



**PENGARUH PEMBERIAN TOLAK ANGIN ANAK CAIR  
TERHADAP KADAR INTERFERON GAMMA (IFN- $\gamma$ ) PADA  
MENCIT SWISS**

*THE EFFECT OF TOLAK ANGIN ANAK CAIR  
 $\gamma\gamma$   
ON THE INTERFERON – GAMMA (IFN- ) LEVEL OF SWISS MICE*

**ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai derajat  
sarjana strata-1 kedokteran umum**

**NAROTTAMA TUNJUNG HARIWANGSA  
G2A 006 120**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
TAHUN 2010**

# **PENGARUH PEMBERIAN TOLAK ANGIN ANAK CAIR TERHADAP KADAR INTERFERON GAMMA (IFN- $\gamma$ ) PADA MENCIT SWISS**

*Narottama Tunjung Hariwangsa<sup>1</sup>, Edi Dharmana<sup>2</sup>*

## **ABSTRAK**

**Latar Belakang :** Tolak Angin Anak Cair adalah salah satu imunostimulan yang digunakan untuk meningkatkan imunitas tubuh. Tolak Angin Cair, yang memiliki kandungan hampir sama dengan Tolak Angin Anak Cair, dapat secara signifikan meningkatkan jumlah sel T perifer dan interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), dimana IFN- $\gamma$  adalah salah satu mediator dalam sistem imun yang berfungsi terutama untuk aktivasi makrofag. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian Tolak Angin Anak Cair terhadap respon imun mencit Swiss yang diukur dengan parameter kadar IFN- $\gamma$ .

**Metode :** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *post test only control group design* dengan menggunakan mencit Swiss umur 12 minggu berat 25-35 gram sebanyak 40 ekor dibagi menjadi 4 kelompok : K (kontrol), P1 (Tolak Angin Anak Cair dosis 0,125 ml), P2 (Tolak Angin Anak Cair dosis 0,25 ml), P3 (Tolak Angin Anak Cair dosis 0,5 ml). Perlakuan diberikan selama tujuh hari, lalu diterminasi. Setelah terminasi dilakukan isolasi splenosit untuk mengetahui kadar IFN- $\gamma$ . Hasil dianalisa pada semua kelompok perlakuan dengan dilakukan uji Non parametrik *Kruskal-Wallis*. Kemudian dilanjutkan dengan uji *Mann – Whitney*.

**Hasil :** Didapatkan perbedaan bermakna pada perbandingan kadar IFN- $\gamma$  mencit Swiss antara kelompok kontrol dengan semua kelompok perlakuan Tolak Angin Anak Cair ( $p < 0,05$ ). Perbandingan antar kelompok dosis pemberian tidak memberikan perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ).

**Simpulan :** Tolak Angin Anak Cair tidak dapat meningkatkan kadar IFN- $\gamma$  mencit Swiss secara bermakna. Perbedaan tingkatan dosis pemberian tidak menunjukkan perbedaan kadar IFN- $\gamma$ .

**Kata kunci :** IFN- $\gamma$ , Tolak Angin Anak Cair

1. Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

2. Staf Pengajar Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

## ***THE EFFECT OF TOLAK ANGIN ANAK CAIR ON THE INTERFERON – GAMMA (IFN- $\gamma$ ) LEVEL OF SWISS MICE***

### ***ABSTRACT***

***Background :*** Tolak Angin Anak Cair is one of immunostimulants used for enhancing immune response. Tolak Angin Cair, which has similar components to Tolak Angin Anak Cair, significantly increases the number of peripheral T cells and Interferon – gamma (IFN- $\gamma$ ) level. IFN- $\gamma$  is one of the mediators of immune system that functions primarily in macrophage activation. This study was aimed to analyze the effect of Tolak Angin Anak Cair on the IFN- $\gamma$  level of Swiss mice.

***Methods :*** Experimental laboratory study with post test only control group design were performed. Forty Swiss mice weighing 25 – 35 grams of 12 weeks old were equally divided into four groups which were : K (control), P1 (Tolak Angin Anak Cair 0,125 ml), P2 (Tolak Angin Anak Cair 0,25 ml), and P3 (Tolak Angin Anak Cair 0,5 ml). The mice were administered with Tolak Angin Anak Cair for seven days, then terminated. Afterwards, the spleen cells were isolated from mice to measure the IFN- $\gamma$  level. The results were analyzed through each group with Kruskal – Wallis test. Then continued with Mann – Whitney test.

***Result :*** There were significant differences of the IFN- $\gamma$  level between the control group and the groups administered with Tolak Angin Anak Cair ( $p < 0,05$ ). There was no significant difference in IFN- $\gamma$  level between groups of different doses ( $p > 0,05$ ).

***Conclusion :*** Tolak Angin Anak Cair can significantly increase the IFN- $\gamma$  level of Swiss mice. Different level doses of administration does not result in different level of IFN- $\gamma$ .

***Key words :*** IFN- $\gamma$ , Tolak Angin Anak Cair

## PENDAHULUAN

Tubuh memiliki sistem imunitas yang sangat kompleks untuk menghadapi invasi organisme patogen seperti bakteri, virus, jamur, dan parasit. Upaya sistem imunitas tubuh untuk menghadapi invasi patogen adalah dengan respon imun spesifik dan nonspesifik. Makrofag melakukan fagositosis unsur-unsur patogendengan menghasilkan substansi seperti *radical oxygen intermediate* (ROI) dan *Nitric Oxide* (NO) berperan dalam respon imun nonspesifik. Sedangkan Limfosit melakukan proliferasi dan diferensiasi menjadi sel T dan sel B yang mampu bereaksi dengan unsur-unsur patogen berperan dalam respon imun spesifik. Selain itu, tubuh juga memiliki mediator- mediator yang disebut sitokin yang berfungsi dalam mengendalikan respon imun, diantaranya adalah interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) yang diproduksi oleh sel T berfungsi terutama untuk aktivasi makrofag.<sup>1,2,3</sup>

Salah satu upaya untuk mengatasi dan mencegah beberapa penyakit infeksi dan keganasan adalah dengan meningkatkan respon imun tubuh. Upaya tersebut dapat dilakukan dengan cara memberikan suatu stimulus (imunostimulan). Salah satu imunostimulan yang banyak beredar dan digunakan oleh masyarakat adalah jamu tradisional atau produk herbal, salah satunya adalah Tolak Angin Cair dan Tolak Angin Anak Cair yang diproduksi oleh PT. Sido Muncul.

Tolak Angin Cair adalah Obat Herbal Terstandar yang telah melalui beberapa uji khasiat dan toksisitas. Sebagaimana telah dilakukan pada penelitian sebelumnya bahwa telah terbukti Tolak Angin Cair dapat secara signifikan

meningkatkan jumlah sel T perifer dan interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) yang berarti kandungan Tolak Angin Cair mampu menjadi imunostimulan karena IFN- $\gamma$  merupakan sitokin yang potensial meningkatkan aktivasi makrofag.<sup>4</sup>

Tolak Angin Anak Cair mengandung komponen yang sama seperti Tolak Angin Cair dengan kadar yang lebih rendah dan tambahan *Bubali cornu* (tanduk kerbau) yang ditujukan sebagai antipiretik.<sup>5</sup>

Berdasarkan apa yang telah disebutkan di atas, maka peneliti tertarik untuk menganalisis apakah Tolak Angin Anak Cair juga memiliki efek meningkatkan respon imun tubuh, seperti pada Tolak Angin Cair. Pada penelitian ini akan dianalisa pengaruh Tolak Angin Anak terhadap respons imun mencit Swiss yang dilihat dengan parameter kadar IFN- $\gamma$ .

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian Tolak Angin Anak Cair terhadap respon imun mencit Swiss yang diukur dengan parameter kadar IFN- $\gamma$ . Penelitian dilakukan dengan membandingkan kadar IFN- $\gamma$  mencit Swiss pada kelompok kontrol dengan kelompok yang diberi Tolak Angin Anak Cair.

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan pengetahuan mengenai pengaruh pemberian Tolak Angin Anak Cair terhadap respon imun mencit Swiss yang diukur dengan parameter kadar IFN- $\gamma$ . Hasil penelitian juga diharapkan dapat membantu meningkatkan pemanfaatan obat tradisional yang saat ini sudah mengalami perkembangan dan kemajuan yang pesat di Indonesia, serta menjadi acuan bagi penelitian selanjutnya.

## METODE

Penelitian ini dilaksanakan di bagian parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro pada bulan Maret – April 2009. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium murni dan desain yang dipakai adalah *Post Test Only Control Group Design* yang menggunakan hewan percobaan sebagai subjek penelitian, yaitu dengan cara membandingkan hasil observasi pada kelompok kontrol dan perlakuan. Perlakuan dilakukan dengan pemberian Tolak Angin Anak Cair. Populasi sampel berjumlah 40 ekor mencit Swiss berusia 12 minggu, dengan berat 25 – 35 gram, yang didapatkan dari Laboratorium UPHP UGM Yogyakarta. Populasi sampel dibagi ke dalam 4 kelompok, yakni kelompok K, P1, P2, dan P3 yang masing-masing berjumlah 10 ekor terdiri dari 5 ekor jantan dan 5 ekor betina. Pembagian dilakukan dengan metode *Simple Random Sampling*. Jumlah sampel memenuhi ketentuan WHO, yakni minimal 5 ekor tikus tiap kelompok.

Seluruh populasi diadaptasi selama 1 minggu di laboratorium dengan pakan minum standar, kemudian diberi perlakuan selama 1 minggu per sonde. Perlakuan diberikan Tolak Angin Anak Cair dengan 3 dosis berbeda (0,125 ml, 0,25 ml, dan 0,5 ml / hari). Selama 1 minggu, kelompok K diberikan pakan standar dan Aquades, P1 diberikan pakan standar dan Tolak Angin Anak Cair dengan dosis 0,125 ml/hari per sonde, P2 diberikan pakan standar dan Tolak Angin Anak Cair dengan dosis 0,25 ml/hari per sonde, P3 diberikan pakan standar dan Tolak Angin Anak Cair dengan dosis 0,5 ml/hari per sonde.

Setelah diberi perlakuan selama seminggu, mencit kemudian diterminasi. Kadar IFN- $\gamma$  diukur dari hasil gerusan limpa mencit Swiss yang dibuat sampel berupa supernatan (yang berasal dari kultur splenosit selama 72 jam) kemudian direaksikan dengan reagen, sampel, dan standar sesuai prosedur pemeriksaan dan dibaca dengan *microplate reader*.

Data yang diperoleh dianalisis secara deskriptif setelah sebelumnya dilakukan uji normalitas menggunakan tes *Saphiro – Wilk*. Jika distribusi data dinilai normal maka dilanjutkan ke uji hipotesis dengan uji *One Way Analysis of Variance (One Way ANOVA)*. Akan tetapi, apabila distribusi data dinilai tidak normal maka uji hipotesis dilakukan menggunakan uji *Kruskal-Wallis*. Batas nilai yang dianggap signifikan dalam penelitian adalah jika  $p < 0,05$  dengan interval kepercayaan 95%.

## HASIL

Uji normalitas dengan menggunakan tes *Saphiro-Wilk* didapatkan salah satu kelompok (TAAC dosis 0,125 ml) berdistribusi tidak normal dengan nilai  $p = 0,02$  ( $< 0,05$ ). Sedangkan uji homogenitas didapatkan nilai  $p = 0,000$ . Karena  $p < 0,05$  maka data yang didapatkan tidak homogen.

Berdasarkan data diatas karena distribusi data tidak normal, uji statistik dilanjutkan dengan uji non parametrik *Kruskal – Wallis*.

Dengan uji statistik *kruskal-wallis* didapatkan perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan. Hal ini terlihat dari nilai  $p = 0,011$  ( $< 0,05$ ). Oleh

karena  $p < 0,05$ , dapat disimpulkan bahwa paling tidak terdapat perbedaan kadar IFN- $\gamma$  yang bermakna antar kelompok. Untuk mengetahui perbedaan tersebut dilakukan uji *Mann – Whitney*.

Tabel 1. Nilai  $p$  pada kadar IFN- $\gamma$  antar kelompok perlakuan dengan uji *Mann-Whitney*

KELOMPOK PERLAKUAN	Kontrol	TAAC 0,125 ml	TAAC 0,25 ml	TAAC 0,5 ml
Kontrol	-	0,036*	0,036*	0,000*
TAAC 0,125 ml	0,036*	-	0,600	0,859
TAAC 0,25 ml	0,036*	0,600	-	0,594
TAAC 0,5 ml	0,000*	0,859	0,594	-

Tabel diatas menyatakan nilai  $p$  antar kelompok perlakuan dengan uji *Mann-Whitney*. Didapatkan perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ) pada perbandingan antara kelompok kontrol dengan semua kelompok perlakuan TAAC. Nilai  $p = 0,036$  didapatkan pada perbandingan antara kelompok kontrol dengan TAAC dosis 0,125 ml. Begitu juga antara kelompok kontrol dengan TAAC dosis 0,25 ml, didapatkan nilai  $p = 0,036$ . Perbandingan antara kelompok kontrol dengan TAAC dosis 0,5 ml menghasilkan nilai  $p = 0,000$ .

Perbedaan tidak bermakna ( $p > 0,05$ ) didapatkan pada perbandingan antar kelompok dosis TAAC. Perbandingan antara TAAC dosis 0,125 ml dengan dosis 0,25 ml menghasilkan nilai  $p = 0,600$ . Pada perbandingan antara TAAC dosis



0,125 ml dengan dosis 0,5 ml didapatkan nilai  $p = 0,859$ . Sedangkan nilai  $p = 0,594$  didapatkan pada perbandingan antara TAAC dosis 0,25 ml dengan 0,5 ml.

## PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian, didapatkan adanya peningkatan yang bermakna pada ketiga kelompok dosis pemberian dibanding dengan kelompok kontrol. Hal ini sesuai dengan hipotesis penelitian yaitu Tolak Angin Anak Cair dapat meningkatkan kadar IFN- $\gamma$  pada mencit Swiss.

Pada masing- masing kelompok perlakuan TAAC dosis 0,125 ml, dosis 0,25 ml, dan dosis 0,5 ml didapatkan perbedaan bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol ( $p < 0,05$ ). Hal ini sesuai dengan teori bahwa Tolak Angin Anak Cair, yang mengandung komponen seperti jahe, poko, dan cengkeh, dapat meningkatkan sistem imun karena menstimulasi metabolisme sel dan memiliki efek bakterisidal.<sup>11,12</sup>

*Zingiberis rhizoma* (Jahe), *Menthae arvensitis herba* (Poko), dan *Caryophylli fructus* (Cengkeh) dapat meningkatkan sistem imun karena menstimulasi metabolisme sel dan berfungsi sebagai imunomodulator. (Suhirman, S, 2009)

Sedangkan minyak *Caryophylli folium* (cengkeh) telah dilaporkan dapat menghambat pertumbuhan *Aspergillus sp*, sejenis jamur penghasil aflatoksin. (Kusniati, VA, 2008)

Hasil tersebut juga sesuai dengan penelitian sebelumnya, dimana Tolak Angin Cair, yang mengandung komponen hampir sama dengan Tolak Angin Anak

Cair, dengan pemberian 2 x 1 sachet per hari selama tujuh hari terbukti dapat meningkatkan limfosit T secara bermakna, dimana dari limfosit T tersebut akan dihasilkan IFN- $\gamma$ . Dalam dosis yang sama, terbukti pula Tolak Angin Cair dapat meningkatkan rasio IFN- $\gamma$  / IL-4 secara signifikan. (Dharmana, E, et al, 2007)

Adanya tambahan ekstrak *Bubali cornu* (tanduk kerbau) pada Tolak Angin Anak Cair mungkin juga dapat meningkatkan respon imun tubuh. *Bubali cornu* terbukti memiliki efek antipiretik pada dosis 2,5 gram/ml pada tikus yang hipertermia diinduksi oleh minyak terpenin. (But, PP, et al, 1991)

*Bubali cornu* juga terbukti memiliki efek antipiretik dengan adanya penghambatan terhadap TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor- $\alpha$* ) dan prostaglandin E(2) pada tikus dengan dosis 100  $\mu$ gram/ml serta memiliki efek antioksidan dengan meningkatkan enzim- enzim antioksidan (superoksid dismutase dan katalase) pada tikus dengan dosis 5-100  $\mu$ gram/ml.<sup>15</sup> (Liu, R, et al, 2010)

Selain itu, dari hasil penelitian didapatkan bahwa perbandingan antara kelompok dosis pemberian tidak memberikan perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa perbedaan dosis pemberian tidak menunjukkan adanya perbedaan kemampuan produksi IFN- $\gamma$ . Hal ini terjadi karena Tolak Angin Anak Cair merupakan imunomodulator yang berfungsi mengendalikan respon imun.

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian Tolak Angin Anak Cair dapat meningkatkan respon imun tubuh yang diukur menggunakan parameter kadar IFN- $\gamma$ .

Diharapkan dalam penelitian selanjutnya, dilakukan induksi dengan menggunakan bakteri atau pun jenis mikroorganisme lainnya secara in-vivo untuk melihat bagaimana sistem imunitas bekerja terhadap zat asing (mikroorganisme) tersebut.

### **SIMPULAN**

Pada penelitian ini disimpulkan bahwa pemberian Tolak Angin Anak Cair dapat meningkatkan kadar IFN- $\gamma$  mencit Swiss secara bermakna. Perbedaan tingkatan dosis pemberian tidak menunjukkan perbedaan kadar IFN- $\gamma$ .

### **SARAN**

Diharapkan dalam penelitian selanjutnya, dilakukan induksi dengan menggunakan bakteri atau pun jenis mikroorganisme lain nya secara in-vivo untuk melihat bagaimana sistem imunitas bekerja terhadap zat asing (mikroorganisme) tersebut.

Disarankan juga untuk penelitian selanjutnya dilakukan dengan dosis lebih rendah dan masa perlakuan yang lebih singkat untuk mengetahui dosis dan jangka waktu penggunaan Tolak Angin Anak Cair minimal yang dapat memberikan peningkatan kadar IFN- $\gamma$  secara bermakna.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Baratawidjaja KG, Rengganis I. *Imunologi Dasar*. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2009.
2. Mims C, Dockrell HM, Goering RV, Roitt I, Wakelin D, Zuckerman M. *Medical Microbiology*. London: Elsevier; 2005.
3. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *N Engl J Med*. 2000 Jul [cited 2010 Jan 20] 6;343(1):37-49. Available from :  
<http://content.nejm.org/cgi/reprint/343/1/37>
4. Dharmana E, Susilaningih N. *Pengaruh Pemberian Tolak Angin Cair terhadap Jumlah Sel T, Kadar IFN- $\gamma$ , dan IL-4 serta Fungsi Hati dan Ginjal Orang Sehat*. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2007.
5. Sido Muncul. *Komposisi dan Kegunaan Jamu Tolak Angin* [homepage on the internet]. c2010 [updated 2004; cited 2010 Jan 25]. Available from:  
<http://www.sidomuncul.com/index.php>
6. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia :WB Saunders Company; 2007.
7. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol*. 2004 [cited 2010 Jan 20] 75(2):163-89. Epub 2003 Oct 2. Available from :

<http://www.jleukbio.org/cgi/content/full/75/2/163>

8. Viola A, Schroeder S, Sakakibara Y, Lanzavecchia A. T lymphocyte costimulation mediated by reorganization of membrane microdomains. 1999 [cited 2010 Mar 20] 283(5402):680-2. Science. 1999 Jan 29. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9924026>
9. Parslow TG, Stites DP, Terr AI. Medical Immunology. 10<sup>th</sup> ed. San Fransisco: Lange Medical Book; 2003.
10. [Boehm U](#), [Klamp T](#), [Groot M](#), [Howard JC](#). Cellular Responses to Interferon-Gamma. Annu Rev Immunol [serial on the internet]. 1997 [cited 2010 Jan 21] 15:749-95. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9143706?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_SingleItemSuppl.Pubmed\\_Discovery\\_RA&linkpos=2&log\\$=relatedreviews&logdbfrom=pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9143706?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_SingleItemSuppl.Pubmed_Discovery_RA&linkpos=2&log$=relatedreviews&logdbfrom=pubmed)
11. Viswanathan K, Früh K, Defilippis V. Viral hijacking of the host ubiquitin system to evade interferon responses. 2010 [cited 2010 Aug 12] Curr Opin Microbiol. 2010 Aug;13(4):517-523. Epub 2010 Jun 17. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20699190>
12. But PP, [Tam YK](#), [Lung LC](#). Ethnopharmacology of rhinoceros horn. II: Antipyretic effects of prescriptions containing rhinoceros horn or water

buffalo horn. *J Ethnopharmacol.* 1991 May-Jun [cited 2010 feb 2] 33(1-2):45-50. Available from :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1943172>

13. Suhirman S, Winarti C. Prospek dan Fungsi Tanaman Obat sebagai Imunomodulator [homepage on the internet]. c2009 [updated 2009 Aug 21; cited 2010 Jan 20]. Available from:  
[http://balittro.litbang.deptan.go.id/ind/index.php?option=com\\_content&view=section&layout=blog&id=0&Itemid=9&limitstart=36](http://balittro.litbang.deptan.go.id/ind/index.php?option=com_content&view=section&layout=blog&id=0&Itemid=9&limitstart=36)
14. Kusniati VA. Kajian Ekstrak Kencur, Daun Mimba, Daun Cengkeh dan Cara Aplikasinya terhadap Insidensi Serangan Patogen Penyakit Busuk Pangkal Batang (bpb) (*Phytophthora capsici* leoninemend alizade and tsao) Tanaman Lada [homepage on the internet]. 2008 [cited 2010 Jan 25]. Available from: [http://digilib.uns.ac.id/abstrak.pdf.php?d\\_id=4990](http://digilib.uns.ac.id/abstrak.pdf.php?d_id=4990)
15. Liu R, Wang M, Duan JA. Antipyretic and antioxidant activities of the aqueous extract of Cornu bubali (water buffalo horn). 2010 [cited 2010 Aug 20] *Am J Chin Med.* 2010;38(2):293-306. Available from :  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20387226>

