

## Case Report

### Keracunan Coklat (*Theobroma Cacao*) pada Anjing: Manajemen Terapi dan Pencegahan

### *Chocolate (Theobroma Cacao) Poisoning in Dogs: Therapeutic Management and Prevention*

Yanuartono, Alfalisa 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

\*Corresponding Author; Email: indarjulianto@ugm.ac.id

Naskah diterima: 17 November 2019, direvisi: 7 Januari 2020, disetujui: 30 Juli 2020

#### Abstract

Chocolate poisoning has long been recognized as a common cause mostly in dogs, although many species are susceptible. Contributing factors include indiscriminate eating habits and readily available sources of chocolate. In general, the poisoning resulted from a lack of public knowledge of the health hazard to dogs that may be imposed by these products. Chocolate is derived from the seeds of the plant *Theobroma cacao*, and the main toxic components are the methylxanthine alkaloids theobromine and caffeine, causing gastrointestinal, cardiovascular and central nervous signs. Diagnosis is based on history of exposure, along with clinical signs. Amphetamine or cocaine toxicosis, and ingestion of antihistamines, antidepressants, or other CNS stimulants should be considered in the differential diagnosis. Stabilization of symptomatic animals is a priority in treating chocolate toxicosis. Although there is no specific antidote, supportive management includes induction of vomiting and administration of activated charcoal, oxygen, and intravenous fluids. Preventing exposure is the key to reducing the incidence of these poisoning episodes. Therefore, it is important to increase the knowledge of dogs owners with regard to foodstuffs that must not be fed to dogs and should be stored outside their reach. This paper aims to briefly describe the clinical symptoms, treatment and prevention of chocolate poisoning in dogs.

**Key words:** antidote; chocolate; *Theobroma cacao*; toxicosis

#### Abstrak

Coklat telah lama dikenal sebagai penyebab keracunan pada anjing dan beberapa spesies juga bersifat rentan. Faktor yang turut berperan dalam kejadian tersebut adalah kebiasaan memberikan pakan sembarangan dan tersedianya makanan yang berbahan utama coklat. Pada umumnya keracunan terjadi karena kurangnya pengetahuan publik tentang bahaya kesehatan pada anjing yang mungkin disebabkan oleh produk-produk coklat. Coklat berasal dari biji tanaman *Theobroma cacao*, dan komponen racun utama adalah alkaloid *methylxanthine* theobromine dan kafein, menyebabkan tanda-tanda klinis pada gastrointestinal, kardiovaskular dan susunan saraf pusat. Diagnosis didasarkan pada riwayat pajanan dan gejala-gejala klinis yang teramati. Amfetamin, kokain, antihistamin, antidepresan, atau stimulan system syaraf pusat harus dipertimbangkan dalam diagnosis banding. Penanganan gejala klinis yang muncul merupakan prioritas pada pengobatan kasus keracunan coklat. Meskipun tidak ada obat penawar khusus, perlu dilakukan penatalaksanaan suportif meliputi induksi muntah, pemberian *activated charcoal*, oksigen, dan cairan secara intravena. Mencegah anjing terpapar adalah kunci untuk mengurangi kejadian keracunan coklat. Oleh karena itu, penting untuk meningkatkan pengetahuan pemilik anjing terkait dengan bahan makanan yang mengandung coklat tidak boleh diberikan pada anjing dan harus disimpan di luar jangkauannya. Tulisan ini bertujuan untuk menguraikan secara singkat tentang gejala klinis, penanganan dan pencegahan keracunan coklat pada anjing.

**Kata kunci:** coklat; *Theobroma cacao*; toksikosis; antidota

## Pendahuluan

Keracunan pada hewan kesayangan seperti anjing kebanyakan bersifat tidak sengaja dan terjadi di dalam rumah atau sekitarnya. Salah satu penyebab adalah kebiasaan pemilik hewan memberikan makanan ataupun minuman yang mereka konsumsi dan tanpa disadari dapat membahayakan hewan peliharaannya jika dimakan. Banyak makanan dan minuman untuk manusia seperti anggur (Campbell, 2007), kismis (Mazzaferro *et al.*, 2004), kue sultana (Sutton *et al.*, 2009), bawang merah (Yamato *et al.*, 2005) dan bawang putih (Lee *et al.*, 2000) bersifat toksik pada hewan kesayangan seperti anjing dan kucing (Smit, 2011). Sifat toksik makanan tersebut karena mengandung *methylxanthines* seperti kafein, theobromine dan theophyllin yang merupakan alkaloid asal tumbuhan yang pada umumnya ditemukan dalam berbagai makanan, minuman, obat-obatan manusia, dan produk yang banyak tersedia di rumah tempat tinggal (Beasley, 1999; Thompson, 2012). Beberapa contoh makanan dan minuman yang mengandung *methylxanthines* adalah coklat, kopi, teh dan berbagai bahan aditif dalam banyak minuman ringan (Caloni *et al.*, 2012; Mahdi and Van der Merwe, 2013; Cortinovis and Caloni, 2016). Munculnya kasus kasus tersebut disebabkan karena pada umumnya ada kebiasaan memberikan makanan manusia untuk hewan peliharaannya tetapi pemilik kurang menyadari bahaya serta akibat yang ditimbulkannya. Salah satu makanan yang memiliki potensi toksik pada anjing dan kucing telah banyak dilaporkan adalah coklat (Hudd, 1997; Cortinovis and Caloni, 2016). Meskipun demikian, kasus keracunan tersebut lebih banyak terjadi pada anjing jika dibandingkan dengan kucing. Selain anjing dan kucing, hewan lain juga dapat mengalami keracunan theobromine asal coklat adalah babi (Yang *et al.*, 1997), kuda (Kelly and Lambert, 1978), kelinci (Tarka *et al.*, 1986), sapi (Hanington and bell, 1972), kambing (Aregheore, 2002), domba (Aly, 1981), coyote (Johnston, 2005), *red fox* (Jansson *et al.*, 2001), ayam pedaging (Odunsi and Longe 1998) dan ayam petelur (Black and Barron, 1943). Tingginya kasus keracunan disebabkan oleh rasa manis coklat yang disukai anjing dan ras kecil tampaknya lebih rentan terhadap keracunan

dibandingkan dengan ras besar (Kovalkovicova *et al.*, 2009).

Kasus keracunan coklat pada anjing telah banyak dilaporkan di berbagai negara seperti Inggris (Berny *et al.*, 2010), Jerman (McFarland *et al.*, 2017), India (Reddy *et al.*, 2013) dan Amerika Serikat (Gwaltney-Brant, 2012). Laporan kejadian di Indonesia secara resmi jarang sekali muncul karena kemungkinan coklat maupun makanan berbahan dasar coklat masih dianggap mahal sehingga jarang diberikan pada hewan kesayangan. Cokelat berasal dari biji tanaman *Theobroma cacao* dan substansi bersifat racun yang utama adalah alkaloid *methylxanthine* seperti theobromine atau *3,7-dimethylxanthine* dan kafein atau *1,3,7-trimethylxanthine* (Finlay, 2005; Albretsen 2004; Smit 2011). Meskipun kedua substansi tersebut dapat menimbulkan gejala gejala klinis keracunan coklat, namun demikian theobromine lebih berdampak karena konsentrasi dalam coklat 3-10 kali lebih tinggi dari kafein dan waktu paruh lebih lama jika dibandingkan dengan kafein (Merck Veterinary Manual, 2005). Luiz and Heseltine (2008) menambahkan bahwa keracunan tidak tergantung dari volume atau jumlah yang tertelan tetapi lebih pada jenis coklat yang termakan. Lebih lanjut Thompson (2012) menyatakan keracunan pada anjing disebabkan oleh lambatnya metabolisme theobromine jika dibandingkan pada manusia.

Gejala klinis yang sering muncul adalah muntah, takikardia dan kejang (Gwaltney-Brant, 2001; Hooser and Beasley, 1986). Menurut Noble *et al.* (2017), terapi yang dapat diberikan untuk mengatasi kejadian tersebut adalah *activated charcoal*, apomorfine, terapi cairan dan anti emesis. Terapi lain yang dapat ditambahkan adalah bronkodilatator, aminophyllin dan diuretika (Erling and Mazzaferro, 2008; Agudelo *et al.*, 2013), meskipun demikian terapi yang diberikan tergantung dari gejala klinis yang muncul. Pencegahan yang dapat dilakukan adalah menjauhkan coklat atau makanan berbahan dasar coklat serta memberikan pengetahuan tentang bahaya pemberiannya kepada pemilik anjing. Tulisan ini bertujuan untuk menguraikan secara singkat tentang gejala klinis, penanganan dan pencegahan keracunan coklat pada anjing.

## Kandungan Coklat

Biji tanaman coklat (*Theobroma cacao L.*) mengandung berbagai macam komponen kimia, zat gizi, dan senyawa bioaktif di dalamnya. Menurut Wahyudi *et al.* (2015) komposisi kimia tepung coklat per 100 gram mengandung kalori 228,49 Kkal, lemak 13,5 g, karbohidrat 53,35 g, serat 27,90 g, protein 19,59 g, air 2,58 g, dan kadar abu 6,33%. Kadar abu 6,33% tersusun atas kalium (K) 1495,5 mg, natrium (Na) 8,99 mg, kalsium (Ca) 169,45 mg, besi (Fe) 13,86 mg, seng (Zn) 7,93 mg, tembaga (Cu) 4,61 mg dan mangan (Mn) 4,73 mg. Kandungan lemak pada biji coklat berkisar antara 50 – 70%, yang terdiri dari 34% asam stearat, 34% asam oleat, 25% asam palmitat dan 2% asam linoleat (Torres-Moreno *et al.*, 2015). Komponen senyawa bioaktif dalam tepung coklat adalah senyawa polifenol yang berfungsi sebagai antioksidan (Hammerstone *et al.*, 1999; Othman *et al.*, 2007) serta berperan juga dalam rasa dan aroma coklat (Cruz *et al.*, 2015). Menurut Ackar *et al.* (2013) serta Chin *et al.* (2013), biji coklat segar mengandung senyawa polifenol sekitar 12-18% yang terdiri dari gugus polifenol utama yaitu *flavan-3-ol/flavanol*, *anthocyanidin* dan *proanthocyanidin*. Sedangkan senyawa polifenol yang lain adalah *catechin* dan *epicatechin* dengan jumlah sekitar 15% dalam biji coklat bentuk kering (Richelle *et al.*, 1999). Namun demikian, menurut Kowalska and Sidorczuk (2007), jumlah kandungan senyawa polifenol bervariasi tergantung pada tingkat kematangan buah, varietas dan lingkungan tempat tumbuh tanaman tersebut. *Methylxanthines* seperti kafein (*1,3,7-trimethylxanthine*), theophylline (*1,3-dimethylxanthine*) dan theobromine (*3,7-dimethylxanthine*) adalah kelompok senyawa bioaktif alkaloid terdapat dalam biji coklat (Martínez-Pinilla *et al.*, 2015; Mourya *et al.*, 2019). *Methylxanthines* seperti kafein, theobromine, dan theophylline yang terkandung di dalam berbagai bentuk makanan dan minuman serta produk farmasi saat ini telah menjadi konsumsi setiap hari (Shively and Tarka, 1984; Stavric, 1988; Monteiro *et al.*, 2016). Kandungan theobromine dalam coklat bervariasi karena adanya variasi asal biji coklat dan keragaman produk coklat di pasaran (Luiz and Heseltine 2008). Jansson *et al.* (2001) menambahkan bahwa

perbedaan jenis coklat mencerminkan perbedaan kandungan *methylxanthines*, dimana konsentrasi terendah terdapat dalam kulit biji dan biji coklat memiliki konsentrasi tertinggi. Hasil penelitian dengan menggunakan HPLC pada berbagai produk komersial minuman yang berbahan baku coklat rata rata mengandung theobromine 1,22% dan kafein 0,21% (Zoumas *et al.*, 1980). Menurut Merck Veterinary Manual (2019) produk makanan asal coklat yang mengandung *methylxanthine* contohnya adalah bubuk coklat kering (28,5 mg/g), coklat tanpa pemanis dalam kue (16mg/g), kulit biji coklat (9,1mg/g), *semisweet chocolate* dan *sweet dark chocolate* (5.4-5.7 mg/g), susu coklat (2,3mg/g) dan kembang gula coklat (1,4-2,1mg/g).

## Etiologi dan Pathogenesis

Kandungan coklat yang bersifat toksik adalah alkaloid *methylxanthine* seperti theobromine dan kafein tetapi theobromine diketahui jauh lebih bersifat toksik dan prevalensi kejadiannya lebih sering pada anjing (Kovalkovicova *et al.*, 2009). Penyebab tingginya prevalensi keracunan disebabkan adanya kenyataan bahwa anjing lebih sering memiliki akses ke berbagai makanan yang mengandung coklat dengan bahan-bahan beracun termasuk theobromine dan kafein (Albretsen, 2004). Menurut Gwaltney-Brant, (2001) anjing yang mengkonsumsi produk coklat buatan rumah tangga atau berasal dari toko roti yang telah dikemas kemungkinan sulit untuk mengidentifikasi jumlah serta jenis coklat yang digunakan sebagai bahan pembuatannya. Dalam kasus tersebut, pemilik maupun praktisi hanya mampu memperkirakan dosis *methylxanthine* berdasarkan pada prognosa terburuk yang menimpa anjing.

Dosis toksik coklat bervariasi tergantung pada beberapa faktor seperti ukuran anjing (Albretsen, 2004), kepekaan anjing terhadap coklat, konsumsi coklat saat saluran pencernaan kosong dan setelah makan serta jenis coklat (Gwaltney-Brant, 2001; Agudelo *et al.*, 2013). Menurut Trognitz *et al.*, (2013) konsentrasi theobromine dalam coklat 3-10 kali tinggi dari kafein tetapi kedua substansi tersebut berperan dalam munculnya gejala klinis pada kasus keracunan coklat. Meskipun konsentrasi theobromine lebih tinggi dari kafein, namun pada anjing, kafein diabsorpsi dengan

cepat setelah terkonsumsi sedangkan theobromine diserap 10 kali lebih lambat dan mencapai kadar puncak plasma sekitar 10 jam (Dolder, 2013). Efek toksik pada anjing disebabkan karena metabolisme Theobromine dan kafein lebih lambat jika dibandingkan dengan pada manusia. Theobromine dan kafein mudah diserap dari saluran pencernaan dan didistribusikan secara luas ke seluruh tubuh. Metabolisme terjadi di hati dan menjalani daur ulang enterohepatik (Miller *et al.*, 1984; Finlay, 2005). Thompson (2012) memberikan penjelasan tambahan bahwa setelah tertelan, theobromine diabsorpsi sepanjang saluran pencernaan, dimetabolisme oleh hati dan kemudian merangsang sistem saraf pusat. Theobromine juga menghambat reseptor sel adenosin dan mengakibatkan gejala tremor dan kekejangan. Menurut Serafin, (1996) dan Tazzeo *et al.*, (2012), Theobromine dan kafein merupakan antagonis reseptor seluler adenosin, sehingga menyebabkan stimulasi SSP, diuresis, dan takikardia.

Waktu paruh theobromine dan kafein pada anjing masing-masing adalah 17,5 jam dan 4,5 jam sehingga gejala klinis dapat teramati dalam waktu yang lama pada kasus yang berat (Merck Veterinary Manual, 2005). Perbedaan waktu paruh tersebut mengakibatkan perbedaan dampak antara theobromine dan kafein. Dampak yang muncul adalah theobromine diekskresikan melalui urin dalam bentuk metabolit dan sebagian tidak mengalami perubahan bentuk (Bonati *et al.*, 1984). Theobromine berperan juga dalam meningkatkan kadar kalsium intraseluler dengan meningkatkan pemasukan kalsium seluler dan menghambat penyerapan kalsium intraseluler oleh retikulum sarkoplasma otot (Serafin, 1996; Finlay, 2005; Kovalkovicova *et al.*, 2009). Dampak yang muncul berupa peningkatan kekuatan dan kontraktilitas otot skelet dan jantung. *Methylxanthines* juga berkompetisi untuk reseptor *benzodiazepine* dalam SSP dan menghambat fosfodiesterase, mengakibatkan peningkatan level siklik AMP. Dampak *methylxanthines* yang lain adalah meningkatkan level epinefrin dan norepinefrin dalam sirkulasi (Craft and Powell, 2010; Dolder, 2013). Pada akhirnya dampak negatif yang dimanifestasikan pada gejala klinis yang muncul tergantung dari dosis, jenis coklat, kandungan

theobromine dalam coklat ataupun produk-produk asal coklat dan bobot anjing.

### Dosis toksik pada anjing

Banyak kejadian anjing keracunan coklat, produk makanan dan minuman, *cacao bean mulch* asal coklat telah dilaporkan (Strachan dan Bennett, 1994; Hovda and Kingston, 1994; Pittenger, 2002; Hansen *et al.*, 2003). Penelitian maupun laporan kasus menunjukkan bahwa dosis lethal theobromine dan kafein dalam coklat sangatlah bervariasi. Meskipun demikian, konsentrasi theobromine biasanya lebih tinggi dari kafein pada beberapa produk makanan maupun minuman sehingga theobromine lebih sering dikaitkan dengan keracunan dibandingkan dengan kafein, meskipun memiliki potensi toksik sama (Eteng *et al.*, 1997). Menurut Carson (2006) LD50 theobromine dan kafein pada anjing adalah 100–500 mg/kg sedangkan Gans *et al.* (1980) menyatakan bahwa LD50 oral pada anjing adalah 300 mg/kg. Gwaltney-Brant (2001) dalam tulisannya menyatakan bahwa LD50 theobromine dan kafein 100-200 mg/kg, tetapi tidak menutup kemungkinan gejala klinis yang berat dan kematian terjadi dengan dosis yang jauh lebih rendah karena adanya variasi sensitivitas individu terhadap *methylxanthine*. Pada umumnya gejala ringan seperti polidipsi, muntah dan diare muncul pada anjing yang menelan 20 mg/kg sedangkan efek kardi toksik akan muncul pada dosis 40-50 mg/kg dan kejang dapat terjadi pada dosis  $\geq 60$  mg/kg. Dosis 40-50 mg/kg akan menunjukkan efek kardio toksik seperti gangguan irama detak jantung dan kejang, sedangkan dosis yang lebih tinggi dapat mengakibatkan kematian (Stidworthy *et al.*, 1997). Dosis 20 mg/kg pada anjing umumnya menunjukkan gejala ringan seperti muntah, diare dan polidipsi (Finlay, 2005; Kovalkovicova *et al.*, 2009).

Kajian toksisitas akut pada anjing Mongrel jantan, dosis theobromine tunggal 500 atau 1000 mg/ kgBB menunjukkan gejala terengah-engah, gelisah, dan tremor otot 4 sampai 5 jam setelah pemberian theobromine, dan bertahan selama 6 hingga 8 jam. Sedangkan anjing yang diberi 200 mg/ kgBB tidak ada yang mati, akan tetapi 3 dari 14 anjing dengan pemberian 300-1000 mg/kgBB mengalami kematian (Gans *et al.*, 1980). Loeffler

(2000) menambahkan bahwa 160 g coklat atau tepung coklat (setara dengan 60 mg/kgBB) dapat mengakibatkan keracunan pada anjing dengan bobot badan 20 kg dan jika diberikan 400 g (setara dengan 150 mg/kgBB) dapat mengakibatkan kematian. Gans *et al.* (1980) dalam kajian lanjut toksisitas subakut theobromine pada sepuluh anjing yang selamat dari uji toksisitas akut sebelumnya menunjukkan semuanya mampu bertahan hidup. Dosis yang diberikan adalah 125-150 mg/kgBB/per hari selama 21 sampai 28 hari. Namun demikian, tujuh dari sepuluh anjing mati selama penelitian meskipun tanpa menunjukkan gejala klinis sebelum kematian. Namun sayangnya penyebab kematian 7 anjing tersebut tidak diteliti lebih lanjut.

### Gejala klinis dan Diagnosis

Gejala klinis keracunan coklat pada anjing sangat bervariasi seperti dehidrasi, tremor, peningkatan nafsu minum (Reddy *et al.*, 2013), muntah, diare, distensi abdomen (Luiz and

Heseltine, 2008) aritmia, hyperthermia (Strachan and Bennett 1994) dan biasanya muncul 6-12 jam setelah mengkonsumsinya. Meskipun demikian, menurut pengamatan Finlay (2005), sebagian besar gejala klinis akan mulai muncul dalam dua jam setelah konsumsi, namun demikian karena theobromine dimetabolisme secara perlahan, maka diperlukan waktu sampai 24 jam untuk muncul gejala klinis dan hingga tiga hari untuk pemulihan. Hornfeldt (1987) menambahkan bahwa gejala klinis toksisitas coklat yang berat terkait dengan gangguan sistem syaraf pusat (SSP) seperti nervous, gelisah, tremor, kejang dan akhirnya koma dan mati. Kematian terutama disebabkan karena aritmia, hipertermia, kegagalan pernapasan, kongesti dan edema (Jansson *et al.*, 2001). Sedangkan Hooser and Beasley (1986) menyatakan bahwa gejala lain yang dapat teramati adalah stimulasi jantung, terengah-engah, muntah, haus, diare, inkontinensia urin dan kematian mendadak. Bervariasinya gejala klinis yang muncul membuat kita harus berhati-hati

**Tabel 1.** Gejala klinis dan pemeriksaan laboratoris kasus keracunan theobromine dan kafein dalam coklat

Hewan	Anamnesa	Gejala klinis	Pemeriksaan laboratoris	Pustaka
<i>Airedale Terrier</i>	Ditemukan mati setelah mengkonsumsi sekitar 250 g coklat	Sebelum mati anjing muntah, koma disertai dengan kejang otot dan konvulsi	Ditemukan theobromine dengan menggunakan metode thin-layer chromatography	Decker and Myers, 1972
<i>red fox (Vulpes vulpes)</i>	Ditemukan limbah cokelat berbentuk batang yang digunakan untuk pakan ternak dan babi di lokasi kematian <i>red fox</i> .	Tidak teramati karena sudah dalam kondisi mati	analisis kimia <i>methylxanthine</i> theobromine sampel isi lambung mengandung 420 µg/g dan 64 µg/g hati.	Jansson <i>et al.</i> , 2001
<i>West Highland white terrier</i>	Pemilik sebelumnya memberikan coklat dalam jumlah yang tidak pasti, muntah intermiten selama beberapa jam dan diare	hipotermia ringan, Pernafasan dangkal dan cepat, pulsus lemah tetapi frekuensi meningkat, membrana mukosa mulut sianotik, dehidrasi ringan	Peningkatan hematokrit, leukositosis dengan neutrofilia dan eosinophilia. Kimia darah total bilirubin menunjukkan sedikit peningkatan dan hiperglikemia	Atkinson, 2008
Anjing pug	12-14 jam sebelum gejala klinis muncul anjing diberi makan coklat	tremor, salivasi, muntah, polidipsi, terengah-engah, gelisah, frekuensi urinasi meningkat.	total leukosit (9200 / cumm), neutrofil (6256 /cumm), limfosit (2760/cumm), eosinofil (18 / cumm), hemoglobin (13 g/dl), TEC (6,2 x 106/ cumm) dan PCV (43%).	Reddy <i>et al.</i> , 2013
Anjing <i>Dachshund</i>	Lima jam sebelum pemeriksaan, anjing diketahui oleh pemilik makan sepotong kue cokelat dengan Berat 200 g.	Muntah, hipersalivasi, dispnu, selaput lendir kemerahan, takikardia, perut membesar disertai nyeri saat dipalpasi	Pemeriksaan darah lengkap/ <i>complete blood count</i> (CBC) sedikit mengalami peningkatan, alanine transferase (ALT) 1,91 µkat / l,	Agudelo <i>et al.</i> , 2013
<i>Yorkshire terrier</i>	6 - 8 jam sebelum pemeriksaan, anjing mengonsumsi 800 mg tablet kafein	takikardia ekstrem, fasikulasi muka, koma/ pingsan dan akhirnya mati	Pemeriksaan laboratoris tidak sempat dilakukan	Hensel <i>et al.</i> , 2017

dalam melakukan anamnesa, pemeriksaan klinis maupun laboratoris sehingga diharapkan dapat menentukan diagnosa serta memberikan terapi dengan cepat dan tepat. Gejala klinis yang muncul akibat keracunan coklat pada anjing disajikan dalam tabel 1.

Tabel 1 menunjukkan bahwa diagnosa yang diambil pada umumnya akan tepat jika anamnesa diketahui secara pasti. Sedangkan gejala klinis yang muncul sulit digunakan sebagai dasar diagnosa karena banyaknya gejala yang mirip namun tidak disebabkan oleh keracunan coklat. Diagnosa banding yang perlu mendapatkan perhatian adalah keracunan amfetamin, kafein, pseudoefedrin, kokain, antihistamin dan antidepresan (Reich *et al.*, 2000; Diniz *et al.*, 2003; Gwaltney-Brant, 2012; Tawde *et al.*, 2012; Kang and Park, 2012; Thomas *et al.*, 2014; Buchweitz *et al.*, 2014). Oleh sebab itu kita perlu lebih berhati-hati dalam menentukan diagnosa yang tepat karena banyaknya diagnosa banding yang menunjukkan gejala klinis yang sama. Laporan kasus oleh Atkinson (2008) menunjukkan diagnosa meragukan meskipun beberapa hasil pemeriksaan klinis mengarah pada kasus keracunan coklat. Pada kasus tersebut diagnosa keracunan coklat diambil berdasarkan adanya kesembuhan tanpa pengobatan setelah pemberian coklat dihentikan. Meskipun tidak banyak laporan kasus keracunan coklat yang dipublikasikan, namun demikian laporan kasus yang terdokumentasikan banyak terjadi di Negara-Negara Eropa dan Amerika Serikat dimana kasus keracunan akan meningkat saat menjelang hari raya Paskah dan Natal dimana coklat lebih banyak dan mudah diakses dalam rumah tangga yang banyak memelihara anjing (Noble *et al.*, 2017). Tabel 1. juga menunjukkan bahwa hasil pemeriksaan laboratoris tampaknya sulit untuk membantu menentukan diagnosa kecuali pada analisis kimia sampel isi lambung ditemukan theobromine. Diagnosa yang lebih akurat seharusnya dilakukan melalui pendekatan anamnesa yang seksama dan didukung dengan gejala klinis yang muncul.

Secara umum, hasil anamnesa berupa konsumsi coklat, tanda-tanda klinis yang selaras dengan keracunan coklat dan keberadaannya dalam saluran pencernaan adalah metode diagnosis yang paling ideal. Menurut Smit (2011), jenis

coklat juga dapat menunjukkan gejala-gejala pada saluran pencernaan guna membantu penentuan diagnosa. Coklat yang banyak mengandung lemak jika termakan akan menunjukkan gejala pada saluran pencernaan seperti muntah, diare, distensi abdominal dan pankreatitis. Selain itu, pemeriksaan dengan kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC) juga dapat membantu memastikan diagnosa. Deteksi keberadaan theobromine dapat ditentukan dengan HPLC dalam isi lambung, serum atau urin (Carson, 2006). Hasil pemeriksaan makroskopis menunjukkan lesi yang tidak spesifik seperti hiperemia mukosa lambung dan duodenum serta kongesti organ yang bersifat difus (Iannaccone, 1999; Jansson *et al.*, 2001). Pemeriksaan laboratoris perlu dilakukan untuk mendukung penentuan diagnosa yang lebih pasti. Hasil pengujian sampel isi lambung, plasma, serum, urin dan hepar mengalami peningkatan kadar *methylxanthine* dan metabolitnya tiga sampai empat hari setelah paparan awal (Carson, 2006). Smit (2011) menambahkan bahwa terdapat keberagaman antara konsentrasi serum dengan gejala klinis yang teramati. Keberagaman tersebut dapat dilihat dari laporan Stidworthy *et al.* (1997) dan Reising *et al.*, (1999) yang menggambarkan kematian pada seekor anjing terkait dengan konsentrasi serum 133 µg/ml theobromine dan sebaliknya, anjing dengan konsentrasi theobromine serum 250 µg/ml tidak mengalami kematian.

## Terapi

Tidak ada antidota spesifik untuk theobromine dan pengobatan yang dilakukan lebih banyak bersifat suportif untuk menghilangkan gejala-gejala klinis yang muncul dan memperbaiki kondisi tubuh hewan. Terapi yang dapat dilakukan lebih kearah suportif dan suportif tergantung dari gejala klinis yang muncul (Thompson, 2012). Pendapat tersebut didukung oleh Iannaccone (1999) yang menyatakan tidak ada antidota khusus untuk keracunan theobromine dari coklat. Meskipun demikian, keberhasilan dapat diupayakan dengan terapi kombinasi detoksifikasi, perawatan suportif dan suportif. Detoksifikasi dapat dilakukan setelah 3-4 jam pertama konsumsi dengan, pencucian lambung dan pemberian *activated charcoal*. Sedangkan terapi suportif dapat dilakukan dengan pemberian

**Tabel 2.** Gejala klinis dan terapi pada kasus keracunan coklat pada anjing.

Gejala klinis	Terapi simptomatis	Terapi suportif	Terapi sekunder	Pustaka
Muntah	ranitidine 0.5mg/kg BB, IM	-		Reddy et al., 2013
Muntah	Activated charcoal 1g/kg BB oral	-		Reddy et al., 2013
-	-		Inj. Amoxicillin dan cloxacillin (@ 25 mg/kg BB, IM	Reddy et al., 2013
Muntah,	thiethylperazin 0.25 mg/kg BB	-		Agudelo et al., 2013
Gangguan saluran pencernaan	Pencucian lambung dengan air hangat 5-10 ml/kgBB	-	-	Luiz and Hezeltine, 2008
Muntah	Activated charcoal 1 - 4 g/kg oral	-	-	Plumb, 1999
pulmonary oedema	Furosemide 2–6 mg/kg	-	-	Erling and Mazzaferro 2008
pulmonary oedema	furosemide 2 mg/kgBB, IV	-	-	Agudelo et al., 2013
Aritmia jantung	propranolol (0.02–0.06 mg/kg BB IV) a tau metoprolol (0.2–0.4 mg/kgBB, IV)	-	-	Gwaltney-Brant, 2001
Tremor dan kejang	Methocarbamol (50–220 mg/kgBB, IV atau diazepam (0.5–2 mg/kgBB, IV	-	-	Hooser and Beasley, 1986; Gwaltney-Brant, 2001
Dehidrasi	-	saline 0.9% 80 ml/kg/hari		Agudelo et al., 2013
Maintenance cairan tubuh		Cairan infus 25–80 mg/kg IV	-	Kovalkovicova et al., 2009

cairan pengganti secara intra vena (IV) untuk mencegah dehidrasi dan kateterisasi untuk mencegah reabsorpsi toksin. Obat-obatan relaksan otot dan anti konvulsi perlu diberikan saat muncul gejala-gejala tersebut. Gejala klinis dan terapi pada kasus keracunan coklat pada anjing tersaji pada tabel 2.

Tabel 2 menunjukkan bahwa terapi simptomatis berdasarkan gejala klinis yang muncul mendominasi terapi yang diberikan dalam penanganan kasus keracunan coklat. Terapi simptomatis tersebut disebabkan karena hampir semua anjing yang keracunan coklat menunjukkan gejala-gejala muntah sehingga diberikan berbagai macam obat anti emesis seperti *ranitidine*, *thiethylperazin* dan *activated charcoal*. Namun demikian, jika tidak terjadi muntah dalam waktu 4 jam setelah menelan coklat maka perlu diberikan induksi dengan menggunakan *saturated salt solution* 400 ml (Ahlawat et al., 2014) agar hewan menjadi muntah atau dilakukan pencucian lambung yang diikuti pemberian *Activated charcoal* (Finlay, 2005; Luiz and Heseltine, 2008). Pemberian *activated charcoal* ditujukan karena adanya resirkulasi enterohepatik theobromine

dan kafein dengan pengulangan pemberian setiap 4-6 jam sekali. *Activated charcoal* juga mampu menurunkan waktu paruh theobromine (Farbman, 2000). *Methocarbamol* atau *diazepam* dapat diberikan untuk mengatasi gejala seperti tremor dan kejang serta pemberian *propranolol* atau *metoprolol* untuk mengontrol aritmia jantung. Pemberian diazepam 0,5-2 mg/kg IV, fenobarbital 2-6 mg/kg IV atau preparat barbiturat dapat digunakan untuk mengendalikan gejala kejang yang muncul (Farbman, 2001). Kovalkovicova et al. (2009) menggunakan cairan infus 25–80 mg/kg IV sebagai terapi membantu menstabilkan fungsi kardiovaskuler dan membantu mempercepat ekskresi theobromine melalui urin. Reddy et al. (2013) menambahkan injeksi antibiotika amoksisilin dan kloksasilin masing-masing 25 mg/kgBB IM untuk mencegah munculnya infeksi sekunder karena penurunan kondisi anjing. Meskipun demikian, Farbman (2001) dan Kovalkovicova et al. (2009) tidak menganjurkan pemberian antibiotika eritromisin dan preparat kortikosteroid karena akan menghambat ekskresi theobromine. Terapi keracunan theobromine asal coklat menunjukkan

variasi yang cukup besar meskipun pada intinya merupakan terapi simptomatis yang ditujukan untuk mengatasi gejala gejala klinis yang muncul.

### Pencegahan

Keracunan cokelat pada anjing sampai saat ini belum ada antidota spesifik yang dapat mengatasinya sehingga diperlukan strategi untuk mencegah kejadian tersebut. Pencegahan sederhana yang dapat dilakukan adalah memberikan edukasi kepada pemilik maupun perawat hewan tentang risiko pemberian minuman atau makanan cokelat atau berbahan dasar cokelat pada anjing peliharaannya. Hal tersebut mengingat bahwa jenis cokelat maupun volume yang masuk dapat membahayakan anjing, termasuk ras kecil yang jauh lebih peka jika dibandingkan dengan anjing ras besar (Noble *et al.*, 2017). Apapun bentuk makanan dan minuman yang mengandung cokelat dan berapapun jumlah yang diberikan ke anjing sebaiknya dihindari karena gejala klinis kemungkinan bisa teramati atau tidak teramati sama sekali sampai kondisi telah menjadi parah dan berujung kematian anjing.

### Kesimpulan

Produk produk makanan maupun minuman berbasis cokelat dapat menyebabkan keracunan pada anjing. Kejadian keracunan kebanyakan bersifat tidak sengaja akibat kalalalaian atau ketidak tahuan pemilik dalam memberikan makanan ataupun minuman yang mereka konsumsi dan tanpa disadari dapat membahayakan hewan peliharaannya jika dimakan. Sifat racun cokelat tersebut disebabkan oleh alkaloid *methylxanthines* seperti theobromine dan kafein yang terkandung di dalamnya. Dosis lethal theobromine dan kafein dalam cokelat pada anjing sangatlah bervariasi tergantung pada beberapa faktor seperti ukuran anjing, kepekaan anjing terhadap cokelat, konsumsi cokelat saat saluran pencernaan kosong dan setelah makan serta jenis produk produk cokelat buatan sendiri maupun produk komersial. Karena tidak ada antidota spesifik maka pengobatan hanya bersifat simptomatis dan suportif untuk memperbaiki kondisi anjing secara keseluruhan dan pemberian makanan atau minuman yang mengandung cokelat sebaiknya dihindari.

### Saran

Adanya edukasi terhadap pemikik hewan kesayangan anjing untuk tidak memberikan coklat atau makanan yang mengandung coklat untuk menghindari keracunan. Jika terjadi keracunan maka sebaiknya langsung dibawa ke dokter hewan untuk dilakukan terapi simptomatis dan suportif

### Daftar Pustaka

- Ackar, D., Landic, K.V., Valek, M., Subaric, D., Milicevic, B., Babic, J. and Nedic, H. (2013). Cocoa polyphenols : can we consider cocoa and chocolate as potential functional food. *Journal of Chemistry*. 2013 ( Article ID 289392): 1-7. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/289392>
- Agudelo, C.F., Filipejova, Z. and Schanilec, P. (2013). Chocolate ingestion-induced non-cardiogenic pulmonary oedema in a puppy: a case report. *Veterinarni Medicina*, 58 (2): 109–112. DOI:10.17221/6703-vetmed
- Ahlawat, A.R., Ghodasara, S.N., Dongre, V.B. and Gajbhiye, P.U. (2014). Chocolate Toxicity In A Dog. *Ind. J. Vet. & Anim. Sci. Res.*, 43 (6): 452 – 453.
- Albretsen, J.C. (2004). Methylxanthines. In: Plumlee KH (ed.): *Veterinary Clinical Toxicology*. 1st ed. Mosby Inc., St. Louis, MO. 322–326.
- Aly, Z.H. 1981. Untersuchungenüber coffein und theobromin bei schafen III. Mitteilung: Verfütterung von Kakoschalen. *Zbl. Vet. Mrd.* A 28 (9-10): 711-719. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.1981.tb01242.x>
- Aregheore, E.M. (2002). Chemical evaluation adn digestibility of cocoa (Theobroma cacao) byproducts fed to goats. *Tropical Animal. Health and Production*. 34(4): 339-348. DOI:10.1023/a:1015638903740
- Atkinson, M. (2008). Suspected case of Angel's near 'death by chocolate' experience. [https://www.vettimes.co.uk › uploads › wp-post-to-pdf-enhanced-cache › s](https://www.vettimes.co.uk/uploads/wp-post-to-pdf-enhanced-cache/s).
- Beasley, V. (1999). Toxicants associated with stimulation or seizures. In: *Veterinary*

- toxicology*. Beasley V, editor. Ithaca NY: International Veterinary information service
- Berny, P., Caloni, F., Croubels, S., Sachana, M., Vandembroucke, V., Davanzo, F. and Guitart, R. (2010). Animal poisoning in Europe. Part 2: Companion animals. *Vet J.* 183(3):255-9. doi: 10.1016/j.tvjl.2009.03.034.
- Black, D.J.G. and Barron, N.S. (1943). Observations on the feeding of a cacao waste product to poultry. *The Veterinary Record.* 55: 166-167.
- Bonati, M., Latini, R., Sadurska, B., Riva, E., Galletti, F., Borzelleca, J. F., Tarka, S.M., Arnaud, M.J. and Garattini, S. (1984). Kinetics and metabolism of theobromine in male rats. *Toxicology* 30(4): 327–341. doi: 10.1016/0300-483X(84)90143-4
- Buchweitz, J.P., Raverty, S.A., Johnson, M.B. and Lehner, A.F. 2014. Fatal diphenhydramine poisoning in a dog. *Can Vet J.* 55(11): 1089–1092. PMID: PMC4204843
- Caloni, F., Berny, P., Croubels, S., Sachana, M. and Guitart, R. (2012). *Epidemiology of animal poisonings in Europe*. 2nd ed In: Gupta RC, editor., editor. *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles*. San Diego, CA: Elsevier Inc. pp. 88–97
- Campbell, A. (2007). Grapes, raisins and sultanas, and other foods toxic to dogs. *UK Vet Companion Animal* 12(1): 77-79. <https://doi.org/10.1111/j.2044-3862.2007.tb00121.x>
- Carson, T.L. (2006). Methylxanthines. In: Peterson ME, Talcott PA (eds.) *Small Animal Toxicology*. 2nd ed. Saunders, St. Louis, MO. 845–852
- Chin, E., Miller, K.B., Payne, M.J., Hurst, W.J. and Stuart, D.A. (2013). Comparison of antioxidant activity and flavanol content of cocoa beans processed by modern and traditional Mesoamerican methods. *Heritage Science* 1(1) : 1-7. <http://dx.doi.org/10.1186/2050-7445-1-9>
- Cortinovis, C. and Caloni, F. (2016). Household Food Items Toxic to Dogs and Cats. *Front. Vet. Sci.* 3 (26): 1-7. doi: 10.3389/fvets.2016.00026
- Craft, E.M. and Powell, L.L. (2010). Chocolate and caffeine. In: Osweiler GD, Hovda LR, Brutlag AG, Lee JA, editors. *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult Clinical Companion: Small Animal Toxicology*. Ames, IA: Wiley-Blackwell p. 421–428.
- Cruz, J.F.M., Leite, P.B., Soares, S.E. and da Silva Bispo, E. (2015). Bioactive compounds in different cocoa (*Theobroma cacao*, L) cultivars during fermentation. *Food Sci. Technol, Campinas.* 35(2): 279-284. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-457X.6541>
- Hanington, E. and Bell, H. (1972). Suspected chocolate poisoning of calves. *Vet. Rec.* 90 (14): 408-409. DOI:10.1136/vr.90.14.408
- Decker, R.A. and Myers, G.H. (1972). Theobromine poisoning in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 161(2):198-199. PMID:5036186
- Diniz, P.P., Sousa, M.G, Gerardi, D.G. and Tinucci-Costa, M. (2003). Amphetamine poisoning in a dog: Case report, literature review and veterinary medical perspectives. *Vet hum toxicol.* 45(6):315-317. PMID:14640484
- Dolder, L.K. (2013). *Methylxanthines: caffeine, theobromine, theophylline*. 3rd ed. In: Petersen ME, Talcott PA, editors. *Small Animal Toxicology*. St. Louis, MO. Saunders p. 647–52.
- Erling, P. and Mazzaferro, E.M. (2008). Left-sided congestive heart failure in dogs: treatment and monitoring of emergency patients. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 30: 94–104.
- Eteng, M.U., Eyong, E.U., Akpanyung, E.O., Agiang, M.A. and Aremu, C.Y. (1997). Recent advances in caffeine and theobromine toxicities: a review. *Plant Foods Hum Nutr.* 51(3):231–243. DOI:10.1023/a:1007976831684
- Farbman, D.B. (2000). *10 Common toxicant exposures in animals, part I*. Champaign, IL, Parkland Coll Fall Conf Proc, October 7.
- Farbman, D.B. (2001). Death by Chocolate ? Methylxanthine Toxicosis. *Vet Tech* 146-147

- Finlay, F. (2005). Chocolate poisoning. *BMJ*. 331(7517): 633. PMID: PMC1215566
- Gans, J.H., Korson, R., Cater, M.R. and Ackerly, C.C. (1980). Effects of short-term and longterm theobromine administration to male dogs. *Toxicol Appl Pharmacol*. 53(3):481-496. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(80\)90360-9](https://doi.org/10.1016/0041-008X(80)90360-9)
- Gwaltney-Brant, S.M. 2001. Chocolate intoxication. *Vet Med*. 96:108-111.
- Gwaltney-Brant S.M. 2012. Toxicology V. *Epidemiology of animal poisonings in the United States*: Elsevier: 80–87.
- Hammerstone, J.F., Lazarus, S.A., Mitchell, A.E., Rucker, R. and Schmitz, H.H. (1999). Identification of procyanidins in cocoa (*Theobroma cacao*) and chocolate using high-performance liquid chromatography/mass spectrometry. *J. Agric. Food Chem*. 47(2): 490-496. DOI:10.1021/jf980760h
- Hansen, S., Trammel, H., Dunayer, E., Gwaltney, S., Farbman, D. and Khan, S. (2003). Cocoa bean mulch as a cause of methylxanthine toxicosis in dogs. *Journal of toxicology Clinical toxicology*.41: 720. doi:10.1081/CLT-120024368
- Hensel, M., Pashmakova, M. and Porter, B.F. (2017). Fatal caffeine intoxication in a dog. *Braz J Vet Pathol*. 10(2): 65 – 68. DOI: 10.24070/bjvp.1983-0246.v10i2p65-68
- Hooser, S.B. and Beasley, V.R. (1986). Methylxanthine poisoning (chocolate and caffeine toxicosis). In: *Current Veterinary Therapy small animal practice IX*, R.W: Kirk (Ed.), W.B. Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, pp. 191-192.
- Hornfeldt, C.S. (1987). Chocolate toxicity in dogs. *Mod Vet Pract*. 68:552-554.
- Hovda, L.R. and Kingston, R.L. (1994). Cacao bean mulch poisoning in dogs. *Vet Muman Toxicol*. 36:3.
- Hudd, A. (1997). Chocolate Poisoning in the Dog. *Veterinary Nursing Journal*. 12(2): 54-55, DOI: 10.1080/17415349.1997.11012885
- Iannaccone, J. (1999). Chocolate Toxicity. <https://www.addl.purdue.edu/newsletters/spring/choc>
- Jansson, D.S., Galgan, V., Schubert, B. and Segerstad, C.H. (2001). Theobromine Intoxication in a Red Fox and a European Badger in Sweden. *Journal of Wildlife Diseases*, 37(2): 362–365. DOI:10.7589/0090-3558-37.2.362
- Johnston, J.J. (2005). Evaluation of coca- and coffee-derived methylxanthines as toxicants for the control of pest coyotes. *J Agric. Food. Chem*. 53: 4069-4075.
- Kang, M.H. and Park, H.M. 2012. Application of carvedilol in a dog with pseudoephedrine toxicosis-induced tachycardia. *Can Vet J*. 53 (7):783–786. PMID: PMC3377463
- Kelly, W.R. and Lambert, M.B. (1978). The use of cocoa-bean meal in the diets of horses: Pharmacology and pharmacokinetics of theobromine. *Br. Vet. J*. 134(2): 171-180. [https://doi.org/10.1016/S0007-1935\(17\)33542-X](https://doi.org/10.1016/S0007-1935(17)33542-X)
- Kovalkovicova, N., Sutiakova, I., Pistl, J. and Sutiak, V. (2009). Some food toxic for pets. *Interdiscip Toxicol*. 2 (3): 169-176. <https://doi.org/10.2478/v10102-009-0012-4>
- Kowalska, J. and Sidorczuk, A. (2007). Analysis of the effect of technological processing on changes antioxidant properties of cocoa processed Products. *Pol J Food Nutr Sci*. 57 (2A): 95-99.
- Lee, K.W., Yamato, O., Tajima, M., Kuraoka, M., Omae, S. and Maede, Y. (2000). Hematologic changes associated with the appearance of eccentrocytes after intragastric administration of garlic extract to dogs. *Am J Vet Res*. 61(11): 1446–1450. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2000.61.1446>
- Loeffler, B. 2000. Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Coffein, Theophyllin und Theobromin beim Hund nach Aufnahme von Kaffee, Tee und Schokolade. *Dissertation*. Aus dem Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig. 104 pp.

- Luiz, J.A. and Heseltine, J. (2008). Five common toxins ingested by dogs and cats. *Compend Contin Educ Vet.* 30(11): 578–587. PMID:19140100
- Mahdi, A., and Van der Merwe, D. (2013). Dog and cat exposures to hazardous substances reported to the Kansas State Veterinary Diagnostic Laboratory: 2009-2012. *J Med Toxicol.* 9 (2): 207–11.10.1007/s13181-013-0289-8
- Martínez-Pinilla, E., Oñatibia-Astibia, A. and Franco, R. (2015). The relevance of theobromine for the beneficial effects of cocoa consumption. *Front. Pharmacol.* 6(30):1-5. doi: 10.3389/fphar.2015.00030
- Mazzaferro, E.M., Eubig, P.A., Hackett, T.B., Legare, M.E., Miller, C., Wingfield, W.E. and Wise, L. (2004). Case report: Acute renal failure associated with raisin or grape ingestion in 4 dogs. *J Vet Emerg Crit Care.* 14(3):203–212. DOI: 10.1111/j.1534-6935.2004.00114.x
- McFarland, S.E., Mischke, R.H., Hopster-Iversen, C., von Krueger, X., Ammer, H., Potschka, H., Stürer A., Begemann, K., Desel, H. and Greiner, M. (2017). Systematic account of animal poisonings in Germany, 2012-2015. *Vet Rec.* 180(13):327. doi: 10.1136/vr.103973.
- Merck Veterinary Manual (2005). Chocolate Poisoning. (Toxicology/Food hazards section), Merck & Co., Inc.,
- Merck Veterinary Manual (2019). *Chocolate Toxicity.* <https://www.merckvetmanual.com/standaloneMedia>
- Miller, G.E., Radulovic, L.L., Dewit, R.H., Brabec, M.J., Tarka, S.M. and Cornish, H.H. (1984). Comparative Theobromine Metabolism In Five Mammalian Species. *Drug Metab Dispos.* 12(2): 154-160. PMID:6144479
- Monteiro, J.P., Alves, M.G., Oliveira, P.F. and Silva, B.M. (2016). Structure-Bioactivity Relationships of Methylxanthines: Trying to Make Sense of All the Promises and the Drawbacks. *Molecules.* 21(974): 1-32; doi:10.3390/molecules21080974
- Mourya, S., Bodla, R., Taurean, R. and Sharma, A. (2019). Simultaneous estimation of xanthine alkaloids Theophylline, Theobromine and Caffeine by HPLC. *International Journal of Drug Regulatory Affairs* 7(2): 35-41. DOI <https://doi.org/10.22270/ijdra.v7i2.315>
- Noble, P.J.M., Newman, J., Wyatt, A.M., Radford, A.D. and Jones, P.H. (2017). Heightened risk of canine chocolate exposure at Christmas and Easter. *Vet. Rec.* 181 (25): 1-2. <http://dx.doi.org/10.1136/vr.104762>
- Odunsi, A.A. and Longe, O.G. (1998). The nutritive value of hot water or cocoa pod ash solution treated cocoa bean cake for broiler chicks. *Br Poult. Sci.* 39(4):519-525. DOI:10.1080/00071669888700
- Othman, A., Ismail, A., Ghani, N.A. and Adenan, I. (2007). Antioxidant capacity and phenolic content of cocoa beans. *Food Chemistry.* 100(4):1523-1530. DOI: 10.1016/j.foodchem.2005.12.021
- Pittenger, S. (2002). *Chocolate (methylxanthine) intoxication.* Harris County Vet. Med. Assoc. Newsletter. pp2
- Plumb, D.C. (1999). *Veterinary Drug Handbook.* 3<sup>rd</sup> ed. Iowa State University Press, Ames, IA, pp. 118; 424.
- Reddy, B.S., Reddy, L.S.S.V. and Sivajothi, S. (2013). Chocolate Poisoning in a Dog, *Int J Vet Health Sci Res.* 01(03): 16-17. doi: <http://dx.doi.org/10.19070/2332-2748-130004>
- Reich, M.R., Ohad, D.G., Overall, K.L. and Dunham, A.E. (2000). Electrocardiographic assessment of antianxiety medication in dogs and correlation with serum drug concentration. *J Am Vet Med Assoc.* 216(10): 1571–1575. DOI:10.2460/javma.2000.216.1571
- Reising, C.A., Chendrasekhar, A., Wall, P.L., Paradise, N.F., Timberlake, G.A. and Moorman, D.W. (1999). Continuous dose furosemide as a therapeutic approach to acute respiratory distress syndrome (ARDS). *J Surg Res.* 82(1): 56–60. DOI:10.1006/jsre.1998.5513

- Richelle, M., Tavazzi, I., Enslen, M. and Offord, E.A. (1999). Plasma kinetics in man of epicatechin from black chocolate. *Eur J Clin Nutr.* 53(1): 22-26. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1600673>.
- Serafin, W.E. (1996). *Drugs used in the treatment of asthma*. In: Goodman and Gilman's The Pharmacologic basis of Therapeutics, 9th ed. J.G.Hardman, et al, eds. McGraw Hill, New York, NY, pp. 672-678.
- Shively, C.A. and Tarka, S.M. (1984). Methylxanthine composition and consumption patterns of cocoa and chocolate products. *Prog. Clin. Biol. Res.* 158: 149-78. DOI:10.1201/9780429126789-7
- Smit, H.J. (2011). Theobromine and the pharmacology of cocoa. In: Fredholm BB (ed.): *Methylxanthines, Handbook of Experimental Pharmacology*. 1st ed. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg. 201–234
- Stavric, B. (1988). Methylxanthines: Toxicity to humans, theobromine, paraxanthine and the combined effects of methylxanthines. *Food Chem. Toxicol.* 26(8): 725-733. DOI:10.1016/0278-6915(88)90073-7
- Stidworthy, M.F., Bleakley, J.S., Cheeseman, M.T. and Kelly, D.F. (1997). Chocolate poisoning in dog. *Vet. Rec.* 141(1): 28. PMID:9248028
- Strachan, E.R. and Bennett, A. (1994). Theobromine poisoning in dogs. *Vet. Rec.* 134(11): 284. <http://dx.doi.org/10.1136/vr.134.11.284>
- Sutton, N.M., Bates, N. and Campbell, A. (2009). Factors influencing outcome of *Vitis vinifera* (grapes, raisins, currants and sultanas) intoxication in dogs. *Vet Rec.* 164 (14): 430–431. DOI: 10.1136/vr.164.14.430
- Tarka, S.M., Applebaum, R.S. and Borzelleca, J.F. (1986). Evaluation of the teratogenic potential of cocoa powder and theobromine in New Zealand white rabbits. *Food Chem Toxicol.* 24(5): 363-374. DOI:10.1016/0278-6915(86)90200-0
- Tawde, S.N., Puschner, B., Albin, T., Stump, S. and Poppenga, R.H. (2012). Death by Caffeine: Presumptive Malicious Poisoning of a Dog by Incorporation in Ground Meat. *J. Med. Toxicol.* 8:436–440 DOI 10.1007/s13181-012-0254-y
- Tazzeo, T., Bates, G., Roman, H.N., Lauzon, A.M., Khasnis, M.D., Eto, M. and Janssen, L.J. (2012). Caffeine relaxes smooth muscle through actin depolymerization. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 303(4): L334-342. doi: 10.1152/ajplung.00103.2012
- Thomas, E.K., Drobatz, K.J. and mandell, D.C. (2014). Presumptive cocaine toxicosis in 19 dogs: 2004–2012. *J Vet Emerg and Crit care.* 24(2):201-207. <https://doi.org/10.1111/vec.12159>
- Thompson, A. (2012). Canine toxicology in the home environment. *Veterinary Nursing Journal.* 27(10): 380-382, DOI: 10.1111/j.2045-0648.2012.00226.x
- Torres-Moreno, M., Torrescasana, E., Salas-Salvado, J. and Blanch, C. (2015). Nutritional composition and fatty acids profile in cocoa beans and chocolates with different geographical origin and processing conditions. *Food Chem.* 166:125–132. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.05.141
- Trognitz, B., Cros, E., Assemat, S., Davrieux, F., Forestier-Chiron, N., Ayestas, E., Kuant, A., Scheldeman, X. and Hermann, M. (2013). Diversity of cacao trees in Waslala, Nicaragua: Associations between genotype spectra, product quality and yield potential. *PLoS ONE.* ;8:e54079. doi: 10.1371/journal.pone.0054079.
- Wahyudi, T., Pujiyanto and Misnawi. (2015) *Kakao: Sejarah, Botani, Proses Produksi, Pengolahan, dan Perdagangan* (Yogyakarta: Gadjah Mada University Press)
- Yamato, O., Kasai, E., Katsura, T., Takahashi, S., Shiota, T., Tajima, M., Yamasaki, M. and Maede, Y. (2005). Heinz body hemolytic anemia with eccentrocytosis from ingestion of Chinese chive (*Allium tuberosum*) and garlic (*Allium sativum*) in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 41(1): 68–73. DOI:10.5326/0410068

- Yang, H., Kerbger, J.A., Pettigrew, J.E., Johnston, L.J. and Walker, R.D. (1997). Evaluation of milk chocolate product as a substitute for whey in pig starter diets. *J. Anim. Sci.* 75(2): 423-429. DOI:10.2527/1997.752423x
- Zoumas, B.L., Kreiser, W.R. and Martin, R. (1980). Theobromine And Caffeine Content Of Chocolate Products. *J Food Sci.* 45(2): 314-316. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.1980.tb02603.x>