

## **Aktivitas Antitusif Dan Ekspektoran Ekstrak Etanol, Fraksi Polar-Semi Polar Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) Pada Marmut (*Cavia porcellus*)**

### **Antitussive And Expectorant Activity of The Ethanol Extracts, Polar-Semi-Polar Fraction Meniran Herbs (*Phyllanthus niruri* L.) on Guinea Pig (*Cavia porcellus*)**

Fakhruddin <sup>1)</sup>, Arief Nurrochmad <sup>2)</sup>, Gunawan Pamudji W <sup>1)</sup>

<sup>(1)</sup>Program Studi Pasca Sarjana Ilmu Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta

<sup>(2)</sup>Program Studi Pasca Sarjana Ilmu Farmasi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

---

#### **ABSTRAK**

*Phyllanthus niruri* L., yang merupakan tanaman liar, memiliki aplikasi yang luas dalam pengobatan tradisional. Tujuan penelitian ini yaitu mengevaluasi aktivitas antitusif, ekspektoran, serta gambaran mekanisme antitusif herba meniran.

Hewan uji marmut jantan sebanyak 36 ekor dibagi menjadi 9 kelompok masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor marmut. Aktivitas antitusif ekstrak etanol dan fraksi polar-semi polar dinilai dengan prosentase supresi batuk menggunakan asam sitrat 7,5% sebagai penginduksi selama 5 hari. Aktivitas ekspektoran dievaluasi dengan melihat konsentrasi phenol red pada trakea marmut pada hari ke 7. Gambaran mekanisme dievaluasi dengan melihat perbandingan pemberian ekstrak herba meniran tunggal dengan kombinasi ekstrak herba meniran dan kodein gambaran secara sentral pada reseptor opiod dan glibenklamide secara perifer pada ATP sensitive K<sup>+</sup> channel.

Hasil penelitian menunjukkan ekstrak etanol dan fraksi polar-semi polar dapat meningkatkan supresi batuk dan memberikan supresi sekresi mukus dalam evaluasi ekspektoran. Fraksi polar-semi polar 160 mg/kgBB menunjukkan nilai antitusif paling efektif 63,57%. Frasi polar-semi polar 80 mg/kgBB menunjukkan penurunan sekresi phenol red sebesar 56,91%. Penelitian ini memberikan bukti bahwa meniran dapat digunakan sebagai antitusif dan supresi sekresi mukus. Herba meniran tidak memberikan gambaran mekanisme antitusif pada reseptor opiod atau ATP sensitive K<sup>+</sup> channel. Aktivitas antitusif herba meniran mungkin dimodulasi saraf sistemik atau perifer lainnya.

Kata Kunci: *Phyllanthus niruri* L., asam sitrat, antitusif, ekspektoran.

---

#### **ABSTRACT**

*Phyllanthus niruri* L., is wild plants, has wide applications in traditional medicine. The purpose of this study is to evaluated antitussive, expectorant activity, and description antitussive mechanism of *phyllantus* herbs.

Test animal male guinea pigs as many as 36 divided into 9 groups each consisting of 4 guinea pigs. The antitussive activity of ethanol extract and polar-semi-polar fraction be observed on percentage cough suppression by giving a citric acid 7.5% for 5 days. The Expectorant activity was evaluated with phenol red concentration in guinea trachea on 7 days. The mechanism description is evaluated by looking at the comparison of *phyllantus* herbs and combination ethanol extract *phyllantus* herbs and codeine modulated by the opiod receptor and glibenclamide modulated by the ATP sensitiv.e K<sup>+</sup> channel.

The research showed ethanol extract and polar-semi-polar fraction increased the suppression of citric acid induced by citric acid 7.5% and decreased the a supprssant of mucus secretion on evaluation of expectorant. Polar-semi-polar fraction 160 mg/kgBB showed the effective activity antitussive 63,57%. Polar-semi-polar fraction 80 mg/kgBB showed decreased phenol red secretion by 56,91%. This study provides evidence that *phyllantus* herbs can be used as an antitussive and a suppressant of mucus secretion. *Phyllantus* herbs not description on mechanism antitussive modulated by the opiod receptor and ATP sensitiv.e K<sup>+</sup> channel. The antitussive mechanism may be modulated by other systemic nerves and peripheral nerves.

**Keywords:** *Phyllanthus niruri* L., citric acid, antitussive, expectorant.

---

## PENDAHULUAN

Batuk merupakan mekanisme pertahanan respiratorik dimana refleks ini bekerja mengeluarkan sejumlah volume udara secara mendadak dari rongga toraks melalui epiglottis dan mulut. Mekanisme tersebut dipicu oleh benda asing dan sekresi lendir yang telah menumpuk pada jalan nafas, sehingga material-material yang berada di sepanjang saluran respiratorik tersebut akan dilontarkan keluar. Selain sebagai mekanisme pertahanan respiratorik, batuk juga dapat berfungsi sebagai 'alarm' yang memberitahu adanya gangguan pada sistem respiratorik atau sistem organ lainnya yang terkait (Setyanto, 2004).

Antitusif golongan opioid memang menjadi pilihan utama dalam pengobatan batuk, karena sangat efektif dalam mengatasi batuk, tetapi dengan tingginya tingkat efek samping sampai dengan efek kecanduan, penggunaan obat ini menjadi pertimbangan dalam penanganan batuk. Sehingga dibutuhkan obat yang tidak hanya efektif tetapi memiliki efek samping yang rendah.

Penggunaan meniran (*Phyllanthus niruri* L) sebagai obat batuk tradisional telah dikenal sejak lama. Pada jamu meniran digunakan oleh masyarakat Indonesia untuk mengatasi batuk. Tidak hanya di Indonesia, Malaysia juga menggunakan meniran atau yang lebih dikenal dukong anak dalam mengatasi batuk. Meniran juga digunakan pada 175 formulasi Ayurveda selama 2000 tahun (Bagalkotkar et al., 2006). Menurut Thomas (1992) meniran sebanyak 3-7 batang lengkap (akar, batang, daun, buah) dapat digunakan

dalam mengatasi batuk. Meniran kaya akan kandungan flavonoid, saponin, tanin, alkaloid, terpenoid dan lignan (Elfahmi et al., 2006; Mangunwardoyo et al., 2009). Kamferol, quercetin, dan luteolin merupakan senyawa flavonoid yang berpotensi sebagai antitusif. Quercetin dan kamferol dapat bertindak sebagai antialergen. Saponin memiliki efek surfaktan sehingga memungkinkan memiliki efek mukolitik (Ziment, 2002).

Dalam penelitian ini, digunakan ekstrak etanol dan fraksi polar-semipolar herba meniran untuk mengetahui aktivitas antitusif dan ekspektoran secara *in vivo* serta mengetahui gambaran mekanisme antitusif yang diberikan secara sentral maupun perifer.

## METODE PENELITIAN

### Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah peralatan maserasi yang terdiri dari botol maserasi, beaker glass, kain flannel, corong gelas corong, oven, timbangan listrik AEG-120 Shimadzu, labu takar, batang pengaduk, evaporator, alat timbang, spektrofotometer UV, alat bedah, *nebulizer*, kertas saring, corong pisah, plat KLT.

### Bahan

Bahan uji yang digunakan adalah herba meniran yang diperoleh dari Kecamatan Tawangmangu, Kabupaten Karanganyar, Jawa Tengah, pelarut etanol 96%, etil asetat, n-heksan, aquadest, asam sitrat, phenol red, kodein fosfat, glibenklamid, gliseril guaiakolat, natrium hidroksida, NaCl fisiologis, carboxy methylcellulose, silika gel 60 F254. Hewan uji yang digunakan

adalah marmut (*Cavia porcellus*) dengan bobot badan 250-400 gram. Pada pengujian aktivitas antitusif dan ekspektoran, marmut yang digunakan sebanyak 32 ekor dan dikelompokkan menjadi 8 kelompok dengan masing-masing kelompok berjumlah 4.

### **Jalannya penelitian**

#### **1. Pembuatan ekstrak etanol dan fraksi herba meniran**

Tahap pertama adalah pengumpulan dan preparasi sampel, kemudian dilakukan pembuatan ekstrak herba meniran dengan cara maserasi. Ekstrak etanol herba meniran yang telah diperoleh kemudian dilakukan fraksinasi menggunakan kromatografi kolom. Adapun perbandingan eluennya adalah etil n-heksan-asetat-etanol dengan perbandingan (10:0:0, 7:3:0, 5:5:0, 3:7:0, 0:10:0, 0:7:3, 0:5:5, 0:3:7, 0:0:10). Kemudian dilakukan KLT, dan dikelompokkan berdasarkan noda kromatogram yang sama.

#### **2. Pengujian aktivitas antitusif dan ekspektoran**

Hewan uji dikelompokkan menjadi 8 kelompok uji, masing-masing kelompok uji terdiri dari 4 ekor marmut. Hewan uji dimasukkan kedalam cember transparan (dimensi: 20x20x20) dan menit masing-masing kelompok diinduksi dengan larutan asam sitrat 7,5 % menggunakan compressor *nebulizer* selama 5 menit setelah pemberian ekstrak selama 60 menit dan dipulihkan selama 24 jam untuk dilakukan perlakuan yang sama selama 5 hari. Jumlah batuk yang dihasilkan dihitung selama 25 menit terhitung dari awal penginduksian asam sitrat. Persentase supresi batuk dinyatakan dengan membandingkan kelompok yang diberi perlakuan (Ct)

dengan kelompok yang tidak diberi perlakuan (Cc) dengan menggunakan rumus  $[(Cc-Ct)/Cc \times 100\%]$ . Pada hari 7 setelah diinduksi dengan larutan asam sitrat 7,5 % masing-masing kelompok diberi phenol red secara i.p. Setelah 30 menit pemberian phenol red masing-masing kelompok dilakukan pembedahan untuk mengisolasi trakea. Trakea segera diekstraksi dengan 3 ml larutan salin. Kemudian, larutan ekstrak trakea ditambahkan 0,3 ml 1 M NaOH dan diukur absorbansinya pada panjang gelombang 546 nm.

#### **3. Pengujian mekanisme supresi batuk.**

Dosis fraksi polar-semi polar herba meniran yang memberikan supresi batuk paling baik digunakan untuk melihat mekanisme supresi batuk yang diberikan oleh herba meniran, yaitu dosis fraksi 160 mg/kgBB. Pada perlakuan ini dibagi menjadi dua kelompok, kelompok yang pertama fraksi polar-semi polar 160 mg/kgBB dan kodein diberikan secara p.o dan kelompok yang kedua fraksi polar-semi polar 160 mg/kgBB p.o dan glibenklamid secara i.p setelah 30 menit pemberian ekstrak. Masing-masing kelompok diberi perlakuan yang sama seperti kelompok sebelumnya.

#### **4. Analisis Hasil**

Data yang diperoleh dari hasil pengamatan uji antitusif berupa nilai antitusif dan persentase peningkatan sekresi phenol red pada pengujian ekspektoran. Persentase data pada kelompok marmut (n=4) dibuat rata-rata  $\pm$  SEM dan disajikan dalam bentuk grafik. Hasilnya diuji secara statistik dengan menggunakan one-way ANOVA dengan taraf kepercayaan 95%.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### A. Hasil Pengujian aktivitas Antitusif

Nilai antitusif herba meniran pada marmut yang diinduksi asam sitrat 7,5% disajikan pada tabel 1 dalam bentuk rata-rata  $\pm$  SEM. Data antitusif digunakan sebagai parameter aktivitas antitusif.

Hasil tersebut menunjukkan perbandingan aktivitas antitusif rata-rata pada masing-masing kelompok hewan uji selama 5 hari perlakuan. Adanya perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ) pada aktivitas antitusif kelompok kontrol negatif dan kelompok ekstrak etanol 125 mg/kgBB terhadap kelompok ekstrak etanol 250 mg/kgBB dan kelompok fraksi polar-semi polar 80 ; 160 mg/kgBB menunjukkan adanya efek dari perlakuan tersebut dan adanya aktivitas antitusif pada ekstrak herba meniran.

Peningkatan aktivitas antitusif ditunjukkan pada kelompok ekstrak etanol dan fraksi polar-semi polar herba meniran. Diduga hal ini terjadi karena adanya senyawa spesifik yang terkandung dalam fraksi polar-semi

polar herba meniran. Kandungan flavonoid yang terkandung dalam fraksi herba meniran diduga memiliki peran dalam aktivitas antitusif. Penelitian yang dilakukan oleh Cheong (1998) menyatakan diantara 22 senyawa flavonoid, quercetin merupakan salah satu senyawa yang memiliki aktivitas sebagai antialergi yang lebih baik dilihat berdasarkan nilai IC50 dalam penghambatan hexosaminidase dari sel RBL-2H3. Astraglin mungkin memiliki aktivitas antialergi dalam penekanannya terhadap produksi IL-4 dan IL-13. Perubahan profil sitokin mungkin berkontribusi dalam penghambatan IgE (Kotani, 2000). Xylans merupakan senyawa polisakarida yang memiliki aktivitas secara biologis yaitu sebagai imunomodulator dan antitusif (Mellinger, 2005).

Berdasarkan hasil uji aktivitas antitusif yang dilakukan herba meniran yang mengandung senyawa quercetin, astraglin, xylans mampu memberikan efek antitusif pada hewan uji marmut jantan yang diinduksi asam sitrat 7,5%.

**Tabel 1. Hasil pengukuran supresi batuk herba meniran pada hewan uji marmut selama 5 hari perlakuan**

No.	Kelompok	Supresi batuk (hari) %					Rata-rata (%) $\pm$ SEM
		h1	h2	h3	h4	h5	
1	Kontrol (-) CMC 0,5%	36,71 $\pm$ 18	16,94 $\pm$ 31	10,35 $\pm$ 59	41,75 $\pm$ 25	51,36 $\pm$ 22	31,42 $\pm$ 17,22 <sup>b</sup>
2	Kontrol (+) Kodein 10 mg /kg	62,78 $\pm$ 30	53,89 $\pm$ 27	81,11 $\pm$ 26	83,89 $\pm$ 11	76,67 $\pm$ 18	71,67 $\pm$ 12,83 <sup>a</sup>
3	Ekstrak Etanol 125 mg /kgBB	22,18 $\pm$ 28	28,78 $\pm$ 50	68,52 $\pm$ 26	34,62 $\pm$ 49	49,70 $\pm$ 35	40,76 $\pm$ 18,55 <sup>ab</sup>
4	Ekstrak Etanol 250 mg /kgBB	44,35 $\pm$ 4	56,94 $\pm$ 57	40,65 $\pm$ 36	69,58 $\pm$ 6	61,43 $\pm$ 14	54,59 $\pm$ 12,00
5	FP-SP 80 mg /kgBB	44,80 $\pm$ 11	68,79 $\pm$ 21	43,09 $\pm$ 42	75,26 $\pm$ 16	85,94 $\pm$ 14	63,57 $\pm$ 18,95 <sup>a</sup>
6	FP-SP 160 mg /kgBB	52,29 $\pm$ 29	51,40 $\pm$ 52	67,86 $\pm$ 34	87,86 $\pm$ 20	70,12 $\pm$ 25	65,87 $\pm$ 14,92 <sup>a</sup>

Keterangan : a Berbeda signifikan terhadap kontrol (-) CMC 0,5% : FP-SP : Fraksi Polar-Semi polar  
: b Berbeda signifikan terhadap kontrol (+) Kodein

Dosis optimal yang memberikan efek antitusif adalah fraksi polar-semi polar dosis 160 mg/kgBB karena dibandingkan dengan variasi dosis ekstrak etanol 125 ; 250 mg/kgBB menunjukkan peningkatan yang signifikan. Sedangkan bila dibandingkan dengan fraksi polar-semi polar dosis 80 mg/kgBB efek antitusifnya tidak berbeda signifikan ( $p < 0,05$ ).

#### **Hasil Pengujian Aktivitas Ekspektoran**

Ekstrak etanol dan fraksi-fraksi herba meniran diujikan pada marmut yang dilakukan selama 5 hari dengan menghitung kadar sekresi phenol red pada trakhea, setelah hewan uji diberi perlakuan.

Hasil tersebut menunjukan konsentrasi phenol red trakea pada kelompok ekstrak etanol 125 ; 250 mg/kgBB dan kelompok fraksi polar-semi polar 160 mg/kgBB tidak memberikan efek stimulasi maupun penekanan sekresi mukus yang signifikan bila dibandingkan kelompok negatif. Kelompok fraksi polar-semi polar 80 mg/kgBB menyebabkan penurunan kadar phenol red trakea secara signifikan dibandingkan kelompok negatif. Hal ini diduga pada dosis tersebut dapat memberikan aktivitas penekanan sekresi mukus pada trakhea marmut. Produksi musin distimulasi oleh sitokin seperti TNF- $\alpha$  IL-4, IL-9, IL-13, IL1 $\beta$  dan siklooksigenase-2. Dengan demikian senyawa yang berperan dalam penghambatan produksi sitokin dapat memberikan aktivitas sebagai penghambat sekresi musin. Quercetin menghambat pelepasan TNF- $\alpha$  dan menghambat ekspresi COX-2 yang secara

bersamaan mengurangi konsentrasi PGE-2 (Morikawa, 2003). Lupeol juga mungkin terlibat dalam penekanan sekresi mukus karena mampu mencegah produksi beberapa mediator proinflamasi (Fernández, 2001).

Mekanisme antitusif dibedakan menjadi dua aksi, secara central dan periferal. Kelompok fraksi polar-semi polar dosis 160 mg/kgBB tunggal tidak berbeda signifikan ( $p < 0,05$ ) dengan kelompok fraksi polar-semi polar dosis 160 mg/kgBB kombinasi kodein dan glibenklamid. Hal ini mungkin menggambarkan mekanisme yang berbeda pada aktivitas antitusif herba meniran. Metil brevifolincarboxylate merupakan turunan kumarin yang diisolasi dari daun meniran yang mungkin dapat berperan dalam aktivitas antitusif karena bekerja dengan cara menurunkan konsentrasi Ca<sup>2+</sup> melalui kanal kalsium (Iizuka *et al.*, 2006).

Penelitian Kamei & Kasuya (1992) menunjukkan antagonis kanal Ca<sup>2+</sup> yang diberikan pada marmut tidak memberikan supresi batuk secara signifikan, akan tetapi pemberian agen antitusif seperti morfin, dihydrocodeine dan dextrometorphan yang dikombinasikan dengan antagonis kanal Ca<sup>2+</sup> memberikan pengaruh yang signifikan terhadap supresi batuk. Hal ini memungkinkan memberikan gambaran efek antitusif dapat dimediasi oleh interaksi dengan kanal Ca<sup>2+</sup>. Hasil ini juga mengkonfirmasi kemampuan antagonis kanal Ca<sup>2+</sup> untuk menghasilkan efek antitusif.

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa fraksi polar-semi polar dosis 160 mg/kgBB tidak memberikan gambaran

mekanisme pada reseptor opioid dan ATP-sensitive potassium channels, mungkin aktivitas antitusif yang

diberikan herba meniran menggambarkan mekanisme aksi antitusif yang berbeda.

**Tabel 2. Hasil pengukuran kadar phenol red trakea marmut sebagai aktivitas ekspektoran herba meniran**

No	Kelompok	Rata-rata ( $\mu\text{g/ml}$ ) $\pm$ SEM	Supresi sekresi mukus %
1	Kontrol (-) CMC 0,5%	9,91 $\pm$ 2,52 $\mu\text{g/ml}$	-
2	Kontrol (+) Glyceril guaiacolat	16,35 $\pm$ 3,43 $\mu\text{g/ml}^a$	-64,98
3	Ekstrak Etanol 125 mg / kgBB	8,37 $\pm$ 1,71 $\mu\text{g/ml}$	15,54
4	Ekstrak Etanol 250 mg / kgBB	7,02 $\pm$ 2,31 $\mu\text{g/ml}$	29,16
5	FP-SP 80 mg / kgBB	4,27 $\pm$ 1,96 $\mu\text{g/ml}$	56,91
6	FP-SP 160 mg / kgBB	6,82 $\pm$ 2,95 $\mu\text{g/ml}$	31,18

Keterangan : a Berbeda signifikan terhadap kontrol (-) CMC 0,5%

: FP-SP : Fraksi Polar-Semi polar

**Tabel 3. Hasil pengukuran aktivitas antitusif herba meniran sebagai gambaran mekanisme pada hewan uji marmut selama 5 hari perlakuan**

No.	Kelompok	Supresi batuk (hari) %					Rata-rata (%) $\pm$ SEM
		h1	h2	h3	h4	h5	
1	Kodein 10 mg/kg	62,78 $\pm$ 30	53,89 $\pm$ 27	81,11 $\pm$ 26	83,89 $\pm$ 11	76,67 $\pm$ 18	71,67 $\pm$ 12,83
2	Fraksi polar-semi polar 160 mg/kgBB	52,29 $\pm$ 29	51,40 $\pm$ 52	67,86 $\pm$ 34	87,86 $\pm$ 20	70,12 $\pm$ 25	65,87 $\pm$ 14,92
3	Fraksi polar-semi polar 160 mg /kgBB + Kodein 10 mg/kg	62,86 $\pm$ 6	58,99 $\pm$ 22	72,58 $\pm$ 15	87,09 $\pm$ 16	78,74 $\pm$ 27	72,05 $\pm$ 11,47
4	Fraksi polar-semi polar 160 mg /kgBB + Glibenklamid 3 mg/kgBB	30,69 $\pm$ 23	54,17 $\pm$ 16	66,25 $\pm$ 25	58,61 $\pm$ 16	72,08 $\pm$ 14	56,36 $\pm$ 15,92

Phyltetralin, nirtetralin dan niranthin menunjukkan aktivitas antiinflamasi dengan cara menghambat peningkatan IL-1 $\beta$  (Kassuya *et al.*, 2005). Efek yang dihasilkan pada dosis 160 mg/kgBB berkebalikan dengan dosis 80 mg/kgBB. Efek ini mungkin terjadi karena aktivitas penekanan sekresi mukus telah melewati konsentrasi efektif minimum (KEM). Namun untuk membuktikan hal tersebut perlu dilakukan penelitian

lebih lanjut mengenai hubungan antara dosis masing-masing ekstrak terhadap tingkat sekresi mukus.

#### **Hasil Pengujian Mekanisme Aktivitas Antitusif Herba Meniran**

Pengujian mekanisme antitusif berdasarkan jumlah batuk yang dihasilkan hewan uji pada pemberian obat tunggal dan kombinasi. Peningkatan dan penurunan nilai antitusif menggambarkan mekanisme

aktivitas antitusif dari senyawa perlakuan. Nilai antitusif herba meniran pada marmut yang diinduksi asam sitrat 7,5% disajikan pada tabel dalam bentuk rata-rata  $\pm$  SEM. Data antitusif digunakan sebagai parameter mekanisme antitusif.

### KESIMPULAN

Pemberian fraksi polar-semi polar herba meniran (*Phyllanthus niruri* L) dengan dosis 160 mg/kgBB dapat memberikan aktivitas antitusif paling efektif berdasarkan nilai antitusif yaitu  $65,87 \pm 14,92\%$  dan fraksi polar-semi polar dengan dosis 80 mg/kgBB memberikan efek penekanan sekresi mukus yaitu  $56,91\%$  berdasarkan konsentrasi phenol red trakea pada marmut jantan (*Cavia porcellus*) yang diinduksi dengan asam sitrat. Pemberian fraksi polar-semi polar dosis 160 mg/kgBB tidak menggambarkan mekanisme pada reseptor opioid dan ATP-sensitive potassium channels.

### DAFTAR PUSTAKA

- Bagalkotkar G, Sagineedu SR, Saad MS, Stanslas J. 2006. Phytochemicals from *Phyllanthus niruri* Linn. and their pharmacological properties: a review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 58:1559-1570.
- Fernández M.A, Heras B, Garcia M.D, Sáenz M.T. dan Villar A. 2001. New insights into the mechanism of action of the anti-inflammatory triterpene lupeol. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 53(11), pp.1533-1539.
- lizuka T, Moriyama H dan Nagai M. 2006. Vasorelaxant effects of methyl brevifolincarboxylate from the leaves of *Phyllanthus niruri*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 29(1), pp.177-179.
- Kamei J dan Kasuya Y. 1992. Antitussive effects of  $Ca^{2+}$  channel antagonists. *European journal of pharmacology*. 212(1), pp.61-66.
- Kassuya C.A, Leite D.F, de Melo L.V, Rehder, V.L.G dan Calixto J.B. 2005. Anti-inflammatory properties of extracts, fractions and lignans isolated from *Phyllanthus amarus*. *Planta Medica*, 71(08), pp.721-726
- Mellinger C.G, Carbonero E.R, Cipriani T.R, Gorin, P.A dan Iacomini M, 2005. Xylans from the Medicinal Herb *Phyllanthus niruri*. *Journal of natural products*, 68(1), pp.129-132
- Morikawa K *et al.* 2003. Inhibitory effect of quercetin on carrageenan-induced inflammation in rats. *Life Sciences*, 74(6), pp.709-721
- Setyanto DB. 2004. Batuk Kronik pada Anak: masalah dan tata laksana. *Sari Pediatri*.6: 64-70.
- Thomas ANS. 2007. *Tanaman Obat Tradisional 2*. Yogyakarta: Kasinus. hlm 82-84.
- Zimen I. 2002. Herbal Antitussives. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 15:327-333.