

DEKSTROMETORFAN : PENGGUNAAN KLINIS DAN BERBAGAI ASPEKNYA

Diah Siti Fatimah, Anas Subarnas

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor, Sumedang,
45363

Email korespondensi: diahsitifat@gmail.com

Diserahkan 29/06/2019, diterima 23/01/2020

ABSTRAK

Dekstrometorfan merupakan obat antitusif derivat opioid dan juga analgesik yang banyak digunakan sebagai obat batuk. Obat ini banyak digunakan pada beberapa obat pilek dan batuk bebas baik pada obat generik maupun bermerek. Termasuk golongan obat bebas, obat ini dapat diperoleh dengan mudah tanpa memerlukan resep dokter. Hal ini menyebabkan mudahnya penyalahgunaan dekstrometorfan terutama oleh para remaja untuk tujuan rekreasi. *Review* ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai dekstrometorfan ditinjau dari struktur kimia, aktivitas farmakologi, efek samping yang ditimbulkan, interaksi dengan obat lain serta kontraindikasi pada pasien dengan kondisi tertentu.

Kata kunci : antagonis reseptor NMDA, antitusif, batuk, dekstrometorfan

ABSTRACT

Dextromethorphan is an opioid derivative antitussive drug and also analgesic that is widely used for treating cough. This drug is used in some cold and cough medicines both generic store brands labels and. Classified to over-the-counter drugs, these drugs can be obtained easily without doctor's prescription. This facilitates the occurrence of dextromethorphan abuse especially by adolescents for recreational purposes. This review aims to provide information about dextromethorphan in terms of chemical structure, pharmacological activity, side effects, interactions with other drugs and contraindications in patients with certain conditions.

Keywords : Antitussive, cough, dextromethorphan, NMDA receptor antagonist

Pendahuluan

Dekstrometorfan merupakan obat antitusif *over-the-counter* (OTC) yang telah digunakan oleh masyarakat selama lebih dari 60 tahun (Brown, *et al.*, 2018). Dekstrometorfan telah menggantikan kodein sebagai penekan batuk yang paling banyak digunakan karena ketersediaan, kemanjuran, dan profil keamanannya ketika digunakan pada dosis yang disarankan (Martinak, *et al.*, 2017). Dekstrometorfan merupakan keluarga morfinan, memiliki sifat penenang, disosiatif, dan restoratif (terutama pada dosis yang lebih

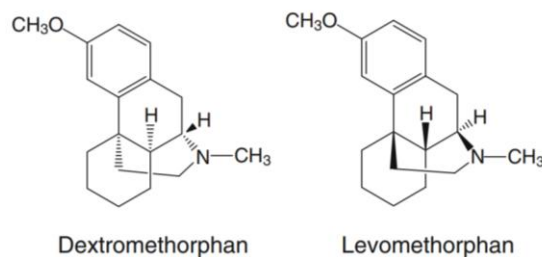
tinggi). Obat ini banyak digunakan pada beberapa obat pilek dan batuk bebas termasuk pada obat generik dan bermerek. Selain itu, telah banyak ditemukan kegunaan lain obat ini dalam pengobatan, mulai dari efek analgesik hingga submisi psikologis yang berguna dalam pengobatan kecanduan. Obat ini banyak dijual dalam bentuk sirup, kapsul, dan lozenges (Jayachandra, *et al.*, 2018). Dalam dosis yang disarankan, obat ini relatif aman. Namun, jika melampaui dosis yang disarankan akan menimbulkan banyak gejala psikiatrik. Efek yang ditimbulkan tergantung pada dosis dan

bervariasi dari gangguan motorik ringan, kognitif hingga gejala para-psikotik mirip dengan yang ditimbulkan fensiklidin, yang kombinasinya dapat menyebabkan tindakan impulsif atau kekerasan, seperti penyerangan, bunuh diri, atau pembunuhan (Logan, *et al.*, 2012).

Dekstrometorfan dilaporkan sebagai obat yang paling banyak dikonsumsi di Amerika Serikat selama 10 tahun terakhir. Hal ini karena ketersediaan obat ini pada sebagian besar obat batuk dan pilek bebas yang dapat diakses oleh remaja tanpa resep dokter. Dekstrometorfan banyak digunakan remaja untuk penggunaan rekreasi karena tidak mahal, mudah didapat, dan legal dibandingkan dengan zat lainnya seperti etanol, benzodiazepin, dan ganja (Sheridan, *et al.*, 2016).

Pokok Bahasan

Aspek Kimia



Gambar 1. Struktur Dekstrometorfan dan Levometorfan (Kikura-Hanajiri, *et al.*, 2011).

Dekstrometorfan merupakan enansiomer *dextrorotatory* dari levometorfan, yang merupakan metil eter levorfanol, keduanya merupakan analgesik opioid. Nama IUPAC untuk dekstrometorfan adalah (+)-3-methoxy-17-methyl-9 α , 13 α , 14 α -morphinan (Jayachandra, *et al.*, 2018). Meskipun

dekstrometorfan memiliki struktur yang mirip dengan narkotika, tetapi tidak bertindak sebagai agonis reseptor opioid seperti halnya morfin atau oksikodon (Gershman dan Fass, 2013). Dekstrometorfan berupa serbuk putih dan tidak berbau. Obat ini memiliki kelarutan mudah larut dalam kloroform dan tidak larut dalam air; dekstrometorfan dalam bentuk garam hidrobromida larut dalam air hingga 1,5 g/100 mL pada 25°C. Biasanya, dalam sediaan obat batuk digunakan sebagai garam hidro bromida monohidrat (Jayachandra, *et al.*, 2018).

Aspek Farmakologi

Dekstrometorfan mencapai konsentrasi serum maksimum dalam 2,5 jam setelah pemberian. Metabolit utamanya, dekstrorfan, mencapai konsentrasi puncak plasma pada 1,6 hingga 1,7 jam setelah pemberian. Volume distribusi dekstrometorfan pada manusia diperkirakan 5,0-6,7 L/kg (Burns dan Boyer, 2013). Dekstrometorfan mengalami *first-pass metabolism* yang cepat di hati setelah pemberian oral. Dekstrometorfan dimetabolisme menjadi dekstrorfan melalui demetilasi O oleh CYP2D6 dan menjadi 3-metoksimorfinan oleh demetilasi N dengan enzim sitokrom P450 3A4 (CYP3A4), dan menjadi 3-hidroksimorfinan melalui didemetilasi N,O. Dalam proses tersebut, terdapat keterlibatan enzim CYP2D6 dan CYP3A4 (Ziesenitz dan Van Den Anker, 2018). Oleh karena dekstrometorfan merupakan substrat bagi enzim 2D6 sitokrom P450 dan dimetabolisme dengan cepat, maka pemberian dekstrometorfan secara oral akan mencapai tingkat puncak obat yang cepat dan

tidak bertahan lama dengan durasi kerja yang pendek (Stahl, 2013). Dekstrometorfan dan metabolitnya mengalami eliminasi ginjal, dengan $< 0,1\%$ obat dieliminasi melalui feses (Burns dan Boyer, 2013). Dekstrometorfan memiliki waktu paruh selama 2 hingga 4 jam pada pasien normal, dan durasi pemberian 5 hingga 6 jam tergantung pada status enzim hati CYP2D6 pasien (Schwartz, 2005).

Opioid diyakini dapat menghambat batuk terutama karena efeknya pada pusat batuk. Namun, antitusif opioid memiliki efek samping yang lebih besar. Akibat tingginya potensi penyalahgunaan dan kecanduan dari opioid, antitusif nonopioid seperti dekstrometorfan lebih disukai dalam pengobatan batuk akut (De Blasio, *et al.*, 2011). Dalam dosis terapi, dekstorfan berikatan dengan afinitas tinggi terhadap reseptor σ dan menghasilkan aktivitas antitusif tanpa menunjukkan efek opioid klasik yang terjadi dari pengikatan pada reseptor μ dan δ opiat (Burns dan Boyer, 2013). Terdapat sebuah meta-analisis dari tiga studi dengan dekstrometorfan pada orang dewasa yang menyimpulkan bahwa antitusif sentral yang ditunjukkan oleh obat ini sedikit lebih unggul daripada plasebo (Smith, *et al.*, 2008). Pada penelitian yang dilakukan oleh Lee, *et al.* (2000), Parvez, *et al.* (1996), dan Pavesi, *et al.* (2001), dengan menggunakan dekstrometorfan 30 mg dalam dosis tunggal menunjukkan efek antitusif pada batuk yang disebabkan oleh infeksi akut pada saluran pernapasan bagian atas.

Sebagai antagonis reseptor NMDA, dekstrometorfan dianggap mampu memberi efek analgesik preemptif dengan mencegah

arus kalsium yang dimediasi oleh NMDA dan modulasi nosisepsi berikutnya dalam serat nyeri tulang belakang dan sistem saraf pusat (King, *et al.*, 2016). Pada studinya, Entezary *et al.* mengevaluasi efek pemberian dekstrometorfan 1 mg/kg secara oral sebelum operasi bedah artroskopi terhadap pengurangan nyeri pasca operasi. Hasil menunjukkan bahwa penggunaan dekstrometorfan preemptive dapat mengurangi rasa sakit pasca operasi dan tingkat konsumsi opioid. Namun, untuk menggeneralisasi hasil untuk prosedur bedah lainnya, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut (Entezary, *et al.*, 2014). Pada studi yang dilakukan Wang *et al.*, hasil yang diperoleh menunjukkan dosis tunggal dekstrometorfan (terutama pada 30 atau 60 mg/kg) pada tikus secara efektif mengurangi hiperalgesia termal dan alodia mekanik. Kombinasi kedua obat, dekstrometorfan dan melatonin, bahkan pada dosis subterapetik secara substansial meningkatkan efeknya pada perilaku nyeri neuropatik tanpa menimbulkan efek samping pada fungsi motorik atau sedasi. Dari hasil tersebut disimpulkan bahwa kombinasi melatonin dengan antagonis reseptor NMDA yang tersedia secara klinis mungkin lebih efektif daripada obat lain saja dalam pengobatan nyeri neuropatik (Wang, *et al.*, 2009).

Lauterbach (2011) berhipotesis bahwa dekstrometorfan memiliki aktivitas antidepresan, berkhasiat dalam pengobatan gangguan depresi (termasuk bipolar, unipolar, dan gangguan depresi yang resisten terhadap pengobatan), dan menghasilkan respons antidepresan yang cepat (Lauterbach, 2011). Kemudian dalam penelitiannya Sakhaee *et al.*,

membuktikan efek antidepresan dekstrometorfan melalui pengujian dan *tail suspension test* (TST) dan *forced swimming test* (FST) pada tikus. Dekstrometorfan yang diberikan dengan dosis 10 dan 30 mg/kg i.p secara signifikan mengurangi waktu imobilitas. (Sakhaee, *et al.*, 2016). Aktivitas antidepresan kemudian ditentukan dengan terjadinya penurunan waktu imobilitas selama FST atau TST, yang merupakan perilaku yang biasa terjadi pada saat depresi (Nazari, *et al.*, 2016). Penjelasan yang mungkin adalah karena efek penghambatannya terhadap reseptor N-metil-D-aspartat dan jalur NO-siklik guanosin monofosfat (Sakhaee, *et al.*, 2016).

Dekstrometorfan/quinidin adalah obat yang diindikasikan di Amerika Serikat untuk pengobatan *pseudobulbar affect* (PBA). Dekstrometorfan, ketika metabolismenya dihambat saat diberikan bersama quinidin, telah terbukti memiliki efek positif pada gejala-gejala PBA. Dekstrometorfan/quinidin 20 mg/10 mg dua kali sehari memberikan penurunan yang signifikan lebih besar dalam tingkat pseudobulbar yang mempengaruhi episode per hari (titik akhir primer) dibandingkan plasebo dalam 12 minggu, acak, double-blind, dikontrol plasebo, percobaan STAR (Safety, Tolerability, And efficacy Results) multisentre yang melibatkan pasien dengan efek pseudobulbar dan sklerosis lateral amiotropik atau multipel sklerosis (Garnock-Jones, 2011)

Terdapat penelitian lain yang menunjukkan efek antiinflamasi dan hepatoprotektif dekstrometorfan. Pada dosis ultralow dekstrometorfan menunjukkan efek antiinflamasi dan hepatoprotektif yang tinggi

tidak hanya dalam kultur sel Kupffer, tetapi juga dalam penelitian pada hewan (in vivo) melalui penghambatan aktivitas NOX2 (Zhou, *et al.*, 2019). Berdasarkan hasil penelitian yang dilaporkan oleh Zhou *et al.*, pada tikus yang mengalami hepatotoksitas dan mortalitas akibat diinduksi lipopolisakarida/D-galactosamine (LPS/GalN) diberikan injeksi dekstrometorfan (20 µg/600 mg/kg) menunjukkan bahwa dekstrometorfan pada dosis *ultralow* secara signifikan mengurangi aktivitas serum alanin aminotransferase, kadar TNF-α, dan kerusakan sel hati tikus endotoksemia. Studi mekanis menggunakan kultur sel hati Kupffer primer mengungkapkan bahwa konsentrasi dekstrometorfan subpikomolar mengurangi radikal bebas superoksida yang dihasilkan NADPH oksidase dari sel Kupffer, yang kemudian mengurangi peningkatan *reactive oxygen species* (iROS) untuk mengurangi stres oksidatif dan penurunan TNF-α yang diproduksi sel Kupffer (Zhou, *et al.*, 2019).

Efek Samping dan Toksisitas

Secara umum, dekstrometorfan memiliki toksisitas rendah, tetapi dapat menyebabkan efek samping pada sistem saraf pusat, seperti kebingungan, agitasi atau insomnia. Adapun gejala bila terjadi overdosis meliputi: midriasis, mual dan muntah, depresi sistem saraf pusat, eksitasi, lesu, nistagmus, hiperaktif psikomotorik, sindrom serotonin, mengantuk, pusing, disartria, kebingungan mental, gangguan psikotik, dan depresi pernapasan (Ziesenitz dan Van Den Anker, 2018).

Ketika digunakan dalam rentang dosis yang direkomendasikan, dekstrometorfan

memiliki efek samping yang minimal. Namun ketika digunakan dalam dosis dengan jumlah yang besar, obat terakumulasi pada tingkat toksik (Mutschler, *et al.*, 2010). Tanda-tanda klinis dari keracunan dekstrometorfan tergantung pada dosis. Penggunaan dosis dalam jumlah besar (> 2 mg/kg, > 120 mg), efek yang terjadi dikaitkan dengan efek disosiatif yang mirip dengan yang dijelaskan oleh pengguna ketamin dan fensiklidin seperti euforia, pingsan, hipereksitabilitas, dan tertawa berlebihan (Brown, *et al.*, 2018; Romanelli dan Smith, 2009). Tingkat keparahan gejala ini dikelompokkan menjadi empat tingkat tergantung dosis. Pada tingkat yang lebih rendah (1,5-2,5 mg/kg), terjadi perubahan persepsi. Tingkat berikutnya (2,5-7,5 mg/kg) menimbulkan gangguan fungsi motorik, kognitif, dan persepsi yang sebanding dengan penggunaan kombinasi alkohol dan ganja. Tingkat yang lebih tinggi (7,5-15 mg/kg) menginduksi halusinasi intens, gejala disosiatif, dan agitasi yang mirip dengan penggunaan ketamin dosis rendah. Terakhir, pada dosis >15 mg/kg menghasilkan disosiasi psikofisik lengkap mirip dengan penggunaan ketamin dosis tinggi, dengan perilaku kekerasan, suhu tinggi, dan kemungkinan kematian akibat henti jantung atau pernapasan (Logan, *et al.*, 2012). Pemberian nalokson dapat mengembalikan kerusakan neurologis berat dan depresi pernapasan (Banken dan Foster, 2008). Selain itu, pemberian benzodiazepin secara intravena dapat dilakukan untuk mengatasi kejang (Chyka, *et al.*, 2007).

Penggunaan Secara Klinis

Dekstrometorfan digunakan untuk meredakan batuk yang disebabkan oleh iritasi ringan pada tenggorokan dan bronkial seperti yang terjadi pada saat pilek atau menghirup zat yang bersifat iritan. Dekstrometorfan paling efektif dalam pengobatan batuk kronis dan tidak produktif (HSDB, 2017). Selain sifatnya yang tidak menyebabkan ketagihan, dekstrometorfan lebih unggul dibandingkan opioid ketika digunakan pada dosis antitusif yang direkomendasikan (10-30 mg) karena tidak memiliki efek samping gastrointestinal, seperti konstipasi, serta efek penenang, analgesik, dan depresi yang terkait dengan opioid (Shin, *et al.*, 2011).

Kombinasi tetap dari dekstrometorfan hidrobromida dan quinidin sulfat (dekstrometorfan/ quinidin; tersedia secara komersial sebagai Nuedexta®) digunakan dalam pengobatan PBA pada orang dewasa (HSDB, 2017). PBA sekunder terjadi akibat berbagai kondisi neurologis yang tidak saling terkait, dan ditandai oleh episode tertawa dan/atau menangis yang tidak disengaja. Kapsul Nuedexta® mengandung 20 mg dekstrometorfan hidrobromida dan 10 mg quinidin sulfat dalam kapsul gelatin. Regimen dosis awal Nuedexta® yang disarankan adalah satu kapsul setiap hari secara oral selama tujuh hari pertama terapi. Pada hari kedelapan terapi dan seterusnya, dosis total harian dua kapsul sehari, dengan pemberian setiap 12 jam (DailyMed, 2019).

Interaksi

Beberapa obat-obatan yang memiliki interaksi mayor dengan dekatrometorfan diantaranya *selective serotonin reuptake*

inhibitor (SSRI), *monoamine oxidase inhibitors* (MAOI), antibiotik tertentu seperti Linezolid, dan Sibutramin (Navarro, et al., 2006). Penggunaan SSRI seperti fluoksetin atau antidepresan trisiklik (seperti klomipramin dan imipramin) sebagai pengobatan depresi atau ansietas berisiko tinggi terkena sindrom serotonin jika mengkonsumsi megadosis dekstrometorfan. Megadosis dekstrometorfan didefinisikan sebagai 5 hingga 10 kali dosis yang direkomendasikan untuk mengendalikan batuk tidak produktif yang mengganggu (Schwartz, 2005). Penggunaan inhibitor sitokrom P450 2D6 secara bersamaan, seperti antiaritmia (quinidin dan amiodaron), antidepresan (fluoksetin dan paroksetin), atau obat lain yang menghambat sitokrom P450 2D6 (haloperidol) dapat meningkatkan kadar serum dekstrometorfan (TGA, 2005). Penggunaan bersama obat-obatan lain yang secara substansial memberi efek rekreasi termasuk *methylenedioxymetham-phetamine* (MDMA atau ekstasi), alkohol, dan litium dapat meningkatkan efek depresi dari jenis obat-obatan ini (Schwartz, 2005).

Kontra Indikasi

Dekstrometorfan dikontraindikasikan pada pasien dengan hipersensitivitas atau reaksi idiosinkratik terhadap dekstrometorfan. Obat ini tidak boleh digunakan pada pasien yang menggunakan MAOI atau yang telah menggunakan MAOI dalam 14 hari sebelumnya. Penggunaan dekstrometorfan dengan, atau dalam waktu dua minggu setelah menggunakan MAOI, dapat meningkatkan risiko efek samping yang serius seperti krisis

hipertensi, hiperpireksia, dan kejang-kejang (TGA, 2005). Dekstrometorfan dikontraindikasikan untuk mengobati batuk kronis pada pasien dengan gangguan pernapasan seperti emfisema, asma, penyakit paru obstruktif kronik, dan pneumonia (Aschenbrenner dan Venable, 2009; TGA, 2005). Jika batuk ditekan pada pasien ini, dimungkinkan terjadi penahanan sekresi yang memperburuk penyakit. Karena metabolisme hati yang luas, dekstrometorfan digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan gangguan hati. Obat ini juga digunakan dengan hati-hati selama kehamilan. Meskipun belum terbukti memiliki efek teratogenik, dekstrometorfan termasuk dalam kategori kehamilan C (Aschenbrenner dan Venable, 2009).

Simpulan

Dekstrometorfan merupakan enansiomer levometorfan yang banyak digunakan sebagai antitusif. Khasiat lain dekstrometorfan selain antitusif diantaranya seperti analgesik preemtif, antidepresan, antiinflamasi dan hepatoprotektif. Dalam dosis yang direkomendasikan efek samping yang terjadi minimal, namun menyebabkan efek disosiatif yang bervariasi pada penggunaan dalam dosis besar (>2 mg/kg). Dekstrometorfan memiliki interaksi dengan obat-obatan lain serta kontraindikasi pada pasien dengan kondisi tertentu. Dekstrometorfan banyak disalahgunakan karena kemudahan dalam mendapatkannya sehingga perlu dilakukan pengawasan lebih.

Daftar Pustaka

- Aschenbrenner, D. S. dan Venable, S. J. 2009. *Drug Therapy in Nursing 3 ed.* China: Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.
- Banken, J. A. dan Foster, H. 2008. Dextromethorphan: An Emerging Drug of Abuse. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1139(1): 402-411.
- Brown, G. R., McLaughlin, K., dan Vaughn, K. 2018. Identifying and Treating Patients with Synthetic Psychoactive Drug Intoxication. *American Academy of Physician Assistants.* 31(8).
- Burns, J. M. dan Boyer, E. W. 2013. Antitussives and Substance Abuse. *Substance Abuse and Rehabilitation.* 4: 75-82.
- Chyka, P. A. et al. 2007. Dextromethorphan Poisoning: An Evidence-based Consensus Guideline for Out-of-Hospital Management. *Clin Toxicol (Phila).* 45(6): 662-677.
- De Blasio, F. et al. 2011. Cough Management: A Practical Approach. *Cough.* 7(7): 1-12.
- Entezery, S. R. et al. 2014. Effects of Preoperative Use of Oral Dextromethorphan on Postoperative Need for Analgesics in Patients With Knee Arthroscopy. *Anesthesiology and Pain Medicine.* 4(1): e11187.
- Garnock-Jones, K. P. 2011. Dextromethorphan/Quinidine In Pseudobulbar Affect. *CNS Drugs.* 25(5): 435-445.
- Gershman, J. A. dan Fass, A. D. 2013. Dextromethorphan Abuse: A Literature Review. *Journal of Pharmacy Technology.* 29: 66-71.
- Jayachandra, S. et al. 2018. Preparation of Morphine Derivatives Using Ionic Liquids. *Archives of Organic and Inorganic.* 3(2): 318-323.
- Kikura-Hanajiri, R. et al. 2011. Chiral Analyses of Dextromethorphan/Levomethorphan and Their Metabolites in Rat and Human Samples Using LC-MS/MS. *Analytical and Bioanalytical Chemistry.* 400(1): 165-174.
- King, M. R., Ladha, K. S., Gelineau, A. M. dan Anderson, T. A. 2016. Perioperative Dextromethorphan as an Adjunct for Postoperative Pain: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology.* 124(3): 696-705.
- Lauterbach, E. C. 2011. Dextromethorphan as a Potential Rapid-acting Antidepressant. *Medical Hypotheses.* 76(2011): 717-719.
- Lee, P. C. L., Jawad, M. S. M. dan Eccles, R. 2000. Antitussive Efficacy of Dextromethorphan in Cough Associated with Acute Upper Respiratory Infection. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 52: 1137-1142.
- Logan, B. K. et al. 2012. Dextromethorphan Abuse Leading to Assault, Suicide, or Homicide. *J Forensic Sci.* 57(5): 1388-1394.
- Martinak, B. et al. 2017. Dextromethorphan in Cough Syrup: The Poor Man's Psychosis. *Psychopharmacology Bulletin.* 47(4): 59-63.
- Mutschler, J. et al. 2010. Dextromethorphan Withdrawal and Dependence Syndrome. *Deutsches Arzteblatt international,* 107(30): 537-540.
- Navarro, A., Perry, C. dan Bobo, W. V., 2006. A Case of Serotonin Syndrome Precipitated by Abuse of the Anticough Remedy Dextromethorphan in a Bipolar Patient Treated with Fluoxetine and Lithium. *Gen Hosp Psychiatry.* 28(1): 78-80.
- Nazari, S. K. et al. 2016. Possible Involvement of ATP-sensitive Potassium Channels in the Antidepressant-like Effect of Baclofen in Mouse Forced Swimming Test. *Pharmacological Reports.* 68(6): 1214-1220.
- Parvez, L. et al. 1996. Evaluation of Antitussive Agents in Man. *Pulmonary Pharmacology.* 9(5-6): 299-308.
- Pavesi, L., Subburaj, S. dan Porter-Shaw, K. 2001. Application and Validation of a Computerized Cough Acquisition System for Objective Monitoring of Acute Cough : A Meta-Analysis. *Chest.* 120: 1121-1128.
- Romanelli, F. dan Smith, K. M. 2009. Dextromethorphan Abuse : Clinical Effects and Management. *Journal of the American Pharmacists Association.* 49(2): e20-e25.
- Sakhaee, E., et al. 2016. The Role of NMDA Receptor and Nitric Oxide/Cyclic Guanosine Monophosphate Pathway in the Antidepressant-like Effect of Dextromethorphan in Mice Forced Swimming Test and Tail Suspension

- Test. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 1-8.
- Schwartz, R. H. 2005. Adolescent Abuse of Dextromethorphan. *Clinical Pediatric (Phila)*. 44(7): 565-568.
- Sheridan, D. C., Hendrickson, R. G., Beauchamp, G., Laurie, A., Fu, R., dan Horowitz, B. Z. 2016. Adolescent Intentional Abuse Ingestions. *Pediatric Emergency Care*. 00(00): 1-4.
- Smith, S. M., Schroeder, K. dan Fahey, T. 2008. Over-the-Counter Medications for Acute Cough in Children and Adults in Ambulatory Settings. *Cochrane Database Syst Rev*.23: 1-33.
- Stahl, S. M. 2013. Mechanism of Action of Dextromethorphan/Quinidine: Comparison with Ketamine. *CNS Spectrums*. 18(5): 225-227.
- Therapeutic Goods Administration (TGA). 2005. *Dextromethorphan Product Information*. [Online] Available at: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/otc-template-pi-dextromethorphan.rtf> [Diakses pada 26 Mei 2019].
- Wang, S. *et al.* 2009. A Combined Effect of Dextromethorphan and Melatonin on Neuropathic Pain Behavior in Rats.. *Brain Research*. 1288: 42-49.
- Zhou, R. *et al.* 2019. Ultralow Doses of Dextromethorphan Protect Mice from Endotoxin-Induced Sepsis-Like Hepatotoxicity. *Chemico-Biological Interactions*. 303(2019): 50-56.
- Ziesenitz, V. C. dan Van Den Anker, J. N. 2018. Psychiatric Disorder or Adverse Drug Reaction? – How CYP2D6 Metabolizing Activity Can Result in Dextromethorphan Intoxication. *Klin Padiatr* .