

Review Artikel: Kajian Farmasi Klinis Penggunaan Obat Batuk "X" Dengan Kandungan *Bromheksin HCl* Untuk Pengencer Dahak Pada Anak.

Article Review: Clinical Pharmacy Study on the Use of "X" Cough Medicine with Bromhexine HCl for Thinning Phlegm in Children

Lisna Nur Imani¹⁾, Keri Lestari¹⁾, Wida Mulyaningsih¹⁾

¹⁾Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran Jatinangor, Bandung, Jawa Barat, Indonesia.
Author e-mail: Lisna17001@mail.unpad.ac.id

ABSTRACT

Cough is a physiological reflex that occurs to protect the lungs from mechanical trauma or a natural defense process to maintain the respiratory tract by preventing the ingress of foreign bodies in the respiratory tract. Children are particularly susceptible to a wide variety of diseases such as acute respiratory infections. There are 3 types of cough medicines sold freely in Indonesia, namely for coughing up phlegm, dry cough and allergic cough, where the drug content in each type of cough medicine is different. Cough medicine X is a sputum-thinning cough medicine containing bromhexine HCl that works to dilute sputum in the respiratory tract. This article contains clinical pharmaceutical studies related to cough medicine X with the active substance bromhexine HCl. Based on the results of clinical pharmaceutical studies, cough x medicine can be used as a treatment for cough phlegm in children.

Keywords: *Cough Medicine, Bromhexine HCl, Cough with Phlegm, Child*

ABSTRAK

Batuk adalah refleksi fisiologi yang terjadi untuk memproteksi paru dari trauma mekanik atau proses pertahanan alami untuk menjaga saluran pernapasan dengan mencegah masuknya benda asing pada saluran pernapasan. Anak sangat rentan terhadap berbagai macam penyakit seperti infeksi saluran pernapasan akut. Obat batuk yang terjual bebas di Indonesia terdapat 3 jenis, yaitu untuk batuk berdahak, batuk kering dan batuk alergi, dimana kandungan obat pada setiap jenis obat batuk berbeda. Obat batuk X adalah obat batuk pengencer dahak dengan kandungan *bromhexine HCl* yang bekerja mengencerkan dahak pada saluran pernapasan. Artikel ini memuat tentang kajian farmasi klinis terkait obat batuk X dengan kandungan zat aktif *bromhexine HCl*. Berdasarkan hasil kajian farmasi klinis obat batuk x dapat digunakan sebagai pengobatan untuk batuk berdahak pada anak.

Kata kunci: *Obat Batuk, Bromhexine HCl, Batuk Berdahak, Anak*

PENDAHULUAN

Kementerian Kesehatan RI telah menetapkan *goals* untuk penurunan angka kematian bayi di bawah lima tahun (balita) di Indonesia yaitu sebesar 25 per 1000 kelahiran hidup (Kemenkes RI, 2017). Akan tetapi angka kematian bayi di bawah lima tahun (balita) di Indonesia masih tinggi yaitu 40 per 1000 kelahiran. Pada tahun 2020 dilaporkan setidaknya terdapat 9,9% yaitu sekitar 2.506 kematian yang terjadi pada bayi usia 12-59 bulan (Kemenkes, RI 2021). Angka tersebut merupakan dua kalilipat dari angka yang telah ditetapkan oleh Kemenkes RI.

Pneumonia menjadi salah satu penyebab kematian terbesar balita di Indonesia, sekitar 19.000 anak meninggal dunia akibat penyakit tersebut (Unicef Indonesia, 2019). Selain itu, infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) menjadi salah satu penyebab utama kunjungan pasien yang berobat di Puskesmas yaitu sekitar 40-60%, khususnya balita (Prabawa dan Muhammad, 2017). Dimana tanda dan gejala dari penyakit tersebut adalah batuk. Pada bulan Januari-April 2012 didapatkan data kunjungan balita/anak sebanyak 72,8% anak (n=419) di puskesmas Kelurahan Merayu Selatan II dengan keluhan batuk bukan pneumonia (Maharani, dkk., 2020).

Batuk ini adalah refleksi fisiologi yang terjadi untuk memproteksi paru dari trauma mekanik atau proses pertahanan alami untuk menjaga saluran pernapasan dengan mencegah masuknya benda asing pada saluran pernapasan dan mengeluarkan secret yang tidak normal yang berada dalam saluran pernapasan (Yunus dan Annisa, 2020).

Penyebab batuk dapat terjadi akibat masalah di paru maupun dari luar paru. Infeksi akut saluran napas bawah (trakeobronkitis, bronkitis eksaserbasi akut), Infeksi kronik saluran napas bawah (bronkitis, bronkiektasis, tuberkulosis, jamur), infeksi parenkim paru (fibrosis interstitial, pneumonia), penyakit paru obstruktif (bronkitis kronik, asma, penyakit paru obstruktif kronik) (Wibowo, 2021).

Batuk secara umum terbagi menjadi 2 jenis, kronis dan akut. Batuk kronis adalah batuk yang berlangsung dalam waktu yang cukup lama/panjang (lebih dari 2 bulan), batuk kronis dapat mengganggu kegiatan sehari-hari seperti sulit tertidur dan rasa lelah (Song, *et al.*, 2015). Serta apabila batuk yang dialami semakin parah dapat mengakibatkan retaknya tulang rusuk, emfisema dan pneumotoraks. Batuk akut adalah gejala batuk

yang berlangsung selama 1-3 minggu dan biasanya disebabkan oleh adanya infeksi saluran pernapasan (Iyer dan Joshi, 2013).

Obat yang digunakan sebagai agen terapi untuk gejala batuk ini harus sesuai dengan penyebab batuk atau faktor munculnya batuk sehingga dapat tepat sasaran dan meminimalisir terjadinya efek samping yang mungkin akan terjadi (Wibowo, 2021).

Obat batuk yang terjual bebas di Indonesia terdapat 3 jenis, yaitu untuk batuk berdahak, batuk kering dan batuk alergi, dimana kandungan obat pada setiap jenis obat batuk berbeda, seperti agen mukolitik, golongan antitusif dan ekspektoran (Lorensia, dkk., 2018).

Salah satu obat batuk berdahak, kandungan zat aktif untuk obat tersebut diantaranya Bromhexine HCl, N-asetilsistein, Gliseril guaiacolate atau guaiafenesin (GG), Potassium iodide atau kalium iodide (KI) dan Ammonium klorida (Garbis, 2007).

Saat ini sudah banyak beredar jenis-jenis obat batuk berdahak yang aman digunakan untuk anak, salah satunya obat batuk X dengan kandungan zat aktif *Bromhexin HCl*. Obat batuk X ini merupakan salah satu obat batuk untuk mengencerkan dahak dengan bentuk sediaan sirup dengan tambahan rasa strawberi, obat batuk X ini juga adalah obat batuk bebas gula.

Melalui penulisan artikel ini, penulis akan membahas kajian farmasi klinis mengenai profil obat batuk X dengan meninjau informasi yang relevan untuk kebutuhan studi klinis kedepannya.

METODE

Kajian farmasi klinis ini berisi tinjauan dari berbagai sumber hasil pencarian literatur dari berbagai informasi yang relevan, seperti jurnal-jurnal penelitian melalui *google scholar*, *ncbi*, *PubMed* serta *science direct* dengan menggunakan kata kunci "Batuk", "Anak", "Mukolitik", "Obat Batuk", "Obat Batuk" kemudian dibuat kajian dari berbagai jurnal yang didapatkan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Batuk pada umumnya merupakan refleksi tubuh untuk memproteksi paru dari berbagai benda asing yang mengganggu saluran pernapasan. Batuk juga dapat sebagai penanda terdapatnya suatu penyakit yang menyerang saluran pernapasan (Purwanto, dkk., 2018).

Batuk adalah gejala yang paling umum terjadi dengan prevalensi sekitar 15% pada anak dan 20% pada orang dewasa. Satu dari 10 pasien yang berkunjung ke praktek dokter setiap tahunnya memiliki keluhan utama batuk (Riyanti dan Rida, 2021).

Batuk dapat mengganggu kegiatan sehari-hari dan dapat menjadi salah satu penyebab turunya kualitas hidup seseorang. Batuk yang terjadi dapat menyebabkan beberapa keluhan lainnya seperti pusing kepala, herniasi diskus, gernia inguinalis, patah tulang iga, pendarahan subkonjungtiva dan inkontinesia urin (Riyanti dan Rida, 2021).

Mekanisme batuk pada anak juga sama seperti pada orang dewasa dimana merupakan proses proteksi diri untuk membersihkan saluran pemapasan dari benda asing dan secret. Anak sangat rentan terhadap berbagai macam penyakit seperti infeksi saluran pemapasan akut. Selain struktur tubuh yang belum matur dan stabil, anak akan lebih banyak terpapar dengan lingkungannya. Dan meningkatkan faktor resiko terkena infeksi (Maharani, dkk., 2020).

Obat OTC atau *over the counter* termasuk obat bebas yang dapat dijual tanpa adanya resep dokter. Obat-obat ini biasanya mempunyai kandungan zat aktif seperti dekongestan antotusif, ekspektoran, antihistamin dan analgesic/antipiretik (Gitawati, 2014).

Pada studi *postmortem* bayi berusia 17 hari hingga 10 bulan di Arizona, terdapat 10 kematian bayi yang diidentifikasi berkaitan dengan penggunaan obat batuk pilek yang mengandung pseudoefedrin, antihistamin dan dextromethorphan. *Food Drug Administration* (FDA) dan *American Academy of Pediatrics* (AAP) mengeluarkan rekomendasi bahwa obat batuk pilek yang dijual bebas tidak boleh diberikan pada anak usia kurang dari 6 tahun. Setelah rekomendasi tersebut kunjungan pasien ke gawat darurat akibat efek merugikan berkurang menjadi setengahnya (Soedibyo dkk, 2013).

Karenanya pemilihan obat batuk yang tepat untuk anak sangat perlu diperhatikan. obat batuk X merupakan obat batuk sirup yang masuk kedalam golongan obat bebas terbatas. obat batuk X memiliki kandungan *bromhexine HCl* sebagai zat aktifnya.

Bromhexine HCl termasuk kedalam golongan agen mukolitik dimana bekerja untuk pengencer mucus/dahak (Li, dkk, 2020). Obat dengan zat aktif ini biasa digunakan sebagai pengobatan untuk

gangguan saluran pemapasan akibat mucus/dahak yang berlebih.

Obat batuk obat batuk X ini merupakan obat batuk bebas gula sehingga cocok untuk penderita diabetes dan anak-anak. Pasien yang akan menggunakan obat batuk X harus diberitahu sebelumnya mengenai adanya kemungkinan peningkatan aliran sekresi. Obat batuk X sirup memiliki kandungan sebagai berikut:

Tabel 1. Kandungan obat batuk X Sirup

Zat	Kadar
<i>Bromhexine HCl</i>	4mg/5ml
Maltitol	15 g cair/dosis max

Zat aktif *bromhexine HCl* dalam obat batuk obat batuk X termasuk kedalam kelas farmakoterapi agen mukolitik. Mekanismenya yaitu dengan meningkatkan produksi lender serosa di saluran pemapasan dan akan membuat dahak menjadi lebih tipis dan encer (Jain and Mukesh, 2016).

Bromhexine HCl merupakan derivat sintetik yang berasal dari tumbuh-tumbuhan dengan zat aktif yang terkandung *vasicine*. Dalam sebuah studi preklinis, *bromhexine* dapat meningkatkan sekresi dari bronkus serous. Zat ini akan meningkatkan tranfortasi mukus dimana viskositas dari mucus ini akan dikurangi dan epitel bersilia (klirens mukosilia) akan di aktifkan. Dalam studi klinis yang telah dilakukan *bromhexine* pada daerah saluran bronkus mempunyai efek secretomotor dan sekretolitik dan akan mempercepat proses pengsekresian dahak (Sanofi, 2017).

Maltitol digunakan sebagai pemanis dalam produk obat batuk X. Dosis yang digunakan merupakan dosis maksimum harian yang direkomendasikan. Maltitol ini merupakan bahan pemanis turunan sakarida yang mengalami hidrogenasi, dimana gugus keton atau aldehidnya diganti dengan gugus hidroksil. Maltitol merupakan bahan pemanis golongan poliol, maltitol memiliki rasa seperti gula dan dapat digunakan sebagai pengganti gula. Maltitol memiliki sekitar 75-90% rasa manis dari sukrosa dan memiliki sifat yang serupa (Saraiva, et all., 2020).

Status keamanan maltitol menurut *US FDA* dikategorikan *Generally Recognized as Safe*. Asupan harian maltitol tidak dibatasi dan batas penggunaan maksimumnya dikategorikan Cara Produksi yang Baik (BPOM, 2004).

Tabel 2. Profil Farmakokinetik *Bromhexine HCl*

Absorpsi	<p><i>Bromhexine</i> secara cepat diserap di saluran cerna. Bioavailabilitas yang sama ditunjukkan setelah penggunaan oral formulasi padat dan cair. Bioavailabilitas absolut dari <i>bromhexine HCl</i> sekitar $22.2 \pm 8.5 \%$ and $26.8 \pm 13.1 \%$ terhadap masing-masing produk X tablet dan larutan.</p> <p>Metabolisme jalur pertama berjumlah sekitar 75-80%. Penggunaan bersamaan dengan makanan akan menyebabkan peningkatan konsentrasi plasma <i>bromhexine</i>.</p>
Distribusi	<p>Setelah pemberian secara intravena, <i>bromhexine</i> akan didistribusikan secara cepat dan luas keseluruh tubuh dengan volume distribusi rata-rata (V_{ss}) hingga $1209 \pm 206 \text{ L}$ (19 L/kg). Distribusi obat ke jaringan paru (bronkus dan parenkim) teramati setelah pemberian <i>bromhexine</i> 32 mg and 64 mg. Konsentrasi pada jaringan paru dua jam pasca dosis 1.5 - 4.5 kali lebih tinggi pada jaringan bronkiolo-bronkial dan antara 2.4 dan 5.9 kali lebih tinggi pada parenkim paru dibandingkan dengan konsentrasi plasma.</p> <p><i>Bromhexine</i> yang tidak berubah akan terikat dengan protein plasma sebesar 95 % (non-pengikatan terbatas).</p>
Metabolisme	<p>Hampir seluruh <i>bromhexine</i> di metabolisme menjadi berbagai metabolit yang terhidroksilasi dan asam dibromanthranilic. Semua metabolit dan <i>bromhexine</i> itu sendiri sebagian besar akan terkonjugasi dalam bentuk N-glucuronides dan O-glucuronides. Tidak ada petunjuk secara substansial untuk perubahan pola metabolisme oleh sulfonamid, oksitetrasiklin, dan eritromisin. Sehingga tidak mungkin ada interaksi yang relevan dengan substrat CYP 450 2C9 atau 3A4.</p>
Eliminasi	<p>Setelah pemberian secara i.v. <i>bromhexine</i> merupakan obat dengan rasio ekstraksi tinggi dalam kisaran aliran darah hepatic, 843-1073 mL/menit yang akan menghasilkan variabilitas antar-dan intra-individual tinggi ($CV > 30 \%$). Setelah pemberian <i>bromhexine</i> radiolabel, ditemukan sekitar $97.4 \pm 1.9 \%$ dari dosis bersifat radioaktif dalam urin, dengan kadar kurang dari 1% sebagai senyawa induk. Konsentrasi plasma <i>bromhexine</i> menunjukkan penurunan secara multiekspensial. Setelah pemberian oral dosis tunggal antara 8 dan 32 mg, waktu paruh eliminasi terminal berkisar antara 6,6 and 31,4 jam. Waktu paruh relevan untuk memprediksi farmakokinetik dosis ganda sekitar 1 jam, sehingga tidak ada akumulasi yang terlihat setelah beberapa dosis.</p>
Lineritas/Non-Linearitas	<p>Setelah pemberian oral <i>bromhexine</i> menunjukkan farmakokinetik yang proposional dengan dosis antara 8-32 mg.</p>
Populasi Khusus	<p>Tidak ada data farmakokinetik <i>bromhexine</i> pada usia lanjut atau pasien dengan insufisiensi ginjal atau hati. Berdasarkan pengalaman klinis secara luas, <i>bromhexine</i> tidak menyebabkan masalah keamanan yang relevan pada populasi ini.</p> <p>Studi interaksi dengan anti koagulan atau digoksin tidak dilakukan. Farmakokinetik <i>bromhexine</i> secara relevan tidak dipengaruhi oleh penggunaan yang bersamaan dengan ampisilin atau oksitetrasiklin. Terdapat juga interaksi yang tidak relevan antara <i>bromhexine</i> dan eritromisin menurut perbandingan sebelumnya. Tidak ada laporan</p>

	interaksi yang relevan selama pemasaran obat jangka panjang yang menunjukkan tidak adanya potensi interaksi substansial dengan obat-obat ini.
Toksikologi	<p>Bromhexine HCl menunjukkan toksisitas akut rendah : nilai LD50 adalah > 5 g/kg pada tikus, > 4 g/kg pada kelinci, > 10 g/kg pada anjing, dan > 1 g/kg pada tikus yang baru lahir. LD50 i.p pada tikus adalah 2 g/kg. Nilai LD50 untuk formulasi sirup adalah > 10 ml/kg pada mencit dan tikus. Tidak ada tanda klinis yang spesifik dari toksisitas yang diamati pada dosis tersebut.</p> <p>Obat batuk X Sirup (0.8 mg/ml) ditoleransi secara baik hingga 20 ml/kg pada tikus dengan centrilobular pengubah lemak hati sederhana yang reversibel. Setelah pemberian 8 mg larutan injeksi secara intramuskular pada anjing selama 6 minggu tidak ada iritasi lokal atau toksisitas sistemik. Injeksi tunggal 4 mg <i>bromhexine</i> secara i.a dapat diterima dengan baik oleh tikus dan anjing. Lesi pada kelinci setelah pemberian injeksi i.m sebanding dengan lesi setelah pemberian larutan garam fisiologis. <i>Bromhexine hidroklorida</i> merupakan hemolitik in vitro. <i>Bromhexine HCl</i> tidak memiliki potensi mutagenik pada studi mutasi terhadap bakteri dan uji pada mikronukleous tulang sumsum tikus. <i>Bromhexine HCl</i> tidak menunjukkan potensi tumorigenik pada studi selama 2 tahun yang diberikan pada tikus hingga 400 mg/kg, dan pada anjing hingga 100 mg/kg.</p>

(Sanofi, 2017).

Tabel 3 Dosis obat batuk X sirup

Usia	Dosis
Dewasa dan Anak >10 tahun	3 x 10 ml/hari
Anak 5 - 10 tahun	3 x 5 ml/hari
Anak 2 - 5 tahun	2 x 5 ml/hari
Atau sesuai dengan anjuran dokter.	

Dosis harian maksimum yang mungkin diperlukan pada saat pelaksanaan pengobatan, sebaiknya tidak melebihi dua kali dosis harian yang direkomendasikan pada dewasa dan anak-anak. Sampai saat ini tidak ada laporan rekair kelebihan dosis yang spesifik terhadap manusia.

Terdapat laporan kejadian kelebihan dosis yang tidak disengaja dan/atau kesalahan pada saat pengobatan. Gejala yang diamati secara konsisten yaitu timbulnya efek samping yang sudah diketahui dari obat batuk X pada dosis yang telah dianjurkan dan mungkin membutuhkan pengobatan simptomatik.

Penggunaan obat batuk X sebagai obat batuk untuk anak diminum setelah makan dengan dosis seperti yang dijelaskan pada tabel 3.3. Terkait efek samping, yang umumnya dapat ditoleransi dengan baik, beberapa beberapa efek samping yang mungkin terjadi yaitu bronkospasme, mual, muntah, diare dan nyeri perut bagian atas, serta ruam dan urtikaria. Tidak terdapat laporan mengenai interaksi klinis yang merugikan dengan penggunaan obat batuk obat batuk X. Tidak ada larangan khusus untuk mengkonsumsi obat batuk obat batuk X, obat ini dikontraindikasikan dengan orang yang

menderita hipersensitif terhadap *bromhexine HCl* atau komposisi lain pada formulanya.

Terapi non-farmakologi juga dapat disarankan terhadap anak yang sedang mengalami batuk. Terapi non-farmakologi yang dapat dilakukan diantaranya menghirup uap air hangat, memperbanyak meminum air putih, mengonsumsi zat emolienia contohnya madu, perasan air jeruk nipis dan kecap, serta dapat menggunakan obat gosok khusus anak. Selain itu, dapat menghindari pemicu terjadinya batuk seperti asap rokok, asap kendaraan, debu, makanan berminyak dan minuman dingin (Pertiwi, dkk., 2019).

Terdapat metode penanganan batuk menggunakan terapi herbal dan akupuntur. Akupuntur adalah pengobatan tradisional cina, dengan cara menusukan jarum pada titik meridian yang merupakan jalur penting dalam tubuh manusia (Punwanto, dkk., 2018). Kombinasi antara kunyit dan akar manis dapat digunakan sebagai terapi herbal untuk menangani masalah terkait saluran pernafasan, sakit tenggorokan dan batuk (Ramani, *et all.*, 2015).

SIMPULAN

Berdasarkan hasil kajian yang telah dilakukan penggunaan obat batuk X sirup dengan kandungan Bromhexine HCl 4mg/5ml dapat digunakan sebagai obat batuk berdahak pada anak.

REFERENSI

- BPOM. 2004. *Pengaturan Teknis Penggunaan Bahan Tambahan Pangan Pemanis Buatan Dalam Produk Pangan*. Jakarta: BPOM.
- Garbis, H. 2007. *Drug During Pregnancy and Lactation (Second Edition)*. United States: Academic Press.
- Gitawati Retno. 2014. Bahan Aktif dalam Kombinasi Obat Flu dan Batuk-Pilek, dan Pemilihan Obat Flu yang Rasional. *Media Libangkes*. Vol. 24 No. 1 (10-18).
- Iyer RK, Joshi JM. 2013. Future drugs for the treatment of dry cough. *J Assoc Physicians India*. 61(5):14–6.
- Jain Vishal and Mukesh C. Sharma. 2016. Validated RP-HPLC method for determining the levels of bromhexine HCl, chlorpheniramine maleate, dextromethorphan HBr and guaiphenesin in their pharmaceutical dosage forms. *Journal of Taibah University for Science*. 10 (38-45).

Kemenkes RI. 2017. SGD's Goal 3 Kehidupan Sehat dan Sejahtera. Tersedia secara online di <https://sdgs-kesehatan.kemkes.go.id/ind-ex.php/sdgs/goal/3>. [Diakses pada tanggal 05 Februari 2023].

Kemenkes RI. 2021. *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2020*. Jakarta: Kemenkes RI.

Li Ting., Laifang Sun., Wenwu Zang., Chanfan Zheng., and Chenchen Jiang. 2020. Bromhexine Hydrochloride Tablets for the Treatment of Moderate COVID-19: An Open-Label Randomized Controlled Pilot Study. *Clinical Pharmacology & therapeutics*. Vol. 13 No. 6 (1096-1102).

Lorensia Amelia, Ananta Yudiarto dan Rizkia Arrahmah. 2018. Evaluasi Pengetahuan dan Persepsi Obat Batuk Swamedikasi oleh Perokok. *Jurnal MKMI*. Vol. 14 No. 4 (395-405).

Maharani, S., Yeni R., dan Fajar T.W. 2020. Faktor Resiko Frekuensi Kunjungan Balita Dengan Kasus Batuk. *Jurnal Kesehatan Poltekkes Palembang (JPP)*. Vol. 15 No. 2 (119-128).

Pertiwi, Sewendar dan Umi Y. 2019. Survei Gambaran Swamedikasi Batuk pada Balita di Wilayah Kelurahan Lebakgede Kecamatan Cobleng Kota Bandung. *Prosding Farmasi*. Vol. 5 No. 2 (192-199).

Prabawa, H.E dan Muhammad A. 2017. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Praktik Penemuan Pneumonia Balita Oleh Bidan. *Unnes Journal of Public Health*. No. 6 Vol. 3 (148-154).

Purwanto I. F., Ariol Imandiri., dan Lusiana A. 2018. Kombinasi Akupuntur Serta Herbal Kunyit-Akar Manis pada Terapi Batuk Kronis. *Journal of Vocation Health Studies*. 1(121-125).

Purwanto, I. F., Ario Imandiri., dan Lusiana Arifianti. 2018. Kombinasi Akupuntur serta herbal Kunyit-Akar Manis pada terapi Batuk Kronis. *Journal of Vocational Studies*. Vol. 1 No. 1 (121-125).

Ramani, M., Pitchiahkumar, M., Velpandian, V., Deepa, S., Banumathi, V. 2015. An Overview Of Effect Of Siddha Immunomodulators Against Various Diseases And Infections. *European Journal Of Pharmaceutical And Medical Research*. 2 (6): 120-128.

Riyanti A dan Rida E. 2021. Analisis Tingkat Pengetahuan Swamedikasi Obat Batuk pada Pasien Ispa di Apotek Siapa-24 Cikampek.

- Jurnal Health Sains*. Vol. 2 No. 11 (1392-1407).
- Sanofi. 2017. Bisolvon Kids. Tersedia secara online di <https://www.bisolvon.co.id/produk/kids>. [Diakses pada tanggal 13 September 2022].
- Saraiva Ariana., Conrando C., Dele Raheem., Fernando Ramos and Antonio Raposo. 2020. Review Maltitol: Analytical Determination Methods, Applications in the Food Industry, Metabolism and Health Impacts. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 17 (14) (1-28).
- Soedibyo S, Arie Y dan Wardhana. 2013. Profil Penggunaan Obat Batuk Pilek Bebas pada Pasien Anak di Bawah umur 6 tahun. *Sari Pediatri*. Vol. 14, No. 6 (398-404).
- Song, W.J., Faruqi, S., Klaewsongkram, J., Lee, S.E., Chang, Y.S. 2015. Chronic Cough: an Asian Perspective. Part 1: Epidemiology. *Asia Pacific allergy*. Vol.5. (136-144).
- Unicef Indonesia. 2019. Lembaga Kesehatan anak memperingatkan satu anak meninggal akibat pneumonia setiap 39 detik. Tersedia secara online di <https://www.unicef.org/indonesia/id/press-releases/lembaga-kesehatan-dan-anak-memeringatkan-satu-anak-meninggal-akibat-pneumonia-setiap>. [Diakses pada tanggal 6 februari 2023].
- Wibowo, Adityo. 2021. Mekanisme Kerja Obat Anti Batuk. *JK Unila*. Vol. 5. No. 1 (75-83).
- Yunus N.R dan Annisa R. 2020. Kebijakan Pemberlakuan Lockdown Sebagai Antisipasi Penyebaran Corona Virus Covid-19. *Jurnal Sosial dan Budaya Syari'i*. Vol. 7 No. 3 (227-238).