

PENENTUAN AKTIVITAS MUKOLITIK SEDIAAN SIRUP KOMBINASI ANTARA EKSTRAK DAUN MENIRAN (*Phyllanthus urinaria* L.) DAN DAUN KEMBANG SEPATU (*Hibiscus rosa sinensis* L.)

¹Sil Fia Eka Susanti*, ²Hudan Taufiq, ³Ika Buana Januarti

¹ Mahasiswa Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung
(Unissula) Semarang

^{2,3} Dosen Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung
(Unissula) Semarang

*Corresponding Author:
silviaekasusanti@gmail.com

Abstrak

Tanaman daun meniran dan daun kembang sepatu memiliki aktivitas mukolitik karena mengandung senyawa flavonoid dan saponin. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui aktivitas sirup kombinasi daun meniran dan daun kembang sepatu terhadap viskositas mukus. Penelitian ini menggunakan studi true eksperiment. Dengan konsentrasi ekstrak masing-masing F1(1,25% : 0%), F2(0% : 1,5%), F3(0,75% : 0,25%), F4(0,25% : 0,75%), F5(0,625% : 0,75%). Uji mukolitik mukus usus sapi menggunakan viskometer brookfield dengan spindle No.62 pada kecepatan 100 rpm. Data yang diperoleh berupa nilai viskositas yang dianalisis menggunakan One-Way ANOVA dan dilanjutkan uji Post Hoc. Hasil skrining fitokimia daun meniran dan daun kembang sepatu mengandung senyawa flavonoid dan saponin. Uji kadar flavonoid daun meniran didapatkan hasil 16,3194 mg/g EQ \pm 0,581. Uji pH sirup formula 1 - 5 dan kontrol negatif menunjukkan pH bernilai 5 dan kontrol positif asetilsistein 0,1% menunjukkan pH 4 dan kejernihan pada sifat fisik sirup dinyatakan memenuhi persyaratan yang ditetapkan. Uji bobot jenis sirup formula 4 memenuhi persyaratan karena hasil yang didapatkan 1,19 g/mL mendekati 1,2 g/mL. Kelompok kontrol negatif (tanpa zat aktif) memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok formula 3 (0,75% : 0,25%), formula 5 (0,625% : 0,75%) dan kontrol positif asetilsistein 0,1%. Kesimpulan dari penelitian ini adalah sirup kombinasi ekstrak daun meniran dan daun kembang sepatu formula 3 dan 5 memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok kontrol negatif. Namun hasil tersebut belum sebanding dengan asetilsistein 0,1%.

Kata Kunci : Daun meniran, Daun kembang sepatu, Sirup kombinasi, Mukolitik, Mukus usus sapi

Abstract

The leaves of the meniran and kembang sepatu plants have mucolytic activity because they contain flavonoid and saponin compounds. The aim of this research is to determine the mucolytic activity of a syrup combination of meniran and kembang sepatu leaves on mucus viscosity. This study employed a true experimental design. The extract concentrations used were F1 (1.25%: 0%), F2 (0%: 1.5%), F3 (0.75%: 0.25%), F4 (0.25%: 0.75%), and F5 (0.625%: 0.75%). Mucolytic testing on bovine intestinal mucus was performed using a Brookfield viscometer with spindle No. 62 at a speed of 100 rpm. The data obtained, in the form of viscosity values, were analyzed using One-Way ANOVA followed by Post Hoc tests. The results of the phytochemical screening of meniran and kembang sepatu leaves showed the presence of flavonoids and saponins. The flavonoid content in meniran leaves was found to be 16.3194 mg/g EQ \pm 0.581. The pH test of syrup formulas 1 to 5 and the negative control showed a pH value of 5, while the positive control with acetylcysteine 0.1% indicated a pH of 4 and the clarity in the physical characteristics of the syrup was declared to meet the established requirements. The specific gravity test of syrup formula 4 meets the requirements because the result obtained, 1.19 g/mL, is close to 1.2 g/mL. The negative control group (without active ingredients) had significant differences compared to formula 3 (0.75%: 0.25%), formula 5 (0.625%: 0.75%), and the positive control acetylcysteine 0.1%. The conclusion of this study is that the syrup combination of meniran and kembang sepatu leaf extracts in formulas 3 and 5 shows significant differences compared to the negative control group. However, these results are not yet comparable to acetylcysteine 0.1%.

Keywords: Meniran leaves, kembang sepatu leaves, Combination syrup, Mucolytic, Bovine intestinal mucus.

1. PENDAHULUAN

Daun meniran dan daun kembang sepatu memiliki aktivitas sebagai mukolitik karena dalam kedua tanaman tersebut mengandung senyawa flavonoid dan saponin. Flavonoid dapat memecah benang-benang mukoprotein dan mukosakarida dari mukus, sedangkan saponin dapat merangsang keluarnya lendir dari bronkial (Arlofa, 2015). Menurut Windriyati *et al* (2007), ekstrak etanolik herba meniran dengan konsentrasi 1,25% mampu mengencerkan mukus usus sapi secara *in vitro* sebesar 74%. Adapun menurut Murrukmihadi (2019), penggunaan ekstrak etanolik bunga kembang sepatu dengan konsentrasi 1,5% secara *in vitro* menunjukkan adanya aktivitas pengenceran mukus sebesar 50%. Ekstrak daun belum pernah dilakukan pada penelitian sebelumnya sebagai mukolitik, penggunaan daun sebagai ekstrak karena daun mudah didapatkan dalam jumlah banyak dan kedua penelitian tersebut masih dalam dosis tunggal, sedangkan banyak obat mukolitik dibuat dalam sediaan kombinasi. Kombinasi zat aktif menunjukkan efektifitas kerja yang lebih tinggi dibandingkan dengan penggunaan zat aktif tunggal sehingga dapat memberikan manfaat dalam pengembangan formulasi obat dan menghasilkan efek sinergis yang lebih baik (Lestari & Leondro, 2014).

Pengujian efek mukolitik secara *in vitro* dengan mekanisme pengenceran dahak dapat menggunakan media uji mukus usus sapi. Mukus usus sapi digunakan karena memiliki komposisi hampir sama dengan mukus manusia yaitu 95% air dan 5% glikoprotein. Usus sapi mengandung mukoprotein yang dapat dihancurkan oleh senyawa yang mempunyai aktivitas mukolitik sehingga akan mengurangi viskositasnya (Kurniati *et al.*, 2018).

Adapun penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas mukolitik terhadap mukus usus sapi secara *in vitro* dalam bentuk sediaan sirup. Bentuk sediaan sirup diharapkan dapat memberikan efek lokal untuk memperlancar keluarnya lendir pada penderita batuk bedahak (Linnisaa & Wati, 2014).

2. METODE

Jenis penelitian yang dilakukan adalah *true experiment*. Penelitian ini menguji aktivitas mukolitik sirup kombinasi antara ekstrak daun meniran (*Phyllanthus urinaria* L.) dan daun kembang sepatu (*Hibiscus rosa sinensis* L.) secara *in vitro* menggunakan desain penelitian *post – test only control group design*. Pengujian aktivitas mukolitik menggunakan mukus dari usus sapi dengan mengamati nilai viskositasnya.

Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel daun meniran (*Phyllanthus urinaria* L.) pada saat daun berusia 4 bulan dan daun kembang sepatu (*Hibiscus rosa sinensis* L.) pada saat daun berusia 5 bulan. Pengambilan dilakukan pada bagian daun yang berwarna hijau muda. Daun diambil pada urutan pertama sampai urutan ke-5 dari pucuk, karena zat aktifnya masih banyak pada pagi hari jam 7 sebelum mengalami fotosintesis (Riva *et al.*,2017).

Pembuatan Ekstrak

Ekstrak daun meniran (*Phyllanthus urinaria* L.) dan daun kembang sepatu (*Hibiscus rosa sinensis* L.) dibuat dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70% hingga simplisia terendam sempurna atau 1-2 cm di atas simplisia. Jumlah pelarut yang digunakan adalah 1:10 kemudian didiamkan selama 3 x 24 jam sambil sesekali dilakukan pengadukan. Pengadukan dilakukan setiap hari secara berkala setiap 6 jam sekali selama 5 menit untuk mengurangi terjadinya kejenuhan konsentrasi cairan antara di luar dan di dalam sel. Setelah 3 hari, kemudian dilakukan penyaringan dengan menggunakan kertas saring hingga didapatkan hasil maserasi. Kemudian dilakukan remaserasi dengan merendam kembali ekstrak yang telah disaring menggunakan pelarut etanol 70% 1:10 lalu didiamkan kembali selama 3 hari dan dilakukan pengadukan setiap 6 jam selama 5 menit, kemudian dilakukan penyaringan kembali hingga didapatkan hasil remaserasi. langkah selanjutnya adalah melakukan penguapan terhadap ekstrak cair menggunakan rotary evaporator sampai diperoleh ekstrak kental kemudian dihitung rendemennya (Aisyah *et al*, 2016). Perhitungan % rendemen menggunakan rumus berikut:

$$\% \text{Rendemen} = \frac{\text{Berat Ekstrak}}{\text{Berat Simplisia}} \times 100\%$$

Skrining Fitokimia

1). Uji flavonoid

Sebanyak 1 g ekstrak ditambahkan 10 mL air panas, lalu dididihkan selama 5 menit kemudian disaring. Sebanyak 5 mL filtrat dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan ditambahkan serbuk Mg sedikit dan beberapa tetes HCl 5N. Adanya flavonoid ditunjukkan dengan adanya warna merah atau jingga (Tambunan *et al.*,2019).

2). Uji saponin

Sebanyak 1 g ekstrak dimasukkan ke dalam tabung reaksi, lalu ditambahkan 10 mL air panas, lalu dikocok selama 10 detik dan didiamkan selama 10 menit. Adanya saponin ditunjukkan dengan terbentuknya busa dengan tinggi minimal 3 cm dan kemudian pada penambahan 1 tetes HCl 2 N buih tidak menghilang selama 30 menit (Muthmainnah, 2019).

Penentuan Kadar Senyawa Marker Pada Ekstrak Daun Meniran

a. Pembuatan Larutan pembanding

Kuersetin ditimbang 100 mg dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL sehingga didapatkan konsentrasi larutan induk 1.000 ppm. Kemudian dibuat seri pengenceran larutan pembanding 20, 40, 60, 80, dan 100 ppm.

b. Pembuatan Larutan Uji

Ekstrak ditimbang 0,1 g dimasukkan ke dalam labu erlenmeyer 100 mL, lalu ditambahkan etanol dan di *shaker* selama 1 jam sampai terlarut. Hasilnya disaring menggunakan kertas saring *whatman* ke dalam labu 100 mL.

c. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Pembuatan larutan $AlCl_3$ sebanyak 1 g $AlCl_3$ dilarutkan dengan akuades dalam labu ukur 10 mL. Pembuatan larutan Natrium Asetat 1 M sebanyak 1,21 g dilarutkan dengan akuades dalam labu ukur 10 mL.

Larutan induk kuersetin 0,5 mL dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan ditambahkan 1,5 mL etanol 0,1 mL Alumunium Klorida ($AlCl_3$) 10%, 0,1 mL Natrium Asetat 1 M dan 2,8 mL akuades. Kemudian serapannya diukur pada panjang gelombang 400-600 nm (Krisyanella et al., 2017).

d. Penentuan Kadar Flavonoid

Larutan uji dan seri larutan pembanding dipipet secara terpisah masing-masing sebanyak 0,5 mL ke dalam tabung reaksi, lalu ditambahkan 1,5 mL etanol P, 0,1 mL Alumunium Klorida ($AlCl_3$) 10%, 0,1 mL Natrium Asetat 1 M dan 2,8 mL akuades. Setelah itu diinkubasi selama 30 menit pada suhu ruang $25^{\circ}C$, kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum (poin c) menggunakan Spektrofotometer Uv-Vis (Krisyanella et al., 2017).

Pembuatan Sirup

Tabel 1. Formulasi Sirup Kombinasi Ekstrak Daun Meniran (*Phyllanthus urinaria* L.) dan Daun Kembang Sepatu (*Hibiscus rosa sinensis* L.)

Bahan	Konsentrasi						
	F1	F2	F3	F4	F5	K+	K+
EDM	1,25 g	0 g	0,75 g	0,25 g	0,625 g	-	-
EDK	0 g	1,5 g	0,25 g	0,75 g	0,75 g	-	-
Asetilsistein 0,1%	-	-	-	-	-	0,1 g	0,1 g
Sukrosa	65 g	65 g	65 g	65 g	65 g	65 g	65 g
CMC Na 0,5%	0,5 g	0,5 g	0,5 g	0,5 g	0,5 g	0,5 g	0,5 g
Peppermint	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL
Nipagin	0,2 g	0,2 g	0,2 g	0,2 g	0,2 g	0,2 g	0,2 g
Gliserin	20 mL	20 mL	20 mL	20 mL	20 mL	20 mL	20 mL
Akuades (ad)	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL

Keterangan:

CMC Na	: Sodium carboxymethyl cellulose
EDM	: Ekstrak daun meniran
EDK	: Ekstrak daun kembang sepatu
F	: Formula
K-	: Kontrol negatif
K+	: Kontrol positif

Uji Sifat Fisik Sediaan Sirup

a. Uji Organoleptik

Dilihat dengan subjek responden diperiksa menggunakan panca indra terhadap aroma, rasa, dan warna sediaan (Kemenkes, 2020)

b. Uji pH

pH larutan dinyatakan stabil apabila pH nya 4-7 (Kemenkes, 2020)

c. Uji Bobot Jenis

Syarat uji bobot jenis > 1,2 g/mL. Kemudian dihitung bobot jenisnya menggunakan rumus:

$$\text{Bobot Jenis} = \frac{W_3 - W_1}{W_2 - W_1}$$

Keterangan:

W₁ : Bobot Piknometer Kosong

W₂ : Bobot Piknometer Air

W₃ : Bobot Piknometer Sampel (Kemenkes RI, 2014).

d. Uji Kejernihan

Larutan sirup dinyatakan jernih jika kejernihannya sama dengan pelarutnya (Kemenkes, 2020)

e. Uji Viskositas Sediaan Sirup

Uji kekentalan sediaan sirup diuji dengan menggunakan alat viskometer *brookfield* dengan kecepatan 100 rpm menggunakan spindle no. 62.

Pengujian Aktivitas Mukolitik

Uji mukolitik dilakukan dengan terlebih dahulu membuat larutan mukus dengan cara mencampur mukus sapi dengan larutan dapar fosfat pH 7 kemudian disaring sehingga mendapatkan larutan yang lebih encer. Pengujian mukolitik dilakukan dengan mengukur kekentalan campuran mukus dan sediaan sirup menggunakan viskometer *Brookfield*. Pengukuran dilakukan pada waktu 0, 15, dan 30 menit. Hasil pengukuran viskositas diamati dengan nilai yang muncul pada layar. Pengujian dilakukan sebanyak 3 kali replikasi.

Analisis Data

Secara teori, sediaan sirup memiliki aktivitas sebagai mukolitik bila viskositasnya lebih kecil dan berbeda bermakna jika dibandingkan dengan kontrol negatifnya. Data nilai viskositas dilakukan uji normalitas menggunakan Shapiro Wilk dan uji homogenitas menggunakan Test of Homogeneity of Variances. Data normal dan homogen sehingga dilanjutkan dengan uji One-Way ANOVA untuk melihat ada atau tidaknya perbedaan antar kelompok, Kemudian dilanjutkan dengan uji Post Hoc.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Skrining Fitokimia

Metode yang digunakan dalam skrining fitokimia yaitu analisa kualitatif dengan metode tabung dengan cara mengamati perubahan warna yang terjadi.

Tabel 2. Hasil Skrining Ekstrak Daun Meniran dan Ekstrak Daun Kembang Sepatu

Sampel	Pereaksi	Perubahan Warna	Hasil
Ekstrak Daun Meniran	NaOH	Kuning Jingga	++(Flavonoid)
	HCl	Terbentuk Busa	+(Saponin)
Ekstrak Daun Kembang Sepatu	NaOH	Kuning Jingga	+(Flavonoid)
	HCl	Terbentuk Busa	++ (Saponin)

Penetapan Kadar Flavonoid

Tabel 3. Penetapan Kadar Flavonoid (*Equivalent Terhadap Kuersetin*) Pada Ekstrak Daun Meniran

Sampel	Kadar Flavonoid
Replikasi 1	16,2361 mg/g EQ
Replikasi 2	17,0694 mg/g EQ
Replikasi 3	15,6527 mg/g EQ
Rata- Rata	16,3194 mg/g EQ
SD	±0,581 mg/g EQ

Keterangan:

EQ : *Equivalent Quercetin* /EQ

SD : Standar Deviasi

Uji Sifat Fisik Sirup

Tabel 4. Hasil Uji Organoleptis

Formula	Organoleptis			
	Bentuk	Rasa	Warna	Bau
Formula 1	Cair	MAP	CM	Mint
Formula 2	Cair	MAP	CM	Mint
Formula 3	Cair	MAP	CM	Mint
Formula 4	Cair	MAP	CM	Mint
Formula 5	Cair	MAP	CM	Mint
K(+)	Cair	M	P	Mint
K(-)	Cair	M	P	Mint

Tabel 5. Hasil Uji pH

Formula	Uji pH	
	Hasil	Keterangan*
Formula 1	5,13	Memenuhi Syarat
Formula 2	5,76	Memenuhi Syarat
Formula 3	5,34	Memenuhi Syarat
Formula 4	5,49	Memenuhi Syarat
Formula 5	5,09	Memenuhi Syarat
K(+)	4,19	Memenuhi Syarat
K(-)	5,45	Memenuhi Syarat

Keterangan: *Persyaratan pH sediaan sirup adalah 4-7

Pada uji pH sirup formula 1 - 5 dan kontrol negatif menunjukkan derajat keasaman bernilai 5 dan sirup kontrol positif asetilsistein 0,1% menunjukkan nilai 4 yang berarti sirup bersifat asam. Nilai pH yang dianjurkan untuk sirup adalah berkisar antara 4 – 7 sehingga masih memenuhi persyaratan (Kemenkes RI, 2020).

Tabel 6. Hasil Uji Bobot Jenis

Formula	Uji Bobot Jenis	
	Hasil	Keterangan
Formula 1	1,08 g/mL	Belum Memenuhi Syarat
Formula 2	1,12 g/mL	Belum Memenuhi Syarat
Formula 3	1,10 g/mL	Belum Memenuhi Syarat
Formula 4	1,19 g/mL	Memenuhi Syarat
Formula 5	1,14 g/mL	Belum Memenuhi Syarat
K(+)	1,16 g/mL	Belum Memenuhi Syarat
K(-)	1,17 g/mL	Belum Memenuhi Syarat

Keterangan: *Persyaratan bobot jenis adalah >1,2 g/mL

Sirup memiliki bobot jenis yang baik yaitu > 1,2 g/ml (Kemenkes, RI. 2014). Sirup kombinasi pada formula 4 (0,25% : 0,75%) memiliki angka bobot jenis 1,19 g/mL mendekati 1,2 g/mL, sehingga sediaan sirup yang dihasilkan memenuhi persyaratan. Sedangkan, pada F1, F2, F3, F5, kontrol negatif dan kontrol positif memiliki angka bobot jenis < 1,2 g/mL. Berdasarkan hasil tersebut, sediaan sirup tidak memenuhi persyaratan bobot jenis

Tabel 7. Hasil Uji Kejernihan

Formula	Uji Kejernihan	
	Hasil	Keterangan
Formula 1	Jernih	Memenuhi Syarat
Formula 2	Jernih	Memenuhi Syarat
Formula 3	Jernih	Memenuhi Syarat
Formula 4	Jernih	Memenuhi Syarat
Formula 5	Jernih	Memenuhi Syarat
K(+)	Jernih	Memenuhi Syarat
K(-)	Jernih	Memenuhi Syarat

Tabel 4. 8 Hasil Uji Viskositas

Formula	Uji Viskositas	
	Hasil	Keterangan*
Formula 1	29,3 cps	Memenuhi Syarat
Formula 2	15,5 cps	Memenuhi Syarat
Formula 3	27,7 cps	Memenuhi Syarat
Formula 4	29,6 cps	Memenuhi Syarat
Formula 5	28,6 cps	Memenuhi Syarat
K(+)	28,3 cps	Memenuhi Syarat
K(-)	29,9 cps	Memenuhi Syarat

Keterangan : *Persyaratan viskositas adalah 10-30 cps

Hasil Uji Aktivitas Mukolitik

Tabel 9. Hasil Uji Viskositas Sirup

Kelompok	Waktu	Viskositas	
		Rata – Rata	SD
F1	0	32,9	1,053
	15	30,4	1,023
	30	29,2	0,588
F2	0	35	1,392
	15	32	0,410
	30	30,6	0,377
F3	0	31,9	0,694
	15	28,4	0,974
	30	27,1	0,588
F4	0	34,2	2,013
	15	30,6	1,143
	30	29,4	0,953
F5	0	34,1	0,535
	15	29,5	1,498
	30	24,5	0,543
K(+)	0	27,3	2,329
	15	25,4	1,606
	30	23,1	1,342
K(-)	0	36,2	0,917
	15	32,7	0,509
	30	30,8	0,449

Keterangan :

- SD : Standar deviasi
 F1 : Sediaan sirup ekstrak daun meniran 1,25%
 F2 : Sediaan sirup ekstrak daun kembang sepatu 1,5%
 F3 : Sediaan sirup kombinasi ekstrak 0,75% : 0,25%
 F4 : Sediaan sirup kombinasi ekstrak 0,25% : 0,75%
 F5 : Sediaan sirup kombinaai ekstrak 0,625% : 0,75%
 K(+): Kontrol positif (Asetilsistein 0,1%)
 K(-): Kontrol negatif (sirup tanpa zat aktif)

Tabel 10. Aktivitas Mukolitik

Kelompok	Fraksi	Nilai Aktual	Nilai Prediksi
F1 (100% Ekstrak Daun Meniran)	1 x	11,2 %	-
F2 (100% Ekstrak Daun Kembang Sepatu)	1 y	12,5 %	-
F3	0,75x, 0,25y	15 %	11,5%
F4	0,25x, 0,75y	14 %	12,1 %
F5	0,625x, 0,75y	28,1 %	16 %
K(+)	-	15,3 %	-
K(-)	-	14,9 %	-

Analisis Data

Nilai viskositas yang diperoleh selanjutnya dianalisis secara statistik menggunakan *One-Way Anova* dengan taraf kepercayaan 95% untuk mengetahui perbedaan antar kelompok

perlakuan. Hasil uji ANOVA diperoleh ($0,00 < 0,05$). Untuk melihat kelompok mana saja yang berbeda bermakna dilanjutkan uji *Post Hoc* yaitu *Least Significant Diferience* (LSD). Berdasarkan hasil uji *Post Hoc* kelompok kontrol negatif (Tanpa zat aktif) memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok kombinasi F3 (0,75%:0,25%), F5 (0,625%:0,75%), dan kontrol positif.

4. KESIMPULAN

- 1). Sirup daun meniran konsentrasi 1,25% dan sirup daun kembang sepatu konsentrasi 1,5% memiliki aktivitas mukolitik berdasarkan pengukuran viskositas.
- 2). Sirup kombinasi ekstrak daun meniran dan daun kembang sepatu memiliki aktivitas mukolitik pada konsentrasi 0,75%:0,25%; 0,25%:0,75%; dan 0,625%:0,75%.
- 3). Sirup kombinasi ekstrak daun meniran dan daun kembang sepatu formula 3 (0,75%: 0,25%), formula 5 (0,625%:0,75%) dan kontrol positif (Asetilsistein 0,1%) memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok kontrol negatif (tanpa zat aktif).

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih kami haturkan kepada pimpinan beserta jajarannya serta para dosen di Universitas Islam Sultan Agung Semarang (Unissula) yang telah memberikan segala dukungan dan bantuannya selama proses penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Aisyah, R., Gunawan, R. B., dan Sutrisna, E. M., (2016). Efek Ekstrak Etanol 70% Daun Kembang Sepatu (*Hibiscus rosa-sinensis* L.) dalam Memperpendek Waktu Perdarahan dan Waktu Pembekuan pada Mencit Jantan Galur Swiss. *Biomedika*, Vol. 8(1) pp. 25.
- Arlofa, N., (2015). Uji kandungan senyawa fitokimia kulit durian sebagai bahan aktif pembuatan sabun. *Jurnal Chemtech*, Vol. 1(1)
- Kemenkes, RI., (2014). *Farmakope Indonesia*, Edisi V, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta
- Kemenkes, RI., (2020). *Farmakope Indonesia*, Edisi VI, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta
- Krisyanella, K., Susilawati, N., dan Rivai, H., (2017). Pembuatan dan karakterisasi serta penentuan kadar flavonoid dari ekstrak kering herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.). *Jurnal Farmasi Higea*, Vol. 5(1) pp. 9-19.

- Kurniati, N. F., Suwandi, D. W., dan Yuniati, S., (2018). Aktivitas mukolitik kombinasi ekstrak etanol daun kemangi dan ekstrak etanol daun sirih merah. *Pharmaceutical Sciences and Research*, Vol. 5(1), pp. 2.
- Lestari, D., dan Leondro, H., (2014). Penggunaan fermentasi ekstrak ramuan herbal terhadap income over feed cost (IOFC) dan nilai ekonomis pakan pada pemeliharaan ayam broiler. *Agrisains*, Vol. 15(2), pp. 87-94.
- Linnisaa, U. H., dan Wati, S. E., (2014). Rasionalitas Peresepan Obat Batuk Ekspektoran dan Antitusif di Apotek Jati Medika Periode Oktober-Desember 2012. *Indonesian Journal on Medical Science*, Vol. 1(1).
- Murrukmihadi, M., (2019). Formulasi Sirup Ekstrak Bunga Kembang Sepatu (*Hibiscus Rosa-sinensis* L.) Varietas Warna Merah Muda dan Uji Aktivitas Mukolitiknya pada Mukus Saluran Pernafasan Sapi secara In Vitro. *Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal*, Vol. 4(1) pp. 17-22.
- Muthmainnah, B., (2019). Skrining fitokimia senyawa metabolit sekunder dari ekstrak etanol buah delima (*Punica granatum* L.) dengan metode uji warna. *Media Farmasi*, Vol. 13(2) pp. 36-41.
- Rivai, H., Septika, R., dan Boestari, A. 2017. Karakterisasi ekstrak herba meniran (*Phyllanthus niruri* Linn) dengan analisa fluoresensi. *Jurnal Farmasi Higea*, Vol. 5(2) pp. 127-136.
- Tambunan, R. M., Swandiny, G. F., dan Zaidan, S., (2019). Uji Aktivitas Antioksidan dari Ekstrak Etanol 70% Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) Terstandar. *Sainstech Farma*, Vol. 12(2) pp. 60-64.
- Windriyati, Y, N., Murrukmihadi, M., dan Junita N, R. 2007. Aktivitas mukolitik in vitro ekstrak etanolik herba meniran (*Phyllanthus Niruri* L.) terhadap mukosa usus sapi. *Jurnal ilmu Farmasi dan farmasi klinik*, Vol. 4(1) pp. 19-22.