

Keracunan Parasetamol pada Kucing dan Anjing: Gejala Klinis dan Terapi

Paracetamol Poisoning in Cats and Dogs: Clinical Symptoms and Therapy

Yanuartono, Alfaria Nururrozi, Soedarmanto Indarjulianto, Slamet Raharjo, Hary Purnamaningsih, Nurman Haribowo

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada. Jl. Fauna No.2, Karangmalang, Depok, Sleman. 55281 Yogyakarta

Abstract

Acetaminophen, commonly known as paracetamol, is a non-steroidal anti-inflammatory drug commonly used in human medicine for its antipyretic and analgesic action. As paracetamol became readily available in many over-the-counter and no-prescription products, reports of paracetamol poisoning in dogs and cats became more common. The toxicity of paracetamol is more pronounced in cats when compared to dogs. Clinical signs of paracetamol toxicity include depression, weakness, tachypnea, dyspnea, vomiting, hypothermia, facial or paw edema, hepatic necrosis, and death. The characteristics of severe paracetamol poisoning are methemoglobinemia, cyanosis, anemia, and jaundice. Although there are no specific antidotes, acetylcysteine is the drug of choice for paracetamol poisoning treatment. Symptomatic and supportive therapies play a more definitive role in the management of paracetamol poisoning. This paper aims to briefly review the clinical symptoms, diagnosis, and treatment of paracetamol poisoning in dogs and cats.

Keywords: *Paracetamol; Toxicity; Methemoglobinemia; Acetylcysteine*

Article history

Received: Jan 14, 2020;

Accepted: Apr 29, 2020

* Corresponding author:

E-mail:

indarjulianto@ugm.ac.id

PENDAHULUAN

Parasetamol (acetaminofen) adalah obat analgesik dan antipiretik yang murah, aman dengan efek samping rendah, efektif serta dapat ditoleransi dengan baik. Menurut Gunnell *et al.* (2000) parasetamol banyak tersedia di pasaran seperti toko obat ataupun apotek dan dapat diperoleh secara bebas sehingga jarang diperhatikan efek samping toksisitasnya. Namun demikian, parasetamol merupakan salah satu penyebab paling umum keracunan obat di seluruh dunia. Parasetamol pertama kali diperkenalkan pada tahun 1955 untuk aplikasi klinis dan sejak itu digunakan secara luas hampir di seluruh dunia sebagai obat bebas tanpa resep dokter (Sheen *et al.*, 2002; Ibrahim *et al.*, 2013). Acetaminofen atau lebih dikenal dengan nama parasetamol (4-Hydroxyacetanilide *N*-acetyl-*p*-aminophenol *N*-(4-Hydroxyphenyl) acetamide) adalah sintesis turunan *non-opiat p*-aminophenol. Sejak parasetamol banyak tersedia dan mudah

diperoleh di toko obat maupun apotek, saat itu pula kejadian keracunan pada anjing dan kucing yang merupakan hewan peliharaan yang sangat populer mengalami peningkatan (Finco *et al.*, 1975; Horowitz, 2000; Dewandaru *et al.*, 2019). Lebih dari 200 produk tunggal maupun kombinasi parasetamol dalam bentuk sediaan tablet, cair, dan senyawa *long acting* tersedia di pasaran (AHFS Drug Information, 2000; Larsen dan Wendon, 2014).

Toksitas parasetamol dapat berasal dari dosis tunggal atau dosis kumulatif yang termanifestasi dalam bentuk methemoglobinemia dan kerusakan hepar (Mitchelle *et al.*, 1973; Schlesinger, 1995; McConkey *et al.*, 2009). Pada anjing, parasetamol digunakan sebagai analgesik dengan dosis 10 mg/kgBB 2 kali sehari (Perry, 1998). Pemberian dosis 200 mg/kgBB pada anjing kemungkinan dapat menimbulkan methemoglobinemia. Gejala klinis tidak begitu jelas pada anjing kecuali mengkonsumsi parasetamol dengan dosis melebihi 100 mg/kg

dapat menimbulkan keracunan pada hepar (Nash dan Oehme, 1984). Berbeda dengan kucing, dosis 10 mg/kg BB dapat menimbulkan gejala keracunan parasetamol. Hal tersebut disebabkan kucing kurang memiliki kemampuan memetabolisme parasetamol karena defisiensi enzim glukuronil transferase (Denzoin-Vulcano *et al.*, 2013). Berdasarkan penelitian, menurut Sellon (2001) yang perlu diingat secara khusus, baik oleh pemilik atau praktisi adalah tidak ada dosis parasetamol yang aman bagi kucing. Studi telah menunjukkan bahwa dosis 50 hingga 100 mg/kgBB bersifat racun bagi kucing.

Gejala klinis keracunan parasetamol pada anjing dan kucing bervariasi tergantung dosis obat yang tertelan. Gejala klinis pada kucing adalah muntah, membrana mukosa pucat, temperatur tubuh menurun, pulsus lemah, edema subkutan pada wajah, enteritis hemoragika, anoreksi dan dehidrasi (Aronson dan Drobatz, 1996; Rajesh *et al.*, 2017). Gejala lain yang muncul menurut Haschek (1998) dan Bates (2016) adalah methemoglobinaemia, cyanosis, anaemia dan jaundice. Sedangkan gejala klinis pada anjing awalnya adalah depresi, muntah, lethargi dan dehidrasi ringan, membrana mukosa sianotik, lidah berwarna biru (Kelly, 1984). Gejala melanjut menjadi tremor, hipersalivasi, takikardia namun temperatur tubuh masih normal (MacNaughton, 2003; Thompson, 2014).

Pada dasarnya tidak ada antidota khusus untuk keracunan parasetamol. Meskipun demikian, beberapa obat dapat memperlambat produksi metabolit racun dan mengurangi kecepatan kerja racun. Terapi keracunan parasetamol dapat berlangsung lama dan bervariasi karena kerusakan luas yang dapat ditimbulkannya, terutama pada kasus yang berat. Beberapa terapi simptomatis awal yang dapat dilakukan berupa induksi emesis, *activated charcoal*, pemberian cairan infus, *acetyl cysteine*. Tulisan ini bertujuan untuk mengulas secara singkat gejala klinis, diagnosis dan terapi keracunan parasetamol pada anjing dan kucing.

STRUKTUR, SIFAT KIMIA DAN TOKSISITAS PARASETAMOL

Parasetamol atau acetaminofen adalah nama umum digunakan untuk obat dengan

rumus kimia *4-Hydroxyacetanilide N-acetyl-p-aminophenol N- (4-Hydroxyphenyl) acetamide* (Józwiak-Bebenista dan Nowak, 2014) yang merupakan derivat sintesis *non-opiat p-aminophenol* (Srabovic *et al.*, 2017). Bales *et al.* (1985) dan Srabovic *et al.* (2017) menyatakan bahwa asetaminofen atau parasetamol menurut IUPAC *N- (4-hydroxyphenyl) ethanamide* merupakan kelompok analgesik dan antipiretik non-opioid dengan rumus molekul $C_8H_9NO_2$ dan massa 151,18 g/ mol¹. Molekul terdiri dari inti benzena yang disubstitusi oleh gugus hidroksil dan atom nitrogen gugus amida pada posisi para (1,4). Parasetamol merupakan anti radang nonsteroidal (NSAID) yang sering digunakan sebagai analgesik, antipiretik dan anti radang meskipun bersifat ringan (Jahr dan Lee, 2010). Parasetamol memiliki kemampuan meningkatkan ambang batas rasa sakit dengan menghambat aktivitas enzim *cyclooxygenase* serta menurunkan efek pirogen dengan menghambat sintesis prostaglandin (Richardson, 2000; Botting, 2000; Aronoff *et al.*, 2006).

Parasetamol bersifat larut dalam air dan absorpsi terjadi dengan cepat dari saluran gastrointestinal dan mencapai puncak plasma sekitar 30 menit dari dosis aplikasi oral dan terdistribusi ke sebagian besar jaringan tubuh (Rossoff, 1994). Setelah dimetabolisme di hepar oleh sitokrom p450, parasetamol diekskresikan dalam urin dengan waktu paruh eliminasi berkisar 2 jam (Kalsi *et al.*, 2011). Menurut Steenbergen (2003), sebagian besar parasetamol dimetabolisme di hepar dan selebihnya dimetabolisme di ginjal. Metabolisme parasetamol melalui 2 fase yaitu fase I dimana obat mengalami oksidasi oleh sitokrom P450 (CYP450) dan metabolitnya lebih bersifat toksik. Pada fase II terjadi konjugasi metabolit lanjut dimana pada fase tersebut metabolit mengalami penurunan toksisitas sehingga menjadi lebih aman (Jerzsele, 2012). Fase terakhir adalah eliminasi metabolit dengan diekskresikan melalui empedu (Steenbergen, 2003). Kucing sangat sensitif terhadap efek toksik parasetamol karena beberapa alasan (Court dan Greenblatt, 2000). Kucing membentuk glukoronida dengan banyak senyawa secara perlahan, atau tidak sama sekali, karena hanya memiliki sedikit

isoform dari enzim *glucuronyl transferase* yang berperan dalam mediasi konjugasi. Lebih khusus lagi, kucing relatif tidak memiliki *acetaminophen glucuronyl transferase* afinitas tinggi yang spesifik dan berperan dalam mengkonjugasikan asetaminofen dengan asam glukuronat (Allen, 2003; Court, 2013). Defisiensi enzim *glucuronyl transferase* tersebut menyebabkan metabolisme parasetamol lebih menggunakan jalur sitokrom P450 (Allen, 2003; Khan, 2014) sehingga mengakibatkan akumulasi NAPQI (Jerzsele, 2012). Lebih lanjut, NAPQI yang tidak dapat didetoksifikasi akan membentuk protein yang bersifat toksik dan berperan sebagai radikal bebas sehingga menyebabkan kerusakan hemoglobin, eritrosit, sel ginjal dan sel hepar pada kucing (Jaeschke *et al.*, 2002; Court, 2013; Wang *et al.*, 2017).

DOSIS TOKSIK PARASETAMOL

Dampak kejadian keracunan parasetamol jauh lebih berat pada kucing jika dibandingkan dengan anjing. Laporan kasus menunjukkan bahwa sama sekali tidak ada dosis yang aman untuk kucing (Richardson, 2000). Menurut Aronson dan Drobatz (1996) dosis toksik adalah 50 -100 mg/kg BB, tetapi dosis rendah 10 mg/kg BB dapat menunjukkan gejala gejala klinis bahkan sampai kematian. Menurut Savides *et al.* (1984), gejala keracunan pada kucing muncul pada dosis 60 mg/kgBB sedangkan pada anjing biasanya muncul jika menelan parasetamol lebih dari 200 mg/kgBB (Villar dan Buck, 1998). Judge (2018) dalam tulisannya menyatakan bahwa dosis toksik parasetamol pada kucing adalah 10 mg/kg BB, sedangkan anjing 75-100 mg/kgBB. Melihat dosis toksik seperti yang tertera diatas maka kejadian keracunan parasetamol menjadi hal yang dapat dimaklumi karena ketidak tahuan pemilik sehingga memberikan parasetamol yang digunakan untuk pengobatan manusia, terutama dalam bentuk tablet yang biasanya mengandung 500 mg.

GEJALA KLINIS, DIAGNOSIS DAN TERAPI

Gejala klinis sangatlah bervariasi dan dapat bersifat akut maupun lanjut. Gejala akut biasanya terjadi 4-12 jam setelah menelan

parasetamol. Gejala akut dapat berupa kongesti membrana mukosa, *cyanosis*, *tachypnea*, *dyspnea*, *tachycardia*, edema pada muka atau kaki, muntah, pruritus dan depresi (Allen, 2003; MacNaughton, 2003; Pothiappan *et al.*, 2014; Rajesh *et al.*, 2017). Jika keracunan awal tidak tertangani maka terjadi gejala lanjut yang terjadi 24-72 jam setelah menelan parasetamol. Gejala lanjut biasanya terkait erat dengan nekrosis hepar, anemia hemolitik, methemoglobinemia, methemoglobinuria, disfungsi adrenal, gangguan SSP, tremor, kejang, koma dan mati (Schlesinger, 1995; Aronson dan Drobatz, 1996; Perry, 1998; Skold *et al.*, 2011). Diagnosis keracunan parasetamol pada anjing dan kucing didasarkan atas anamnesa, riwayat pengobatan, gejala klinis dan hasil pemeriksaan laboratoris yang ditemukan. Ketelitian dalam anamnesa sangat menentukan ketepatan diagnosa karena kasus keracunan parasetamol pada anjing dan kucing banyak terjadi disebabkan ketidak tahuan pemilik dalam memberikan obat. Gejala klinis disertai dengan pengobatan pada kasus keracunan parasetamol anjing dan kucing disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. menunjukkan bahwa kejadian keracunan pada anjing dan kucing kebanyakan karena menelan parasetamol dalam jumlah yang berlebihan (500 mg) dan tampaknya kasus tersebut muncul karena pemilik berinisiatif untuk memberikan pengobatan sendiri tanpa konsultasi dokter hewan. Hal tersebut menunjukkan bahwa anamnesa sangatlah penting pada kasus keracunan parasetamol pada anjing dan kucing. Seperti dinyatakan oleh Finco *et al.* (1975) bahwa saat parasetamol mudah diperoleh dan dijual bebas tanpa resep maka frekuensi kejadian keracunan menjadi lebih sering. Gejala klinis yang muncul sangat bervariasi seperti depresi, lethargi, dehidrasi ringan, membrana mukosa sianotik, edema pada muka, tremor, hipersalivasi, takikardia, anoreksia, muntah, dehidrasi dan koma. Gejala seperti muntah, diare, hipersalivasi, dehidrasi, lethargi, depresi merupakan gejala yang sangat umum dan tidak menciri sehingga diagnosa yang tepat harus berdasarkan anamnesa yang cermat, pemeriksaan klinis maupun laboratoris. Diagnosa banding perlu dijadikan dasar pertimbangan supaya penentuan diagnosa bisa

lebih akurat. Beberapa contoh diagnosa banding dengan gejala klinis yang mirip adalah keracunan *ivermectin* pada anjing (Merol dan Eubig, 2012), keracunan suplemen yang mengandung asam *amino 5-hydroxytryptophan*

pada anjing (Gwaltney-Brant *et al.*, 2000), keracunan *spinosad* pada kucing (Jenkins *et al.*, 2019), keracunan coklat pada anjing (Stidworthy *et al.*, 1997), keracunan *permethrin* pada anjing (Klainbart *et al.*, 2014)

Tabel 1. Gejala klinis dan terapi kasus keracunan parasetamol anjing dan kucing.

Hewan	Anamnesa	Gejala klinis	Pemeriksaan laboratoris	Terapi	Pustaka
Anjing <i>Miniature Pinscher</i>	Menelan 4-6 kaplet parasetamol 500 mg	Depresi, pembengkakan wajah dan vulva, lethargi, pulsus 180/menit, frekuensi nafas 40/menit. Membrana mukosa keruh,	Hemolisis darah, ditemukan <i>Heinz bodies</i> , PCV meningkat (60%).	<i>Apomorphine</i> (0,375 mg/kg), suspensi <i>activated charcoal-kaolin</i> (10 ml/ kg PO), <i>N-acetylcysteine</i> (160 mg/kg IV), <i>ascorbic acid</i> /vitamin C (20 mg/kg IV), <i>cimetidine</i> (5 mg/kg IV), fluid terapi 2,5% dekstrosa 12 ml/kg/jam	Mariani dan Fulton, 2001
Kucing jantan	Menelan parasetamol 300 mg	Temperatur tubuh meningkat (39,1°C), pulsus 85/menit, frekuensi nafas 24/menit. Membrana mukosa mata dan mulut kongesti serta kering, edema pada wajah	Tidak dilakukan	<i>Activated charcoal</i> 3 g/oral, <i>N-acetyl cysteine</i> (140 mg/kg/IV), Ringer laktat 10 ml/kg,	Pothiappan <i>et al.</i> , 2014
Anjing <i>Dalmatian</i>	Menelan parasetamol 500 mg, dengan jumlah tidak diketahui	Depresi, lethargi, dehidrasi ringan, membran mukosa sianotik, edema pada muka, tremor, hipersalivasi, takikardia, temperature tubuh normal (37,9°C)	Methemoglobinemia, hemoglobinuria, tidak ditemukan <i>Heinz body</i> , kadar glukosa darah meningkat (9,09 mmol/L), fosfor rendah (0,29 mmol/L, hipoproteinemia, <i>alanine aminotransferase</i> (ALT) dan <i>alkaline phosphatase</i> (ALP) normal	Larutan 8,4% sodium bikarbonat (50 mg/kg BB, PO), asam askorbat (30 mg/kg BB, SC), larutan 20% <i>N-acetylcysteine</i> (140 mg/kg BB, IV), infus 0,9% NaCl (2,4 mL/kg BB/jam, IV)	MacNaughton, 2003
Kucing betina umur 3 bulan	Menelan 2 tablet parasetamol 500 mg dengan interval waktu 12 jam	Anoreksia, muntah, enteritis hemoragika, kebengkakan kepala, urin kemerahan, dehidrasi dan koma	Tidak dilakukan pemeriksaan laboratoris	Ringer laktat (25 ml, IV),injeksi <i>acetylcysteine</i> (150 mg/KgBB), metronidazole (20 mg/KgBB), Amoksisilin (20 mg/KgBB) dan deksametason (0,5 mg/KgBB)	Rajesh <i>et al.</i> , 2017

Hasil pemeriksaan laboratoris pada kasus keracunan parasetamol yang dapat membantu peneguhan diagnosa adalah ditemukannya methemoglobinemia dan *Heinz bodies* (Taylor dan Dhupa, 2000; McConkey *et al.*, 2009).

Meskipun methemoglobinemia merupakan hasil pemeriksaan laboratoris yang cukup banyak membantu ketepatan diagnosa, namun demikian, diagnosa banding adanya methemoglobinemia dan *Heinz bodies* pada

kejadian keracunan penyebab lain harus tetap dicermati. Salgado *et al.* (2011) menyatakan bahwa keracunan *Allium sp* anjing atau kucing juga menunjukkan adanya methemoglobinemia dan *Heinz bodies* pada pemeriksaan laboratoris. Diagnosa banding lain adanya methemoglobinemia dan *Heinz bodies* adalah keracunan *Brassica sp.* pada anjing (Hendricks dan Gates, 2019), serta penggunaan anastesi lokal seperti *lidocaine*, *benzocaine*, *tetracaine*, dan *dibucaine* (Holtzworth, 1987). Hasil pemeriksaan laboratoris yang lain seperti kadar glukosa darah, fosfor, protein, ALT, ALP dan PCV dapat digunakan sebagai pendukung diagnosa meskipun tampaknya tidak dapat sepenuhnya mendukung penentuan diagnosa keracunan parasetamol (Bates, 2016). Meskipun demikian, menurut Oros *et al.* (2007), keracunan parasetamol pada anjing dan kucing menunjukkan terjadinya peningkatan total bilirubin, ALT dan ALP, hiperglikemia dan hipoproteinemia. Terapi yang diberikan dapat berupa larutan *N-acetylcysteine*, *activated charcoal*, *apomorphine*, antibiotika, *cimetidine*, infus (Ringer laktat, 0,9% NaCl) dan larutan 8,4% *sodium bicarbonate*.

Pemberian larutan 20% *N-acetylcysteine* sebagai antidota ditujukan untuk memperbaiki kondisi hepar pada keracunan parasetamol. *N-acetylcysteine* berperan dalam inaktivasi metabolit parasetamol sehingga menjadi tidak aktif dan juga berfungsi sebagai prekursor glutathione (Nash and Oehme, 1984; Plumb, 1999). Menurut Donova (1998) *N-acetylcysteine* berperan juga dalam menurunkan tingkat kerusakan hepar dan methemoglobinemia melalui konjugasi dengan metabolit reaktif parasetamol dan mengembalikan *glutathione* ke level normal. Antidota lain yang dapat digunakan adalah *ascorbic acid* (vitamin C). Menurut Hjelle dan Grauer (1986) dan Steenbergen (2003), vitamin C dapat menurunkan kadar methemoglobin dan meningkatkan haemoglobin, meskipun reaksi tersebut berjalan secara lambat sehingga dianjurkan pemberiannya dikombinasikan dengan antidota yang lain. *Activated charcoal* berperan sebagai absorben parasetamol dan dianjurkan diberikan ulang karena adanya resirkulasi enterohepatik parasetamol (Richardson, 2000; Wilson dan Humm, 2013).

Meskipun demikian pemberian *activated charcoal* perlu memperhatikan selisih waktu dengan pemberian *N-acetylcysteine*. Pemberian dengan selisih waktu tersebut perlu dilakukan karena *N-acetylcysteine* dapat diabsorpsi juga oleh *activated charcoal*. Menurut Rajesh *et al.* (2017) dan Judge (2018) pemberian antibiotika seperti amoksisilin, metronidazol dan golongan beta laktam pada kasus keracunan parasetamol ditujukan pada kondisi nekrosis hepar. Pemberian *apomorphine* ditujukan untuk menginduksi muntah sehingga diharapkan parasetamol yang masih berada dalam lambung dapat dikeluarkan. Apomorphin tidak dianjurkan untuk kucing karena dapat menstimulasi SSP secara berlebihan dan depresi pernafasan (Scherkl *et al.*, 1990; Mariani dan Fulton 2001; Lee, 2013). Mariani dan Fulton (2001) memberikan *cimetidine* dalam kasus anjing keracunan parasetamol. Menurut Osweiler (1997), *cimetidine* mampu menghambat sistem oksidasi sitokrom p-450 dalam hepar sehingga diharapkan mampu menurunkan tingkat metabolisme parasetamol, meskipun kemampuan tersebut masih menjadi perdebatan. Ilkiw dan Ratcliffe (1987) menambahkan bahwa kemampuan *cimetidine* belum dievaluasi untuk kasus keracunan parasetamol pada anjing maupun kucing. Namun demikian hasil penelitian Sehitoglu *et al.* (2017) dengan menggunakan hewan coba tikus *Sprague Dawley* jantan menunjukkan kemampuan *cimetidine* melindungi hepar dari kerusakan akibat keracunan parasetamol.

Pemberian larutan infus seperti Ringer laktat atau 0,9% NaCl sebagai terapi suportif ditujukan untuk memperbaiki perfusi jaringan dan status hidrasi tubuh, sedangkan larutan 8,4% *sodium bicarbonate* diberikan jika ada indikasi terjadinya asidosis metabolik (Oros *et al.*, 2007). Dengan demikian cairan infus diberikan jika hanya terjadi gangguan perfusi jaringan atau dehidrasi. Dengan demikian pengobatan keracunan parasetamol pada anjing dan kucing terutama ditujukan untuk mengganti glutathione, konversi methemoglobin kembali ke bentuk hemoglobin dan mencegah atau mengobati nekrosis hepar. Oleh karena itu terapi simptomatis dan suportif lebih banyak berperan pada keracunan parasetamol.

KESIMPULAN

Variasi gejala klinis yang muncul mempersulit diagnosa pasti sehingga diagnosa banyak didasarkan atas anamnesa yang dilakukan secara hati hati dan seksama. Disebabkan tidak adanya antidota yang spesifik maka pengobatan keracunan parasetamol lebih banyak berupa pengobatan simptomatis dan suportif.

DAFTAR PUSTAKA

AHFS Drug Information. 2000. Acetaminophen. American Society of Health-System Pharmacists. Edited by McEvoy, GK.

Allen AL. 2003. The diagnosis of acetaminophen toxicosis in a cat. *Can Vet J*. 44(6), 509–510.

Aronoff DM, Oates JA and Boutaud O. 2006. New insights into mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clin. Pharmacol. Ther.* 79(1): 9-19.

Aronson LR and Drobatz K. 1996. Acetaminophen Toxicosis in 17 Cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 6(2): 65-69.

Bales JR, Nicholson JK and Sadler PJ. 1985. Two-dimensional proton nuclear magnetic resonance "maps" of acetaminophen metabolites in human urine. *Clinical Chemistry*. 31(5): 757-762.

Bates N. 2016. Paracetamol poisoning. *Companion Animal*. 21(10): 576-580.

Botting RM. 2000. Mechanism of action acetaminophen: Is there a cyclooxygenase 3? *Clinical Infectious Disease*. 31(S2): 02-210.

Court MH. 2013. Feline drug metabolism and disposition: pharmacokinetic evidence for species differences and molecular mechanisms. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 43(5): 1039-1054.

Court, MH and Greenblatt DJ. 2000. Molecular genetic basis for deficient acetaminophen glucuronidation by cats: UGT1A6 is a pseudogene, and evidence for reduced diversity of expressed hepatic UGT1A isoforms. *Pharmacogenetics*. 10: 355–369.

Denzoin-Vulcano LA, Confalonieri O, Franci R, Tapia M.O and Soraci AL. 2013. Efficacy of free glutathione and niosomal glutathione in the treatment of acetaminophen-induced hepatotoxicity in cats. *Open Veterinary Journal*. 3(1): 56-63.

Dewandaru RA, Indarjulianto S, Yanuartono, Nururrozi A, Purnamaningsih H and Hayati R. 2019. Diare disebabkan Infeksi Escherichia coli pada Anjing. *Jurnal Ilmu Peternakan dan Veteriner Tropis (Journal of Tropical Animal and Veterinary Science)*. 9(2): 38-43

Donova JW. 1998. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cochicine. In: *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*, 3rd Ed. Ed by LM Haddad. Philadelphia, W.B. Saunders Company. pp. 687-699.

Finco DR, Duncan JR, Schall W.D and Prasse KW. 1975. Acetaminophen toxicosis in the cat. *J Am Vet Med Assoc*. 166(5): 469-472.

Gunnell D, Murray V and Hawton K. 2000. Use of paracetamol (acetaminophen) for suicide and nonfatal poisoning: worldwide patterns of use and misuse. *Suicide Life Threat Behav*. 30(4): 313-326.

Gwaltney-Brant S, Albretsen JC and Khan SA. 2000. 5-Hydroxytryptophan toxicosis in dogs: 21 cases (1989-1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 216(12): 1937-1940.

Haschek WM. 1998. Hepatobiliary System. In *Fundamentals of Toxicologic Pathology*. Academic Press, San Diego. pp 127-151.

Hendricks J and Gates K. 2019. Transient methemoglobinemia suspected secondary to ingestion of Brassica species in a dog. *Vet Med (Auckl)*. 10: 37-42.

Hjelle JJ and Grauer GF. 1986. Acetaminophen-induced toxicosis in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc*. 188(7): 742–746.

Holtzworth J. 1987. Diseases of the Cat. In *Medicine and Surgery*. W. B. Saunders Company, Philadelphia, PA. p.742.

Horowitz RS. 2000. Acetaminophen B acute single ingestion. In: Dart RC, ed. *The 5 Minute Toxicology Consultant*. New York: Lippincott Williams & Wilkins. pp.164–167.

- Ibrahim T, Agnihotri S and Agnihotri AK. 2002. Paracetamol Toxicity- An Overview. *Emergency Med.* 3(6): 1-3.
- Ilkiw JE and Ratcliffe RC. 1987. Paracetamol toxicity in a cat. *Aust Vet J.* 64(8): 245–247.
- Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI, Hinson JA, Pessayre D and Lemasters JJ. 2002. Mechanisms of Hepatotoxicity. *Toxicol. Sci.* 65(2): 166–176.
- Jahr JS and Lee VK. 2010. Intravenous acetaminophen. *Anesthesiol Clin.* 28(4): 619–645.
- Jenkins EL, De Souza NJ, Beatty JA and Barrs VRD. 2019. Suspected adverse drug interaction between spinosad and milbemycin oxime in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports.* 5(1):1-5.
- Jerzsele A. 2012. *Comparative veterinary pharmacokinetics*.<http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/35674.pdf>.
- Józwiak-Bebenista M and Nowak JZ. 2014. Paracetamol, mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol. Pharm.* 71(1): 11-23.
- Judge PR. 2018. *Protocol for Management of Paracetamol/Acetaminophen Toxicity in Dogs and Cats*. <https://veteducation.com.au/wp-content/uploads/2018/05/Paracetam>.
- Kalsi SS, Wood DM, Waring WS and Dargan PI. 2011. Does cytochrome P450 liver isoenzyme induction increase the risk of liver toxicity after paracetamol overdose? *Open Access Emerg Med.* 3: 69–76.
- Kelly WR. 1984. Examination of abdomen in small animals. *Vet. Clin. Diagnosis.* 3 Ed. pp.26-46.
- Khan A, Kathryn Flavin K and Tsang J. 2014. Weight a minute - iatrogenic paracetamol toxicity is preventable by utilisation of well-designed drug charts. *BMJ Qual Improv Rep.* 3(1): 1-3.
- Klainbart S, Merbl Y, Kelmer E, Cuneah O, Edery N and Shimshoni JA. 2014. Tremor-Salivation Syndrome in Canine following Pyrethroid/Permethrin Intoxication. *Pharmaceutica Analytica Acta.* 5(9): 1-3.
- Larsen FS and Wendon J. 2014. Understanding paracetamol-induced liver failure. *Intensive Care Med.* 40(6): 888–890.
- Lee JA. 2013. Emergency Management and Treatment of the Poisoned Small Animal Patient. *Vet Clin Small Anim.* 43 (2013): 757–771.
- MacNaughton SM. 2003. Acetaminophen toxicosis in a Dalmatian. *Can Vet J.* 44(2): 142–144.
- Mariani CL and Fulton Jr RB. 2001. Atypical Reaction to Acetaminophen Intoxication in a Dog. *Journal Of Veterinary Emergency And Critical Care.* 11(2): 123-126.
- McConkey SE, Grant DM and Cribb AE. 2009. The role of para-aminophenol in acetaminophen-induced methemoglobinemia in dogs and cats. *J Vet Pharmacol Ther.* 32(6): 585-595.
- Merol VM and Eubig PA. 2012. Toxicology of avermectins and milbemycins (macrocylic lactones) and the role of P-glycoprotein in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 42(2): 313–333.
- Mitchelle JR, Jollow DJ, Potter WZ, Davis DC, Gillette JR and Brodie BB. 1973. Acetaminophen-induced hepatic necrosis-I Role of drug metabolism. *J Pharmacol Exp Ther.* 187(1): 185-194.
- Nash SL and Oehme FW. 1984. A review of acetaminophen's effect on methemoglobin, glutathione, and some related enzymes. *Vet Hum Toxicol.* 26(2): 123-132.
- Oswailer G. 1997. Household Drugs. The Handbook of Small Animal Practice, 3rd Edition, Churchill Livingstone, New York: pp 1279-1283;
- Oros NA, Farcal RL, Marculescu A, Cernea M and Bale GA. 2007. Clinical, paraclinical and therapeutic evaluations of acetaminophen toxicosis in dogs. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca.* 62(1-2): 514–520.
- Perry H. 1998. Acetaminophen. Clinical Management of Poisoning and Overdoses. *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose.* 3rd ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia. pp.88-198.
- Plumb DC. 1999. *Veterinary Drug Handbook*, 3rd ed. Ames, Iowa State University Press.
- Pothiappan P, Muthuramalingam T, Sureshkumar R, Selvakumar G, Thangapandiyan M and Rao GD. 2014.

- Paracetamol Poisoning In A Cat And Its Treatment. *Ind. J. Vet. & Anim. Sci. Res.* 43(5): 388-389.
- Rajesh J, Mahendran K, Bhanuprakash A, Lekshmanan A, Choudhary S and Dixit S. 2017. Paracetamol toxicity in a cat. *International Journal of Livestock Research.* 7(2): 212-214.
- Richardson JA. 2000. Management of acetaminophen and ibuprofen toxicoses in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.* 10(4): 285-291.
- Rossoff IS. 1994. Handbook of Veterinary Drugs and Chemicals, Pharmatox Publishing Company, Taylorville, Illinois, USA.
- Salgado BS, Monteiro LN and Rocha NS. 2011. Allium species poisoning in dogs and cats. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis.* 17(1): 4-11.
- Savides MC, Oehme FW, Nash SL and Leipold HW. 1984. The toxicity and biotransformation of single doses of acetaminophen in dogs and cats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 74(1): 26-34.
- Scherkl R, Hashem A and Frey HH. 1990. Apomorphine-induced emesis in the dog--routes of administration, efficacy and synergism by naloxone. *J Vet Pharmacol Ther.* 13(2): 154-158.
- Schlesinger DP. 1995. Methemoglobinemia and anemia in a dog with acetaminophen toxicity. *Can Vet J.* 36(8): 515-517.
- Sehitoglu MH, Yayla M, Kiraz A, Oztupuz RO, Bayir Y, Karaca T, Khalid S and Akpınar E. 2017. The effects of apomorphine on paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Cell Mol Biol.* 63(12): 41-45.
- Sellon RK. 2001. Acetaminophen. In: Peterson ME, Talcott PA, eds. *Small Animal Toxicology*. Toronto: WB Saunders. pp.388-395.
- Sheen CL, Dillon JF, Bateman DN, Simpson KJ and Macdonald TM. 2002. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. *QJM* 95(9): 609-619.
- Skold A, Cosco DL and Klein R. 2011. Methemoglobinemia: pathogenesis, diagnosis, and management. *South Med J.* 104(11): 757-761.
- Srabovic M, Huremovic M, Catovic B, Kulic S and Taletovic A. 2017. Design synthesis and crystallization of acetaminophen. *J Chem Bio Phy Sci.* 7(1): 218-230.
- Steenbergen V. 2003. Acetaminophen and cats – a dangerous combination. *Vet Technician.* 24(1): 43-45.
- Stidworthy MF, Bleakley JS, Cheeseman MT and Kelly DF. 1997. Chocolate poisoning in dogs. *Vet Rec.* 141(1): 28.
- Taylor NS and Dhupa N. 2000. Acetaminophen toxicity in cats and dogs. *Comp Cont Ed Pract Vet.* 22:160-171.
- Thompson A. 2012. Canine toxicology in the home environment. *Vet Nursing J.* 27(10): 380-382.
- Villar D and Buck WB. 1998. Ibuprofen, aspirin and acetaminophen toxicosis and treatment in dogs and cats. *Vet Hum Toxicol.* 40(3):156-162.
- Wang X, Wu Q, Liu A, Anadon A, Rodriguez JL, martinez-larrañaga R, Yuan Z and María-Aránzazu M. 2017. Paracetamol: overdose-induced oxidative stress toxicity, metabolism, and protective effects of various compounds in vivo and in vitro. *Drug Met Rev.* 49(4):81-83.
- Wilson H and Humm, K. 2013. In vitro study of the effect of dog food on the adsorptive capacity of activated charcoal. *J Vet Emerg Crit Care.* 23(3): 263-267