



**PENGARUH PEMBERIAN ASETAMINOFEN BERBAGAI DOSIS  
PERORAL TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI  
TUBULUS PROKSIMAL GINJAL TIKUS *WISTAR***

**ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH**

Diajukan guna memenuhi tugas dan melengkapi syarat  
dalam menempuh Program Pendidikan Sarjana  
Fakultas Kedokteran

**Disusun Oleh :  
PUTRI MAULIDIANA SARI  
G2A 003 135**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG**

**2007**

**LEMBAR PENGESAHAN**  
**ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH**  
**PENGARUH PEMBERIAN ASETAMINOFEN BERBAGAI DOSIS**  
**PERORAL TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI TUBULUS**  
**PROKSIMAL GINJAL TIKUS *WISTAR***

Telah diseminarkan dan diuji di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Fakultas  
Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang pada tanggal 30 Juli 2007 dan telah  
diperbaiki sesuai dengan saran-saran yang diberikan

Tim Penguji

Ketua Penguji

dr.Udadi Sadhana, Sp.PA,M.Kes  
NIP. 131 967 650

Penguji

Pembimbing

dr.Bambang Prameng Nugrohadi, Sp.F  
NIP. 130 701 408

dr.Arif Rahman Sadad, Sp.F, Msi Med  
NIP. 140 370 013

**PENGARUH PEMBERIAN *ASETAMINOFEN* BERBAGAI DOSIS  
PERORAL TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI TUBULUS  
PROKSIMAL GINJAL TIKUS *WISTAR***

**Putri Maulidiana Sari <sup>1)</sup>, Arif Rahman Sadad <sup>2)</sup>**

**ABSTRAK**

**Latar belakang :** *Asetaminofen* adalah salah satu jenis obat analgesik dan antipiretik derivat para amino fenol yang telah banyak digunakan di seluruh dunia. Namun saat ini penggunaan *asetaminofen* telah banyak disalahgunakan dalam kasus percobaan bunuh diri. Pada korban keracunan *asetaminofen* dapat terjadi perubahan pada ginjal, sebagai organ ekskresi utama, akibat akumulasi metabolit nefrotoksin NAPQI *Asetaminofen* terutama pada tubulus proksimal.

**Tujuan :** Mengetahui pengaruh pemberian *asetaminofen* berbagai dosis per oral terhadap gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal tikus *Wistar*.

**Metode :** Penelitian eksperimental dengan rancangan *The Post Test Only Control Group* ini menggunakan 24 ekor tikus *Wistar* jantan usia 4,5-6 bulan dengan berat 200-300 gram yang terbagi dalam 4 kelompok. K merupakan kelompok kontrol tanpa diberi *asetaminofen*, P1 diberi *asetaminofen* dosis  $\frac{1}{2}$  x 2400 mg /KgBB, P2 diberi *asetaminofen* dosis 2400 mg/kgBB, P3 diberi *asetaminofen* dosis 2 x 2400 mg/KgBB. Kemudian dilakukan pengambilan organ ginjal dan pemrosesan jaringan dilanjutkan dengan pengecatan HE dan diperiksa tubulus proksimalnya. Data dianalisa dengan uji beda *Kruskal-Wallis* dan *Mann-Whitney* dengan derajat kemaknaan 5%.

**Hasil :** Pemberian *asetaminofen* berbagai dosis per oral menimbulkan perubahan histologik pada tubulus proksimal ginjal berupa degenerasi albuminosa. Uji *Kruskal-Wallis* antara kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan bermakna ( $p=0,000$ ). Uji *Mann-Whitney* antara kelompok K dan P1 ( $p=0,004$ ), antara kelompok K dan P2 ( $p=0,002$ ), antara kelompok K dan P3 ( $p=0,004$ ), antara kelompok P1 dan P2 ( $p=0,006$ ), antara kelompok P1 dan P3 ( $p=0,004$ ) serta antara kelompok P2 dan P3 ( $p=0,032$ ).

**Kesimpulan:** Terdapat perbedaan bermakna gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal tikus *Wistar* yang diberikan *Asetaminofen* berbagai dosis pada kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Terdapat perbedaan bermakna gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal tikus *Wistar* antara kelompok perlakuan yang diberikan *Asetaminofen* berbagai dosis. Terdapat peningkatan kerusakan tubulus proksimal sesuai dengan peningkatan dosis *asetaminofen* yang diberikan.

**Kata Kunci :** *asetaminofen*, gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal

---

<sup>1)</sup> Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

<sup>2)</sup> Staff pengajar Bagian Forensik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

**THE EFFECT OF ORAL ADMINISTERED IN VARIOUS DOSAGES OF  
ACETAMINOPHEN ON HISTOLOGICAL APPEARANCE FROM PROXIMAL  
TUBULES OF WISTAR RATS KIDNEY**

**Putri Maulidiana Sari <sup>1)</sup>, Arif Rahman Sadad <sup>2)</sup>**

**ABSTRACT**

**Background:** Acetaminophen is one of the analgesic and antipyretic drugs derivates from para amino phenol that commonly used in the world. However, nowadays it also commonly used in the cases of suicide attempt. The nefrotoxin metabolites of acetaminophen accumulates in kidney, as a major excretion organ of acetaminophen, especially on proximal tubule, and causes changes on histological appearance.

**Objective:** To know the effect of oral administered in various dosage of acetaminophen on histological appearance from proximal tubules of Wistar Rats kidney.

**Method :** This experimental study used Post Test Only Control Group Design, with 24 male Wistar rats divided into 4 groups, with age of 4,5-6 months and weight of 200-300 gram. K is the control group, without being given any Acetaminophen. P1 is rats being given Acetaminophen orally  $\frac{1}{2}$  x 2400mg/ KgW. P2 is rats being given Acetaminophen orally 2400mg/KgW. P3 is rats being given Acetaminophen orally 2 x 2400 mg/KgW. After that the kidney were taken to be observed and made into slides with HE stain, then the proximal tubules were examined. The data were analyzed by the test of differences Kruskal-Wallis and Mann-Whitney with the degree of significance was 5%.

**Result:** The administered of Acetaminophen altering the histological appearance of Wistar rats proximal tubules of kidney which are albuminosa degeneration. Outcome of Kruskal-Wallis test showed significant differences between all groups ( $p=0,000$ ). The outcome of Mann-Whitney test: between group K and P1 ( $p=0,004$ ), group K and P2 ( $p=0,002$ ), group K and P3 ( $p=0,004$ ), group P1 and P2 ( $p=0,006$ ), group P1 and P3 ( $p=0,004$ ), and group P2 and P3 ( $p=0,032$ ).

**Conclusion:** There were differences of histopathology appearance from proximal tubules of Wistar Rats kidney between untreated group and acetaminophen treated group. There were also differences histopathology appearance from proximal tubules of Wistar Rats kidney between various dosages of acetaminophen treated group, and proximal tubules cell injury was rising along with the rise of acetaminophen dosage.

**Keywords:** Acetaminophen, histopatological appearance from proximal tubules of kidney.

---

<sup>1)</sup> Medical Student of Diponegoro University, Semarang

<sup>2)</sup> Lecturer staff at Department of Forensic of Medical Faculty of Diponegoro University, Semarang

## PENDAHULUAN

Asetaminofen merupakan salah satu obat analgesik dan antipiretik yang telah banyak digunakan di seluruh dunia sejak tahun 1950. Di Indonesia sendiri merk obat yang mengandung asetaminofen dari tahun ke tahun semakin bertambah, dan saat ini telah tercatat dalam ISO 2006 terdapat 305 merk obat yang mengandung asetaminofen.<sup>(1)</sup>

Analgesik derivat *para amino fenol* ini telah dapat diperoleh dan digunakan secara bebas bahkan tanpa perlu menggunakan resep dokter seperti yang saat ini terjadi pada beberapa negara berkembang termasuk Indonesia. Oleh karena peredaran asetaminofen yang terlalu bebas inilah maka resiko untuk terjadinya penyalahgunaan dan kejadian keracunan asetaminofen di dunia menjadi lebih besar. Hal ini sesuai dengan laporan United States Regional Poisons Centre yang menyatakan bahwa lebih dari 100.000 kasus per tahun yang menghubungi pusat informasi keracunan, 56.000 kasus datang ke unit gawat darurat, 26.000 kasus memerlukan perawatan intensif di rumah sakit dan 450 orang meninggal akibat keracunan asetaminofen.<sup>(2)</sup> Di Indonesia, jumlah kasus keracunan asetaminofen sejak tahun 2002 - 2005 yang dilaporkan ke Sentra Informasi Keracunan Badan POM adalah sebesar 201 kasus dengan 175 kasus diantaranya adalah percobaan bunuh diri.<sup>(3)</sup>

Keracunan akut asetaminofen berpotensi menimbulkan kerusakan hepar yang mematikan dan kerusakan hepar ini dapat diikuti kerusakan pada beberapa organ lain, salah satunya adalah ginjal.<sup>(4)</sup> Ginjal merupakan organ eliminasi utama untuk seluruh obat yang digunakan peroral, namun demikian pada batas-batas tertentu ginjal tidak dapat melakukan fungsinya dalam eliminasi obat sehingga menyebabkan

tertimbunnya obat dalam ginjal yang dapat menyebabkan cedera sel ginjal, terutama daerah tubulus proksimal.<sup>(5,6,7)</sup> Perubahan struktur yang terjadi akibat kerusakan tersebut dapat diamati dari gambaran mikroskopis cedera sel yang dapat meliputi reaksi inflamasi, degenerasi, nekrosis bahkan fibrosis.<sup>(8,9)</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian asetaminofen berbagai dosis per oral terhadap gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal tikus *Wistar*. Hasil penelitian diharapkan dapat bermanfaat sebagai tambahan informasi penelitian-penelitian selanjutnya sehubungan dengan gambaran histopatologi ginjal pada kasus keracunan asetaminofen, terutama di bidang patologi forensik dan toksikologi.

## **METODE PENELITIAN**

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *The Post Test Only Control Group*. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Penelitian Hewan Fakultas MIPA Jurusan Biologi UNNES, Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang. Penelitian ini dilaksanakan dari tanggal 25 maret sampai 20 april 2007.

Populasi penelitian adalah tikus *Wistar* jantan, keturunan murni, umur empat setengah sampai enam bulan, berat badan 200-300 gram, sehat, tidak ada abnormalitas anatomi yang tampak, diperoleh dari Laboratorium Penelitian Hewan Fakultas MIPA Jurusan Biologi UNNES.

Sampel penelitian diambil secara acak ( random) dari populasi. Besar sampel penelitian menurut WHO tiap kelompok minimal 5 ekor. Pada penelitian ini jumlah

sampel yang digunakan adalah 24 ekor tikus *Wistar* yang dibagi dalam tiga kelompok perlakuan dan satu kelompok kontrol yang masing-masing kelompok terdiri dari kontrol sebanyak 6 ekor, P1 sebanyak 6 ekor, P2 sebanyak 6 ekor, P3 sebanyak 6 ekor.

Sebelum penelitian, 24 ekor tikus yang sudah dibagi 4 kelompok yang masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus yang ditentukan secara acak, diadaptasi selama 1 minggu. Masing-masing kelompok tikus dikandangkan dan mendapatkan pakan standar dan minum yang sama ad libitum. Pada penelitian ini hewan coba dibagi menjadi 4 kelompok dengan rincian sebagai berikut :

1. K = kelompok kontrol, tikus *Wistar* diberi asetaminofen dosis 0 mg/kgBB dan hanya diberi ransum pakan standar dan minum
2. P<sub>1</sub> = kelompok perlakuan 1, tikus *Wistar* diberi asetaminofen dosis  $\frac{1}{2}$  x 2400 mg /KgBB
3. P<sub>2</sub> = kelompok perlakuan 2, tikus *Wistar* diberi asetaminofen dosis 2400mg/kg BB
4. P<sub>3</sub> = kelompok perlakuan 3, tikus *Wistar* diberi asetaminofen dosis 2 x 2400 mg/KgBB

Tikus diperlakukan seperti di atas, asetaminofen diberikan dengan sonde lambung. Pengamatan dilakukan 4 hari setelah perlakuan terakhir dan selama 4 hari tersebut tiap kelompok perlakuan dan kontrol diberikan ransum pakan standar dan minum yang sama secara ad libitum. Pengamatan dilakukan setelah dilakukan dekapitisasi hewan coba dengan cara dislokasi serviks, kemudian diambil organ

ginjal dan dibuat preparat yang diproses dengan metode baku histologi, lalu dilakukan pemeriksaan mikroskopis.

Dari setiap tikus dibuat dua preparat jaringan ginjal dan tiap preparat dibaca dalam lima lapangan pandang pada daerah perbatasan bagian luar medula dengan korteks bagian dalam menggunakan mikroskop perbesaran objektif 400x. Sasaran yang dibaca adalah perubahan struktur histopatologi pada daerah tubulus kontortus proksimal dengan parameter tubulus normal, tubulus degenerasi, tubulus dilatasi, nekrosis sel tubulus, kemudian parameter tersebut dijumlah lalu dipersentase. Jumlah persentase kerusakan untuk 10 lapangan pandang tiap tikus kemudian dirata-ratakan dan selanjutnya disesuaikan dengan kriteria skoring penilaian tingkat kerusakan tubulus ginjal.

Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini berupa data primer hasil perhitungan skoring untuk sepuluh lapangan pandang, yang diperoleh dari ginjal tikus *Wistar*. Pengamatan dilakukan dengan melihat gambaran histopatologi yang tampak pada tubulus proksimal ginjal pada tiap-tiap kelompok perlakuan dibandingkan dengan kontrol. Data pemeriksaan ditulis dalam formulir untuk kemudian dianalisa. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian asetaminofen dosis 0 mg/kgBB,  $\frac{1}{2}$  x 2400 mg /KgBB, 2400 mg/kgBB, dan 2 x 2400 mg/kgBB, skala ordinal. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal tikus *Wistar*, skala ordinal.



Pengukuran derajat kerusakan ginjal dikuantitatifkan dengan menggunakan skoring sebagai berikut :

Persentase kerusakan	Tingkat kerusakan
0%	0
≤10%	1
11%-25%	2
26%-45%	3
46%-75%	4
>76%	5

Data yang diperoleh kemudian diolah dengan menggunakan program komputer *SPSS 15.0 for windows*. Data akan diuji beda menggunakan uji statistik nonparametrik *Kruskal-Wallis*, jika dengan uji tersebut didapatkan perbedaan yang bermakna maka dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* dengan ketentuan :<sup>(10)</sup>

- a. Jika  $p \leq 0,05$ ; maka ada perbedaan yang bermakna
- b. Jika  $p > 0,05$ ; maka tidak ada perbedaan yang bermakna

## HASIL PENELITIAN

Dari 24 tikus Wistar yang digunakan dalam penelitian hanya 23 tikus Wistar yang memenuhi kriteria inklusi dikarenakan 1 tikus Wistar mati pada hari ke tiga setelah perlakuan. Dengan demikian, dari penelitian ini diperoleh data untuk 23 tikus Wistar berupa skor kerusakan ginjal masing-masing tikus. Skor kerusakan pada masing-masing tikus dan dosis asetaminofen yang diberikan tiap kelompok merupakan data dengan skala ordinal sehingga penelitian ini dilanjutkan dengan menggunakan analisa data uji nonparametrik *Kruskall-Wallis*. Hasilnya didapatkan nilai  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ), artinya terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik terhadap perubahan struktur histopatologi tubulus proksimal pada tiap-tiap

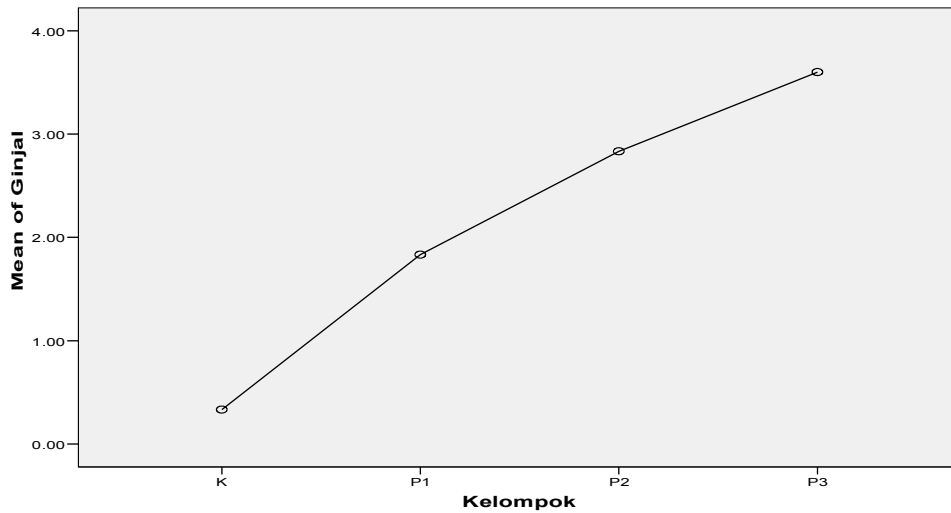
kelompok, maka analisa data dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*. Hasil analisa data dengan uji *Mann-Whitney* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan skoring yang bermakna ( $p < 0,05$ ) antara kelompok kontrol dengan perlakuan 1, kontrol dengan perlakuan 2, kontrol dengan perlakuan 3, perlakuan 1 dengan perlakuan 2, perlakuan 1 dengan perlakuan 3, perlakuan 2 dengan perlakuan 3 ( tabel 1).

**Tabel 1. Nilai p pada uji Mann-Whitney antar kelompok**

KELOMPOK	K	P1	P2
P1	0,004*		
P2	0,002*	0,006*	
P3	0,004*	0,004*	0,032*

\*ada perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ )

Derajat kerusakan ginjal pada tiap-tiap kelompok ini juga dapat ditunjukkan pada grafik means plot dimana terlihat adanya peningkatan skoring kerusakan ginjal sesuai dengan peningkatan dosis asetaminofen yang diberikan (grafik 1).



**Grafik 1. Means Plot Derajat Kerusakan Ginjal**

## **PEMBAHASAN**

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian *Asetaminofen* secara oral pada tikus Wistar mengakibatkan timbulnya perubahan struktur histopatologi ginjal berupa kerusakan epitel tubulus proksimal sesuai dosis yang diberikan. Hasil analisa menunjukkan bahwa pemberian *Asetaminofen* berbagai dosis peroral dapat mengakibatkan timbulnya perbedaan tingkat kerusakan gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal tikus *Wistar*, dibuktikan dengan adanya perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) antara kontrol dan semua perlakuan. Perbedaan tersebut berupa semakin besarnya skoring kerusakan epitel tubulus proksimal pada tiap kelompok perlakuan sesuai peningkatan dosis *Asetaminofen* yang diberikan.

Tubulus proksimal merupakan bagian yang paling banyak mengalami kerusakan pada kasus nefrotoksik. Hal ini terjadi karena adanya akumulasi bahan-bahan toksik pada segmen ini, karakter tubulus proksimal yang memiliki epitel yang lemah dan mudah bocor, perbedaan transport segmental dari sitokrom P-450 dan

konjugat sistein  $\beta$ -lyase juga turut berperan dalam meningkatkan kelemahan tubulus proksimal. Sehingga dapat disimpulkan bahwa kerusakan tubulus proksimal merupakan suatu hasil korelasi yang sangat penting antara transport segmental tubulus, akumulasi dan toksisitas, ditambah dengan reaksi obat pada sel-sel target tubulus proksimal.<sup>(7)</sup>

Dalam hal ini apabila ginjal terpapar asetaminofen dalam jumlah besar dan cadangan glutathion telah habis maka metabolit NAPQI yang dihasilkan melalui proses hidroksilasi asetaminofen dengan sitokrom P-450 akan semakin bertambah sehingga terjadilah akumulasi ikatan kovalen membran sel tubulus dengan NAPQI yang mengakibatkan kerusakan pada tubulus proksimal. Hal ini sesuai dengan hasil studi Mitchell dkk. pada tikus Fischer yang mengungkapkan bahwa kerusakan ginjal tersebut akibat metabolit nefrotoksik asetaminofen yang terbentuk pada tubulus proksimal.<sup>(11)</sup>

Perubahan struktur sel yang terjadi akibat kerusakan tersebut dapat diamati dari gambaran mikroskopis cedera sel yang dapat meliputi antara lain reaksi inflamasi, degenerasi, nekrosis bahkan fibrosis.<sup>(8,9)</sup> Dalam penelitian ini dapat diamati gambaran mikroskopis cedera sel berupa degenerasi albuminosa. Degenerasi albuminosa merupakan perubahan morfologi sebagai akibat jejas reversibel ditandai oleh adanya pembengkakan sel dengan sitoplasma granuler, akibat ketidakmampuan sel untuk mempertahankan homeostasis ion dan cairan.<sup>(12)</sup> Hasil penelitian ini menunjukkan adanya peningkatan cedera sel berupa degenerasi albuminosa dengan semakin meningkatnya dosis *asetaminofen* yang diberikan. Peningkatan kerusakan ginjal tersebut dapat terjadi oleh karena beberapa kemungkinan yang ada seperti

ketidakmampuan hepar dalam mengkompensasi peningkatan dosis asetaminofen yang diberikan sehingga metabolit NAPQI yang mencapai ginjal semakin banyak sehingga menyebabkan kerusakan yang semakin berat sesuai dengan peningkatan dosis yang diberikan. Selain akibat dekompensasi hepar, asetaminofen yang beredar dalam sirkulasi darah melebihi nilai normal sehingga yang mencapai ginjal juga semakin bertambah dan terbentuklah metabolit NAPQI langsung pada ginjal sehingga menimbulkan kerusakan sesuai derajat dosisnya. Dalam hal ini belum didapatkan hasil penelitian lain yang menyatakan hal yang sama bahwa terjadinya peningkatan kerusakan ginjal dengan adanya peningkatan dosis asetaminofen yang diberikan. Namun demikian perubahan gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal yang ditunjukkan pada penelitian ini mendukung penelitian-penelitian sebelumnya tentang efek nefrotoksik asetaminofen.

## **KESIMPULAN**

1. Terdapat perbedaan bermakna gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal tikus *Wistar* yang diberikan *Asetaminofen* berbagai dosis pada kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol.
2. Terdapat perbedaan bermakna gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal tikus *Wistar* antara kelompok perlakuan yang diberikan *Asetaminofen* berbagai dosis.
3. Terdapat peningkatan kerusakan tubulus proksimal sesuai dengan peningkatan dosis asetaminofen yang diberikan.

## **SARAN**

1. Perlu dilakukan penelitian mengenai pemberian dosis asetaminofen yang ditingkatkan harian (efek kronis pemberian asetaminofen bertingkat).
2. Perlu dilakukan penelitian tentang pemberian asetaminofen bersama dengan zat lain yang mempengaruhi kerja ginjal.

## **UCAPAN TERIMAKASIH**

Penulis mengucapkan syukur alhamdulillah kepada ALLAH SWT atas rahmat dan ridho yang telah diberikan, rasa terimakasih juga ditujukan penulis kepada kedua orang tua, kakak-kakak, dan seluruh keluarga atas segala dukungan dan doa yang telah diberikan. Ucapan terimakasih ditujukan kepada yang terhormat dr. Arif Rahman Sadad, Sp.F, MsiMed selaku dosen pembimbing, dr. Ika Pawitra M, Sp.PA selaku konsultan pembacaan preperat, dr. Ahmad Zulfa selaku konsultan dalam metodologi penelitian, dr. Hidayat yang telah membantu dalam pembuatan foto preperat, dr. Nur Wijayahadi, Sp.FK dan Drs. Suhardjono, Apt, M.Si selaku konsultan farmakologi, dr. M.Zaenuri, Sp.F selaku dosen pembimbing pembantu dalam pembuatan proposal, staf dan karyawan: Laboratorium Biologi UNNES, Laboratorium Farmasi FK UNDIP, Laboratorium PA RSDK, serta kepada PT.Phapros Semarang atas bantuan bahan penelitian '*Asetaminofen*' yang telah diberikan.

Rasa terima kasih juga ditujukan kepada dr. Udadi Sadhana, M.Kes, Sp.PA dan dr. Bambang Prameng Nugrohadi, Sp.F selaku penguji artikel KTI, dan kepada seluruh teman-teman yang telah membantu atas terlaksananya penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. ISFI. ISO informasi spesialite obat Indonesia. Vol. 41. Jakarta: ISFI; 2006
2. Moynihan R. FDA fails to reduce accessibility of paracetamol despite 450 deaths a year. *BMJ* 2002;325:678
3. Siker [BPOM](#). Data keracunan parasetamol di Indonesia tahun 2002-2005. BPOM; 2006
4. [Kedzierska K](#), [Myslak M](#), [Kwiatkowska E](#), [Bober J](#), [Rozanski J](#) et al. Acute renal failure after paracetamol (acetaminophen) poisoning report of two cases. [Online]. 2003. Available from URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=11545233&itool=iconabstr&query\\_hl=7&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=11545233&itool=iconabstr&query_hl=7&itool=pubmed_docsum)
5. Evan DB, Henderson RG. Lecture notes on nephrology. London: Blackwell Scientific Publication; 1985. p. 202-4
6. Sukandar E. Nefrologi klinik. Edisi 2. Bandung: Penerbit ITB; 1997. hal. 472-3
7. Goldstein RS, Schnellmann RG. Toxic response of the kidney. In: Klaaseen CD, Amdur MO, Doull J, editors. Casarret and doull's toxicology: the basic science of poisons. 5<sup>th</sup> ed. USA: McGraw-Hill; 1996. p.426-8,435
8. Sarjadi. Patologi umum. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2003. hal. 6-20
9. Cotran RS. Jejas sel dan adaptasi. Dalam: Robbins, Kumar; Staf Pengajar Laboratorium Patologi Anatomi FK UNAIR, alih bahasa. Buku ajar patologi I. Edisi 4. Jakarta: EGC; 1995. hal. 1-24
10. Dahlan MS. Statistika untuk kedokteran dan kesehatan: uji hipotesis dengan menggunakan SPSS program 12 jam. Jakarta: PT Arkans; 2004. hal 102-11
11. Zlatković MM, Čukuranović R, Stefanović V. Urinary enzyme excretion after acute administration of paracetamol in patients with kidney disease. [Online]. 1998. Available from URL: <http://facta.junis.ni.ac.yu/facta/mab/mab98/mab98-09.pdf>
12. Sarjadi. Patologi umum. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2003. hal. 15