

**POTENSI TANAMAN HERBAL SEBAGAI STIMULAN SISTEM SARAF PUSAT:
LITERATURE REVIEW ARTICLE**

Nurma Suri^{1*}, Zulpakor Oktoba¹, Mega Intan Yulianti²

¹Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, Bandar Lampung, Indonesia

²Bagian Instalasi Farmasi RS Mitra Husada, Pringsewu, Indonesia

*Penulis Korespondensi: nurma.suri@fk.unila.ac.id

ABSTRAK

Minuman stimulan banyak dikonsumsi masyarakat luas sebagai suplemen penambah tenaga dan mengurangi kelelahan. Bukti ilmiah membuktikan tanaman herbal dapat mengurangi kelelahan dalam tubuh. Literatur *review* ini bertujuan untuk mengetahui jenis tanaman herbal yang memiliki khasiat sebagai stimulan dengan metode yang digunakan secara deskriptif berupa tinjauan pustaka, menggunakan *Framework* PICO. Tinjauan pustaka dilakukan dengan penelusuran pustaka yang dipublikasi dalam rentang tahun 2012-2022 pada mesin pencarian *google scholar* dan *Pub-Med* menggunakan kata kunci: stimulan, sistem saraf pusat, tonikum, dan herbal. Artikel berupa tinjauan pustaka, tidak dapat diakses secara lengkap serta herbal bukan asli dari Indonesia dieksklusi sebagai sampel. Ada 1937 artikel yang diperoleh berdasarkan kata kunci yang digunakan, sejumlah 91 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan 60 artikel yang dieksklusi. Berdasarkan 30 artikel yang dilakukan *review*, terdapat 31 jenis tanaman herbal yang dapat meningkatkan stimulan dengan jenis tanaman terbanyak yang diteliti berasal dari famili *zingiberaceae* dan *piperaceae*. Kombinasi beberapa spesies tanaman diketahui memiliki efek stimulan lebih baik dibandingkan penggunaan tanaman secara tunggal. Pengujian efek stimulan dilakukan dengan metode uji *in vivo* dengan uji ketahanan renang sebagai metode uji yang paling banyak digunakan. Senyawa flavonoid, alkaloid dan terpenoid paling banyak diduga memiliki efektivitas sebagai stimulan yang memiliki mekanisme kerja yang sama dengan kafein yang digunakan sebagai kontrol positif yaitu melalui penghambatan reseptor Adenosine A1. Hasil yang didapatkan dari beberapa artikel diketahui bahwa ada 31 tanaman herbal yang berpotensi berkhasiat sebagai stimulan. Metabolite sekunder yang diduga memiliki efek stimulan adalah flavanoid, alkaloid, dan terpenoid.

Kata kunci : kelelahan; uji stimulan; tanaman herbal; tonikum.

ABSTRACT

*Energy drinks are consumed as supplement to increase energy and reduce fatigue. Herbal medicine has proven reduce fatigue in the body. This literature review aims to determine the types of herbal medicine that have properties as stimulants. This study used descriptive method using the Population-Intervention-Controlling-Outcome Framework. A literature search on studies published in the period 2012-2022 on the Google Scholar and Pub-Med using the keywords: stimulant, central nervous system, tonic, and herbal. Articles that cannot be accessed in full and herbal medicine that are not original from Indonesia will be excluded as samples. There were 1937 articles obtained based on the keywords used, a total of 91 articles met the inclusion criteria and 60 articles were excluded. Based on 30 articles reviewed, there are 31 types of herbal medicines that can increase stimulants with the most family is *zingiberaceae* and *piperaceae*. The combination of plant has a better stimulant effect than using the single plants. *In vivo* test method with the swimming endurance test as the most widely used. Flavonoid, alkaloid and terpenoid compounds are most likely to be effective as stimulants which have the same mechanism with caffeine through inhibition of Adenosine A1 receptors. This study shows there are 31 herbal medicine that have the potential to increase stimulants. Secondary metabolites which stimulant effects are flavonoids, alkaloids and terpenoids.*

Keywords: *fatigue; stimulant test; herbal; tonic*

PENDAHULUAN

Peningkatan persaingan masyarakat dalam memenuhi kebutuhan sosial berdampak kepada pola aktivitas kerja. Pola kerja yang meningkat membutuhkan tenaga yang lebih banyak, hal ini berakibat pada kelelahan. Kelelahan adalah suatu keadaan ketika sel otot tidak mampu lagi untuk berkontraksi, kondisi ini diakibatkan oleh kontraksi otot yang kuat dan lama sehingga terjadi ketidakmampuan proses kontraksi dan metabolik serat-serat otot untuk terus memberikan hasil kerja yang sama seperti sebelumnya (Indriana, 2010). Kelelahan akan menimbulkan rasa nyeri akibat iskemia jaringan otot. Minuman berenergi diketahui sebagai solusi yang dipilih masyarakat untuk mengurangi kelelahan (Agustien & Susanti, 2020).

Minuman berenergi memiliki efek sebagai tonikum. Tonikum adalah obat yang berkhasiat mengembalikan tonus normal pada jaringan. Efek tonikum terjadi disebabkan efek stimulan terhadap sistem saraf pusat (SSP). Efek tonikum dikenal dengan istilah psikostimulansia (Metrikana Novembrina, Poppy Diah Palupi, 2019). Obat stimulan SSP dapat merangsang serebrum medula dan sumsum tulang belakang melalui dua mekanisme yaitu dengan blokade sistem penghambatan dan meninggikan perangsangan sinaps (Rahimatul Uthia, Helmi Arifin, 2017). Oleh karena itu, minuman berenergi dapat digunakan untuk meningkatkan kewaspadaan mental, mengurangi rasa kantuk, kelelahan serta dapat meningkatkan kewaspadaan dan energi yang disertai dengan peningkatan tekanan darah, detak jantung, dan pernafasan (Saha & Banerjee, 2014). Dilain sisi, sebuah penelitian memperlihatkan adanya hubungan antara konsumsi minuman

berenergi dengan kejadian gagal ginjal kronis (Alifita, 2022).

Data *Indoensian Renal Registry (IRR)* menyebutkan bahwa konsumsi minuman berenergi adalah faktor risiko terjadinya gagal ginjal kronik (PERNEFRI, 2018). Gagal ginjal kronik adalah kondisi terjadinya penurunan fungsi ginjal yang progresif dan terjadi dalam waktu lama. Kondisi ini dapat dilihat dengan adanya kerusakan ginjal atau terjadinya penurunan *Glomerular Filtration Rate (GFR)* kurang dari $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ dan terjadi selama minimal 3 bulan (Suri *et al.*, 2022). Berdasarkan data Riset kesehatan dasar (Riskesdas), terjadi peningkatan kasus gagal ginjal kronik di Indonesia, yaitu 2% pada tahun 2013 mengalami peningkatan menjadi 3,8% pada tahun 2018 (Riskesdas, 2019). Tingginya kasus gagal ginjal kronik mengakibatkan bertambahnya beban biaya pada sistem kesehatan di Indonesia. Gagal ginjal kronik menjadi urutan ke dua yang membutuhkan pembiayaan terbesar pada sistem kesehatan di Indonesia. Peningkatan biaya rawat inap dan rawat jalan pasien gagal ginjal kronik pada tahun 2015 sebesar 2,68 triliun rupiah mengalami peningkatan dibandingkan tahun 2014 yaitu 2,2 triliun rupiah (Alifita, 2022).

Kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi modern yang semakin pesat tidak mampu mengesampingkan peran obat herbal. Pemanfaatan obat herbal memiliki tujuan untuk menjaga kondisi tubuh (promotif), mencegah penyakit (preventif), menyembuhkan suatu penyakit (kuratif) dan untuk memulihkan stamina tubuh (rehabilitatif) (Yulianita & Effendi, 2016). Herbal juga digunakan dalam penemuan molekul bioaktif untuk perkembangan obat (Zaman *et al.*, 2015). Pemanfaatan tanaman

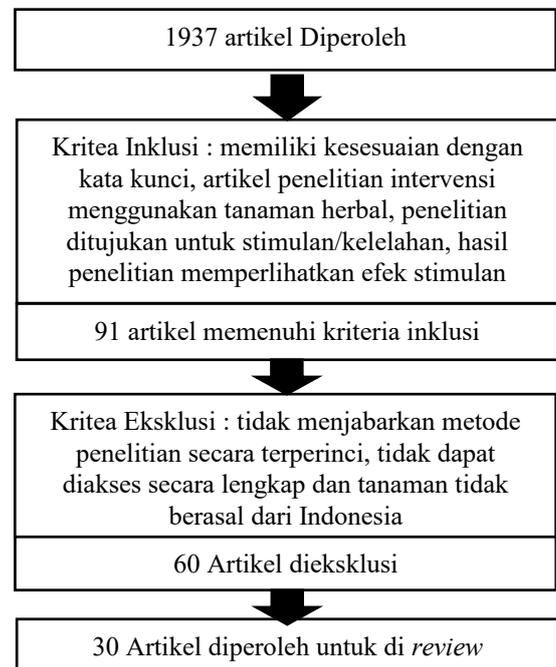
herbal terbukti secara empiris dan secara turun temurun digunakan untuk memelihara kesehatan tubuh dan mengurangi kelelahan. Pemanfaatan tanaman herbal dapat menjadi alternatif pengganti minuman berenergi dalam mengurangi kelelahan. Kandungan metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, tanin, dan triterpenoid diketahui bertanggung jawab terhadap efek yang ditimbulkan oleh tanaman herbal (Artini & Veranita, 2021). Penulisan artikel *review* ini bertujuan untuk mengetahui gambaran ilmiah mengenai jenis tanaman herbal yang memiliki khasiat sebagai stimulan sehingga dapat dimanfaatkan untuk menjaga dan mengurangi kelelahan pada tubuh.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan metode tinjauan pustaka, menggunakan *Framework PICO (Population-Intervention-Controlling-Outcome)*. *Population* pada penelitian adalah kelelahan. *Intervention* yang dipilih adalah pemberian tanaman herbal dalam bentuk tonikum, infus, ekstrak, fraksi dan atau isolat. Ada atau tidaknya perbandingan yang digunakan menjadi *variable controlling* dan *variable outcome* dilihat dengan adanya efek stimulan yang ditimbulkan (Methley *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2020).

Tinjauan pustaka dilakukan dengan melakukan penelusuran pustaka pada *google scholar* dan *Pub-Med* menggunakan kata kunci: SSP, tonikum, dan tanaman herbal yang dilakukan dari bulan Januari 2022-Maret 2023. Jurnal yang dipilih adalah artikel berbahasa Indonesia atau berbahasa Inggris yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu artikel penelitian intervensi menggunakan tanaman herbal, penelitian ditujukan untuk

stimulan/kelelahan, hasil penelitian memperlihatkan efek stimulan, memiliki kesesuaian dengan kata kunci, dan dipublikasikan dalam rentang tahun 2012-2022. Jurnal yang tidak menjabarkan metode penelitian secara terperinci, tidak dapat diakses secara lengkap dan tanaman tidak berasal dari Indonesia akan dieklusi sebagai sampel. Bagan alir pencarian artikel ditampilkan pada (**Gambar 1**).



Gambar 1. Bagan Alir Pencarian Artikel

Analisis Data

Data yang telah terkumpul kemudian dianalisis dengan pencarian informasi yang akan diklasifikasi berdasarkan pada tujuan penelitian, design penelitian, metodologi penelitian dan hasil penelitian. Informasi yang diperoleh akan diekstraksi dan ditabulasi. Ekstraksi dan tabulasi data didasarkan atas jenis tanaman, bagian tanaman, metode uji, kontrol positif, dosis ekstraksi/fraksi, hewan uji, dan hasil penelitian yang diperoleh. Hasil tabulasi yang diperoleh akan disajikan dalam bentuk grafik dan diagram.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Total ada 30 jurnal penelitian yang dilakukan *review*. Hasil analisis tinjauan pustaka diperoleh ada 25 penelitian dilakukan pada tanaman tunggal, 4 penelitian dilakukan pada 2 jenis tanaman dan 1 penelitian dilakukan pada 3 jenis tanaman. Pada penelitian yang dilakukan tidak pada tanaman tunggal bertujuan untuk membandingkan formula tanaman yang paling efektif sebagai tonikum (**Gambar 2**). Hasil penelitian membuktikan bahwa, kombinasi sari *M.pumila* : *B.vulgaris* (1:2), kombinasi ekstrak *E.longifolia* : *Z.officinale* : *P.retrofractum* (1:1:1) dan kombinasi *P.retrofractum* : *S.mahagoni* (2:1) memberikan efek yang lebih baik jika dibandingkan penggunaan masing-masing tanaman secara tunggal (Basit Erlangga *et al.*, 2015; Moerfiah *et al.*, 2019; Widianingrum *et al.*, 2012).

Penggunaan kombinasi tanaman dapat meningkatkan efek stimulant jika dibandingkan penggunaan tanaman tunggal. Hal ini diduga senyawa metabolit pada masing-masing tanaman bekerja secara sinergis dalam memberikan efek tonikum. Namun, kombinasi beberapa tanaman tidak selalu memberikan efek yang sinergis. Kombinasi pada tanaman *P.retrofractum* : *S.mahagoni* memperlihatkan hasil yang tidak lebih baik dibandingkan pada penggunaan tanaman tunggal dan diketahui pada hari ke 3 menunjukkan adanya kematian pada hewan uji coba (Basit Erlangga *et al.*, 2015).

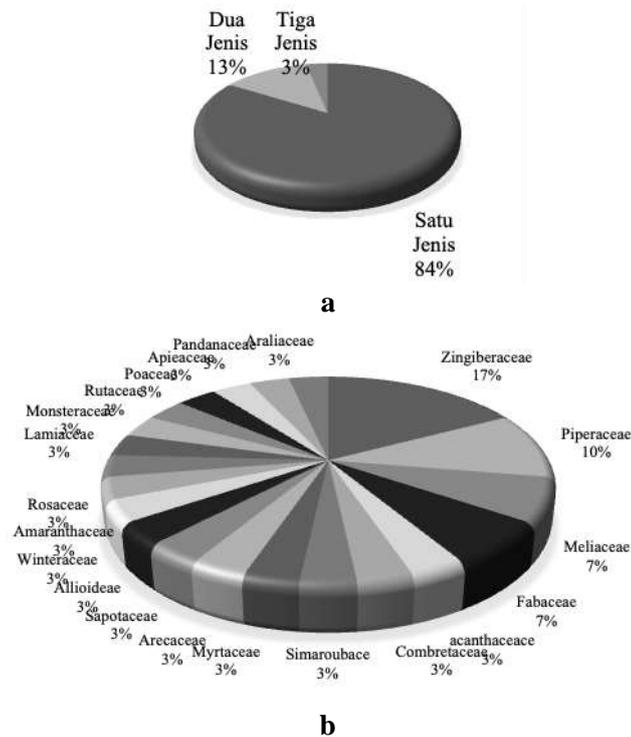
Berdasarkan 30 jurnal yang dilakukan *review*, ada 31 spesies tanaman yang dilakukan uji aktivitas stimulan. Ada jurnal yang melakukan uji pada 1 spesies tanaman yang sama, 3 jurnal menguji tanaman *C.asiatica* dan 3 jurnal menguji tanaman

Z.officinale (Retnani & Parmadi, 2014; Suri *et al.*, 2021; Widianingrum & Herdwiani, 2012) (**Gambar 2**). Satu penelitian menguji tanaman *C.asiatica* secara *in vivo* dan *in vitro*, satu penelitian menguji dengan menggunakan ekstrak dan satu penelitian menguji dengan menggunakan fraksi.

Hasil yang diperoleh memperlihatkan tanaman *C.asiatica* memiliki efek sebagai stimulan. Pada pengujian tanaman *Z.officinale*, ada 2 jurnal menguji efek aktivitas spesies *Z.officinale* secara tunggal dengan menggunakan 2 varian yaitu varian rubrum dan album serta varian rubrum dibandingkan terhadap varian roscoe. Hasil uji memperlihatkan bahwa *Z.officinale var rubrum* memiliki aktivitas stimulan yang lebih baik dibandingkan dengan *Z.officinale var album* dan *var roscoe* (Retnani & Parmadi, 2014). Satu jurnal membandingkan aktivitas stimulan *Z.officinale var rubrum* jika dikombinasi dengan *E.longifolia* dan *P.retrofractum*. Hasil penelitian memperlihatkan kombinasi *Z.officinale* dengan dua jenis spesies tanaman lainnya memperlihatkan hasil yang lebih baik jika dibandingkan dengan uji tunggal spesies tanaman *E.longifolia* (Widianingrum & Herdwiani, 2012).

Berdasarkan famili tanaman yang digunakan pada penelitian, tanaman terbanyak yang digunakan dalam uji efek tonikum adalah tanaman dari famili zingiberaceae (17%), piperaceae (10%), meliaceae (7%) dan fabaceae (7%). Spesies tanaman famili zingiberaceae yang digunakan adalah *Z. officinale Var. Rubrum*, *Var. Album* dan *Var. Roscoe* (Jahe), *Z.zerumbet* (lempuyang gajah), *B.pandurata* (temu kunci), *C.heyneana* (temu giring) dan *A.galanga* (lengkuas). Spesies tanaman famili piperaceae yang

digunakan adalah *P.nigri* (lada hitam), *P.retrofractum* (cabe jawa). Spesies tanaman fabeaceae yang digunakan adalah *P.speciosa* (petai) dan *T.catiqua* (trembesi) (**Gambar 2**).



Gambar 2. Distribusi Penelitian Berdasarkan.
 (a) Jumlah tanaman yang digunakan pada penelitian
 (b) Famili tanaman yang digunakan pada penelitian

Uji efek stimulan 31 tanaman sebagian besar diuji dalam bentuk ekstrak, ada 3 tanaman diuji dalam bentuk ekstrak dan fraksi yaitu tanaman *T.Catiqua*, *A.Galanga* dan *C.asiatica* serta ada 1 tanaman diuji dalam bentuk isolat, yaitu tanaman *P.quinquefolius* (**Gambar 3**). Ada perbedaan antara penggunaan ekstrak, fraksi dan isolat dalam sebuah studi farmakologi. Fraksi adalah bentuk ekstrak yang mengalami proses pemisahan kembali dengan prinsip kepolaran. Oleh karena itu, ekstrak memiliki komponen senyawa yang lebih kompleks jika dibandingkan dalam bentuk fraksi. Lebih lanjut, bentuk isolat memiliki kompleksitas senyawa yang paling kecil disebabkan isolat yang merupakan senyawa murni (Houghton & Raman, 1998).

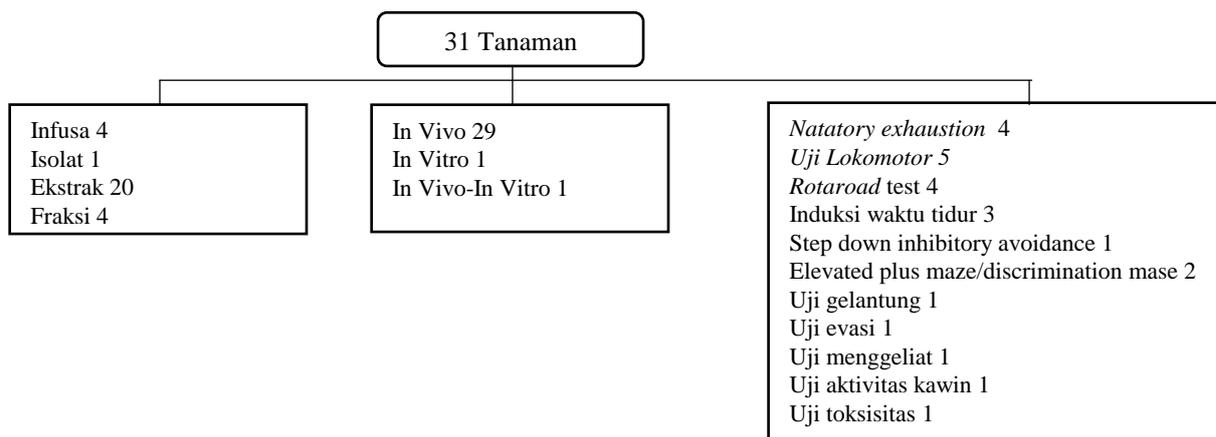
Tinjauan pustaka memperlihatkan, penggunaan ekstrak, fraksi dan isolat memberikan hasil yang positif terhadap uji stimulan. Bentuk fraksi memiliki kadar metabolit sekunder yang lebih tinggi jika dibandingkan dalam bentuk ekstrak (Chassot et al., 2011), akan tetapi hal ini tidak memastikan efek dosis pemberian dalam bentuk fraksi akan lebih kecil dibandingkan dalam bentuk ekstrak. Penelitian ekstrak dan fraksi tanaman *A.galanga* memperlihatkan dosis yang sama dalam memberikan efek stimulan yang setara dengan kafein dosis 30 mg/KgBB, yaitu masing-masing dosis 500 mg/KgBB ekstrak dan fraksi (Saha & Banerjee, 2014). Pada tanaman *C.asiatica* dosis fraksi 15,55 mg/KgBB memberikan efek yang setara dengan dosis kafein 13 mg/KgBB dan dosis ekstrak 100 mg/KgBB memberikan efek yang setara dengan dosis kafein 100 mg/KgBB (Boondam et al., 2019; Rini Prastiwi, R.Tjahyadi, 2015; Suri et al., 2021).

Uji efek stimulan 30 tanaman diuji dengan metode *in vivo* dan 1 tanaman diuji dengan metode *in vivo* dan *in vitro* (**Gambar 3**). Uji *in vivo* dilakukan didalam tubuh makhluk hidup yang ditujukan untuk melihat respon farmakologi pada saat dilakukan intervensi. Keuntungan metode *in vivo* adalah intervensi dilakukan sesuai dengan kondisi fisiologi hewan uji sehingga respon yang ditimbulkan bersifat kompleks. Uji *in vitro* dilakukan di luar tubuh makhluk hidup yang ditujukan untuk skrining awal. Uji *in vitro* memiliki keuntungan dimana peneliti dapat melakukan kontrol terhadap variabel yang diduga dapat mempengaruhi uji, tidak ada pemaparan terhadap efek fisiologi makhluk hidup sehingga respon yang

timbul tidak bersifat kompleks (Fröhlich & Salar- Behzadi, 2014).

Sebagian besar tanaman, yaitu 30 tanaman diuji dengan menggunakan metode *natatory exhaustion* (berenang). Beberapa jenis metode lain yang digunakan dalam uji aktivitas stimulan SSP adalah *holeboard*, *open field test*, *hole cross test*, *rotaroad test*, induksi waktu tidur, uji perilaku yang diinduksi amfetamin, uji rasa nyeri, uji antiinflamasi, uji *discrimination maze*, uji *harvard*

Step, uji *morris water maze* dan uji aktivitas kawin (**Gambar 3**). Satu jenis tanaman, yaitu *C.asiatica* diuji secara *in vivo* menggunakan metode *natatory exhaustion*, *moris water maze*, uji induksi tidur, uji waktu gelantung dan uji *rotarod* serta uji *in vitro* menggunakan metode irisan untuk mengukur perubahan plastisitas sinaptik di hippocampus yang bertujuan melihat perubahan pembentukan memori di otak (Boondam *et al.*, 2019; Rini Prastiwi, R.Tjahyadi, 2015 ; Suri *et al.*, 2021).



Gambar 3. Distribusi Metode Uji Stimulan

Uji *holeboard* dan *open field test* digunakan untuk mengeksplorasi perilaku hewan uji yang menunjukkan keingintahuan dan uji *hole cross test* ditujukan untuk melihat aktivitas perpindahan hewan uji (Anas *et al.*, 2013). Aktivitas lokomotor di otak melibatkan mekanisme dan peningkatan neurokimia yang berbeda (Zaman *et al.*, 2015). Aktivitas motorik mengandung komponen emosi, karena dibutuhkan inisiatif sebagai stimulus. Jika impuls sensorik bertambah, maka gerakan juga akan bertambah (Rahimatul Uthia, Helmi Arifin, 2017).

Metode *natatory exhaustion* digunakan untuk mengetahui efek obat pada koordinasi gerak

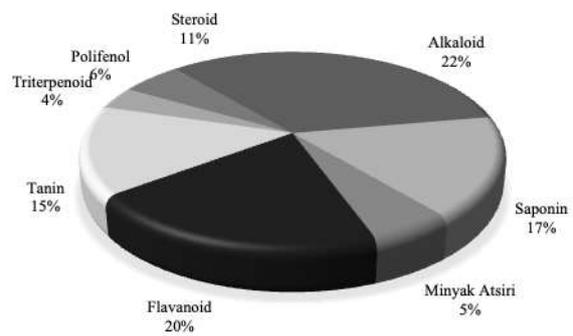
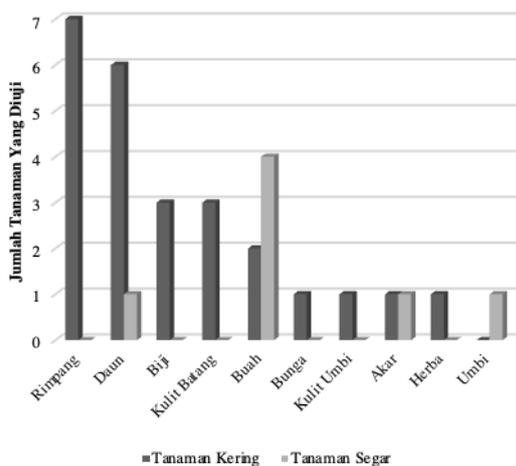
terutama kontrol syaraf pusat. *Natatory exhaustion* dalam uji stimulan memiliki beberapa keuntungan, yaitu dapat mengetahui efek tonik yang dipengaruhi kondisi fisik hewan uji, waktu yang digunakan relatif singkat, efek tonik dapat dilihat secara spontan dari peningkatan kapasitas kerja, dan alat yang sederhana. Akan tetapi, pada metode *natatory exhaustion* hanya dapat mengetahui peningkatan aktivitas secara fisik dan pengaturan suhu air dalam tangki cukup lama diperoleh (Setyawati & Endrawati, 2019).

Uji ketahanan *rotarod* ditujukan untuk evaluasi intervensi perlakuan pada koordinasi motorik. Mencit akan bertahan dan berusaha

meningkatkan koordinasi motoriknya agar tidak jatuh dari batang rotarod yang berputar. Data yang diamati adalah lama (durasi) ketahanan diatas batang rotarod yang berputar (Sumarny *et al.*, 2013). Perpanjangan waktu tidur yang diinduksi barbiturate merupakan indikasi depresi SSP yang menetapkan korelasi positif antara potensiasi barbiturat pada SSP (Aladeokin & Umukoro, 2011).

Uji *Discrimination Maze* menilai waktu mencit keluar mencit dari alat uji pada tiap kenaikan dosis jika dibandingkan dengan kontrol

(Aprilia & Siregar, 2011). Pengujian efek tonikum menggunakan metode *harvard step test* melihat tekanan darah, denyut nadi dan lama naik turun bangku sebagai parameter dalam perhitungan nilai (Dayanthi, 2016). Uji aktivitas kawin mencit jantan merupakan salah satu teknik untuk uji stamina, dimana perilaku kawin mencit membutuhkan stamina yang lebih untuk melakukan aktivitas kawin. Uji aktivitas dilakukan dengan menghitung frekuensi tunggangan mencit jantan (Sumarsono *et al.*, 2019)



Gambar 4. Distribusi Tanaman berdasarkan: a. Bagian tanaman yang diuji b. Kandungan metabolit sekunder yang diuji telaah fitokimia

Bukti ilmiah membuktikan tanaman herbal dapat mengurangi kelelahan dalam tubuh disebabkan adanya kandungan metabolit sekunder yaitu alkaloid, flavonoid, polifenol, terpenoid, asam rosmarinik, carnosol, komponen *fragrance*, tanin, protein, saponin, steroid, fenolik, dan minyak atsiri. Terpenoid dan alkaloid diketahui memiliki khasiat sebagai stimulan. Beberapa senyawa golongan terpenoid dapat mempengaruhi fungsi SSP.

Pada review artikel diketahui 24 tanaman diuji dalam bentuk tanaman kering dan 6 tanaman diuji dalam bentuk tanaman segar dan 1 tanaman diuji dalam bentuk tanaman kering dan segar. Ada 19

tanaman dari 31 tanaman yang dilakukan uji kandungan metabolit sekunder. Pada pengujian tanaman, 4 pengujian dilakukan tanpa kontrol positif, 2 pengujian menggunakan minuman berenergi sebagai kontrol positif dan 25 uji menggunakan kafein sebagai kontrol positif. Metabolit sekunder terbesar pada tanaman yang diuji adalah alkaloid dan flavonoid (**Gambar 4**).

Senyawa terpenoid dapat menginhibisi *monoamine oxydase A* (MAOA) dan menginhibisi *uptake* dopamin, serotonin, dan norepinefrin. Efek yang timbul yaitu peningkatan kemampuan kognitif dan memori jangka panjang (Puspitasari, 2017).

Selain senyawa golongan terpenoid, senyawa bahan alam lain yang dikenal sebagai stimulasi adalah senyawa aktif golongan alkaloid. Banyak senyawa golongan alkaloid yang dikenal sebagai stimulasi, diantaranya kafein, kokain dan nikotin. Kafein dapat meningkatkan kesadaran dengan menstimulasi neuron, khususnya kolinergik, yang bertanggung jawab meningkatkan kesadaran.

Aktivitas kafein yang lain adalah menghambat neuron, khususnya GABAergik, yang menyebabkan berkurangnya rasa kantuk, dan secara tidak langsung memodulasi reseptor dopamin *post-synaptic*. Interaksi *post-synaptic* dari reseptor adenosin dan reseptor dopamin menyebabkan aktivitas stimulasi dari kafein (Anas *et al.*, 2013). Efek stimulan infus buah lada hitam terkait dengan kandungan metabolit sekunder serbuk lada hitam, seperti alkaloid kalamina yang berkhasiat untuk merangsang semangat, karvakrol yang bekerja menghambat prostaglandin, penyegar, relaksasi otot, dan menghilangkan kelelahan, sedangkan kavisin bermanfaat merangsang semangat (Sumarny *et al.*, 2013).

Senyawa tanin terbukti mampu memberikan durasi penurunan *immobility time* yang lebih baik. Tanin menunjukkan efek seperti non selektif *inhibitor monoamine oksidase* (IMO) dengan meningkatkan kadar neurotransmitter monoaminergik di jaringan otak, serta mampu menurunkan efek stress oksidatif yang diproduksi selama depresi. Saponin juga diketahui memiliki efek antidepresan yang mampu meningkatkan kadar serotonin, norepinefrin, dan dopamine pada *frontal cortex* dan hippocampus otak (Puspitasari, 2017).

Beberapa derivat flavon dapat bertindak sebagai ligan pada reseptor GABA dalam SSP dan

berikatan dengan benzodiazepin sehingga menghasilkan efek depresan pada hewan uji (Anas *et al.*, 2013). Mekanisme kerja dari senyawa flavonoid adalah dengan cara mengantagonis reseptor Adenosine A₁. Flavonoid memiliki reseptor yang sama dengan reseptor kafein. Adenosine adalah salah satu sel otak yang berperan dalam proses pengaturan tidur seseorang (Fathnur Sani K, Yuliawati, Herlina, 2020). Flavonoid bekerja sebagai stimulan dengan 1 mekanisme yaitu sebagai penghambat adenosine yang berikatan dengan reseptor di otak yang menyebabkan terjadinya efek kebalikan dari stimulan dan menghambat pembentukan adenosine monophosphate (AMP) dari adenosine triphosphate (ATP) oleh enzim fosfodiesterase dan mengubah menjadi glukosa 6 piruvat yang menjadi energi tambahan bagi tubuh melalui proses glikolisis (Febrinasari *et al.*, 2016).

Adenosin adalah konstituen seluler normal yang diatur oleh metabolisme ATP dan nukleotida adenin. Konsentrasi adenosin meningkat di otot dan plasma selama kontraksi otot. Konsentrasi adenosin juga meningkat secara progresif di otak saat terjaga dan kemudian berkurang saat tidur. Secara fisiologis, adenosin memainkan peran penting dalam pengaturan aliran darah dan sebagai modulator penghambat rangsangan saraf dan transmisi sinaptik otak melalui aktivasi reseptor adenosin (Moerfiah, Yulianita, 2019). Mekanisme flavonoid dan alkaloid dalam mengurangi kelelahan otot melalui mekanisme antagonis adenosin sehingga memberikan efek stimulan. Alkaloid dan flavonoid akan berikatan dengan reseptor dari adenosine yaitu A₁, A_{2a}, A_{2b} dan A₃ dalam sistem saraf, sehingga menyebabkan efek balik adenosine yaitu meningkatkan gerakan otot dan memperlancar

aliran darah yang masuk ke otak sehingga membuat tubuh lebih aktif dan menghilangkan rasa kantuk (Januarti *et al.*, 2020).

Reseptor senyawa flavonoid tidak memperlambat gerak sel tubuh yang berefek pada tidak bekerjanya lagi tubuh terhadap perintah adenosine. Flavonoid bekerja membalikan seluruh kerja dari adenosine sehingga rasa kantuk menjadi hilang dan muncul perasaan segar, bersemangat, dan mata terbuka lebar. Selain itu, senyawa flavonoid dapat berperan sebagai antioksidan yang berkaitan dengan fungsi sistem imunitas tubuh (Fathnur Sani K, Yuliawati, Herlina, 2020).

Tanaman tonik dapat berefek sebagai antioksidan. Aktivitas antioksidan *in vitro* untuk fraksi etil asetat memperlihatkan bahwa fraksi tersebut memberikan efek peningkatan kognitif. Ada kemungkinan terjadinya aktivitas fungsional dan kimia (Chassot *et al.*, 2011). Aktivitas antioksidan terjadi melalui penangkapan radikal bebas yang berhubungan dengan energi disosiasi pada gugus OH. Kemampuan menangkal radikal bebas berhubungan dengan aktivitas kelarutannya.

Melalui model liposom yang terdiri dari bagian lipofil dan hidrofili, gugus gula yang bersifat polar, akan berada dalam fase air. Karena radikal oksigen reaktif juga dihasilkan dalam fase air, maka radikal tersebut akan ditangkap oleh molekul antioksidan yang bersifat polar dan berada dalam fase air. Sehingga, oksidasi pada bagian lemak akan berkurang.

Semakin kuat aktivitas antioksidan, maka semakin besar kemampuan menstimulasi SSP. Pada hewan percobaan, kemampuan menstimulasi SSP berhubungan dengan bertambahnya aktivitas lokomotor. Aktivitas lokomotor merupakan

aktivitas gerak yang dapat menstimulasi saraf pada otak. Tonik dapat digunakan untuk menstimulasi SSP (Rini Prastiwi, R.Tjahyadi, 2015).

Kafein adalah alkaloid purin yang ditemukan secara alami di daun dan biji tumbuhan. Sumber biologis yang paling penting dari kafein adalah *Theobroma cocoa* (biji) keluarga *Malvaceae* dan *Thea sinensis* (daun) famili *Theaceae*. Kafein merupakan xantin yang paling kuat menghasilkan stimulasi korteks dan medula, bahkan stimulasi spiral pada dosis yang besar. Kafein memperpanjang waktu kemampuan seseorang untuk melakukan pekerjaan yang melelahkan tubuh. Kafein terutama bekerja pada bagian otak terluar. Kafein merupakan obat pilihan utama untuk memperoleh efek stimulan pada SSP (Rejeki & Priyandari, 2017). Mekanisme kerja kafein yaitu berfungsi untuk merangsang SSP, merangsang otot jantung, melemaskan otot polos bronkus, dan menimbulkan diuresis. Secara klinis kafein merangsang semua SSP dari korteks dan batang spinalis (Moerfiah, Yulianita, 2019).

Stimulasi SSP merupakan farmakologis utama efek kafein selain bekerja pada adenosin perifer reseptor (A1) pada adiposit dengan mekanisme kerja menekan lipolisis melalui penghambatan aktivitas adenilat siklase yang dengan mudah melintasi membran sel termasuk menembus sawar darah otak. Oleh karena itu, konsumsi kafein dapat bertindak melalui stimulasi SSP untuk meningkatkan latihan (Davis *et al.*, 2003; Debnath *et al.*, 2018). Kafein dapat mengubah fungsi SSP dengan menghambat fosfodiesterase (PDE) sehingga ATP tidak dapat diubah menjadi AMP sehingga cAMP dapat menstimulasi enzim *fosforilase kinase* dengan

merubah fosforilase inaktif menjadi aktif, dimana fosforilase aktif menstimulasi glikogen untuk diubah menjadi glukosa. Glikogen dalam otot berperan sebagai cadangan glukosa yang digunakan dalam sel otot selama kontraksi sehingga kafein akan menambah energi selama kontraksi, memblokir reseptor GABA, dan memobilisasi kalsium intraseluler (Vivi, 2013). Oleh karena itu, blokade reseptor adenosin diyakini mendasari sebagian besar efek SSP dari kafein di bawah keadaan fisiologis normal. Pemblokiran reseptor adenosin SSP juga dapat membantu menjelaskan sifat kafein yang menunda kelelahan. Adenosin adalah konstituen seluler normal yang diatur terutama oleh metabolisme ATP dan nukleotida adenin. Konsentrasi adenosin meningkat dalam otot dan plasma selama kontraksi otot. Konsentrasi adenosin juga meningkat secara progresif di otak saat terjaga dan kemudian menurun saat tidur. Adenosin mempunyai peran penting dalam pengaturan aliran darah dan sebagai modulator penghambat rangsangan saraf dan transmisi sinaptik otak melalui aktivasi reseptor adenosin. Adenosin menghambat pelepasan sebagian besar neurotransmitter rangsang otak, terutama dopamin. Secara perilaku, perubahan ini terkait dengan penurunan gairah, peningkatan tidur, dan penekanan spontan aktivitas perilaku (Davis *et al.*, 2003).

PENUTUP

Berdasarkan hasil dari *review* diketahui ada 31 spesies tanaman herbal yang memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai stimulan alternatif pengganti minuman berenergi. Famili zingiberaceae dan piperaceae memiliki spesies tanaman yang

paling banyak dilakukan uji stimulan. Kombinasi beberapa jenis tanaman memiliki potensi yang lebih baik sebagai stimulan jika dibandingkan penggunaan tanaman secara tunggal. Namun, kombinasi tanaman memiliki risiko untuk terjadinya peningkatan efek samping. Metabolit sekunder yang diduga memiliki efek dominan sebagai stimulan adalah flavanoid, alkaloid, dan terpenoid.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustien, G. S., & Susanti, S. (2020). Uji Aktivitas Tonikum Infusa Buah Kapolaga (*Amomum cardamomum*) Pada Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Farmagazine*, 7(1), 32. <https://doi.org/10.47653/farm.v7i1.152>
- Aladeokin, A. C., & Umukoro, S. (2011). *Psychopharmacological properties of an aqueous extract of Tetracarpidium conophorum Hutch. & Dalziel in mice*. 411–416. <https://doi.org/10.1007/s11418-011-0506-1>
- Alifita. (2022). Hubungan Antara Konsumsi Minuman Berenergi Dengan Kejadian Gagal Ginjal Kronis Pada Pasien Hemodialisa di RSUD Dr Moewardi Surakarta. *Naskah Publikasi*.
- Anas, Y., Puspitasari, N., & Nuria, M. C. (2013). Aktivitas Stimulansia Ekstrak Etanol Bunga Dan Daun Cengkeh (*Syzygium aromaticum* (L) Merr. & Perry.) Pada Mencit Jantan Galur Swiss Beserta Identifikasi Golongan Senyawa Aktifnya. 13–22.
- Aprilia, F., & Siregar, T. (2011). Uji Aktivitas Stimulan Sistem Syaraf Pusat Ekstrak Biji Pinang (*Areca catechu* L.) Terhadap Mencit

- Putih (*Mus Musculus* L.) Dan Penentuan Ed 50 Yang Diberikan Secara Oral 1. *Prosiding Seminar Nasional Matematika Dan Teknologi*, 4, 51–58.
- Artini, K. S., & Veranita, W. (2021). Tamanam Herbal untuk Meningkatkan Sistem Imun Tubuh: Literature Review. *Jurnal Farmasetis*, 10(1), 15–20. <https://doi.org/10.32583/farmasetis.v10i1.1383>
- Basit Erlangga, A., Mulyati Effendi, E., & Wiendarlina, I. Y. (2015). Uji Efektivitas Kombinasi Esktrak Cabe Jawa (*Piper retrofractum* Vahl.) dan Biji Mahoni (*Swietenia mahagoni* Jacq.) Sebagai Penambah Stamina Pada Tikus Jantan (Sprague Dawley). *Acta Veterinaria Indonesia*, 3(2), 64–69.
- Boondam, Y., Songvut, P., Tantisira, M. H., Tapechum, S., Tilokskulchai, K., & Pakaprot, N. (2019). Inverted U-shaped response of a standardized extract of *Centella asiatica* (Eca 233) on memory enhancement. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44867-z>
- Chassot, J. M., Longhini, R., Gazarini, L., Carlos, J., Mello, P., Maria, R., & Oliveira, W. De. (2011). Preclinical evaluation of *Trichilia catigua* extracts on the central nervous system of mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 137(3), 1143–1148. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.07.032>
- Davis, J. M., Zhao, Z., Stock, H. S., Mehl, K. A., Buggy, J., Hand, G. A., Mark, J., Zhao, Z., Stock, H. S., Mehl, A., Buggy, J., & Cen-, G. A. H. (2003). *Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue*. 29208, 399–404.
- Dayanthi, N. P. K. (2016). Uji Klinis Aktivitas Tonikum Dari Ekstrak Rimpang Kencur (*Kaempferia Galanga* L) Dengan Metoda Harvard Step Test. Universitas Andalas.
- Debnath, B., Somraj, W., Das, M., Goswami, S., Kumar, M., Maiti, D., & Manna, K. (2018). Role of plant alkaloids on human health : A review of biological activities. *Materials Today Chemistry*, 9, 56–72. <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2018.05.001>
- Fathnur Sani K, Yulawati, Herlina, R. Y. (2020). Uji efek tonikum ekstrak daun sawo manila (*Manilkara zapota*) pada mencit putih jantan (*Mus musculus*) dengan metode ketahanan renang Fathnur. *Riset Informasi Kesehatan*, 9(1), 37–42. <https://doi.org/10.30644/rik.v8i2.267>
- Febrinasari, N., Wijayanti, R., & Apriadi, A. (2016). Uji Stimulansia Ekstrak Kulit Umbi Bawang Putih (*Allium sativum* L .) Pada Mencit Galur Swiss / Stimulantia Test Of Garlic BULB (*Allium sativum* L .) Extract On Swiss Webster Mice. *Jurnal Farmasi Dan Sains Praktis*, 1(2), 42–49.
- Fröhlich, E., & Salar-Behzadi, S. (2014). Toxicological assessment of inhaled nanoparticles: Role of in vivo, ex vivo, in vitro, and in Silico Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(3), 4795–4822. <https://doi.org/10.3390/ijms15034795>
- Gina Septiani Agustien, S. (2020). Uji Aktivitas Tonikum Infusa Buah Kapolaga (*Amomum cardamomum*) Pada Mencit (*Mus musculus*) TEST. VII(1), 32–36.

- Houghton, P. J., & Raman, A. (1998). Analysis of crude extracts, fractions and isolated compounds. *Laboratory Handbook for the Fractionation of Natural Extracts*, 113–138. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5809-5_8
- Indriana, T. (2010). Pengaruh Kelelahan Otot Terhadap Ketelitian Kerja. *Stomatognatic*, 7(49–52).
- Januarti, I. B., Latifah, F., & Wajha, A. I. (2020). Efek Stimulansia Ekstrak Etanolik Umbi Bawang Putih Tunggal (*Allium Sativum* Var . Solo Garlic) Terhadap Mencit Galur Swiss. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 17(2), 1–9.
- Methley, A. M., Campbell, S., Chew-Graham, C., McNally, R., & Cheraghi-Sohi, S. (2014). PICO, PICOS and SPIDER: A comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. In *BMC Health Services Research* (Vol. 14, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12913-014-0579-0>
- Metrikana Novembrina, Poppy Diah Palupi, F. B. (2019). Uji Efektivitas Ekstrak Etanol 70% Ekstrak Kawista (*Limonia acidissima*) Sebagai Tonikum Pada Mencit Jantan Galur Swiss. *Jurnal Farmasi & Sains Indonesia*, 2(1), 48–53.
- Moerfiah, Yulianita, D. S. (2019). Effectiveness Stimulance Of Combination Of Beetroot And Apple Juice On Physical Resistance And Hb Levels In White Rat Sprague Dawley. *Ekologia: Jurnal Ilmiah Ilmu Dasar Dan Lingkungan Hidup*, 19(April), 20–26.
- Moerfiah, Yulianita, & Setiawan, D. (2019). Efektivitas Stimulansia Kombinasi Sari Umbi Bit Dan Buah Apel Terhadap Ketahanan Fisik Dan Kadar Hb Tikus Putih Sprague Dawley. *Ekologia: Jurnal Ilmiah Ilmu Dasar Dan Lingkungan Hidup*, 19(1), 20–26. <https://doi.org/10.33751/ekol.v19i1.1658>
- PERNEFRI. (2018). 11th report Of Indonesian renal registry 2018. *Indonesian Renal Registry (IRR)*, 14–15.
- Prastiwi, R., & Farmasi Bhumi Husada Jakarta, A. (2015). Uji Efek Tonik ekstrak Etanol Herba Pegagan (*Centella asiatica* (L). Urb) pada Mencit Jantan Balb/C. 5(1).
- Puspitasari, L. (2017). Ekstrak etanol daun pandan wangi (*pandanus amaryllifolius* r.) 10% menurunkan *immobility time* dan kadar kortisol tikus jantan galur wistar yang depresi 8(1), 24–30. <https://doi.org/10.1556/ism.v8i1.107>
- Rahimatul Uthia, Helmi Arifin, F. E. (2017). Pengaruh Hasil Fraksinasi Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum* L.) Terhadap Aktivitas Susunan Saraf Pusat Pada Mencit Putih Jantan. *Jurnal Farmasi Higea*, 9(1), 85–95.
- Rejeki, S., & Priyandari, A. (2017). Uji Efek Tonikum Ekstrak Etanol Rimpang Lempuyang Gajah (*Zingiber zerumbet* SM.) Terhadap Mencit Jantan Galur Swiss. 4(2), 232–236.
- Retnani, Y., & Parmadi, A. (2014). Perbandingan Efek Tonikum Ekstrak Etanol Jahe Merah (*Zingiber Officinale* Var.Rubrum) Dan Jahe Putih (*Zingiber Officinale* Var.Album) Pada Mencit Jantan (*Mus Musculus* L.) Ras Swiss. *IJMS - Indonsian Journal on Medical Science*, 1(2), 76–80.

- Rini Prastiwi, R.Tjahyadi, C. (2015). *Uji Efek Tonik Ekstrak Etanol Herba Pegagan (Centella asiatica (L). Urb) Pada Mencit Jantan Balb/C Rini*. 5(1), 19–23.
- Riskesdas. (2019). Laporan Nasional RISKESDAS 2018. In *Kementerian Kesehatan RI* (Vol. 10, p. 126). Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (LPB).
- Saha, S., & Banerjee, S. (2014). Central nervous system stimulant actions of *Alpinia galanga* (L .) rhizome : A preliminary study. *Indian Journal of Experimental Biology*, 51(January 2013), pp 828-832.
- Setyawati, E. R., & Endrawati, S. (2019). Uji Efek Tonikum Ekstrak Etanol Rimpang Temu Kunci (*Boesenbergia pandurata* (Roxb) *Schlecht*) Terhadap Mencit Jantan Galur Swiss The Tonict. 6(2), 52–56.
- Sumarny, R. O. S., Rahayu, L., Made, N. I., & Sandhiutami, D. W. I. (2013). Efek Stimulansia Infus Lada Hitam (*Piperis nigri fructus*) Pada Mencit (Stimulant effect of infusion of black pepper (*Piperis nigri fructus*) in mice). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 11(2), 142–146.
- Sumarsono, D. D., Gunawan, Y. E., & Panda, A. (2019). Pengaruh Pemberian Air Rebusan Akar Ilalang (*Imperata cylindrica*) Terhadap Stamina Mencit Jantan (*Mus musculus*). *Jurnal Jejaring Matematika Dan Sains*, 1(2), 92–96.
- Suri, N., Mulyaningsih, Devvy Wahyu, & Melani, D. (2022). Evaluasi Permasalahan Terkait Obat Pada Pasien Gagal Ginjal Kronik Dengan Komplikasi Hipertensi Dan Diabetes Melitus Tipe Ii Di Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi Lampung. *Jurnal Ilmu Kedokteran Dan Kesehatan*, 9(3).
- Suri, N., Widodo, S., & Yulianti, M. I. (2021). Uji Efek Stimulan Fraksi N-Heksan Daun Pegagan (*Centella Asiatica* (L.)Urban). *Jurnal Farmasi Lampung*, 10(2). <https://doi.org/10.37090/jfl.v10i2.703>
- Vivi, H. F. L. and. (2013). *Uji Anti Lelah (Anti Fatigue) Kombinasi Nira Aren Dan Air Tebu Dengan Metode Ketahanan Berenang (Natatory Exhaustion) Pada Mencit Jantan*. 10(02), 124–137.
- Widianingrum, M., & Herdwiani, W. (2012). Uji Efek Tonikum Infusa Batang Pasak Bumi dan Campuran Batang Pasak Bumi , Rimpang Jahe Merah dan Buah Cabe Jawa terhadap Mencit Putih Jantan,. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 9(1), 37–43.
- Widianingrum, M., Suhartinah, & Herdwiani, W. (2012). Uji Efek Tonikum Infusa Batang Pasak Bumi dan Campuran Batang Pasak Bumi, Rimpang Jahe Merah dan Buah Cabe Jawa terhadap Mencit Putih Jantan. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 9(1), 37–43. <http://farmasiindonesia.setiabudi.ac.id/>
- Yulianita, ., & Effendi, E. M. (2016). Uji Efektivitas Jangka Panjang Kombinasi Ekstrak Buah Cabe Jawa dan Biji Mahoni Sebagai Penambah Stamina pada Tikus Putih Jantan. *Acta VETERINARIA Indonesiana*, 3(2), 64–69. <https://doi.org/10.29244/avi.3.2.64-69>
- Zaman, A., Khan, M. S. S., Akter, L., Syeed, S. H., Akter, J., Al Mamun, A., Alam, M. E., Habib, M. A., & Jalil, M. A. (2015). Exploring new pharmacology and toxicological screening

and safety evaluation of one widely used formulation of Nidrakar Bati from South Asia region. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(1).
<https://doi.org/10.1186/s12906-015-0635-2>

Zhang, X., Geng, P., Zhang, T., Lu, Q., Gao, P., & Mei, J. (2020). Aceso: PICO-Guided Evidence Summarization on Medical Literature. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 24(9), 2663–2670.
<https://doi.org/10.1109/JBHI.2020.2984704>