

Kajian Pustaka: Toksisitas *Metronidazole* pada Anjing dan Kucing

(*METRONIDAZOLE TOXICITY IN DOGS AND CATS: A LITERATURE REVIEW*)

Franky Samuel Milenyano Chandra¹, Hagai Deosiddhanta Widagdo¹,
Ni Luh Dewi Kustiantari^{1*}, Alya Nita Shena Gayanti¹,
Cita Kanz Farros¹, Putu Kreshna Medha¹, I Wayan Batan²

¹Mahasiswa Profesi Dokter Hewan,

²Laboratorium Diagnosis Klinik, Patologi Klinik, dan Radiologi Veteriner,
Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana,
Jl. Sudirman, Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia, 80234;
Telp/Fax: (0361) 223791
Email: niluhdewikustiantari@gmail.com

ABSTRAK

Metronidazole merupakan salah satu kelompok senyawa *nitroimidazole* yang cukup sering digunakan dalam praktik kedokteran hewan untuk menangani berbagai kondisi pada anjing dan kucing. *Metronidazole* diakui sebagai antibiotik yang sangat penting di seluruh dunia dan ditemukan dalam daftar obat esensial Organisasi Kesehatan Dunia (World Health Organization/WHO) dan Asosiasi Dokter Hewan Kecil Dunia (World Small Animal Veterinary Association/WSAVA). Tujuan dari penulisan artikel ini adalah untuk menambah wawasan dan himbauan dalam pemberian pengobatan, agar dapat menghindari kejadian toksisitas *metronidazole* pada anjing dan kucing. Toksisitas *metronidazole* pada anjing dan kucing umumnya disebabkan oleh pemberian obat yang melampaui dosis normal atau pemberian obat dalam jangka waktu panjang. Toksisitas *metronidazole* dapat bermanifestasi dalam dua tanda, yaitu melalui tanda-tanda gastrointestinal dan sistem saraf pusat. Efek samping paling umum dari penggunaan *metronidazole* yang berlebih terhadap sistem gastrointestinal dan sistem saraf pusat anjing dan kucing adalah diare, nyeri/kram perut, mual, muntah, mulut kering, *dysgeusia* (distorsi rasa), anoreksia, kepala miring (*head tilt*) dan berputar-putar (tortikolis), kelesuan/kelemahan, nistagmus posisional atau vertikal, midriasis (pelebaran pupil), gangguan penglihatan, refleks *menace* yang berkurang, refleks pupil terhadap cahaya yang berkurang, disartria, dismetria, tetraparesis, tremor, kejang, kekakuan, ensefalopati, opistotonus, neuropati perifer, depresi, hingga perubahan mental. Kedua tanda tersebut dapat bervariasi tergantung pada durasi paparan dan tingkat keparahan. Pemeriksaan penunjang pada kasus toksisitas *metronidazole* dapat meliputi pemeriksaan hematologi rutin, pemeriksaan biokimia darah, dan *magnetic resonance imaging* (MRI). Penanganan toksisitas *metronidazole* berfokus pada penghentian segera obat *metronidazole* yang dikonsumsi sebelumnya, perawatan suportif, perawatan simptomatis, dan pemantauan tanda-tanda vital. Penanganan toksisitas *metronidazole* sangat tergantung dari durasi paparan dan tingkat keparahan.

Kata-kata kunci: gastrointestinal; *metronidazole*; sistem saraf pusat; toksisitas

ABSTRACT

Metronidazole is one of a group of nitroimidazole compounds that are used quite frequently in veterinary practice to treat various conditions in dogs and cats. Metronidazole is recognized as a very important antibiotic worldwide and is found on the World Health Organization (WHO) and World Small Animal Veterinary Association (WSVA) essential drug lists. The purpose of this article is to provide insight and advice in the administration of medication, in order to avoid the incidence of metronidazole toxicity in dogs and cats. Metronidazole toxicity in dogs and cats is generally caused by exceeding the normal dose or prolonged administration of the drug. The toxicity of metronidazole can manifest in two ways, through gastrointestinal and central nervous system signs. The most common side effects of metronidazole overuse on the gastrointestinal system and central nervous system of dogs

and cats are diarrhea, abdominal pain/cramps, nausea, vomiting, dry mouth, dysgeusia (taste distortion), anorexia, head tilt and circling (torticollis), lethargy/weakness, positional or vertical nystagmus, mydriasis (pupillary dilation), visual disturbances, reduced menace reflex, reduced pupillary reflex to light, dysarthria, dysmetria, tetraparesis, tremors, seizures, rigidity, encephalopathy, opisthotonus, peripheral neuropathy, depression, to mental changes. Both signs may vary depending on the duration of exposure and severity. Supportive examinations in cases of metronidazole toxicity may include routine hematology, blood biochemistry, and magnetic resonance imaging (MRI). Management of metronidazole toxicity focuses on immediate discontinuation of the previously taken metronidazole drugs, supportive care, symptomatic treatment and monitoring of vital signs. The management of metronidazole toxicity largely depends on the duration of exposure and severity.

Keywords: central nervous system; gastrointestinal; metronidazole; toxicity

PENDAHULUAN

Metronidazole merupakan salah satu kelompok senyawa antibakteri dan antiprotozoal *nitroimidazole* sintetik spektrum luas yang paling dikenal dan dikembangkan pada tahun 1950-an untuk digunakan dalam melawan penyakit dan digunakan pada praktik kedokteran hewan untuk menangani berbagai kondisi (Caylor dan Cassimatis, 2001). *Metronidazole* telah digunakan selama beberapa dekade dalam pengobatan infeksi bakteri anaerobik dan parasit karena rendahnya angka resistensi pada obat ini (Guglielmo, 2021; Agarwal *et al.*, 2016). *Metronidazole* dianggap sebagai obat yang hemat biaya dengan sifat farmakokinetik yang menguntungkan serta efek samping yang kecil. Oleh karena itu, banyak yang memberikan pengobatan *metronidazole* terhadap hewan peliharaannya. Obat ini dapat diberikan secara oral maupun parenteral.

Metronidazole merupakan obat yang aman dan tidak menimbulkan efek samping serius apabila digunakan dalam dosis yang tepat dan dengan durasi yang sesuai (Okuda *et al.*, 2019). Namun, penggunaan *metronidazole* dalam dosis dan durasi yang tidak sesuai dapat menyebabkan terjadinya toksisitas. Toksisitas *metronidazole* dapat berkembang secara tiba-tiba dan jika tidak diketahui, dapat menyebabkan kerusakan yang cepat dan kematian (Wright dan Tyler, 2003). Mekanisme toksisitas dari *metronidazole* belum dapat diketahui dengan pasti, namun dihipotesiskan dipengaruhi oleh afinitas terhadap situs reseptor *asam gamma-aminobutyric* (GABA) di *vestibulocerebellum* (Evans *et al.*, 2003). Bentuk toksisitas *metronidazole* dapat terjadi pada sistem gastrointestinal dan sistem saraf pusat (Olson *et al.*, 2005; Panchal *et al.*, 2022)

Penulis tertarik untuk membuat tulisan ini karena *metronidazole* diakui sebagai antibiotik yang sangat penting di seluruh dunia dan ditemukan dalam daftar obat esensial Organisasi Kesehatan Dunia (World Health Organization/WHO) dan Asosiasi Dokter Hewan

Kecil Dunia (World Small Animal Veterinary Association/WSAVA). *Metronidazole* juga menjadi salah satu obat yang paling banyak digunakan di seluruh dunia, khususnya pada hewan kesayangan anjing dan kucing (Steagall *et al.*, 2020; Bendesky *et al.*, 2002). Oleh karena itu, tujuan dari penulisan artikel ini adalah untuk menambah wawasan dan himbauan dalam pemberian pengobatan, agar dapat menghindari kejadian toksisitas *metronidazole* pada anjing dan kucing.

METODE PENULISAN

Metode penulisan yang digunakan yaitu penelusuran literatur. Penelusuran ini dilakukan dengan mengumpulkan dan menelaah artikel ilmiah yang berkaitan dengan kasus yang dibahas dari beberapa sumber pangkalan data seperti Google Scholar (<https://www.scholar.google.co.id>), Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), dan Research Gate (<https://www.researchgate.net>) dengan menggunakan kata kunci "*Metronidazole Toxicity in Animals*". Kriteria artikel yang dipilih diutamakan adalah artikel yang ditulis dalam kurun waktu 15 tahun terakhir. Namun, penulis tidak menutup kemungkinan untuk menggunakan literatur yang ditulis di luar rentang waktu 15 tahun terakhir, dengan tujuan untuk memperkaya informasi dalam penulisan artikel ini. Data dari literatur tersebut kemudian dikumpulkan yang meliputi etiologi, patogenesis, gejala klinis, diagnosis, penanganan, dan pencegahan untuk digunakan dalam penulisan artikel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Metronidazole (MTZ, atau 1-[2-hydroxyethyl]-2-methyl-5-nitroimidazole) merupakan obat antibakteri dan antiprotozoal *nitroimidazole* berspektrum luas yang telah digunakan selama lebih dari 35 tahun. Saat ini *metronidazole* menjadi salah satu obat yang paling banyak digunakan di seluruh dunia, obat ini berada di antara 100 obat yang paling banyak diresepkan di Amerika Serikat (Bendesky *et al.*, 2002). *Metronidazole* diperkenalkan sebagai trikomonisida di Eropa pada tahun 1959 (Cosar dan Julou, 1959). Sejak itu, aplikasi klinisnya telah berkembang dan sekarang menjadi pengobatan utama untuk infeksi *Helicobacter pylori*, amebiasis, giardiasis, trikomoniasis, dan *Crohn's disease*. Obat ini juga telah banyak digunakan dalam pengobatan vaginosis bakterialis dan beberapa penyakit infeksi bakteri anaerobik lainnya, serta sebagai antibiotik profilaksis dalam pembedahan (Freeman *et al.*, 1997).

Metronidazole dilaporkan memiliki efek imunomodulator, dapat digunakan sendiri atau dalam kombinasi dengan obat lain untuk mengendalikan giardiasis dan *inflammatory bowel disease* (IBD) pada anjing maupun kucing (Olson *et al.*, 2005). Obat ini bersifat lipofilik dan terdistribusi di jaringan yang luas. Metabolisme *metronidazole* terjadi di hati, melintasi sawar darah-otak dengan cepat, diekskresi melalui ginjal, dan memiliki waktu paruh sekitar delapan jam. *Metronidazole* bila digunakan dalam dosis yang tepat dan dengan durasi yang sesuai, biasanya merupakan obat yang aman, dan jarang dilaporkan menyebabkan efek samping yang serius. Toksisitas *metronidazole* dapat terjadi dalam dua bentuk, yakni melalui tanda-tanda pada sistem gastrointestinal dan tanda-tanda pada sistem saraf pusat. Pada sebagian besar kasus, gejala mulai muncul dalam beberapa jam atau beberapa hari setelah memulai pengobatan. Efek samping toksisitas *metronidazole* yang paling serius terjadi apabila sudah mencapai sistem saraf pusat (SSP). *Metronidazole* melintasi sawar darah otak, sehingga efek samping pada SSP dapat terjadi pada manusia dan hewan, termasuk tikus, anjing, dan kucing (Kwiatkowska *et al.*, 2020). Kasus toksisitas *metronidazole* yang sering dilaporkan pada manusia biasanya berupa neuropati perifer, sedangkan pada anjing dan kucing berupa disfungsi vestibuler dan *cerebellum* yang mengakibatkan ataksia, nistagmus, kepala miring, gemetar, maupun kejang.

Proses *metronidazole* dalam membunuh sel organisme target adalah dengan menginduksi adanya pembentukan zat reaktif sehingga mengakibatkan adanya gangguan pada DNA (Sekis *et al.*, 2009). *Metronidazole* yang tereduksi (1-[2-hydroxyethyl]-2-methyl-5-nitroimidazole) berinteraksi dengan asam deoksiribonukleat (DNA) dan makromolekul intraseluler lainnya, sehingga menyebabkan kerusakan sel. Zat reaktif tersebut merusak struktur heliks DNA. Secara khusus, *metronidazole* menyebabkan kematian astrosit dan oligodendritik pada batang otak. Astrosit berkontribusi pada pemeliharaan lingkungan mikro ekstraseluler lokal yang penting untuk fungsi saraf normal. Namun, terdapat juga beberapa publikasi yang menunjukkan mengenai mekanisme neurotoksisitas dari *metronidazole*. Pada sel mamalia, *metronidazole* dan metabolitnya dapat berikatan dengan *ribonucleic acid* (RNA) dibandingkan DNA. Pengikatan RNA ini dapat menghalangi RNA dan sintesis protein yang berpotensi untuk mengarahkan terjadinya degenerasi aksonal. Mekanisme neurotoksisitas *metronidazole* juga melibatkan modulasi penghambatan neurotransmitter reseptor *gamma-aminobutyric* (GABA) pada sistem *cerebellum* dan vestibuler. Berdasarkan penelitian yang dilakukan terhadap hewan anjing menunjukkan bahwa sel purkinje pada *cerebellum* rentan terhadap tingginya dosis *metronidazole* (Parekh *et al.*, 2022). *Metronidazole* memiliki

distribusi volume yang besar dan dapat berpenetrasi ke banyak jaringan, serta menjadi penghalang sawar darah-otak dan darah-SSP. Selain itu, lesi yang terlibat dalam ensefalopati akibat *metronidazole* ini umumnya terletak pada *dentate nucleus cerebellum*, otak tengah, pons dorsal, medula, dan splenium pada badan *callosum*, dan yang terlibat lebih banyak pada kasus ini adalah *dentate nucleus* pada *cerebellum* (Huang *et al.*, 2012). *Dentate nucleus*, yang terbesar dari inti otak kecil yang dalam, tertanam di dalam *white matter* pada *cerebellum* dan berdekatan dengan atap ventrikel keempat dan vermis, memiliki fungsi dalam merencanakan, menginisiasi dan mengontrol pergerakan dan kognisi, sehingga lesi yang dialami akibat *metronidazole* dapat memengaruhi kedua fungsi dari *dentate nucleus* tersebut (Akakin *et al.*, 2014).

Toksisitas dari *metronidazole* dapat bermanifestasi dalam dua tanda, yaitu melalui tanda-tanda gastrointestinal (GI) dan tanda-tanda sistem saraf pusat (SSP). Efek samping yang paling umum pada penggunaan *metronidazole* yang berlebih terhadap sistem gastrointestinal adalah diare, nyeri perut atau kram perut, mual, muntah, mulut kering, *dysgeusia* (distorsi rasa), dan anoreksia (Vaithiyam *et al.*, 2019; Salem *et al.*, 2023). Namun, efek lainnya dapat berupa adanya rasa seperti terbakar pada lidah, rasa logam di mulut, kolitis pseudomembran, hepatotoksisitas, pankreatitis, peritonitis, hematuria, dan neutropenia (Hobbs *et al.*, 2015).

Antibiotik *metronidazole* dapat bekerja dengan baik dan tidak menimbulkan efek samping berlebih apabila diberikan dalam jangka waktu yang singkat serta waktu pemberian yang sesuai dengan ketentuan pemakaian. Ketika dosis pemberian *metronidazole* terhitung tinggi, efek samping neuropati perifer dan toksisitas sistem saraf pusat dapat muncul (Patel *et al.*, 2021; Abdulrazzaq dan Amin, 2021). Efek samping *metronidazole* yang paling umum pada SSP adalah disfungsi neurologis (vestibular sentral dan otak kecil) sehingga dapat menyebabkan ketidakmampuan berdiri, disorientasi/ataksia, vokalisasi atau mengeluarkan suara (melolong, menggonggong, dan merintih) dengan frekuensi lebih sering, *head tilt* atau kepala miring dan berputar (tortikolis), kelesuan/kelemahan, nistagmus posisional atau *vertical*, midriasis (pelebaran pupil), gangguan penglihatan, refleks terhadap ancaman atau *menace* yang berkurang, refleks pupil terhadap cahaya yang berkurang, disartria, dismetria, tetraparesis, tremor, kejang, kekakuan, ensefalopati, *opisthotonus*, neuropati perifer, depresi, maupun perubahan mental (Olson *et al.*, 2005; Evans *et al.*, 2003; Vaithiyam *et al.*, 2019). Kedua tanda tersebut dapat bervariasi tergantung pada durasi paparan dan tingkat keparahan, sedangkan kerentanan terhadap *metronidazole* tergantung pada individu dan risiko pengobatan.

Berbagai sumber menyatakan bahwa dosis *metronidazole* pada pasien anjing dan kucing untuk kondisi infeksi dan gastrointestinal anaerobik adalah 10-15 mg/kg setiap 12 jam dan dosis untuk infeksi protozoa setinggi 25 mg/kg setiap 12 jam selama 5 hari. Dosis yang dianjurkan untuk pengobatan jangka panjang pada anjing adalah 10 mg/kg po dua kali atau tiga kali sehari (Kwiatkowska *et al.*, 2020).

Pemeriksaan penunjang berdasarkan tanda-tanda klinis yang ditunjukkan oleh hewan dapat dilakukan untuk mengetahui kejadian toksisitas *metronidazole*. Adapun pemeriksaan yang dapat dilakukan meliputi pemeriksaan hematologi rutin, biokimia darah, dan *magnetic resonance imaging* (MRI). Pada pemeriksaan hematologi rutin, limfopenia dan neutropenia mungkin dapat terjadi, sedangkan pada profil biokimia darah mungkin tidak terlalu spesifik, namun biasanya ditemukan peningkatan fosfatase alkalin dan/atau bilirubin, serta hipoproteinemia (Tauro *et al.*, 2018). *Magnetic resonance imaging* (MRI) menunjukkan hiperintensitas bilateral simetris serta lesi lain dari nukleus lateral dalam *white matter cerebellum*. Perubahan sepanjang traktus *white matter vestibular-cerebellum* juga mungkin dapat teramati (Olson *et al.*, 2005). Diagnosis definitif dapat diteguhkan dengan melakukan pengujian atau pemeriksaan terhadap konsentrasi *metronidazole* dalam darah, namun hal ini sangat jarang dilakukan.

Penanganan toksisitas *metronidazole* bergantung terhadap durasi paparan dan tingkat keparahan yang ditimbulkan pada masing-masing spesies hewan, namun umumnya berfokus terhadap pemberhentian obat *metronidazole* yang dikonsumsi sebelumnya sesegera mungkin, perawatan suportif, perawatan simptomatis, dan pemantauan tanda-tanda vital yang ditunjukkan oleh hewan (Hajek *et al.*, 2017). Dalam beberapa kasus, sebagian besar toksisitas yang disebabkan oleh *metronidazole* bersifat reversibel ketika pengobatan dihentikan (hanya menunjukkan efek sementara pada SSP pasien). Ketika kasus overdosis terjadi secara tidak disengaja dalam waktu sekitar satu jam, hewan dapat diberikan arang aktif untuk membantu menyerap sisa *metronidazole* di saluran pencernaan. Sedangkan pada kasus yang lebih parah dapat diberikan terapi berupa pemberian cairan infus dan obat-obatan untuk mengendalikan tanda klinis yang ditimbulkan, baik pada sistem gastrointestinal maupun sistem saraf pusat.

Pada kasus neurologis seperti kejang, penggunaan *diazepam* dapat diberikan untuk mengendalikan aktivitas kejang dan kasus neurologis lainnya. Dosis *diazepam* yang tepat untuk menangani kasus toksisitas *metronidazole* pada anjing adalah 0,5 mg/kg secara peroral atau intravena selama dua atau tiga kali sehari dalam kurun waktu setidaknya tiga hari (Hajek

et al., 2017). Namun, penggunaan *diazepam* oral tidak boleh digunakan pada kucing karena berisiko terhadap nekrosis hati akut idiosinkratik. Dosis *diazepam* harus tetap disesuaikan dengan masing-masing hewan demi keamanan hewan yang diobati. Pengobatan lainnya yang dapat diberikan berupa antibiotik, antiinflamasi, dan anti-muntah (pengobatan ini dapat diberikan jika ada gangguan sistem pencernaan).

Dokter hewan memiliki peran penting dalam menjamin keamanan pasiennya melalui pemberian/penggunaan suatu obat, seperti dosis pemberian dan lama waktu pemberian. Selain itu, diperlukan kesadaran dari masing-masing pihak (*owner* dan dokter hewan) tentang bahaya dari intoksikasi *metronidazole* (Agarwal *et al.*, 2016).

KESIMPULAN

Metronidazole merupakan obat yang biasa digunakan sebagai pengobatan infeksi bakteri dan parasit pada kucing maupun anjing. Obat ini dapat menimbulkan toksisitas apabila melampaui dosis normal dan pemberian dalam jangka waktu yang tidak sesuai. Toksisitas *metronidazole* dapat terjadi dalam dua tanda, yakni melalui tanda gastrointestinal dan tanda sistem saraf pusat. Pemeriksaan penunjang pada kasus toksisitas *metronidazole* meliputi pemeriksaan hematologi rutin, pemeriksaan biokimia darah, dan *magnetic resonance imaging* (MRI). Penanganan toksisitas *metronidazole* berfokus pada penghentian segera obat *metronidazole* yang dikonsumsi sebelumnya, perawatan suportif, perawatan simptomatis, dan pemantauan tanda-tanda vital.

SARAN

Disarankan untuk mencermati penggunaan *metronidazole*, karena pemberian dosis yang tidak sesuai dalam jangka waktu panjang dapat mengakibatkan toksisitas pada tubuh hewan. Apabila toksisitas terjadi, segera lakukan penanganan dengan menghentikan pemberian *metronidazole*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih atas semua pihak yang telah berkontribusi membantu dalam penyusunan artikel. Diharapkan dengan terbitnya artikel ini dapat memberikan manfaat serta wawasan baru dalam penggunaan obat *metronidazole*.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulrazzaq DH, Amin SM. 2021. Acute toxicity of metronidazole and its interaction with chlorpyrifos in chicks. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences* 35(1): 13-18.
- Agarwal A, Kanekar S, Sabat S, Thamburaj K. 2016. Metronidazole-Induced Cerebellar Toxicity. *Neurology International* 8(1): 4-6.
- Akakin A, Celda MP, Kilic T, Seker A, Martin AG, Rhoton A. 2014. The Dentate Nucleus and Its Projection System in the Human Cerebellum: The Dentate Nucleus Microsurgical Anatomical Study. *Neurosurgery* 74(4): 401-425.
- Bendesky A, Menéndez D, Ostrosky-Wegman P. 2002. Is metronidazole carcinogenic? *Mutation Research* 511(2): 133-144.
- Caylor BK, Cassimatis MK. 2001. Metronidazole neurotoxicosis in two cats. *Journal of The American Animal Hospital Association* 37(3): 258-262.
- Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC. 1997. Metronidazole: A therapeutic review and update *Drugs* 54(5): 679-708.
- Cosar C, Julou L. 1959. The activity of 1-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-5-nitroimidazole (R. P. 8823) against experimental *Trichomonas vaginalis* infections. *Annales de l'Institut Pasteur* 96(2), 238-241.
- Evans J, Levesque D, Knowles K, Longshore R, Plummer S. 2003. Diazepam as a treatment for metronidazole toxicosis in dogs: a retrospective study of 21 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17(3): 304-310.
- Guglielmo BJ. 2021. Metronidazole Neurotoxicity: Suspicious Confirmed. *Clinical Infectious Diseases* 72: 2101-2102.
- Hajek I, Simerdova V, Vavra M, Agudelo CF. 2017. Toxic encephalopathy associated with high-dose metronidazole therapy in a dog: a case report. *Veterinarni Medicina* 62(2): 105-110.
- Hobbs K, Stern-Nezer S, Buckwalter MS, Fischbein N, Caulfield AF. 2015. Metronidazole-induced encephalopathy: not always a reversible situation. *Neurocritical Care* 22(3): 429-436.
- Huang YT, Chen LA, Cheng SJ. 2012. Metronidazole-induced Encephalopathy: Case Report and Review Literature. *Acta Neurologica Taiwanica* 21(2): 74-78.
- Kwiatkowska M, Paławska, U, dan Jaśkowski JM. 2020. Toxic encephalopathy associated with low dose metronidazole therapy in a cat suffering from gastrointestinal lymphoma: A case report. *Translational Research in Veterinary Science* 3(2): 19-25.
- Okuda M, Lin Y, Wang C, Kakiuchi T, Kikuchi S. 2019. Metronidazole for *Helicobacter pylori* eradication therapy among children and adolescents in Japan: Overcoming controversies and concerns. *Helicobacter* 24(3): e12575.
- Olson EJ, Morales SC, McVey AS, Hayden DW. 2005. Putative Metronidazole Neurotoxicosis In a Cat. *Veterinary Pathology* 42(5): 665-669.
- Panchal YN, Patel MM, Patel MV. 2022. A rare case of cerebellar toxicity after prolonged use of metronidazole: a case report. *International Journal of Research in Medical Sciences* 10(4): 969-972.
- Parekh SV, Dsouza ME, Bhaisare SD, Abdulla A. 2022. Cerebellar ataxia after a single day of metronidazole use: case report. *Indian Journal of Medical Sciences* 75(1):30-32.
- Patel OPS, Jesumoroti OJ, Legoabe LJ, Beteck RM. 2021. Metronidazole-conjugates: A comprehensive review of recent developments towards synthesis and medicinal perspective. *European Journal of Medical Chemistry* 210: 112994.
- Salem A, Lewis W, Kania B, Yucel D, Kahf MY, Millet C. 2023. Metronidazole induced cerebellar toxicity after prolonged treatment of large multiloculated pyogenic liver abscess; A case report and literature review. *IDCases* 31: e01683

- Sekis Ivana, Ramstead K, Rishniw M, Schwark WS, McDonough SP, Goldstein RE, Papich M, Simpson KW. 2009. Single-Dose Pharmacokinetics and Genotoxicity of Metronidazole in Cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* Vol 11:60-68
- Steagall PV, Pelligand L, Page SW, Bourgeois M, Weese S, Manigot G, Dublin D, Ferreira JP, Guardabassi L. 2020 The world small animal veterinary association (WSAVA): list of essential medicines for cats and dogs. *Journal of Small Animal Practice* 61(9): E162–E176
- Tauro A, Beltran E, Cherubini GB, Coelho AT, Wessmann A, Driver CJ, Rusbridge CJ. 2018. Metronidazole-induced neurotoxicity in 26 dogs. *Australian Veterinary Journal* 96(12): 495-501.
- Vaithiyam V, Jadon RS, Ray A, Manchanda S, Meena VP, Ranjan P, Vikram NK. 2019. Metronidazole induced encephalopathy: A rare side effect with a common drug. *Indian Journal of Radiology and Imaging* 29(4): 431-434.
- Wright KH, Tyler JW. 2003. Recognizing metronidazole toxicosis in dogs. *Veterinary Medicine* 98: 410–418.