

Keracunan Akut Kliokinol Pada Kera (*Macaca Fascicularis*)

Iwan T. Budiarmo, Frans Sukardi, Hoedyanto Tjokrosapoetro

Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta

PENDAHULUAN

Di Jepang antara tahun 1956 dan 1970, terjadi suatu wabah penyakit baru yang telah menelan korban tidak kurang dari 1,0.000 jiwa. Gejala-gejalanya ialah mules, sakit perut yang melilit, mencret dan muntah-muntah, lalu diikuti oleh gangguan saraf seperti kesemutan dan perasaan baal yang dimulai dari ujung kaki lalu merambat sampai kelutut. Gangguan ini diakhiri dengan kelumpukan dari pada bagian kaki. Disamping gejala-gejala tersebut diatas, ditemukan pula kelainan yang lebih muskil dan menjadi ciri khas dari penyakit ini, ialah penglihatan yang secara lambat laun menjadi kabur dan akhirnya buta sama sekali. Hal ini diakibatkan oleh karena saraf mata mengalami perubahan demielinisasi dan/atau atrofi. Penyakit ini telah dianggap menjadi satu golongan penyakit baru yang disebut *Subacute Myelo Optic Neuro pathy* (SMON) (Tsubek, Dkk, 1971, Schultz, 1972, Oakly, 1973).

Selain di Jepang, beberapa kasus SMON pernah ditemukan juga secara sporadik di negara-negara: Australia (Selby, 1971), Denmark (Kjaergaard, 1971), Inggris (Mc Ewen dan Constantinopoulos, 1970, Mc Ewen, 1971, Spillane, 1971, 1972), Negeri Belanda (Van Balen, 1971), dan Amerika Serikat (Cholz dan Arons, 1964, Etheridge dan Stewart, 1966).

Sekalipun wabah SMON dapat dikenal dengan segera oleh para ahli peneliti kesehatan di Jepang, ternyata mereka masih memerlukan waktu tidak kurang dari 10 tahun penelitian untuk akhirnya dapat menghubungkan wabah penyakit tersebut dengan keracunan obat anti diare kliokinol.

Pemerintah Jepang pada tanggal 7 Agustus 1970, mengumumkan hasil penelitian epidemiologi yang gemilang ini dan satu bulan kemudian, pada tanggal 8 September 1970, disusul dengan pengumuman pemerintah tentang larangan semua penjualan dan penggunaan kliokinol untuk pengobatan (Oably, 1973).

Pada tahun 1971, KONO melaporkan bahwa sejak pengumuman larangan penggunaan kliokinol berlaku, maka wabah SMON di Jepang segera berhenti secara menyolok sekali, dan akhirnya sampai sekarang hampir tidak ada kasus lagi. Dengan

demikian dapatlah diambil kesimpulan bahwa kliokinol dapat diduga sebagai penyebab SMON.

Bagaimanakah keadaan sebenarnya mengenai kliokinol di Indonesia? Pada tahun 1974, Chandra dkk (1974) melaporkan kejadian kasus yang menyerupai SMON, akan tetapi sayang sekali para peneliti tersebut tidak memastikan mengenai hubungan penyakit tersebut dengan penggunaan kliokinol.

Di Indonesia, pembahasan mengenai sifat-sifat farmakologik, farmakodinamik dan penggunaan kliokinol serta hubungannya dengan kejadian SMON telah dilaporkan oleh Wilmana dan Darmansjah (1979).

Berhubung obat anti diare yang mengandung kliokinol yang dijual secara bebas banyak sekali jumlahnya, tidak kurang dari 10 merk dagang (Wilmana dan Darmansjah, 1979, Japan Times, 1980), dan harganya murah sekali, maka banyak dipergunakan oleh masyarakat ramai sebagai pengobatan berbagai jenis diare. Sehubungan dengan hal ini, serta laporan-laporan dari hasil penelitian dari berbagai negara yang menyatakan bahwa kliokinol dapat mengakibatkan gangguan fungsi alat pencernaan, gangguan saraf dan kebutaan, maka penjualan dan penggunaan obat ini secara bebas perlu mendapat perhatian serta penelitian mengenai hal keamanannya.

Di Indonesia penelitian klinik dan laboratorik tentang penggunaan kliokinol belum pernah dilakukan. Dalam penelitian ini dilaporkan mengenai sifat efek samping dari penggunaan kliokinol pada hewan kera. Hewan kera adalah hewan percobaan laboratorium yang paling mendekati sifat-sifat fisiologi manusiawi, sehingga hasil penelitian percobaan ini dapat dimanfaatkan untuk kesejahteraan dan kesehatan manusia pada umumnya dan untuk menambah ilmu pengetahuan dan kepustakaan dalam bidang kedokteran khususnya.

BAHAN DAN METODA

- Hewan Percobaan : Delapan ekor kera (*Macaca fascicularis*) kira-kira umur 3 tahun dengan berat badan rata-rata 2 kg dipergunakan untuk percobaan ini. Setiap ekor ditempatkan di

dalam satu kandang individu, berjeruji besi dengan ukuran 50 x 90 x 70 cm.

- Obat Kliokinol : Obat anti diare dibeli dari pabrik obat Ciba-Geigy dengan merk dagang Entero-Vioform, dalam bentuk tablet. Setiap tablet mengandung 250 mg iodochlorohydroxyquinoline.
- Perlakuan Hewan Percobaan : Enam ekor kera (dua betina + empat jantan) dari grup percobaan, setiap hari dicekoki dengan 6 tablet Enterovioform/ekor yang dilarutkan dalam 15 ml akwades untuk selama 30 hari. Dua ekor kera lainnya (satu betina dan satu jantan) diperlakukan sama, akan tetapi hanya dicekoki 15 ml akwades, dipakai sebagai grup kontrol. Semua hewan diberi makan dan minum *ad libitum*.
- Otopsi Hewan Percobaan : Hewan-hewan yang mati atau dalam Oadaan *in-extrimis* dan yang masih hidup pada hari ke-30 dibunuh untuk diperiksa terhadap kelainan-kelainan yang ditemukan di dalam alat-alat tubuhnya.
- Pemeriksaan Histopatologik : Alat-alat tubuh seperti saraf optik, mata, otak, sumsum tulang belakang dan saraf-saraf tungkai dikumpulkan dan diawetkan di dalam larutan formalin 10%. Setelah matang jaringan tersebut diproses menurut metode standar untuk pembuatan sediaan histologi dan diwarnai dengan pewarnaan rutin hematoxilin dan eosin.

HASIL

Gejala klinik yang dijumpai pada kera-kera grup percobaan terdiri dari anoreksia dan muntah-muntah. Manifestasi itu timbul antara hari ke-3 dan ke-6, lalu disusul dengan mencek-mencek, dengan feses berwarna normal atau kehijauan antara hari ke-7 dan ke-9. Gejala lemas atau kelemahan, yang khususnya terlihat pada bagian tungkai, kemudian menjadi kelumpuhan. Tanda-tanda kelemahan otot itu mulai terlihat pada hari ke-8. Tanda-tanda kelemahan otot itu mulai terlihat pada hari ke-11 sampai ke-16. Reflek-reflek patella kelihatan mulai menurun pada hari ke-11 dan biasanya disertai pula dengan penurunan suhu rektal. Pada dua ekor kera, di samping ditemukan gejala-gejala tersebut diatas, tampak pula perubahan warna kehijauan pada pangkal lidah (Tabel 1). Kera-kera dari grup kontrol tetap sehat.

Empat dari enam ekor kera dari grup percobaan, seekor mati pada hari ke-6, dua ekor mati pada hari ke-14 dan seekor lagi mati pada hari ke-16. Dari keempat ekor ini, hanya satu ekor yang mati secara tiba-tiba pada hari ke-6 tanpa menunjukkan gejala klinik (Tabel 1).

Semua kera yang mati adalah berkelamin jantan, sedangkan yang betina masih tetap bertahan hidup sampai dibunuh pada hari ke-30.

Perubahan makroskopik dari semua kera percobaan adalah tubuh menjadi kurus dan depo-depo lemak tubuh menghilang. Disamping itu, kera No. 5 menunjukkan kelainan radang kateral pada ususnya. Kera-kera No. 5, No. 7 dan No. 8 pangkal lidahnya berwarna hijau dan fesesnya berwarna hijau pula (Tabel 1).

Pemeriksaan histologik dari mata, saraf, otak, mecula oblongata, sumsum servikal, sumsum torakal, sumsum lumbal, kauda ekwina, pleksus iskhialikus, dan saraf-saraf perifer, tungkai tidak mengungkapkan adanya perubahan degenerasi atau peradangan. Demikian juga otot-otot skelet dibagian tungkai tampak normal pada penelitian histologik.

DISKUSI

Gejala keracunan akut kliokinol pada kera dapat ditimbulkan dengan bukti bahwa kera-kera percobaan memperlihatkan berat badan, anoreksia, muntah-muntah, mencek-mencek, parese dan paralisis bagian tungkai. Hal ini sesuai dengan laporan Takahashi dkk (1971).

Gejala-gejala ini juga sama seperti yang ditemukan pada anjing dan kucing yang diracuni dengan kliokinol (Tateishi dan Otsuki, 1975).

Penglihatan yang makin lama makin kabur seperti yang ditemukan pada anjing dan kucing akibat keracunan kliokinol (Tateishi dan Otsuki, 1975), tidak ditemukan pada kera-kera percobaan. Hal ini mungkin sekali karena kera-kera mati terlalu cepat (16 hari) dan pengamatannya terlalu singkat (30 hari). Atau memang hewan kera itu tidak terlalu peka. Karena dari 4 laporan keracunan kliokinol (Tateishi, dkk, 1971, Takahashi, 1971, Kuroiwa dkk, 1972, Kodama dkk, 1973) pada kera yang terdahulu, hanya satu laporan yang menyatakan ada kerusakan pada saraf optik (Kodama, dkk 1973). Dan untuk mengakibatkan kerusakan inipun dibutuhkan waktu 477 hari dan dosis kliokinol yang cukup tinggi yakni 2000 mg/kg/hari.

Dari enam ekor kera percobaan, ada tiga ekor yang mengalami paralisis total dan satu ekor parese dari bagian tungkai. Hal yang pertama itu tidak sesuai dengan laporan-laporan dari Takahashi dkk (1971), Tateishi dkk (1971), Kuroiwa dkk (1972), dan Kodama dkk (1973), dimana inereka hanya menemukan parese saja dan tidak ada paralisis. Hal ini mungkin sekali karena spesies/strain kera yang digunakan berbeda. Alasan ini didukung oleh hasil penelitian dari Matsuoka dan Aoki (1974) dimana mereka menggunakan sejenis mencit yang berasal dari 3 macam *strain-in-bred* dan ternyata memerlukan tiga macam dosis kliokinol yang sangat berbeda untuk dapat menimbulkan gejala yang sama. Dengan demikian tampak bahwa kepekaan terhadap keracunan kliokinol ini di samping tergantung pada dosisnya, juga tergantung kepada jenis, strain atau ras hewan yang dipergunakan. Hal ini perlu mendapat perhatian dan penelitian lebih lanjut.

Suhu rektal kelihatannya dapat dipakai sebagai indikator apakah kera itu akan mengalami kelemahan pada bagian tungkai, karena begitu suhu rektal mulai menurun, maka gejala paresepun nampak. Semua kera yang mengalami paralisis suhu rektalnya adalah sub-normal (34 – 35°C), sedangkan suhu ketiak masih diatas 36°C. Hal ini mungkin sekali akibat aliran darah ke daerah pangkal dan tungkai terhambat karena vasoparalisis.

Pada tiga kera percobaan: satu kera mati pada hari ke-16 dan dua ekor yang dibunuh pada hari ke-30, ditemukan pangkal lidah berwarna hijau dan ini sama seperti pada kelainan lidah dari orang yang keracunan kliokinol. Menurut Toyokura dan Takasu (1975) "lidah hijau" ini adalah merupakan salah satu ciri khas dari penyakit SMON (Subacute Myelo Optic Neuropathy) pada manusia. Wama hijau ini adalah hasil endapan dari persenyawaan ion besi dengan 5 kloro – 7 – iodo – 8 – hidrosikinoline. Demikian pula kera-kera yang mempunyai "lidah hijau", fesesnya juga berwarna hijau dan hal inipun ditemukan lebih dari 50% pada orang-orang yang terkena SMON.

Pada pemeriksaan histologik dari saraf mata, otak, sumsum

Tabel 1. Jumlah kera, berat badan akhir minggu, gejala klinik dan Jumlah kematian kera yang diberi makan clioquinol 750 mg/kg.bb setiap hari selama 30 hari

Grup	Kera No.	Kelamin	Berat Badan (kg) Minggu ke-					Mati/dibunuh hari ke-				Gejala Klinik							
			0	I	II	III	IV	6	14	16	30	Anorek	Muntah	Mencoret	Feses hijau	Parese Paralisis	Lidah hijau	Suhu	Reflek
Kontrol	1	B	2.0	2.0	2.5	2.5	2.5	-	-	-	Di-bunuh	-	-	-	-	-	-	-	
	2	J	2.2	2.2	2.5	2.5	2.5	-	-	-	Di-bunuh	-	-	-	-	-	-	-	
Percobaan	3	J	2.0	-	-	-	-	Mati	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	4	J	2.4	2.0	1.8	-	-	-	Mati	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+
	5	J	2.1	1.8	1.5	-	-	-	Mati	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-
	6	J	2.3	2.0	1.5	-	-	-	-	Mati	-	+	+	+	+	+	-	+	+
	7	B	2.3	2.0	2.0	2.0	2.0	-	-	-	Di-bunuh	+	+	+	+	+	+	+	+
	8	B	2.0	2.0	2.3	2.3	2.3	-	-	-	Di-bunuh	-	-	-	+	-	+	-	-

B = Betina J = Jantan

tulang belakang dan saraf perifer tungkai tidak tampak adanya kelainan patologik, sedangkan secara klinik ke empat ekor kera percobaan menunjukkan gejala parese dan paralisis yang nyata. Hal ini mungkin sekali karena gejala kelumpuhan itu hanya berjalan kurang dari 4 hari dengan diakhiri kematian, sehingga dengan demikian dalam waktu yang singkat belum cukup untuk dapat mengakibatkan perubahan histologik.

Yang perlu mendapat perhatian dari hasil penelitian ini adalah bahwa kera-kera yang bertemperamen galak dan sangat aktif, nampaknya lebih peka dari pada kera yang jinak. Demikian juga kera-kera jantan lebih peka dari pada yang betina dengan bukti bahwa semua kera jantan mati dalam waktu 16 hari, sedangkan yang betina masih dapat bertahan sampai dibunuh pada hari ke-30. Kejadian ini belum pernah dilaporkan oleh peneliti-peneliti yang terdahulu.

KEPUSTAKAAN

- Chandra P, Tjondro L, Troebes P. Subacute Myelo Optic Neuropathy in Surabaya. Asian J Med 1974; 10 : 192-194.
- Etheridge JB Jr, Stewart GT. Treating acrodermatitis enteropathica. Lancet 1966;1: 261-262.
- Choir. LM, Arons WL. Prophylaxis and therapy of amebiasis and shigellosis with iodochlorhydroxyquin. Am J Trop Med Hyg 1964; 13 : 396-401.
- Japan Times : Clioquinol in South East Asia, A preliminary report March 15, 1980.
- Kjaergaard K. Amnesia after clioquinol. Lancet 1971; 2 : 1086.
- Kodama H, Egashira Y, Ohtaki S, Ohkawa T. Experiments for reproduction of SMON lesion by the administration of chinoforn in monkeys and dogs. Tr Soc Path Jap 1973; 62 : 122, (Bahasa Jepang) dicutip dari Tateishi J, Otsuki S. Jap J Med Sc Biol 1975; 28 : 165-186.
- Kono R. Subacute Myelo Optic Neuropathy, a new Neurological disease prevailing in Japan. Jap J Med Sci Biol 1971; 24 195-216.
- Kuroiwa Y, Ohnishi A, Inoue N. Comparative morphological study of the peripheral nerves between human SMON and animals intoxicated with clioquinol. Reports of SMON Research Commission, 1972; No. 9,

- 156-161, (Bahasa Jepang) Dikutip dari Tateishi J, Otsuka S. Jap J Med Sc Biol 1975; 28 : 165-186.
- Matsuoka S, Aoki Y. Studies on the possible difference of toxicity of, clioquinol in individuals and races. I. Difference of acute toxicity in 3 strains of mice. Annual Report of SMON Research Commission, 1974; 131-134, (Bahasa Jepang). Dikutip dari Tateishi J, Otsuka S. Jap J Med Sc Biol 1975; 28 : 165-186.
- Mc Ewen LM. Neuropathy after clioquinol. Br Med J 1971; 3 : 169-170.
- Mc Ewen LM, Constantinopoulos P. The use of a dietary and antibacterial regime in the management of intrinsic allergy. Ann Allergy 1970; 28 : 256-266.
- Oakly GP Jr. The Neurotoxicity of the halogenated hydroxyquinolines. JAMA 1973; 225 : 395-397.
- Schultz MG. Entero-Vioform for preventing travellers diarrhea. JAMA 1972;220: 273-174.
- Selby G (1972) : Subacute Myelo Optic Neuropathy in Australia. Lancet 1978; 2 : 123-125.
- Spillane JD. S.M.O.N. Lancet 1971; 2 : 1371-1372.
- Spillane JD. S.M.O.N. Lancet 1972;1: 154.
- Takahashi T, Nosu I, Okuno Y. Paralysis of the hind legs in the monkeys orally administered clioquinol. Report of SMON Research. Commission, 1971; No. 3, 201-205 (Bahasa Jepang). Dikutip dari Tateishi J, Otsuki S. Jap J Med Sc Biol 1975; 28 165-186.
- Tateishi J, Kuroda S, Saito A, Otsuki. Myelo Optic Neuropathy Induced by clioquinol in animals. Lancet 1971; 2 : 1263-1264.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Dekan Fakultas Kedokteran dan Ketua Yayasan Universitas Tarumanagara yang telah men edikan dana penelitian ini berdasarkan bantuan riser No. 388/SK/ADM/ FK- UNTAR/VII/80.

Demikian pula ucapan terima kasih disampaikan kepada Drh Sutarmn, Bagian Kesehatan Hewan, Kebun Binatang Ragunan, Jakarta, yang telah menyediakan hewan percobaan dan kepada Bapak Chuck Darsono, Cengkareng Primelab, Jl Juru Mudi, CengkarengTangerang yang telah menyediakan fasilitas untuk peneltfian ini.

Kami mengucapkan terima kasih kepada Dr Iwan Darman:fah, Kepala Bagian Farmakologi, FKl UI, yang telah meminjamkan rujukan-rujukan untuk penelitian ini, dan Dr Priguna Sidharta-yang telah memberikan kritik den mengulas manuskrip ini