaan tes genetik untuk diagnosis dan prediksi cedera hati akibat obat masih dalam penelitian (Meunier dan Dominique, 2018). Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa ibuprofen dapat meningkatkan risiko cedera hati ketika diberikan kepada pasien dengan hepatitis C kronis. Peningkatan transaminase $>5 \times$ UNL terkait ibuprofen baru-baru ini dilaporkan pada tiga pasien dengan hepatitis C kronis (Nikose dkk., 2015). Jenis Obat Penyebab Hepatotoksitas

A. Isoniazid

Isoniazid, yang utamanya digunakan untuk pengobatan tuberkulosis, merupakan penyebab hepatotoksitas yang telah terdokumentasi dengan baik. Obat ini dapat menginduksi kerusakan hati secara independen terhadap dosis akibat reaksi idiosinkratik. Faktor-faktor seperti usia, jenis kelamin, dan predisposisi genetik secara signifikan memengaruhi

risiko hepatotoksitas terkait INH. Sebuah studi menunjukkan bahwa wanita yang lebih tua berisiko lebih tinggi mengalami kerusakan hati akibat INH (Fontana dkk., 2023). Kerusakan hati seringkali muncul beberapa minggu hingga beberapa bulan setelah dimulainya terapi, biasanya berupa peningkatan enzim hati yang dapat berkembang menjadi hepatitis atau gagal hati akut jika obat tidak dihentikan (Khatib dkk., 2021).

Faktor demografi pasien secara signifikan memengaruhi luaran, di mana penanda genetik seperti alel HLA-B*35:01 telah dikaitkan dengan peningkatan risiko hepatotoksitas terkait INH (Nakamura dkk., 2023). Lebih lanjut, studi menunjukkan bahwa pemberian bersamaan dengan obat hepatotoksik lain dapat memperburuk risiko (Akouch & Bouhairie, 2021). Individu dengan kondisi hati yang sudah ada sebelumnya atau konsumsi alkohol kronis juga berisiko lebih tinggi (Becker dkk., 2021).

Pengobatan tuberkulosis (TB) dapat menyebabkan Cedera Hati Akibat Obat (DILI). Hal ini disebabkan oleh metabolisme isoniazid (INH) yang menghasilkan metabolit hepatotoksik (Santos dkk., 2019). Hati merupakan organ detoksifikasi utama tubuh, sehingga ketika INH diberikan dan membentuk metabolit sekunder yang toksik, hati merupakan organ

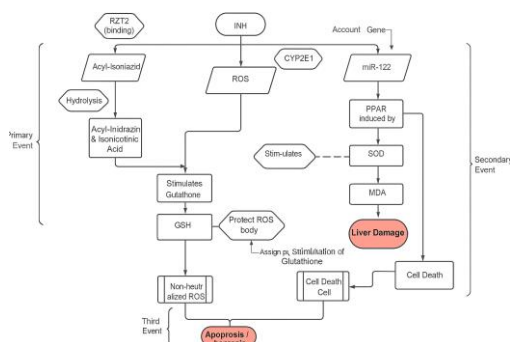
pertama yang terpengaruh (Singh dkk., 2014). Organ lain yang menjadi target utama efek toksik INH adalah otak (Ruana dkk., 2018).

Ketika INH dimetabolisme oleh hati, ia menghasilkan metabolit berupa radikal bebas yang berpusat pada nitrogen, senyawa yang berperan dalam merangsang peroksidasi lipid, yang selanjutnya berdampak pada kematian sel atau nekrosis hati. INH dimetabolisme melalui mekanisme asetilasi oleh enzim N-asetiltransferase (NAT2) di hati, menghasilkan senyawa asetil isoniazid, yang kemudian mengalami hidrolisis menjadi asetil hidrazin dan asam isonikotinat (Singh dkk., 2014).

keseimbangan osmotik. Efek-efek ini bergantung pada dosis yang diberikan. INH bertindak sebagai agen hepatotoksik melalui pembentukan radikal bebas sebagai akibat metabolisme INH oleh sitokrom P450-2E1 (CYP2E1) hati (Ruana dkk., 2018).

Mekanisme lain dari tahap kejadian primer efek toksik INH adalah INH berperan dalam mengurangi jumlah GSH di hati, di mana GSH merupakan senyawa yang berperan krusial dalam ketersediaan antioksidan di dalam tubuh. Sebagaimana telah dijelaskan sebelumnya, antioksidan ini juga berperan krusial dalam mekanisme detoksifikasi ROS dan metabolit sekunder yang dihasilkan dari metabolisme suatu senyawa obat, termasuk INH. Oleh karena itu, GSH dapat digunakan sebagai indikator terjadinya kondisi non-ideal dalam tubuh yang disebabkan oleh INH, di mana semakin rendah nilai GSH menunjukkan semakin tingginya penggunaan GSH untuk menetralkan keberadaan ROS dalam tubuh. Selain itu, indikator lain yang dapat diamati adalah aktivasi caspase-3 yang signifikan di hati, yang menunjukkan bahwa INH menginduksi kematian hepatosit terprogram setelah kerusakan yang disebabkan oleh ROS (Ruana et al., 2018).

Pada tahap kejadian sekunder, efek toksik INH memengaruhi kerusakan DNA atau RNA. Dalam



Gambar 1. Metabolisme Isoniazid
(Data Diolah Peneliti. 2026)

Berdasarkan mekanisme toksisitasnya, INH dimetabolisme di dalam tubuh pada tahap kejadian primer, menghasilkan metabolit toksik. Efek toksik yang ditimbulkan meliputi steatosis hati, stres oksidatif, penghambatan neurotransmitter asam amino, serta gangguan metabolisme energi dan

penelitian efek hepatotoksik INH yang dilakukan pada ikan zebra, parameter yang digunakan adalah pengamatan morfologi hati, kadar transaminase, aktivitas enzim terkait redoks, spesies oksigen reaktif (ROS), dan mRNA yang terkait dengan cedera hati. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ikan zebra mengalami penurunan nilai miR-122. miR-122 merupakan mRNA yang berperan dalam pertumbuhan hepatosit, metabolisme lipid, dan respons stres. miR-122 berikatan dengan reseptor PPAR di hati, yang mana reseptor ini berkaitan erat dengan penyakit hati, sehingga penurunan reseptor miR-122 dan PPAR mengindikasikan gangguan hati.

Efek lain dari tahap kejadian sekunder pada reaksi toksisitas INH adalah kerusakan sel. Penghambatan ekspresi reseptor PPAR akan mengakibatkan penurunan aktivitas superoksida dismutase (SOD). SOD berperan dalam mekanisme penangkapan radikal bebas, sehingga penurunan aktivitas SOD juga akan memengaruhi kemampuan anti-peroksidasi, yang pada akhirnya akan meningkatkan kadar malondialdehid (MDA) dalam tubuh, yang merupakan sumber kerusakan hati. MDA merupakan aldehid reaktif yang dihasilkan oleh reaksi peroksidasi asam lemak tak jenuh ganda, yang banyak terdapat pada membran.

Di sisi lain, penurunan PPAR

akan mengakibatkan peningkatan ERS pada hepatosit, yang mana ERS berperan dalam fungsi perlindungan tubuh. Namun, jika kondisi ini berlangsung terlalu lama, akan berdampak pada terjadinya reaksi inflamasi dan apoptosis pada sel (Jia et al., 2019). Pada tahap ketiga, tahap akhir efek toksik INH, terjadi ketidakseimbangan antara radikal bebas (ROS) yang terbentuk dan antioksidan yang ada di dalam tubuh, yang mengakibatkan apoptosis atau kematian sel nekrotik. ROS di dalam tubuh menyebabkan depolarisasi membran dalam mitokondria sel, mengganggu struktur membran dan seluruh sel mitokondria (Ruana dkk., 2018).

INH dan rifampisin (RIF) merupakan obat TB lini pertama; bila diberikan secara kombinasi, keduanya memberikan efikasi yang lebih tinggi daripada salah satu obat saja. Namun, pemberian kombinasi juga berisiko menimbulkan efek samping hepatotoksik. RIF merupakan penginduksi enzim yang, bila diberikan bersama INH, akan mengalami metabolisme di dalam tubuh untuk menghasilkan metabolit sekunder hepatotoksik. Oleh karena itu, keberadaan RIF meningkatkan efek hepatotoksik INH (Li dkk., 2013).

DILI juga dapat dipengaruhi oleh susunan genetik seseorang, terutama polimorfisme nukleotida tunggal pada gen CYP2E1 dan polimorfisme delesi pada GSTM1

dan GSTT1. INH dimetabolisme oleh CYP2E, yang menghasilkan metabolit hepatotoksik. Enzim GST berperan dalam mekanisme perlindungan seperti detoksifikasi hati, mengkatalisis reaksi glutation, memfasilitasi pelarutan, dan mengekskresikan substrat toksik. Individu dengan delesi lengkap pada gen tersebut lebih mungkin mengalami efek toksik yang lebih besar karena tidak adanya enzim yang bertanggung jawab atas mekanisme perlindungan tersebut, sementara individu dengan delesi parsial dapat mengalami beberapa kejadian toksik (Santos dkk., 2019).

Polimorfisme NAT-2 akan memengaruhi jenis asetilator yang terbentuk di dalam tubuh. Pada tipe asetilator lambat, INH akan dimetabolisme menjadi hidrazin, yang kemudian akan berdampak pada penurunan kadar glutation-S transferase, katalase, dan superoksida dismutase. Hal ini akan memengaruhi efek toksik yang dihasilkan karena glutation berperan dalam mekanisme pemulung nonenzimatik, sementara glutation-S transferase, katalase, dan superoksida dismutase berperan dalam detoksifikasi radikal bebas (Singh dkk., 2014).

Faktor risiko INH Hepatotoksisitas pada individu dengan kondisi immunosupresi menunjukkan risiko lebih tinggi terhadap peningkatan parameter kesehatan hati, seperti aspartat

aminotransferase (AST) atau alanin aminotransferase (ALT). Namun, faktor risiko yang signifikan juga dipengaruhi oleh banyak faktor lain, termasuk jumlah CD4 yang rendah, memburuknya kondisi immunosupresif yang mendasarinya, komplikasi akibat infeksi bakteri, dan kondisi fisiologis yang buruk seperti IMT rendah dan malnutrisi (Ngongondo dkk., 2018).

B. Ibuprofen

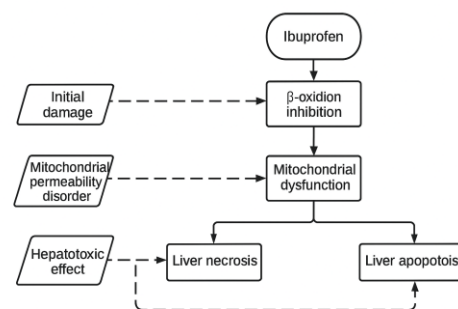
Mitokondria adalah pusat energi sel tempat energi diproduksi untuk fungsi seluler normal. Banyak obat yang digunakan secara klinis menargetkan organel ini dan menyebabkan toksisitas dengan mengganggu fungsi mitokondria melalui berbagai mekanisme, seperti β -oksidasi asam lemak, pembentukan pori transisi permeabilitas mitokondria (MPTP), fosforilasi oksidatif, dan replikasi DNA mitokondria. Ibuprofen dapat menghambat oksidasi asam lemak. Toksisitas mitokondria dapat menyebabkan kematian sel melalui nekrosis (akibat deplesi ATP) dan apoptosis, yang merupakan fase kejadian primer (Chen dkk., 2015).

Meskipun ibuprofen banyak digunakan sebagai obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), obat ini telah dikaitkan dengan kasus cedera hati akibat obat, meskipun kasus tersebut relatif jarang dibandingkan dengan obat lain (Fontana dkk., 2023). Hepatotoksisitas yang terkait

dengan ibuprofen umumnya dianggap ringan, seringkali disertai peningkatan sementara enzim hati. Namun demikian, populasi berisiko tertentu, terutama lansia dan mereka yang memiliki kondisi hati yang sudah ada sebelumnya, mungkin menghadapi kemungkinan lebih tinggi mengalami efek samping (Ledgerwood dkk., 2022). Tinjauan komprehensif tentang hepatotoksitas di antara NSAID menggarisbawahi bahwa meskipun ibuprofen kurang hepatotoksik dibandingkan dengan NSAID lainnya, penggunaannya dalam kombinasi dengan agen hepatotoksik lainnya memerlukan pemantauan yang cermat (Cao dkk., 2021).

Pada fase kejadian sekunder, mekanisme efek samping hati yang disebabkan oleh NSAID diduga disebabkan oleh kerusakan hati idiosinkratik yang diinduksi NSAID dan perubahan metabolisme hati yang mungkin disebabkan oleh resirkulasi enterohepatik NSAID. Kerusakan relatif dari setiap jenis akses sebagian besar masih belum diketahui. Toksisitas NSAID meningkat akibat penggunaan bersamaan dengan obat hepatotoksik lainnya. Aberasi metabolik dapat terjadi sebagai polimorfisme genetik dan sulit untuk dinilai serta menyebabkan hasil yang kurang signifikan (Nikose dkk., 2015). Kejadian fase ketiga, turunan asam propionat

(ibuprofen), sebagian besar menyebabkan hepatitis hepatoseluler akut atau kolestatik. Meskipun jarang, terdapat beberapa kasus kolestasis dan sindrom saluran empedu yang disebabkan oleh ibuprofen. Mekanisme toksisitasnya terutama bersifat metabolik-idiosinkratik. Golongan NSAID ini juga bertanggung jawab atas steatosis mikrovaskular karena efek penghambatannya terhadap radikal karboksilat mitokondria. Tidak seperti siklin atau kordon, steatosis mikrovaskular tetap jinak dan tidak disertai insufisiensi hati akut. Hepatotoksitas silang dapat terjadi pada golongan NSAID ini, seperti yang dilaporkan antara naproxen dan fenoprofen (Meunier dan Dominique, 2018).



Gambar 2. Metabolisme Ibuprofen

(Data Diolah Peneliti, 2026)

C. Parasetamol

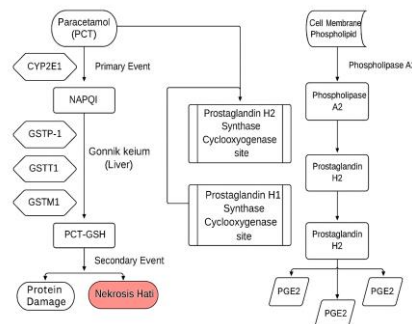
Parasetamol dikenal sebagai penyebab utama gagal hati akut di seluruh dunia, terutama melalui hepatotoksitas yang bergantung pada dosis akibat overdosis. Namun, bahkan dosis terapeutik dapat menyebabkan kerusakan hati pada

populasi yang rentan, terutama mereka yang memiliki disfungsi hati atau penggunaan alkohol kronis (Ledgerwood dkk., 2022). Studi melaporkan bahwa parasetamol menyebabkan hepatotoksitas melalui jalur metabolisme yang menyebabkan penipisan glutation, antioksidan penting dalam sel hati, yang mengakibatkan stres oksidatif dan kematian sel (Ledgerwood dkk., 2022).

Dalam kombinasi dengan obat atau zat lain, risiko hepatotoksik parasetamol dapat meningkat secara signifikan. Misalnya, penggunaan bersamaan dengan obat lain yang dimetabolisme di hati dapat memicu efek samping, yang merupakan masalah kesehatan masyarakat yang serius (Low dkk., 2020).

Parasetamol adalah obat analgesik dan antipiretik pilihan utama dalam pengobatan. Namun, ketika dikonsumsi dalam dosis berlebih, parasetamol terintegrasi dan larut dalam tubuh. Di hati, sekitar 90% parasetamol diubah menjadi metabolit sulfat dan glukuronida, dan sisanya diekskresikan melalui urin. Sisanya, 8%, diubah menjadi metabolit N-asetil-p-benzokuinonimina (NAPQI) oleh sitokrom p450 (Gündüz dkk., 2015). Hepatotoksitas yang diinduksi parasetamol dapat disebabkan oleh isoform CYP seperti CYP2E1 dan CYP3A, yang menginisiasi proses metabolisme NAPQI (Tzankova dkk., 2017 dan Hohmann dkk.,

2015).



Gambar 3. Metabolisme Parasetamol

(Data Diolah Peneliti. 2026)

Metabolisme PCT membentuk metabolit toksik NAPQI dan kemudian membentuk ikatan terkonjugasi dengan GSH, menyebabkan penurunan kadarnya, yang diklasifikasikan sebagai peristiwa primer (Gündüz dkk., 2015 dan Mohamad dkk., 2015). Ketika kadar GSH menurun, peristiwa sekunder dipicu, yang menyebabkan kerusakan protein dan penurunan jumlah adenosin trifosfat (ATP). Kerusakan protein dan penurunan jumlah ATP akan menyebabkan hepatotoksitas, suatu peristiwa tersier, yaitu nekrosis hati (Das dkk., 2011). GSH merupakan antioksidan endogen yang berperan penting dalam melindungi dari stres oksidatif berlebih dan mengeliminasi NAPQI (Hohmann dkk., 2015). Kerusakan parenkim hati akibat parasetamol juga dapat memengaruhi aktivitas enzim, seperti peningkatan kadar Alanin Aminotransferase (ALT), Alkali Fosfatase (ALP), dan Aspartat Aminotransferase (AST)

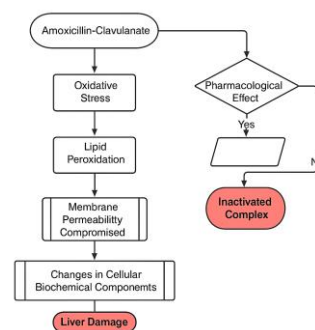
(Morsy dan Kamel, 2015; Mohamad dkk., 2015 dan Tzankova dkk., 2017). Peningkatan kadar ALT, ALP, dan AST terjadi akibat kerusakan hepatosit, yang menginduksi pelepasannya ke dalam sirkulasi (Gündüz dkk., 2015). Selain itu, parasetamol juga dapat memicu peradangan di hati dengan menstimulasi peningkatan konsentrasi IL-1 β , TNF- α , dan IFN- γ (Hohmann dkk., 2015).

D. Amoxicillin-Clavulanate

Amoksisilin-klavulanat, atau ko-amoksisilav, adalah antibiotik spektrum luas yang ditujukan untuk pengobatan infeksi saluran pernapasan seperti pneumonia komunitas (PJK), eksaserbasi akut bronkitis kronis (AEKB), rinosinusitis bakterial akut (ABS), dan otitis media akut (OM). Amoksisilin-klavulanat telah dikaitkan dengan cedera hati pada beberapa kasus kerusakan hati akibat antibiotik.

Penelitian yang dilakukan oleh Hosseiny dkk. (2016) menunjukkan bahwa amoksisilin-klavulanat terbukti bersifat hepatotoksik, ditandai dengan peningkatan ALP, ALT, AST, dan bilirubin, kerusakan mitokondria, dan depleksi glutation. Efek hepatotoksik utama yang diinduksi oleh amoksisilin-klavulanat adalah menstimulasi stres oksidatif, kemudian menginduksi peroksidasi lipid, yang mengakibatkan gangguan permeabilitas membran.

Permeabilitas membran yang terganggu akan menimbulkan efek sekunder, yaitu perubahan komponen sel, termasuk biokimianya, dan mengakibatkan pelepasan enzim hati yang tinggi ke dalam darah. Hal ini pada akhirnya akan berdampak pada efek tersier, yaitu cedera hati.



Gambar 4. Metabolisme Amoksisilin-Klavulanat
(Data Diolah Peneliti. 2026)

Penelitian yang dilakukan oleh Shemy, M. (2018) menunjukkan bahwa amoksisilin-klavulanat menginduksi hepatotoksisitas pada hati yang ditandai dengan peningkatan ALT, AST, MDA, serta penurunan signifikan kadar GSH, protein, dan albumin. Mekanisme hepatotoksisitas yang diinduksi amoksisilin-klavulanat dapat dipicu oleh berbagai sitokin pro-inflamasi seperti ekspresi IL-4 dan TNF- α . Induksi amoksisilin-klavulanat mengakibatkan penurunan sitokin anti-inflamasi, sehingga memicu kerusakan hati.

Amoksisilin-klavulanat (Augmentin), antibiotik yang umum diresepkan, telah dikaitkan dengan

insiden hepatotoksisitas yang relatif lebih tinggi dibandingkan dengan antibiotik lain (Khatib dkk., 2021). Laporan menunjukkan bahwa sekitar 1 dari 2.400 resep dapat mengakibatkan kerusakan hati, dengan pola kolestatik khas berupa peningkatan enzim, khususnya alkali fosfatase, yang diamati pada kasus-kasus ini (Kecskemeti dkk., 2025). Faktor risiko cedera hati akibat amoksisilin-klavulanat meliputi usia lanjut dan adanya penyakit hati kronis. Kerentanan genetik, seperti asosiasi alel HLA, juga didokumentasikan dalam beberapa penelitian (Nakamura dkk., 2023).

Cedera hati yang terkait dengan amoksisilin-klavulanat diduga merupakan akibat dari respons yang dimediasi imun, yang berpotensi memperburuk kondisi yang sudah ada sebelumnya pada populasi yang rentan (Low dkk., 2020; Sandhu & Navarro, 2020). Gejalanya terkadang dapat membaik setelah penghentian obat, meskipun dengan tingkat pemulihan yang bervariasi di berbagai demografi pasien (Goyal dkk., 2022).

Amoksisilin-klavulanat membentuk antigen di hati dan menginduksi respons sel T spesifik. Antigen yang dibentuk oleh amoksisilin-asam klavulanat berinteraksi dengan beberapa molekul HLA-DR. Ketika pasien mengalami toksisitas hati akibat

penggunaan obat, alel HLA-DR yang berbeda diekspresikan. HLA adalah antigen leukosit yang berperan dalam sistem imun adaptif melawan penyakit. Ketika amoksisilin-klavulanat diberikan dalam dosis tinggi, CD41 dan CD81 teraktivasi, yang berpotensi membunuh sel target dan menyebabkan kerusakan jaringan. Sel T CD41 dan CD81 terdeteksi pada pasien yang mengalami toksisitas hati (Kim dkk., 2015).

KESIMPULAN

Penggunaan isoniazid, ibuprofen, parasetamol, dan amoksisilin-klavulanat dapat memicu hepatotoksisitas (*Drug-Induced Liver Injury/DILI*) melalui jalur mekanisme yang spesifik. Isoniazid dan parasetamol memicu kerusakan hati terutama melalui pembentukan metabolit toksik yang menguras cadangan antioksidan endogen, khususnya glutathione (GSH). Ibuprofen memicu disfungsi seluler secara langsung melalui gangguan pada mitokondria, sedangkan amoksisilin-klavulanat merangsang stres oksidatif dan respons imun idiosinkratik (sel T spesifik). Secara klinis, kerusakan ini ditandai dengan perubahan biomarker utama, seperti peningkatan kadar ALT, AST, dan MDA, serta penurunan signifikan kadar GSH.

Sebagai penegas, sebuah tinjauan komprehensif dalam jurnal *Clinics in Liver Disease* (basis data

ScienceDirect) menyimpulkan: "*Mekanisme DILI sangatlah kompleks, merangkum spektrum luas mulai dari stres seluler akibat metabolisme obat hingga respons sistem imun adaptif. Pemahaman mendalam mengenai mekanisme patogenesis ini memberikan fondasi konseptual yang tak tergantikan bagi penyempurnaan model prediksi keamanan obat klinis di masa depan.*"

DAFTAR PUSTAKA

- Akouch, H. and Bouhairie, M. (2021). Case report of acute liver failure induced by isotretinoin medication. *J Gast Hepa Rep*, 2(1), 1-5. [https://doi.org/10.47363/jghr/2021\(1\)109](https://doi.org/10.47363/jghr/2021(1)109)
- Barad, M. (2018). Definitions of strategies. In *Strategies and Techniques for Quality and Flexibility* (pp. 3–4). Springer.
- Becker, M., Schwambach, K., Lunardelli, M., & Blatt, C. (2021). Overview of drug induced liver injury in brazil: what is the role of public health policy on the evidence?. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 12(3), 40-55. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v12.i3.40>
- Bhilare, N.V., Dhaneshwar, S.S., Mahadik, K.R., & Dasgupta, A. (2020). Co-drug of isoniazid and sulfur containing antioxidants for attenuation of hepatotoxicity and treatment of tuberculosis. *Drug and Chemical Toxicology*, 1(1), 1–11. <https://doi.org/10.1080/01480545.2020.1778021>.
- Björnsson, E.S.; Hoofnagle, JH 2015. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: Critical assessment based on published case reports. *Hepatology*. <https://doi.org/10.1002/hep.28323>
- Cao, M., Wang, L., Zhang, L., & Duan, J. (2021). Global publication trends and hotspots of molecular biomarkers in dili from 1991 to 2020: a 30-year bibliometric analysis. *Science Progress*, 104(1). <https://doi.org/10.1177/00368504211000535>
- Chen, M. et al. (2015), Drug-induced Liver Injury: Interactions Between Drug Properties And Host Factors, *Journal Of Hepatology*, 63(1): 503-514.
- Chih-Pei, H.U., & Chang, Y.Y. (2017). John W. Creswell, research design: Qualitative, quantitative, and mixed methods approaches. *Journal of Social and Administrative Sciences*, 4(2), 205-207. <http://dx.doi.org/10.1453/jsas.v4i2.1313>.
- Chidiac, A. S., Buckley, N. A., Noghrehchi, F., & Cairns, R. (2023). Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention measures,

- and estimates of burden of disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 19(5), 297–317.
<https://doi.org/10.1080/17425255.2023.2223959>
- Cybulski, D.J., & White, B.K. (2021). Fatal Isoniazid Hepatotoxicity in the Deployed Environment. *Military Medicine*, 186(5–6), 619–622.
<https://doi.org/10.1093/milmed/usaa414>.
- Das, S. et al. (2011), Silymarin Nanoparticles Prevents Paracetamol-induced Hepatotoxicity, *International journal of nanomedicine*, 6 :1291–1301. doi: 10.2217/nmm.11.128.
- Erwin, ER, Addison, AP, John, SF, Olaleye, OA and Rosell, RC, 2019. Pharmacokinetics of isoniazid: the good, the bad, and the alternatives. *Tuberculosis*, 116, pp.S66-S70.
- Fatti, VTT, Lintong, PM, & Sambuaga, MK (2021). Hepatotoxic Effects of Medicinal Plants. *Medical Scope Journal*, 3(1), 40.
<https://doi.org/10.35790/msj.3.1.2021.33545>.
- Fontana, R., Liou, I., Reuben, A., Suzuki, A., Fiel, M., Lee, W., ... & Navarro, V. (2023). Aasld practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. *Hepatology*, 77(3), 1036-1065.
<https://doi.org/10.1002/hep.32689>
- Gomez, VR et al. (2014), Dress Syndrome Secondary To Ibuprofen As A Cause Of Hyperacute Liver Failure, *Revista Espanola De Enfermedades Digestiva*, 6(7): 482-486.
- Gomez-Lechon, M.J., Lahoz, A., Gombau, L., Castell, J.V., & Donato, M.T. (2010). In Vitro Evaluation of Potential Hepatotoxicity Induced by Drugs. *Current Pharmaceutical Design*, 16(17), 1963–1977.
<https://doi.org/10.2174/138161210791208910>.
- Goyal, L., Madabhushi, A., Siddiqi, M., Kale, S., & Mallick, D. (2022). Severe case of cholestatic hepatitis from amoxicillin/clavulanic acid. *Cureus*.
<https://doi.org/10.7759/cureus.25797>
- Gündüz, E. et al. (2015), Lycium Barbarum Extract Provides Effective Protection against Paracetamol-induced Acute Hepatotoxicity in Rats, *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(5): 7898–7905.
- Hayashi, PH, Fontana, RJ, Chalasani, NP, Stolz, AA, Talwalkar, JA, Navarro, VJ, Lee, WM, Davern, TJ, Kleiner, DE, Gu, J., & Hoofnagle, J.H. (2015). Under-reporting and Poor Adherence to Monitoring Guidelines for Severe Cases of Isoniazid Hepatotoxicity. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(9), 1676-1682.e1.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.02.024>

- Hohmann, MSN et al. (2015), Hypericum perforatum Reduces Paracetamol-Induced Hepatotoxicity and Lethality in Mice by Modulating Inflammation and Oxidative Stress, *Phytotherapy Research*, 29(7): 1097–1101. doi: 10.1002/ptr.5350.
- Jeong, I., Song, J., Yoon, H. II, Lee, C.-T., & Lee, J.-H. (2011). Drug Induced Hepatotoxicity of Antituberculosis Drugs and Their Serum Levels. *The Korean Academy of Medical Sciences*, 140(4), 771A. <https://doi.org/10.1378/chest.1116568>.
- Jia, Z., Juan, C., Jia-bo, W., Feng, Z., Qing, *Chemosphere*, 227, 541-550.
- Katarey, D., & Verma, S. (2016). Drug-induced liver injury. *Clinical Medicine*, 16(Suppl 6), s104–s109. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-6-s104>
- Keckskemeti, K., Gibbings, N., & Fung, S. (2025). A241 amoxicillin-clavulanate induced liver injury with concomitant ampullary stenosis: a case report and literature review. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, 8(Supplement_1), i99-i100. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwae059.241>
- Khatib, S., Sabobeh, T., Bock, M., Masoud, A., & Alallaf, J. (2021). Nafcillin-induced hepatic injury: a case report and literature review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.12817>
- Kim, SH et al. (2015), Characterization of Amoxicillin- and Clavulanic acid-Specific T cells in Patients with Amoxicillin-clavulanate-Induced Liver Injury', *Hepatology*, 62(3): 887–899. doi: 10.1002/hep.27912.
- Ledgerwood, C., Villgran, V., Mardirossian, N., Dumont, T., & DiSilvio, B. (2022). Acute liver failure. *Critical Care Nursing Quarterly*, 45(3), 248-257. <https://doi.org/10.1097/cnq.0000000000000409>
- Li, F., Jie, L., Jie, C., Laiyou, W., Tsutomu, M., Iván, LC, Curtis, DK, Frank, JG, and Xiaochao, M., 2013, Human PXR modulates hepatotoxicity associated with rifampicin and isoniazid co-therapy, *Nat Med.*, 19 (4): 418–420.
- Liao, J., Lu, Q., Li, Z., Li, J., Zhao, Q., & Li, J. (2023). Acetaminophen-induced liver injury: Molecular mechanism and treatments from natural products. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1122632. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1122632>
- Low, E., Zheng, Q., Chan, E., & Lim, S. (2020). Drug induced liver injury: east versus west – a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Molecular Hepatology*, 26(2), 142-154. <https://doi.org/10.3350/cmh.2019.1003>

- Metushi, I.G., Cai, P., Zhu, X., Nakagawa, T., & Uetrecht, J.P. (2011). A fresh look at the mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 89(6), 911–914. <https://doi.org/10.1038/clpt.2010.355>.
- Metushi, I., Uetrecht, J., & Phillips, E. (2016). Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity: then and now. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 81(6), 1030–1036. <https://doi.org/10.1111/bcp.12885>
- Meunier, L. and Dominique, L. (2018), Recent Advances In Hepatotoxicity Of Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs, *Annals Of Hepatology*, 17(2): 187-191.
- Ministry of Health. 2016. Regulation of the Minister of Health No. 76 of 2016 concerning Tuberculosis Control. Ministry of Health, Indonesia, Jakarta
- Mohamad, NE et al. (2015), Antioxidant Effects of Pineapple Vinegar in Reversing of Paracetamol-induced Liver Damage in Mice, *Chinese Medicine (United Kingdom)*, 10(1):1–10. doi: 10.1186/s13020-015-0030-4.
- Money, P., Pradhan, K., Zhong, XB and Ma, X., 2016. Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. *Acta pharmaceutica sinica B*, 6(5), pp.384-392.
- Morsy, E.M. and Kamel, R. (2015), Protective Effect of Artichoke leaf Extract against Paracetamol-induced Hepatotoxicity in Rats, *Pharmaceutical Biology*, 53(2):167–173. doi: 10.3109/13880209.2014.913066.
- Nakamura, R., Arakawa, N., Tanaka, Y., Uchiyama, N., Sekine, A., Mashimo, Y., ... & Takikawa, H. (2023). Significant association between hla- b*35:01 and onset of drug- induced liver injury caused by kampo medicines in japanese patients. *Hepatology Research*, 53(5), 440-449. <https://doi.org/10.1111/hepr.13874>
- Ngongondo, M., Sachiko, M., Michael, DH, Open-label Randomized Controlled Clinical Trial, *J Acquir Immune Defic Syndr.*, 78(1): 54–61.
- Nikose, S. et al. (2015), Hepatotoxicity And Changes In Liver Enzymes Due To Use Of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) In Non-Traumatic Musculoskeletal Painful Disorders, *Molecular Enzymology And Drug Targets*, 1 (2): 1-6.
- Ronald, L.A., FitzGerald, J.M., Bartlett-Esquilant, G., Schwartzman, K., Benedetti, A., Boivin, J.F., & Menzies, D. (2020). Treatment with isoniazid or rifampin for latent tuberculosis infection: Population-based study of hepatotoxicity, completion and costs. *European Respiratory Journal*, 55(3). <https://doi.org/10.1183/13993003.02048-2019>.

- Ruana, L., Jun-Ting, F., Wei, H., He, Z., Ming-Hui, L., Lei, J., Yong-Hong, F., Yue-Xiao, 256–269. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 92: 569–579. doi:10.1016/j.biopha.2017.05.008.
- Sandhu, N. and Navarro, V. (2020). Drug- induced liver injury in gi practice. *Hepatology Communications*, 4(5), 631-645. <https://doi.org/10.1002/hep4.1503>
- Santos, EA, José, CSG, Marcos, KF, Afrânio, LK, Martha, MO, Luciane, SV, José, RLS, Rita, EE, 2019, Relationship of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and genetic polymorphisms in CYP2E1 and GST, *Braz. J. Infect. Dis.*, 23(6):381–387.
- Shehu, AI Xiaochao, Ma. and Raman, V. (2017), Mechanisms Of Drug-Induced Hepatotoxicity, *Clinics In Liver Disease*, 21(1): 35-54. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.002.
- Shemy, MA El. (2018), Protective Effects of Curcumin Against Augmentin-induced Hepatotoxicity in Rats, 34(1): 375–386.
- Singh, C., Laxmikant, J., Tara, DB, Manjinder, SG, Sarasija, S., 2014, Hepatoprotective agent tethered isoniazid for the treatment of drug-induced hepatotoxicity: Synthesis, biochemical and histopathological evaluation, *Toxicology Reports*, 1, 885–893.
- Tzankova, V. et al. (2017), Hepatoprotective and Antioxidant Activity of Quercetin loaded Chitosan/Alginate Particles In vitro and In vivo in A Model of Paracetamol-induced Toxicity,