



N-ACETYLCYSTEINE SEBAGAI TERAPI TOKSISITAS ACETAMINOPHEN

Reghina Pratiwi Hidayat¹

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Corresponding Author: Reghina Pratiwi Hidayat, Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

E-Mail: reghina96@gmail.com

Received August 18, 2020; **Accepted** August 24, 2020; **Online Published** October 04, 2020

Abstrak

Acetaminophen adalah analgesik oral yang efektif, dengan sedikit efek samping bila digunakan pada dosis yang dianjurkan. Meski demikian, keracunan Acetaminophen sering terjadi dan berpotensi fatal. Acetaminophen adalah analgesik yang paling banyak digunakan tetapi juga penyebab utama gagal hati akut. Toksisitas hati dapat terjadi bahkan pada dosis terapeutik terutama pada pasien alkoholik, pada subjek dengan penyakit hati kronis, NAFLD, penyakit kardiopulmoner, malnutrisi, atau ketika asetaminofen digunakan secara bersamaan dengan obat lain yang merangsang jalur CYP. Acetaminophen (APAP) adalah obat yang banyak digunakan pada masyarakat dengan sedikit efek samping. Oleh karena itu, beberapa pasien yang terkena hepatotoksisitas APAP memiliki asupan dosis APAP yang berlebihan. Kerusakan ini terutama dihasilkan melalui salah satu metabolit APAP: N-acetyl-para-benzo-quinone imine (NAPQI), yang sangat toksik. Dosis obat yang dikonsumsi serta lamanya waktu konsumsi APAP hingga terapi N-acetylcysteine (NAC) adalah faktor penentu yang paling penting dalam perkembangan dan keparahan hepatotoksisitas APAP. NAC adalah penangkal keracunan APAP, dan dapat diberikan secara oral atau intravena. Akhirnya, pendekatan multidisiplin dengan dukungan dari Psikiatri, Unit Perawatan Intensif serta Departemen Gastroenterologi dan Pencernaan akan diperlukan, terutama dalam kasus percobaan autolisis dan gagal hati yang parah.

Keywords : Acetaminophen, overdosis, N-acetylcysteine

PENDAHULUAN

Overdosis asetaminofen adalah penyebab umum hepatotoksisitas yang diinduksi obat pada anak-anak dan orang dewasa. N-acetylcysteine (NAC) telah digunakan selama beberapa dekade dan telah terbukti menjadi penawar pilihan dalam mengobati hepatotoksisitas yang diinduksi acetaminophen. Terdapat bukti klinis yang signifikan untuk mendukung bahwa oral dan intravena sama efektifnya dalam pencegahan hepatotoksisitas (Bateman 2015)

Acetaminophen adalah salah satu analgesik yang paling umum digunakan di Amerika Serikat dan dilaporkan sebagai penyebab paling umum gagal hati akut di negara ini (Clark et al. 2012). Telah dilaporkan bahwa ini adalah salah

satu produk farmasi paling umum yang menyebabkan kerusakan hati akibat obat. Toksisitas asetaminofen adalah penyebab paling umum kedua dari transplantasi hati di seluruh dunia dan paling umum di AS. Ini bertanggung jawab atas 56.000 kunjungan gawat darurat, 2600 rawat inap, dan 500 kematian per tahun di Amerika Serikat. Lima puluh persen di antaranya adalah overdosis yang tidak disengaja (Caparrotta, Antoine, and Dear 2018). Meskipun gagal hati biasanya diamati pada konsumsi toksik lebih dari 150 mg / kg, beberapa laporan menunjukkan bahwa dosis APAP yang lebih rendah dapat menyebabkan cedera hati akut dan gagal hati (Herndon and Dankenbring 2014).

Acetaminophen adalah analgesik dan antipiretik yang aman dan efektif. Terlepas dari

keamanannya, penggunaan Acetaminophen yang tidak tepat dapat menyebabkan overdosis. Penggunaan NAC untuk pengobatan keracunan asetaminofen berasal dari Inggris pada tahun 1970-an. Selanjutnya, beberapa penelitian telah membuktikan NAC efektif dalam pengobatan keracunan asetaminofen. Studi awal yang dilakukan terhadap hewan menunjukkan kemampuan NAC untuk menurunkan risiko atau mencegah hepatotoksitas (Sin et al. 2017)

Mengingat keprihatinan publik yang disebabkan oleh hepatotoksitas APAP, upaya besar telah dilakukan untuk memahami mekanisme efek toksiknya. Umumnya, stres oksidatif yang diinduksi APAP dan disfungsi mitokondria memainkan peran sentral dalam patogenesis APAP-induced acute liver injury (AILI) (Bajt et al. 2011). Dengan demikian, Administrasi Makanan dan Obat Amerika Serikat merekomendasikan N-acetyl cysteine (NAC), antioksidan yang dikenal, sebagai pilihan terapeutik untuk pasien yang overdosis APAP; Namun, obat ini memiliki keterbatasan termasuk efek samping dan jendela terapeutik yang sempit (Du, Ramachandran, and Jaeschke 2016).

Jika pilihan terapi sudah tidak dapat dilakukan lagi, transplantasi hati adalah satu-satunya pilihan untuk meningkatkan kelangsungan hidup pasien dengan AILI (Yan et al. 2018). Telah diketahui bahwa toksitas APAP terdiri dari jalur multi-tahap dan multi-sinyal, termasuk metabolisme APAP, stres oksidatif, stres retikulum endoplasma (ER), autofagi, peradangan steril, disfungsi mikrosirkulasi, dan perbaikan dan regenerasi hati kompensasi. Banyak gen atau molekul telah diidentifikasi untuk memainkan peran penting dalam regulasi hepatotoksitas APAP, target potensial untuk intervensi terapeutik terhadap cedera hati yang diinduksi APAP dapat difokuskan terhadap factor – factor yang telah disebutkan (Ramachandran and Jaeschke 2018).

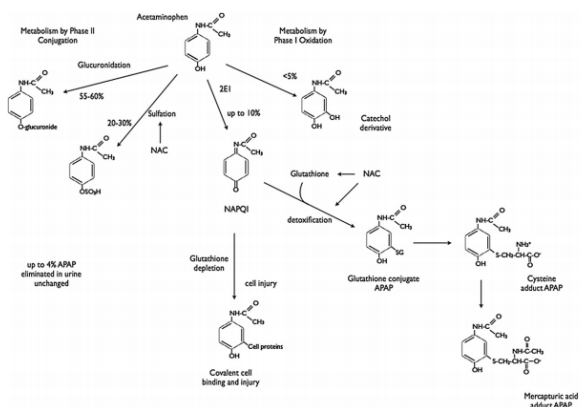
ISI

Acetaminophen adalah obat antiinflamasi non steroid (NSAID), dengan mekanisme kerja yang berbeda dari NSAID lain. Walau

mekanismenya belum dipahami dengan jelas, tetapi tampak adanya hambatan pada siklooksigenase (COX) di otak secara selektif, hal ini biasa digunakan untuk mengobati demam dan nyeri juga dapat menghambat sintesis prostaglandin di sistem saraf pusat (SSP). Acetaminophen langsung bekerja di hipotalamus menghasilkan efek antipiretik. (Mossanen and Tacke 2015). Meskipun asetaminofen memiliki profil keamanan yang baik pada tingkat terapeutik, asetaminofen dapat menyebabkan kerusakan hati yang parah jika dikonsumsi dalam jumlah yang tidak tepat (Stine and Lewis 2016)

Acetaminophen adalah obat analgesik dan antipiretik yang aman, efektif, dapat ditoleransi dengan baik dan murah dengan efek samping yang relatif sedikit bila digunakan dengan dosis terapeutik yang dianjurkan. Di banyak negara, obat tersebut tersedia bebas tanpa resep. Ketersediaannya yang mudah dan tidak perlu resep menjadikannya salah satu obat yang paling umum digunakan untuk tujuan bunuh diri atau menyakiti diri sendiri (Simkin et al. 2012)

Penyerapan Acetaminophen terjadi terutama di duodenum karena sifatnya sebagai asam lemah. Penundaan waktu t diamati jika Acetaminophen dikonsumsi bersama makanan. Hal ini terutama penting pada pasien yang terkena penyakit hati kronis karena terdapat risiko terhadap waktu paruh serum obat yang berkepanjangan (dengan rata-rata 2,0 hingga 2,5 jam, dan hingga lebih dari 4 jam). Sementara asupan Acetaminophen yang aman mencapai konsentrasi puncak dalam 1,5 jam, dengan waktu paruh 1,5-3 jam, overdosis Acetaminophen menghasilkan konsentrasi serum puncak (10-20 mg / mL) dalam 4 jam (McGill and Jaeschke 2013)



Gambar 1. Metabolisme acetaminophen (Hodgman and Garrard 2012)

Acetaminophen bersirkulasi bersama dengan protein plasma hingga 50% dan dimetabolisme terutama di hati, tepatnya terjadi pada mikrosom. Rute utama metabolisme dilakukan dengan proses glukuronisasi atau sulfasi, yang menghasilkan metabolit non-toksik, yang dieliminasi dalam urin. Di sisi lain, 5-10% obat dimetabolisme oleh sitokrom P450 2E1 route, menghasilkan N-acetylpara-benzo quinone imine (NAPQI) yang, tidak seperti produk dari rute lain, NAPQI sangat beracun (Jaeschke, McGill, and Ramachandran 2012). Dalam kondisi normal, molekul ini berasosiasi dengan glutathione, dinetralkan, sehingga membentuk sistein dan senyawa lain yang tidak beracun bagi tubuh.

Dosis acetaminophen yang dianjurkan untuk orang dewasa adalah 650 mg sampai 1000 mg setiap 4 sampai 6 jam, tidak melebihi 4 gram / hari. Pada anak-anak, dosisnya 15 mg / kg setiap 6 jam, hingga 60 mg / kg / hari. Toksisitas berkembang pada 7,5 g / hari menjadi 10 g / hari atau 140 mg / kg (Ye et al. 2018)

Dosis terapeutik, sebagian besar APAP dimetabolisme oleh enzim konjugasi fase II, terutama UDP-glukuronosiltransferase (UGT) dan sulfotransferase (SULT), mengubahnya menjadi senyawa tidak beracun yang kemudian diekskresikan dengan urin. Hanya sebagian kecil yang diekskresikan tidak berubah dalam urin. APAP yang tersisa, sekitar 5-9% dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 (CYPs), terutama CYP 2E1 menjadi metabolit antara N-acetyl-p-

benzoquinone imine (NAPQI) yang sangat reaktif (Kruiswijk, Labuschagne, and Vousden 2015). Umumnya, NAPQI didetoksifikasi dengan cepat melalui konjugasi dengan glutathione (GSH). Namun, ketika enzim metabolisme fase II menjadi jenuh setelah overdosis APAP, NAPQI yang berlebihan menghabiskan GSH, menyebabkan pengikatan kovalen kelompok sulfhidril dalam protein seluler, terutama protein mitokondria. Hal ini menyebabkan stres dan disfungsi oksidatif mitokondria, yang pada akhirnya menyebabkan nekrosis hepatosit (Gum and Cho 2013)

Keracunan APAP biasanya tidak menyebabkan gagal napas jantung, kecuali untuk stadium lanjut dengan gagal hati fulminan. Tingkat kesadaran juga tidak menurun. Jika ditemukan pasien dengan tingkat kesadaran rendah, maka harus mencurigai adanya asupan racun lain yang sering kali berupa benzodiazepine (Kang and Ghassemzadeh 2018).

Obat-obatan mungkin memiliki efek toksik karena berbagai alasan. Toksisitas beberapa obat terkait dengan pembentukan metabolit yang tidak diinginkan. Toksisitas asetaminofen berhubungan dengan produksi NAPQI. Dengan dosis akut yang besar atau dengan penggunaan kronis, jalur metabolisme utama sistem konjugasi glukuronida dan sulfat menjadi jenuh, dan lebih banyak asetaminofen dimetabolisme oleh sistem CYP450 dan menghasilkan peningkatan produksi NAPQI. Ketika glutathione sekitar 70% habis, NAPQI mulai terakumulasi di hepatosit, mengakibatkan kerusakan hati. Oleh karena itu, penggantian glutathione dengan senyawa peniru glutathione seperti N-acetylcysteine berfungsi sebagai penangkal toksisitas asetaminofen (Shehu, Ma, and Venkataramanan 2017).

Toksisitas Acetaminophen dapat disebabkan karena overdosis akut atau dari dosis berlebihan yang berulang (konsumsi suprathérapeutic berulang [RSTI]). Toksisitas yang tidak disengaja juga dapat terjadi dari penggunaan bersamaan beberapa obat berbeda yang masing-masing mengandung Acetaminophen. Kelompok Studi Kegagalan Hati Akut menemukan proporsi yang hampir sama dari

pasien dengan hepatotoksisitas Acetaminophen yang disebabkan oleh overdosis yang disengaja versus yang tidak disengaja. Overdosis yang tidak disengaja sering disebabkan oleh repeated supratherapeutic ingestion (RSTI)(Alhelail et al. 2011)

Mekanisme lain dari hepatotoksisitas termasuk pembentukan radikal bebas beracun, seperti peroksinitrit (ONOO-), dari reaksi superoksida ($O_2 \cdot^-$) dan oksida nitrat ($NO \cdot$). Spesies oksigen reaktif serta ONOO- dinetralkan oleh GSH, yang berkurang selama toksisitas APAP, meningkatkan kerusakan oksidatif dengan cara ini. ROS serta spesies nitrogen reaktif (RNS) menyebabkan disfungsi membran mitokondria melalui gangguan pori transisi permeabilitas membran mitokondria. Ini menghasilkan pembengkakan organel, yang menyebabkan nekrosis seluler (Jaeschke, Williams, et al. 2012)

N-acetylcysteine adalah terapi yang digunakan untuk toksisitas asetaminofen. N-acetylcysteine memiliki persetujuan Federal and Drug Administration (FDA) untuk pengobatan toksisitas acetaminophen yang berpotensi hepatotoksik, dan efektif jika diberikan dalam waktu 8 jam setelah konsumsi (Chiew et al. 2018). Penggunaan obat ini juga disetujui untuk digunakan dalam kondisi dengan sekresi lendir yang abnormal, kental atau tidak teratur seperti pada kondisi pneumonia, bronkitis, trakeobronkitis, fibrosis kistik, pasien trakeostomi, komplikasi paru pasca operasi, kondisi dada pasca trauma dan sebelum bronkoskopi diagnostik untuk membantu penyumbatan lendir (Samuni et al. 2013)

Faktor penting dalam menilai efektifitas NAC adalah waktu mulai terapi dalam kaitannya dengan konsumsi. Pasien yang overdosis akut dan mendapat terapi NAC yang dimulai dalam waktu 8 jam umumnya tidak mengalami gagal hati atau terjadi kematian. Pasien yang secara kronis mendapat acetaminophen dengan dosis berlebihan selama berjam-jam dan / atau mendapat terapi NAC yang dimulai lebih dari 8 jam setelah overdosis akut memiliki insiden hepatotoksisitas sekitar 8-50%. Tidak seperti skenario klinis di

mana terapi NAC dimulai lebih awal, pasien dengan penundaan berisiko mengalami gagal hati fulminan dan kematian (Bateman 2015)

N-acetylcysteine juga telah diteliti untuk digunakan dalam xenobiotik dengan radikal bebas atau toksisitas metabolit reaktif, selain itu terdapat manfaat dalam paparan akut terhadap siklopeptida yang mengandung jamur dan karbon tetraklorida (Aldini et al. 2018). Pada penelitian pada hewan dan jaringan manusia menunjukkan penggunaannya dalam mengurangi nefrotoksisitas yang diinduksi cisplatin, meskipun bukti klinisnya minimal (Huang et al. 2019)

Aplikasi potensial lainnya, tetapi masih dalam tahap percobaan, termasuk penggunaan N-acetylcysteine sebagai agen antineoplastik serta untuk kondisi kejiwaan seperti skizofrenia, gangguan bipolar, depresi (Bavarsad Shahripour, Harrigan, and Alexandrov 2014), kondisi gastrointestinal seperti sindrom hepatorenal, infeksi *Helicobacter pylori*, necrotizing enterocolitis (Hou et al. 2015) pasien perawatan kritis seperti cedera paru-paru, cedera jantung, disfungsi multiorgan, sepsis dan kondisi hematologis seperti penyakit sel sabit (Nur et al. 2012)

Meskipun diagnosis toksisitas asetaminofen tampak mudah dengan melihat jumlah konsumsi dosis tinggi, masih terdapat beberapa kesulitan dalam diagnosis bila presentasi tertunda atau dalam penggunaan terapeutik acetaminophen secara kronis. NAPQI mengikat protein hepatoseluler saat simpanan glutathione habis. Protein asetaminofen sistein (APAP-CYS) yang dihasilkan (APAP yang terikat pada protein seluler melalui residu sistein) dapat diukur dengan kromatografi cair bertekanan tinggi dengan deteksi elektro-kimiawi (HPLC-EC) adukan ini terlokalisasi di hepatosit sentrilobular. Sel-sel ini menjalani lisis dan melepaskan adduktus dan aminotransferase hati dalam serum (Khandelwal et al. 2011).

NAC menyediakan sistein untuk pengisian dan pemeliharaan simpanan glutathione hati, meningkatkan jalur sulfasi eliminasi dan dapat langsung mengurangi NAPQI N-acetyl-para-

benzoquinone imine kembali ke acetaminophen (Lihat Gambar 1) . NAC secara dramatis mengurangi kejadian hepatotoksisitas dan perkembangan menjadi gagal hati Fulminant (FHF) bila diberikan dalam 8-10 jam pertama setelah overdosis akut (Pickering et al. 2019)

Pemberian oral adalah rute yang umum pada terapi NAC kecuali terdapat kontraindikasi (seperti aspirasi, atau muntah terus-menerus). Dosis awal yang biasa dianjurkan adalah 140 mg / kg diikuti dalam 4 jam dengan dosis pemeliharaan 70 mg / kg secara oral setiap 4 jam. Dosis ini biasanya direkomendasikan untuk dilanjutkan selama 72 jam; namun pengalaman klinis yang lebih baru mendukung penyesuaian durasi terapi dengan kondisi klinis pasien (Mahmoudi et al. 2015)

NAC intravena direkomendasikan dalam situasi di mana pasien tidak dapat mentolerir pemberian oral NAC atau mengalami gagal hati fulminan. Protokol IV yang paling umum digunakan adalah pemberian 150 mg / kg IV selama 1 jam, diikuti oleh 50 mg / kg selama 4 jam, kemudian 100 mg / kg selama 16 jam. Formulasi dosis intravena yang dimodifikasi untuk pasien anak-anak (dengan berat kurang dari 40 kg) direkomendasikan untuk mencegah pemberian cairan yang berlebihan. (Woodhead and Foex 2018)

Antidotol NAC sangat ditentukan pada saat pengobatan dimulai setelah overdosis acetaminophen. Terapi NAC harus dimulai dalam 8 jam setelah konsumsi akut dan sebaliknya sesegera mungkin. Sementara banyak protokol telah menetapkan lama pengobatan, umumnya direkomendasikan bahwa NAC diberikan sampai konsentrasi asetaminofen serum tidak terdeteksi (<10 mcg / ml) dan pasien secara klinis sehat dengan tes fungsi hati normal. Dalam kasus hepatotoksisitas, harus dilanjutkan sampai: 1) transaminase hati serum turun menjadi kurang dari 1000 IU / L, pemeriksaan bilirubin dan koagulasi normal, dan pasien secara klinis sehat; 2) pasien menerima transplantasi hati; atau 3) pasien meninggal (Jayaprakash Nambiar 2013).

Relevansi penggunaan NAC sebagai antidote masih relevan sampai saat ini Benlamkaddem et al melaporkan kasus seorang wanita Arab berusia 24 tahun yang dengan sengaja menelan 100 tablet masing-masing 500 mg parasetamol (50g). Pemeriksaan pertamanya normal. Dia telah menerima N-acetyl cysteine (NAC) oral 6 jam setelah konsumsi. Kadar parasetamol serum yang dilakukan 18 jam pasca konsumsi adalah 900 mg / l. Saat diperiksa keesokan harinya, pasien tidak mengalami gejala gagal hati. Namun, karena konsumsi parasetamol masif yang terkait dengan kadar parasetamol serum yang tinggi, NAC oral dilanjutkan selama 3 hari. Pasien dipulangkan dengan baik pada hari kelima rawat inap. Pasien overdosis parasetamol tertinggi (50g) dengan kadar parasetamol tertinggi yang pernah dilaporkan dalam literatur medis. Pasien dirawat, enam jam setelah konsumsi, dengan NAC oral selama 3 hari tanpa efek samping (Benlamkaddem et al. 2018)

SIMPULAN

Keracunan Acetaminophen semakin sering terjadi disekitar, meskipun memiliki jangkauan terapeutik yang sangat luas. ini adalah salah satu obat yang penggunaannya paling luas, dan dapat mendapatkannya di apotek dengan mudah. Oleh karena itu, overdosis yang tidak disengaja atau terkait dengan upaya bunuh diri tidak jarang terjadi. Bagaimanapun, keracunan APAP dapat memiliki konsekuensi yang mematikan dalam waktu singkat, dan oleh karena itu penting untuk mengetahui karakteristik klinis dan bagaimana penanganan yang harus dilakukan di UGD. Jika dicurigai keracunan APAP, riwayat medis yang benar penting untuk mengetahui dosis yang diminum, waktu yang telah berlalu dan faktor risiko pasien. Saat menangani pengobatan NAC, jika kadar transaminase normal diamati dalam tes darah, dokter mungkin menunggu kadar APAP untuk memulai pengobatan. Namun, bila meningkat atau ada keraguan, NAC akan segera diberikan, sesuai dengan keamanan pengobatan dan risiko hepatitis toksik yang serius jika tidak diberikan.

Pendekatan multidisiplin dengan dukungan dari Psikiatri, Unit Perawatan Intensif, serta Departemen Gastroenterologi dan Pencernaan akan diperlukan, terutama dalam kasus percobaan autolisis dan gagal hati yang parah

DAFTAR PUSTAKA

- Aldini, Giancarlo, Alessandra Altomare, Giovanna Baron, Giulio Vistoli, Marina Carini, Luisa Borsani, and Francesco Sergio. 2018. "N-Acetylcysteine as an Antioxidant and Disulphide Breaking Agent: The Reasons Why." *Free Radical Research*.
- Alhelail, Mohammed A., Jason A. Hoppe, Sean H. Rhyee, and Kennon J. Heard. 2011. "Clinical Course of Repeated Supratherapeutic Ingestion of Acetaminophen." *Clinical Toxicology*.
- Bajt, Mary Lynn, Anup Ramachandran, Hui Min Yan, Margitta Lebofsky, Anwar Farhood, John J. Lemasters, and Hartmut Jaeschke. 2011. "Apoptosis-Inducing Factor Modulates Mitochondrial Oxidant Stress in Acetaminophen Hepatotoxicity." *Toxicological Sciences*.
- Bateman, D. Nicholas. 2015. "Paracetamol Poisoning: Beyond the Nomogram." *British Journal of Clinical Pharmacology*.
- Bavarsad Shahripour, Reza, Mark R. Harrigan, and Andrei V. Alexandrov. 2014. "N-Acetylcysteine (NAC) in Neurological Disorders: Mechanisms of Action and Therapeutic Opportunities." *Brain and Behavior*.
- Caparrotta, Thomas M., Daniel J. Antoine, and James W. Dear. 2018. "Are Some People at Increased Risk of Paracetamol-Induced Liver Injury? A Critical Review of the Literature." *European Journal of Clinical Pharmacology*.
- Chiew, Angela L., Christian Gluud, Jesper Brok, and Nick A. Buckley. 2018. "Interventions for Paracetamol (Acetaminophen) Overdose." *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Clark, Roderick, Judith E. Fisher, Ingrid S. Sketris, and Grace M. Johnston. 2012. "Population Prevalence of High Dose Paracetamol in Dispensed Paracetamol/Opioid Prescription Combinations: An Observational Study." *BMC Clinical Pharmacology*.
- Du, Kuo, Anup Ramachandran, and Hartmut Jaeschke. 2016. "Oxidative Stress during Acetaminophen Hepatotoxicity: Sources, Pathophysiological Role and Therapeutic Potential." *Redox Biology*.
- Gum, Sang Il and Min Kyung Cho. 2013. "Recent Updates on Acetaminophen Hepatotoxicity: The Role of Nrf2 in Hepatoprotection." *Toxicological Research*.
- Herndon, Christopher M. and Dawn M. Dankenbring. 2014. "Patient Perception and Knowledge of Acetaminophen in a Large Family Medicine Service." *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*.
- Hodgman, Michael J. and Alexander R. Garrard. 2012. "A Review of Acetaminophen Poisoning." *Critical Care Clinics*.
- Hou, Yongqing, Lei Wang, Dan Yi, and Guoyao Wu. 2015. "N-Acetylcysteine and Intestinal Health: A Focus on Mechanisms of Its Actions." *Frontiers in Bioscience - Landmark*.
- Huang, Shuai, Jian You, Kun Wang, Yueqiang Li, Ying Zhang, Haotian Wei, Xinjun Liang, and Yanyan Liu. 2019. "N -Acetylcysteine Attenuates Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury by Inhibiting the C5a Receptor." *BioMed Research International*.
- Jaeschke, Hartmut, Mitchell R. McGill, and Anup Ramachandran. 2012. "Oxidant Stress, Mitochondria, and Cell Death Mechanisms in Drug-Induced Liver Injury: Lessons Learned from Acetaminophen Hepatotoxicity." *Drug Metabolism Reviews*.
- Jaeschke, Hartmut, C. David Williams, Anup Ramachandran, and Mary L. Bajt. 2012. "Acetaminophen Hepatotoxicity and Repair: The Role of Sterile Inflammation and Innate Immunity." *Liver International*.
- Jayaprakash Nambiar, Natasha. 2013. "Management of Paracetamol Poisoning-the Old and the New." *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology*.
- Kang, Michael and Sassan Ghassemzadeh. 2018. *Benzodiazepine Toxicity*.
- Khandelwal, Niraj, Laura P. James, Corron Sanders, Anne M. Larson, and William M. Lee. 2011. "Unrecognized Acetaminophen Toxicity as a Cause of Indeterminate Acute Liver Failure." *Hepatology*.
- Kruiswijk, Flore, Christiaan F. Labuschagne, and Karen H. Vousden. 2015. "P53 in Survival, Death and Metabolic Health: A Lifeguard with a Licence to Kill." *Nature Reviews Molecular Cell Biology*.
- Mahmoudi, Ghafar Ali, Peyman Astaraki, Azita Zafar Mohtashami, and Maryam Ahadi. 2015. "N-Acetylcysteine Overdose after Acetaminophen Poisoning." *International Medical Case Reports Journal*.
- McGill, Mitchell R. and Hartmut Jaeschke. 2013. "Metabolism and Disposition of Acetaminophen: Recent Advances in Relation to Hepatotoxicity and Diagnosis." *Pharmaceutical Research*.
- Mossanen, jc and f. Tacke. 2015. "Acetaminophen-Induced Acute Liver Injury in Mice." *Laboratory Animals*.
- Nur, Erfan, Dees P. Brandjes, Tom Teerlink, Hans Martin Otten, Ronald P. J. Oude Elferink, Frits

- Muskiet, Ludo M. Evers, Hugo Ten Cate, Bart J. Biemond, Ashley J. Duits, and John John B. Schnog. 2012. "N-Acetylcysteine Reduces Oxidative Stress in Sickle Cell Patients." *Annals of Hematology*.
- Pickering, Gisèle, Nicolas Macian, Isabelle Papet, Christian Dualé, Catherine Coudert, and Bruno Pereira. 2019. "N-Acetylcysteine Prevents Glutathione Decrease and Does Not Interfere with Paracetamol Antinociceptive Effect at Therapeutic Dosage: A Randomized Double-Blind Controlled Trial in Healthy Subjects." *Fundamental and Clinical Pharmacology*.
- Ramachandran, Anup and Hartmut Jaeschke. 2018. "Acetaminophen Toxicity: Novel Insights into Mechanisms and Future Perspectives." *Gene Expression*.
- Samuni, Yuval, Sara Goldstein, Olivia M. Dean, and Michael Berk. 2013. "The Chemistry and Biological Activities of N-Acetylcysteine." *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*.
- Shehu, Amina Ibrahim, Xiaochao Ma, and Raman Venkataramanan. 2017. "Mechanisms of Drug-Induced Hepatotoxicity." *Clinics in Liver Disease*.
- Simkin, S., K. Hawton, N. Kapur, and D. Gunnell. 2012. "What Can Be Done to Reduce Mortality from Paracetamol Overdoses? A Patient Interview Study." *QJM*.
- Sin, Billy, Kimberly Koop, Michelle Liu, Jun Yen Yeh, and Pardeep Thandi. 2017. "Intravenous Acetaminophen for Renal Colic in the Emergency Department: Where Do We Stand?" *American Journal of Therapeutics*.
- Stine, Jonathan G. and James H. Lewis. 2016. "Current and Future Directions in the Treatment and Prevention of Drug-Induced Liver Injury: A Systematic Review." *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*.
- Woodhead, Kathryn and Bernard A. Foex. 2018. "BET 1: In Paracetamol Overdose, Is Oral N-Acetylcysteine as Effective as Intravenous N-Acetylcysteine?" *Emergency Medicine Journal*.
- Yan, Mingzhu, Yazhen Huo, Shutao Yin, and Hongbo Hu. 2018. "Mechanisms of Acetaminophen-Induced Liver Injury and Its Implications for Therapeutic Interventions." *Redox Biology*.
- Ye, Hui, Leonard J. Nelson, Manuel Gómez Del Moral, Eduardo Martínez-Naves, and Francisco Javier Cubero. 2018. "Dissecting the Molecular Pathophysiology of Drug-Induced Liver Injury." *World Journal of Gastroenterology*.