

DEXTROMETHORPHAN

KKS/4

KK

615

Def/

d-1

DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDUM

SEBAGAI OBAT BATUK

Makalah

Diajukan Kepada Laboratorium Ilmu Farmasi Kedokteran

Fakultas Kedokteran -- Universitas Airlangga

**

**

**

**

**

**

**

**

**

**

O l e h :

Tries Anggraini - 018311448

N a n i k - 018211318

Laurentius S - 018211352

I r n a w a n - 018211269

Pembimbing : Dr. Moh Teguh Wahyudi

Surabaya, September 1987

DEPARTMENT OF CHEMISTRY

SEKOLAH GRATIS BATU

Makalah

Diagnosis Keras Laboratorium Ilmu Farmasi Kedokteran

Politeknik Kedokteran -- Universitas Airlangga

MILIK
PERPUSTAKAAN
"UNIVERSITAS AIRLANGGA"
SURABAYA

3615/PVA/H/87.

Daftar :

- 01831143 - Tesis Anestesi
- 01831176 - N e n i K
- 01831132 - Laurentius S
- 01831128 - I r n a w a n

Pembimbing : Dr. Non Tegn Wagnan

Surabaya, September 1987

I. PENDAHULUAN

Batuk ialah ekspirasi yang eksplosif yang merupakan respons fisiologis terhadap suatu iritasi pada sistem laryngo-tracheo-bronchial akibat suatu rangsangan mekanis, rangsangan kimiawi dan akibat suatu infeksi organisme.(2) Sehingga dapat dikatakan batuk merupakan suatu upaya tubuh untuk mempertahankan keadaan normal saluran pernafasan dengan jalan mendorong keluar setiap benda asing dari saluran pernafasan, termasuk juga sekret yang dihasilkan akibat iritasi tersebut

Batuk yang terjadi akibat iritasi tersebut bermacam - macam. Ada batuk yang "ringan" tetapi berlangsung lama, ada pula yang sedemikian hebatnya sehingga terasa amat mengganggu aktivitas penderita. Berdasarkan jumlah sekret yang dihasilkan, batuk dibedakan menjadi batuk yang produktif dan batuk yang tidak produktif (non-produktif). Dengan mengetahui hal-hal tersebut di atas, maka dapat ditentukan obat batuk mana yang paling tepat. Di samping itu perlu diingat bahwa bagaimanapun juga terapi kausatif tetap harus dilakukan.

Salah satu obat batuk yang sering dipergunakan dalam menangani batuk yang tidak produktif adalah Dextromethorphan Hydrobromidum (Dextromethorphan HBr). Dextromethorphan HBr termasuk di dalam golongan antitusiva. Antitusiva adalah obat-obat batuk yang dipergunakan untuk mengurangi atau menekan batuk pada batuk yang kering, batuk yang frequent, juga pada batuk kronis.

Menurut daerah kerjanya, antitusiva dapat dibedakan menjadi dua, yaitu obat-obat batuk yang bekerja di sentral dan obat-obat batuk yang bekerja di perifer.(2) Dextromethorphan HBr, yang merupakan isomer berposisi dextra dari Levorphanol (3-methoxy-N-methyl morphinans), adalah suatu antitusiva yang bekerja di sentral. Dextromethorphan bekerja menekan rangsang batuk melalui pusat batuk di medulla oblongata.(2,3) Sebagai suatu preparat yang non-narcotic, Dextromethorphan HBr mempunyai keuntungan-keuntungan yang tidak dijumpai pada preparat-preparat antitusiva yang narcotic. Keuntungan-keuntungan itu antara lain karena tidak menimbulkan efek sedatif dan kurang menimbulkan adiksi, di samping karena sedikit atau hampir tak ada efek samping diakibatkannya.(1,2,3,4) Sebagai antitusiva, Dextromethorphan HBr mempunyai potensi/kekuatan yang kurang-lebih sama dengan Codein pada dosis yang sama. (1)

II. FARMAKOLOGI - FARMASI

A. Sifat Fisiko-Kimia dan Rumus Kimia

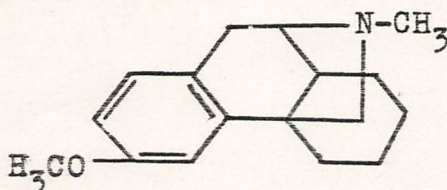
1. Sifat Fisiko-Kimia Dextromethorphan HBr

Dextromethorphan Hydrobromidum berbentuk bubuk, kristal, berwarna putih atau hampir putih. Tidak berbau atau with a faint odour, dan berasa pahit. Mempunyai titik lebur $\pm 125^{\circ}\text{C}$. Praktis tak larut dalam ether. Larut dalam air dengan perbandingan 1:60-65, dalam alkohol dengan perbandingan 1:10, dan larut juga di dalam Chloroform.(1)

2% solutio Dextromethorphan Hydrobromidum mempunyai pH 5,2 - 6,5.(1)

2. Rumus Kimia

Dextromethorphan Hydrobromidum yang mempunyai rumus bangun



mempunyai rumus kimia $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO} \cdot \text{HBr} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Mengandung tidak kurang dari 98% $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO} \cdot \text{HBr}$.(1,2)

B. Farmasi Umum

1. Dosis

Dosis Dextromethorphan dibedakan menjadi dua, dosis untuk dewasa dan dosis untuk anak-anak. Dosis untuk dewasa 15-30 mg; dosis untuk anak-anak ada dua pendapat. Menurut Farmakope Indonesia 1 mg/kg BB. Sedang menurut Martindale, dalam The Extra Pharmacopeia, dibedakan menjadi : untuk anak usia 6-12 tahun 6,75 mg, dan untuk bayi lebih dari 1 tahun 3,5 mg.

Dosis diberikan 1-4 X sehari.(1)

2. Preparat

Preparat-preparat Dextromethorphan HBr yang dikenal antara lain Romilar, Vicks Formula 44, Mixafllu, Konidin, Canfodion, Robidex, Demo-Coneal antitussive syrup.(1)

Tiga preparat yang terakhir tidak terdapat di Indonesia (1).

C. Farmakologi Umum

Batuk merupakan refleksi perlindungan tubuh dalam upaya mengeluarkan setiap benda asing, termasuk juga sekret

dari saluran pernafasan.(2)

Menurut jumlah sekret yang dihasilkan, batuk dibedakan menjadi batuk yang produktif dan batuk yang tidak produktif. Batuk produktif adalah batuk yang banyak mengeluarkan sekret, sebaliknya batuk yang tidak produktif adalah batuk dengan sedikit/tanpa sekret. Batuk yang tidak produktif (non-produktif) sering disebut sebagai batuk kering. Selain itu dikenal juga pembagian batuk berdasarkan lamanya batuk yang terjadi.

Dextromethorphan HBr dipakai secara luas untuk pengobatan batuk kering, batuk yang frequent dan batuk kronis dibandingkan dengan preparat-preparat antitusiva non-narcotic lainnya. Hal ini dikarenakan sebagai penekan rangsang batuk yang bekerja di sentral, dengan cara meningkatkan nilai ambang rangsang batuk di pusat batuk, yaitu di medulla oblongata, Dextromethorphan HBr mempunyai kekuatan yang sama dengan Codein pada dosis yang sama tanpa menimbulkan efek sedatif dan dengan efek samping yang hampir tidak ada (ringan).(2,3,4)

Pada pengobatan batuk yang non-produktif, biasanya Dextromethorphan HBr diberikan bersama dengan suatu anti histamin.(3)

Obat batuk yang mempunyai komposisi antitusiva, anti histamin dan expectoran, akan benar-benar membantu dalam pengobatan batuk di samping terapi kausatif.(2,3)

Pemberian terapi dengan Dextromethorphan HBr harus hati-hati atau tak usah diberikan pada penderita dengan penyakit hepar atau penderita dengan riwayat asthma. Dextromethorphan HBr, seperti Codein dan Morphin, ternyata menyebabkan pelepasan histamin, oleh karenanya merupakan kontra indikasi bagi penderita dengan riwayat asthma.(1, 2,3,4)

D. Farmakokinetik

Dextromethorphan HBr diabsorpsi dengan baik di mukosa traktus gastro-intestinalis. Dimetabolisme dengan cepat di hepar. Kadar puncak dalam plasma dicapai setelah dua jam dari saat pemberian secara oral. Akan tetapi, efek pemberiannya secara klinis sudah dapat dilihat sejak satu jam dari saat pemberian dan akan berlangsung kira-kira 8 - 12 jam. Kemudian diekskresi melalui urine; 40 - 50% dalam bentuk tak berubah dan sebagian lagi dalam bentuk persenyawaan demethylasi-morphinans, terutama dalam

bentuk ikatan dengan glukuronat dan sulfat.(1,4,7)

Brossi dan kawan-kawan (1955) melaporkan metabolisme Dextromethorphan pada anjing. Pada percobaan ini dilakukan analisa semikuantitatif dengan menggunakan kertas Chromatografi. Ternyata dalam urine 24 jam, dapat diidentifikasi adanya 3-methoxymorphinans, 3-hydroxy-N-methylmorphinan dan 3-hydroxymorphinan. Ternyata senyawa tersebut adalah O-dealkylated dan N-dealkylated. Dalam darah tidak dapat dideteksi sedikitpun adanya senyawa ini, sedang dalam feces didapat dalam jumlah yang sangat sedikit.(3)

Takemori dan Mannering (1958) menyatakan bahwa yang bertanggungjawab atas proses N- dan O-demethylasi dari morphin dan senyawa-senyawa morphinan-type adalah sistem mikrosom dari hepar. Percobaan dilakukan pada tikus.(3)

Ramachander dan kawan-kawan (1977) melakukan percobaan untuk mengevaluasi bioavailability Dextromethorphan - HBr pada manusia. Diberikan 30 mg Dextromethorphan HBr per oral pada enam sukarelawan. Sampel darah diambil dan disentrifuge untuk memisahkan plasmanya. Ternyata kadar tertinggi dalam plasma adalah $381,2 \pm 56,9$ ng/ml pada 2 jam setelah pemberian, kemudian segera menurun dan mencapai $262,7 \pm 43,8$ ng/ml pada 4 jam setelah pemberian. (6)

E. Efek Samping dan Toksisitas

1. Efek Samping

Pada dosis terapeutik, kadang-kadang Dextromethorphan HBr akan menyebabkan rasa mengantuk, pusing, eksitasi mental confusion serta gangguan traktus gastro-intestinalis yang berupa nausea, konstipasi, "gastro-intestinalis upset". Gejala-gejala ini terutama didapatkan pada orang-orang yang rentan.(1,3,4)

2. Toksisitas

a. Gejala Toksisitas

Dalam dosis yang tinggi, Dextromethorphan HBr akan menyebabkan depresi pernafasan.

Degkwitz (1964) menulis tentang intoksikasi yang terjadi pada tiga laki-laki muda yang meminum 300-400 mg Dextromethorphan HBr dalam sekali atau beberapa kali sehari untuk waktu yang lama.(3)

Dodds (1967) juga melaporkan adanya kecanduan obat yang memberikan gejala-gejala toxic psychosis sete

lah minum 20 tablet Dextromethorphan. (3)

Mansky dan Jasinski (1970) menegaskan bahwa Dextromethorphan dapat menyebabkan efek psychotomimetic jika diberikan pada dosis 120-240 mg. Gejala-gejala yang tampak adalah dilatasi pupil (midriasis), meningkatnya tekanan darah. Akan tetapi efek pada kecepatan pernafasan dan suhu tubuh, tidak terlihat. (3)

La Barre (1970) memperkirakan popularitas yang begitu luas tentang efek samping yang sangat ringan dari Dextromethorphan HBr, mengakibatkan timbulnya physical dependence selama terapi yang berkepanjangan. (3)

Pernah dilaporkan terjadinya suatu psikosis yang khas, yang ditandai dengan tingkah laku hiperaktif penekanan cara berpikir yang sangat ekstrim, halusinasi pendengaran serta halusinasi penglihatan, akibat pemberian Dextromethorphan dengan dosis 300 mg. (1)

Shaul dan kawan-kawan (1977) melaporkan adanya kasus keracunan Dextromethorphan HBr pada anak perempuan yang berusia 22 bulan yang meminum 120 ml sirup yang mengandung 360 mg Dextromethorphan HBr, dengan gejala-gejala ataxia, convulsi dan hyperkinetic, pupil midriasis. (5)

- b. Penanggulangan toksisitas Dextromethorphan HBr.
- Tidak banyak ditulis maupun dilaporkan cara-cara penanggulangan toksisitas Dextromethorphan HBr.
- WL Shaul, dalam menangani kasus keracunan yang terjadi pada anak perempuan berusia 22 bulan, memberi Naloxone Hydrochlorid 0,005mg/kg intravena. Setelah pemberian Naloxone ini, dengan cepat gejala-gejala ataxia dan hipereksitasinya menghilang.
- Naloxone adalah suatu narcotic antagonist. Walaupun tak bisa dijelaskan bagaimana cara kerjanya, dalam melawan efek Dextromethorphan, akan tetapi kesamaan struktur Levorphanol dan Narcotic antagonist Levorphanol yang diperkirakan sebagai penyebabnya. Sehingga tak ada keraguan lagi mengenai adanya hubungan yang analog yang secara klinis telah sering diaplikasikan dalam menangani kasus-kasus keracunan yang tak dilaporkan. (5)

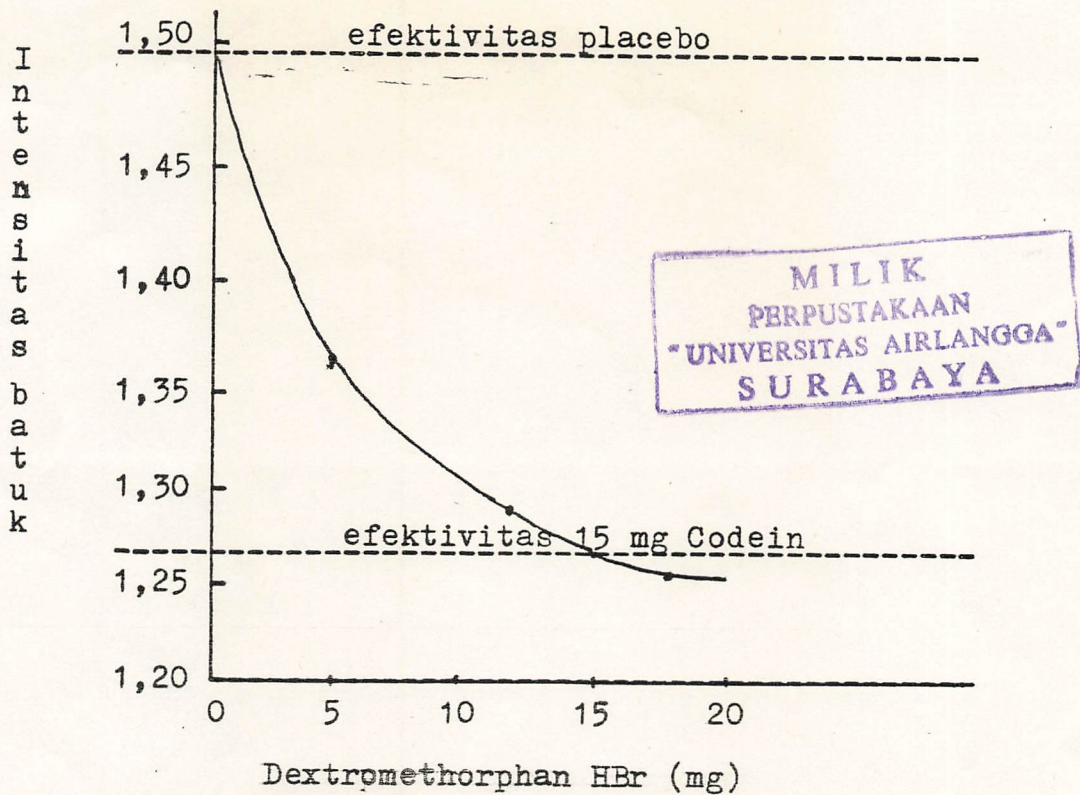
III. DISKUSI/PEMBAHASAN

Dalam pengobatan batuk yang frekuen, Dextromethorphan HBr berfungsi untuk menekan rangsangan untuk batuk, sehingga frekuensi batuk dapat dikurangi. Dengan mengurangi frekuensi batuk, maka gangguan-gangguan yang mungkin timbul akibat batuk frekuen dapat dicegah atau paling tidak dapat dikurangi. Selain itu Dextromethorphan HBr juga digunakan pada pengobatan batuk non-produktif. Pada pengobatan ini sebaiknya Dextromethorphan HBr diberikan bersama ekspektoran. Fungsi pemberian ekspektoran adalah supaya sekret tersebut menjadi cukup encer dan banyak sehingga dapat dikeluarkan dari saluran pernafasan. Untuk batuk yang kronis Dextromethorphan HBr dapat juga digunakan, walaupun hasilnya tidak sebaik Codein. Hal ini disebabkan Dextromethorphan tidak mempunyai efek sedatif dan analgesik yang seringkali dibutuhkan oleh penderita-penderita batuk kronis, terutama dalam menunjang terapi kausatif penderita-penderita tersebut.

Pemberian Dextromethorphan untuk dewasa dengan dosis antara 15 - 30 mg per kali minum memang tepat. Hal ini dikarenakan pada rentang jumlah tersebut efek yang ditimbulkan tidak begitu berbeda, seperti tampak dalam grafik yang dipergunakan oleh Leo J. Cass pada penelitiannya tentang perbandingan kuantitatif antara Dextromethorphan Hydrobromidum dengan Codein. Penelitian/percobaan dilakukan terhadap 69 penderita batuk, yang diterapi dengan lima macam obat, yaitu placebo, Dextromethorphan HBr 6 mg, Dextromethorphan HBr 12 mg, Codein 15 mg, Dextromethorphan 18 mg. Hasil seperti terlihat pada Tabel I. (6)

TABEL I : SUSUNAN LIMA OBAT MENURUT EFEKTIVITASNYA SEBAGAI PENEKAN BATUK (6)

No.	Obat	Intensitas batuk
1	Placebo	1,4887
2	Dextromethorphan HBr 6 mg	1,3655
3	Dextromethorphan HBr 12 mg	1,2833
4	Codein 15 mg	1,2629
5	Dextromethorphan HBr 18 mg	1,2527



Gambar 1 : Perbandingan efektivitas penekan batuk dari 15 mg Codeine dengan Dextromethorphan HBr (6,12 18 mg) dan Placebo.(6)

Telah dikatakan bahwa dalam dosis yang tinggi Dextromethorphan HBr dapat menyebabkan depresi pernafasan. Depresi pernafasan yang terjadi pada dosis tinggi, sebenarnya merupakan salah satu manifestasi dari depresi CNS. Jadi bukan karena pusat batuk dan pusat pernafasan sama. Karena memang telah diketahui bahwa pusat batuk dan pusat pernafasan berda.

Pada penderita dengan penyakit hati, pemakaian Dextromethorphan merupakan kontra indikasi. Hal ini disebabkan karena metabolisme Dextromethorphan terjadi di hati, sehingga dikuatirkan pemberian Dextromethorphan HBr akan memberat keadaan hati penderita yang memang sudah tidak normal lagi.

IV. RINGKASAN DAN KESIMPULAN

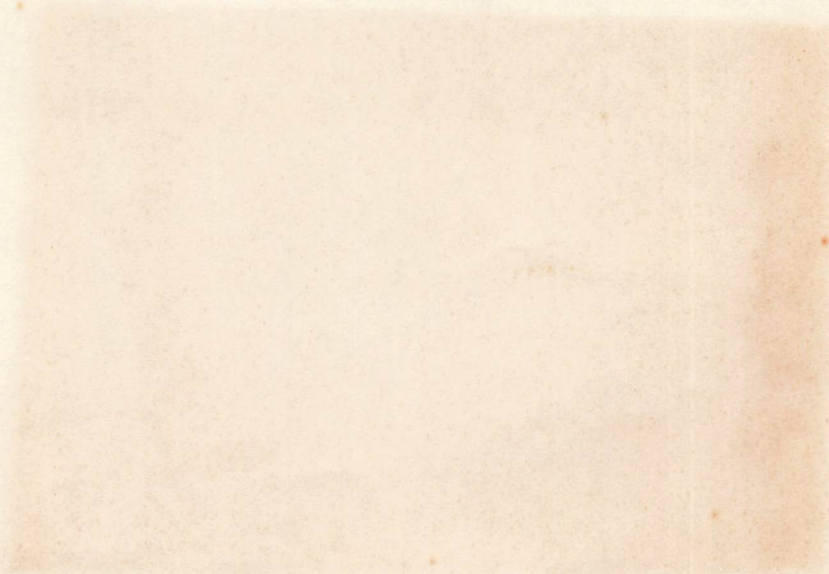
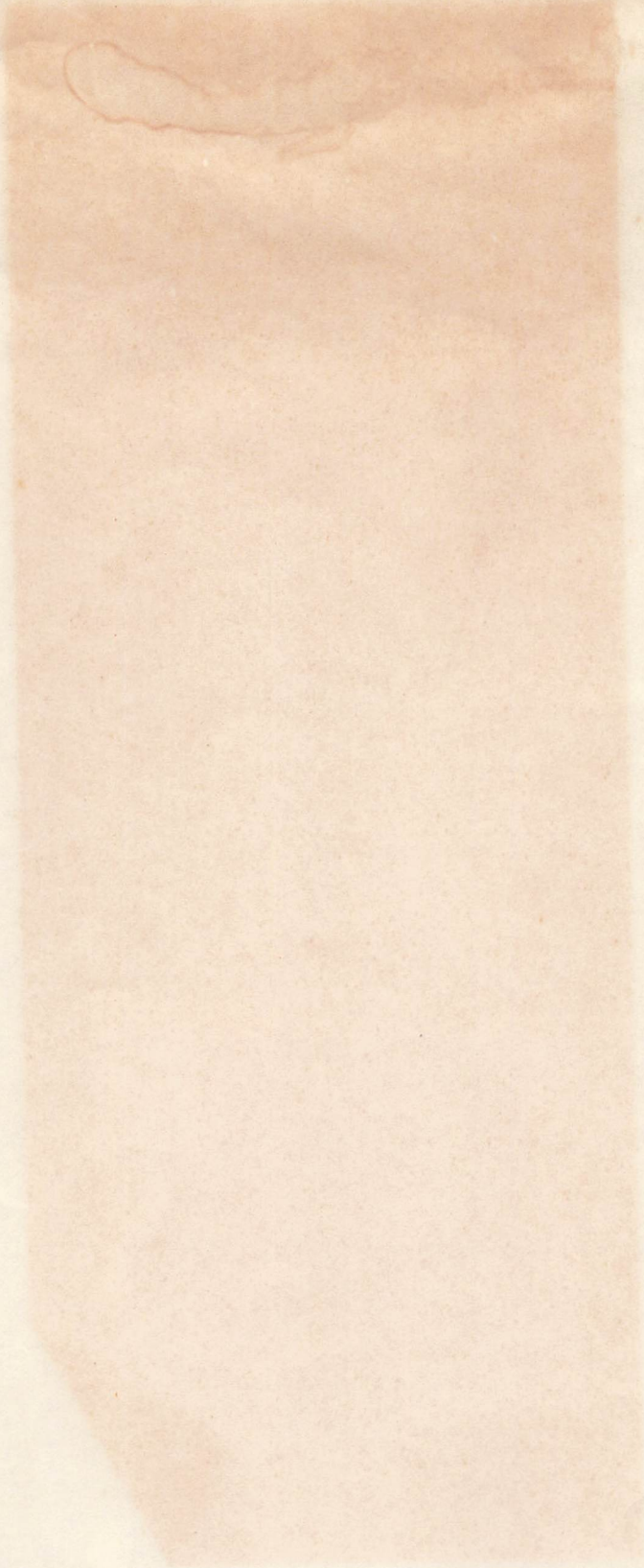
Dextromethorphan HBr merupakan antitusiva non-narcotic dengan efek samping yang sangat ringan, sehingga pemakaiannya sangat luas. Walaupun demikian, pada pemakaian dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan timbulnya adiksi (kecanduan). Oleh karena itu, meskipun hanya dalam dosis terapeutik, jika diperlukan terapi dalam waktu yang lama, sebaiknya diberikan bergantian dengan antitusiva yang lain.

V. SUMMARY AND CONCLUSIONS

Dextromethorphan HBr is a non-narcotic antitussive. It has fewer side effects compared with other antitussives. In the longterm use of Dextromethorphan HBr, everybody should be aware of it's possibility side effects, e.g addiction. So if needed for a longterm therapy should be take turned by other antitussives.

VI. DAFTAR KEPUSTAKAAN

1. Martindale. The Extra Pharmacopeia. 28th ed. London; The Pharmaceutical Press, 1982;1261-2
2. Miller D. Antitussive. In : Burger's Medicinal Chemistry, 4th ed part III, New York : Interscience , 1960;759-63, 767
3. Aviad DM, MD. Pharmacologic Principles Medical Practice , Baltimore; The Williams & Wilkins Company, 1972;398-401
4. Schmidt RM, Margoliz S. Harper's Handbook of Therapeutic Pharmacology, Phyladelphia; Harper & Row Publishers, 1981; 314.
5. Shaul WL, Wandell M, Robertson WO. Dextromethorphan Toxicity: Reversal by Naloxone. Pediatrics, January 1977, 59, 117-8
6. Cass LJ, Frederik WS and Andosca JB. Quantitative Comparison of Dextromethorphan Hydrobromide and Codeine. Am J Med Sci 1954;227:291-6
7. Ramachander, Williams FD and Emele JF. Determination of Dextrophan in plasma and Evaluation of Bioavailability of Dextromethorphan Hydrobromide in Humans. J Pharm Sci 1977 ;7(66):1047-8



PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
KOLEKSI KAMPUS UTARA
JL. DHARMAHUSADA 47, TELP. 44509
S U R A B A Y A

HARUS KEMBALI TANGGAL