

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

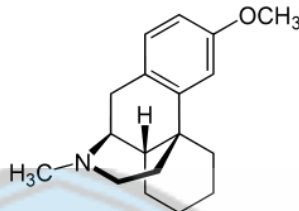
#### A. Dekstrometorfan

Dekstrometorfan merupakan antitusif, yaitu obat yang digunakan untuk mengurangi gejala batuk (Corelli, 2007). Manfaat utama dekstrometorfan adalah menekan batuk yang disebabkan oleh iritasi tenggorokan dan saluran napas bronkial. Dekstrometorfan berbeda dengan obat batuk lain yang bekerja langsung di saluran napas, mekanisme kerja dekstrometorfan yaitu dengan menaikkan ambang pusat batuk yang bekerja di sentral yaitu di otak (Tjandra, 2010). Dekstrometorfan termasuk dalam golongan obat derivat opioid *over the counter* (OTC). Obat *over the counter* yaitu obat yang dapat diperoleh secara bebas, tanpa menggunakan resep dokter (ISO, 2011). Dosis yang dianjurkan untuk penggunaan dekstrometorfan pada orang dewasa adalah <120 mg/hari (Gitawati, 2014).

Konsumsi dekstrometorfan dengan dosis lazim efek samping yang pernah muncul seperti mengantuk, pusing, mual, gangguan pencernaan, kesulitan dalam berkonsentrasi dan rasa kering pada mulut dan tenggorok. Pada dosis berlebihan akan menyebabkan euforia, rasa tenang, halusinasi penglihatan dan pendengaran. Overdosis dari dekstrometorfan tersebut juga dapat memberikan efek diantaranya berkeringat, kelelahan, bicara kacau, hipereksitabilitas, hipertensi, dan gangguan sistem pernapasan, serta dapat menyebabkan kematian. Dekstrometorfan jika

digunakan bersama dengan alkohol, efeknya bisa sangat berbahaya dan dapat menyebabkan kematian. (Badan POM RI, 2012; Pujiarto, 2014).

### 1. Sifat Fisik Kimia dan Rumus Kimia Dekstrometorfan



Gambar 1. Rumus Bangun Dekstrometorfan (IONI, 2008)

Menurut aturan *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC), dekstrometorfan merupakan bahan kimia sintetik yang memiliki struktur  $C_{18}H_{25}NO$  dengan nama (+)-3-methoxy-17-methyl-(9 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,14 $\alpha$ )-morphinan. Sifat fisik yang dimiliki dekstrometorfan adalah kristal padat yang berwarna putih hingga kekuningan dan tidak berbau. Berat molekul dekstrometorfan adalah 271,44 g/mol, serta titik lebur 111°C (231,8°F). Dekstrometorfan mudah larut dalam kloroform, etanol dan air namun tidak larut dalam eter. Dekstrometorfan dipasarkan dalam bentuk tablet 10mg, kapsul, sirup, dan suspensi lain (Bonauli, Bhima, 2010).

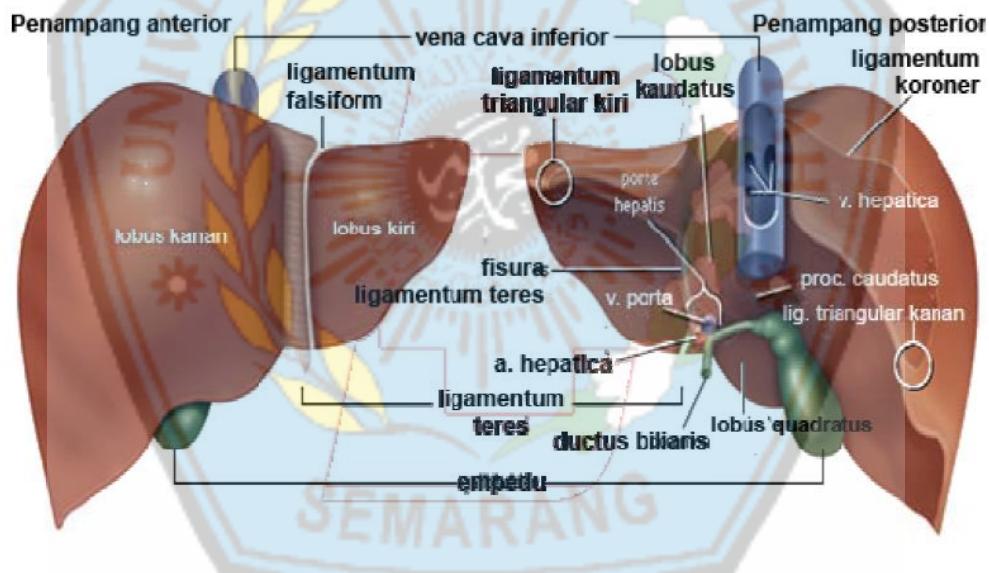
### 2. Metabolisme Dekstrometorfan

Dekstometorfan didalam tubuh di metabolisme pada hati. Obat ini masuk kedalam tubuh melalui mulut dan diserap pada saluran gastrointestinal sistem, lalu masuk ke hati melalui vena portal hepatica dan dengan bantuan enzim sitokrom P-450 yang akan mengubah dekstrometorfan menjadi metabolit yang lebih aktif

yaitu dekstorfan. Metabolit aktif ini diangkut melalui darah ke pusat batuk dan diekskresikan pada urin dalam bentuk yang tidak berubah (Martindal, 2009).

Dekstorfan adalah turunan 3-hidroksi dari dekstrometorfan dan berpotensi sebagai antagonis NMDA. Dekstrometorfan tidak beraksi pada reseptor opiat sub tipe *mu*, tetapi beraksi pada reseptor opiat sub tipe *sigma*, sehingga efek ketergantungannya relatif kecil. Pada dosis besar, efek farmakologi dekstrometorfan menyerupai PCP atau ketamin yang merupakan antagonis reseptor NMDA.

#### B. SGOT (*serum glutamat oksaloasetat transaminase*)



Gambar 2. Organ Hati (Glenn & Tolee, 2000)

Hati atau hepar merupakan organ yang terbesar dari tubuh. Organ ini terletak di sebelah kanan atas rongga perut tepat di bawah diafragma, berbentuk menyerupai prisma segitiga dengan sudut siku yang membulat (Wijayakusuma, 2008). Berat hati pada orang dewasa dapat mencapai 1,5 kg atau 2-2,5% dari berat tubuh, dan pada anak relatif lebih berat yaitu dapat mencapai 5% dari berat tubuh

(Widjaja, 2007). Hati terbagi menjadi dua lobus yaitu lobus kanan dan lobus kiri yang dipisahkan oleh ligamen falciformis. Lobus kanan lebih besar daripada lobus kiri dan mempunyai tiga bagian yaitu lobus kanan atas, lobus kaudatus dan lobus kuadratus (Sloane, 2004). Dua aliran darah yang terdapat pada hati yaitu vena porta dan arteri hepatica (Syarifuddin, 2006).

Hati memiliki fungsi yang kompleks diantaranya mempunyai fungsi dalam metabolisme karbohidrat, protein, lemak, vitamin dan obat-obatan (Ganong, 2008). Pada proses metabolisme obat-obatan, semua obat dari saluran cerna akan dibawa ke hati lalu diproses oleh enzim hati dan diubah menjadi senyawa yang lebih larut dalam tubuh dan dikeluarkan melalui urin atau empedu (Depkes RI, 2007). Secara farmakokinetik, setiap obat yang masuk ke dalam tubuh mengalami proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Obat akan di absorpsi oleh usus, kemudian di metabolisme di hati menjadi metabolit yang lebih aktif. Apabila kadar obat yang dikonsumsi tinggi, maka metabolit yang terbentuk juga banyak dan memungkinkan terjadinya penumpukan pada hati sehingga dapat menimbulkan efek hepatotoksik (Wardhani, 2010).

Efek hepatotoksik adalah akibat dari cedera hepatoseluler. Cedera hepatoseluler melibatkan produksi energi tinggi metabolit reaktif oleh sistem CYP450. Reaktif metabolit ini mampu membentuk ikatan kovalen dengan seluler protein (enzim) dan asam nukleat yang mengarah pada pembentukan induksi. Dalam kasus toksisitas akut, enzim obat dapat menyebabkan cedera sel atau lisis sel (Dipiro, 2007).

Efek hepatotoksik dapat dilihat dari adanya perubahan fungsi hati yang meliputi peningkatan pada kadar alkalifosfatase, SGOT, SGPT, bilirubin, GGT, dan albumin serum (Donatus, 2001).

Enzim yang paling sering dikaitkan dengan kerusakan hepatoseluler adalah enzim transaminase (Bayupurnama, 2006). Enzim transaminase disebut juga aminotransferase yang memiliki fungsi mengkatalis reaksi transaminasi. Dua jenis serum transaminase yang sering digunakan untuk mengetahui kerusakan hati yaitu *serum glutamat oksaloasetat transaminase* (SGOT) atau bisa disebut *aspartat aminotransferase* (AST) dan *serum glutamat piruvat transaminase* (SGPT) atau bisa disebut *alanin aminotransferase* (ALT). SGOT dan SGPT mencerminkan keutuhan sel-sel hati, sehingga dijadikan indikator untuk mengetahui kondisi dari hati. Semakin tinggi peningkatan kadar kedua enzim tersebut, semakin tinggi tingkat kerusakan sel-sel hati (Cahyono, 2009). Peningkatan kadar transaminase dalam serum disebabkan oleh enzim yang terlepas dari sel yang bersangkutan karena sel tersebut mengalami kerusakan (Wardhani, 2010).

SGOT adalah enzim mitokondria di hati yang membantu produksi protein. Enzim ini mengkatalis suatu gugus amino lalu mentransfer dari aspartat ke  $\alpha$ -ketoglutarat sehingga akan dihasilkan oksaloasetat dan glutamat (Berg, *et al*, 2006). Enzim SGOT tidak hanya ditemukan pada hati, namun juga ditemukan pada organ lain yaitu jantung, otot rangka, otak, dan ginjal (Sagita A, 2006). Adanya kerusakan pada salah satu organ tersebut dapat menyebabkan peningkatan kadar enzim SGOT didalam darah.

Meskipun SGPT lebih khas untuk penyakit hati dibandingkan dengan SGOT, akan tetapi kedua enzim tersebut selalu dipakai bersama-sama dalam mengevaluasi penyakit hati. Berdasarkan distribusi subselular, enzim GOT sebagian besar terikat dalam organel dan hanya sedikit didapatkan dalam sitoplasma. Oleh sebab itu, enzim GOT lebih cepat dibebaskan dari sel hati pada keadaan gangguan kronis. Kerusakan sel hati terutama yang mengenai organel akan menyebabkan kenaikan SGOT yang lebih menonjol (Sacher, Mcpherson, 2004).

Nilai enzim yang meningkat dari nilai normal dapat disebabkan dari berbagai oleh beberapa hal seperti (Widmann, 2004):

- a. Peningkatan tinggi (lebih dari 5 kali nilai normal) : kerusakan hepatoseluler akut, infark miokard, kolaps sirkulasi, pankreatitis akut, mononukleosis infeksiosa
- b. Peningkatan sedang (3-5 kali nilai normal) : Obstruksi saluran empedu, aritmia jantung, gagal jantung kongestif, tumor hati
- c. Peningkatan ringan (3 kali nilai normal) : Perikarditis, sirosis, infark paru, delirium tremens, delirium tremens, cerebrovascular accident

Pemeriksaan enzim SGOT dapat membantu dalam mendeteksi nekrosis sel pada hati. Adanya kerusakan pada membran sel akan menyebabkan enzim SGOT keluar dari sitoplasma sel yang rusak tersebut, sehingga jumlahnya akan meningkat didalam darah. Oleh sebab itu SGOT dapat dijadikan indikator kerusakan hati (Ismail, 2014).

#### 1. Pemeriksaan Laboratorium SGOT

Pemeriksaan enzim SGOT di laboratorium tahap pra analitik perlu memperhatikan beberapa hal antara lain pengambilan spesimen darah dan persiapan reagen serta alat yang digunakan. Pengambilan spesimen harus memperhatikan kemungkinan terjadinya hemolisis. Hemolisis sebisa mungkin dihindari karena dapat mempengaruhi hasil laboratorium. SGOT terdapat pada sel-sel darah merah, sehingga apabila terjadi hemolisis akan terjadi peningkatan kadar SGOT (Kee, 2007).

Reagen yang digunakan untuk pemeriksaan SGOT metode enzimatik perlu dijaga kestabilannya, karena pada reaksi enzimatik dipengaruhi konsentrasi enzim, substrat, suhu, pH, dan inhibitor. Faktor analitik perlu diperhatikan pada saat pemeriksaan seperti suhu dan reaksi yang terjadi pada alat yang digunakan. Kestabilan faktor tersebut dapat dijaga dengan persiapan reagen serta alat yang benar. Persiapan reagen yang dilakukan yaitu pencampuran reagen 1 dan reagen 2 dengan perbandingan 4:1. Reagen dapat stabil pada suhu ruang, tetapi reaksi berlangsung pada suhu 37°C yang sudah otomatis disesuaikan pada alat yang digunakan.

Kadar SGOT ditentukan dengan menggunakan metode kinetik enzimatik dengan prinsip 2-oxaloglutarat dan L-alanin dengan enzim GOT menghasilkan L-glutamat dan piruvat, kemudian piruvat ditambah NADH dan hidrogen dengan enzim LDH akan menghasilkan L-laktat dan NAD (Rajawali Nusindo, 2008). Faktor post-analitik yang perlu diperhatikan adalah pelaporan hasil terhadap nilai normal. Nilai normal SGOT didalam darah adalah laki-laki < 35 U/L dan perempuan < 31 U/L (Daniel S. Pratt, 2010)

Faktor yang mempengaruhi hasil laboratorium pemeriksaan SGOT (Kee,2007) :

a. Faktor Analitik

1. Pengambilan darah pada area yang terpasang jalur intravena dapat menurunkan kadar SGOT.
2. Hemolisis spesimen darah dapat meningkatkan kadar SGOT.

b. Faktor Non Analitik

1. Injeksi pada infark miokardium (IM).
2. Obat-obatan

**C. Kerangka Teori**

