

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Cabe Jawa



Gambar 1. Buah Cabe Jawa (*Piper retrofractum Vahl.*) (Herlydf, 2014)

#### 1. Sistematika Cabe Jawa

Tanaman ini dikenal dengan beberapa nama, masyarakat Jawa menyebutnya Cabe jawa atau Cabe jamu, Tabia bun (Bali), Cabia (Sulawesi), Cabbhi solak atau Cabbhi alas (Madura). Gambar buah cabe jawa dapat dilihat pada Gambar 1.

Taksonomi cabe jawa (*Piper retrofractum Vahl.*) adalah sebagai berikut :

<i>Kingdom</i>	: <i>Plantae</i>
<i>Divisi</i>	: <i>Magnoliophyta</i>
<i>Kelas</i>	: <i>Maknoliopsida</i>
<i>Ordo</i>	: <i>Piperales</i>
<i>Famili</i>	: <i>Piperaceae</i>
<i>Genus</i>	: <i>Piper</i>
<i>Spesies</i>	: <i>Piper retrofractum Vahl.</i>

**1.1 Karakteristik Biologi.** Berdasarkan (Widana, 2021) organ akar, batang, daun, bunga, dan buahnya, tanaman cabe jawa (*Piper retrofractum Vahl.*) dapat dikenali dari ciri-cirinya. Akar serabut yang berkembang di lokasi tertentu di sepanjang ruas batang. Batangnya seperti sirih yang melilit, memanjat, dan merambat. Panjang batang dapat mencapai sepuluh meter, tergantung dari tingkat kesuburan tanah. Biasanya memiliki struktur batang yang lunak, akar tumbuh di setiap ruas, membantu tanaman untuk tetap melekat pada lingkungan tumbuhnya. Daunnya memiliki ujung meruncing dan pangkal membulat, sehingga berbentuk bulat telur hingga lonjong. Bunga majemuk dan

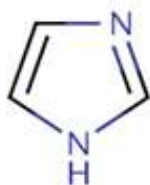
berkelamin tunggal. Jika sudah matang, buah yang tergolong buah majemuk ini memiliki warna merah cerah. Butirannya berbentuk elips hingga silinder, dengan ujung kecil, dan berukuran panjang antara 2 dan 7 cm serta diameter 4 dan 8 mm.

**1.2 Kegunaan Tanaman.** Cabe jawa merupakan tanaman obat dan juga digunakan sebagai bumbu, namun tidak banyak masakan yang berbumbu cabe jawa. Pemilihan cabe jawa kering digunakan sebagai bahan untuk menambahkan rasa pedas dan hangat yang unik pada hidangan dan minuman.

Dalam pengobatan tradisional, buah cabe jawa digunakan untuk mengobati infeksi bakteri, asma, kram perut, impotensi, serta sebagai stimulan, karminatif, tonik, dan untuk merawat ibu hamil (Vinay *et al.*, 2012). Pilek, demam, influenza, kolera, obat cacing gelang, tekanan darah rendah, sakit kepala, bronkitis, sesak napas, dan radang mulut (Rusdi, 2013); antifatulen yang diinduksi angin, ekspektoran, penghilang dahak, antitusif, antijamur, perangsang nafsu makan, dan penurun kolesterol, meningkatkan aliran darah, meningkatkan pencernaan makanan, dan asma (Chaveerach *et al.*, 2006).

**1.3 Kandungan Kimia.** Cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl.) terkandung beberapa senyawa kandungan kimia, menurut BPOM RI (2010) beberapa senyawa yang terkandung dalam buah cabe jawa antara lain yaitu kavisin, saponin, polifenol, minyak atsiri, asam palmitat, asam tetrahidropeiperat, sesamin, piperidin, dan alkaloid piperin. Berdasarkan pengujian fitokimia yang dilakukan oleh penelitian Mulia (2015), didapatkan hasil penelitian data kandungan fitokimia dari sampel cabe jawa mulai dari yang tertinggi hingga paling terendah berturut-turut yaitu steroid; flavonoid; alkaloid; saponin; tanin.

### 1.3.1 Alkaloid

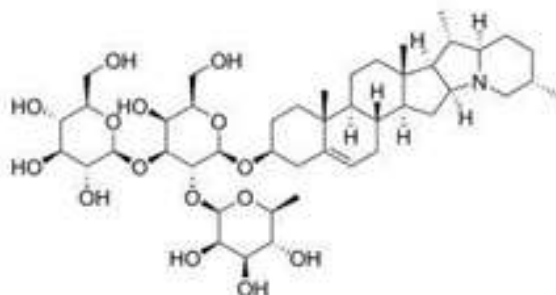


**Gambar 2. Struktur Kimia Senyawa Alkaloid (Aulya, 2012).**

Alkaloid dalam simplisia biasanya ditemukan pada tumbuhan dalam bentuk garam, simplisia tidak dapat langsung diekskresikan dengan pelarut hidrofilik seperti etanol dan air. Umumnya alkaloid berbentuk cair pada suhu kamar, dan sebagian besar tidak berwarna dan

bersifat optis aktif ketika mengkristal. Alkaloid adalah golongan zat sekunder tanaman yang tersebar luas dan bersifat basa, mengandung satu atau lebih garam nitrogen, dan biasanya terjadi dalam kombinasi sebagai bagian dari sistem siklik (Fikayuniar, 2022). Gambar struktur kimia senyawa alkaloid dapat dilihat pada Gambar 2.

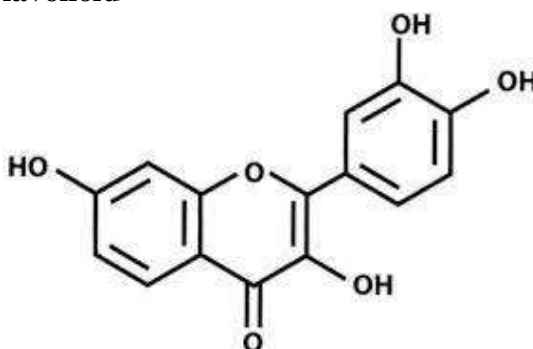
### 1.3.2 Saponin



**Gambar 3. Struktur Kimia Senyawa Saponin (Septiana dan Asnani, 2016).**

Saponin adalah senyawa aktif yang kuat yang biasanya ditandai keberadaannya dengan timbulnya busa apabila dikocok dalam air dan pada konsentrasi yang rendah seringkali mengakibatkan hemolisis sel darah merah (Fikayuniar, 2022). Pelarut nonpolar tidak memungkinkan bahan aktif ini larut. Menurut Robinson (1995), senyawa ini paling baik diekstraksi dari tanaman dengan menggunakan 70% hingga 95% etanol atau metanol panas. Gambar struktur kimia senyawa saponin dapat dilihat pada Gambar 3.

### 1.3.3 Flavonoid

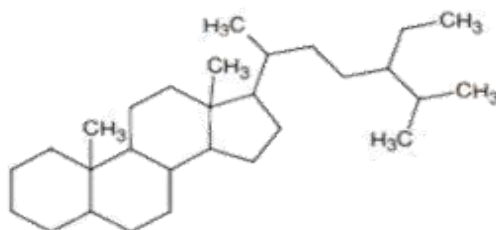


**Gambar 4. Struktur Dasar Flavonoid (Markham, 1988)**

Salah satu golongan terbesar fenol alami adalah flavonoid. Tumbuhan mengandung flavonoid pada daun, batang, buah, biji, dan bagian tanaman lainnya. Flavonoid merupakan senyawa polar, mereka biasanya mudah larut dalam pelarut polar seperti air, aseton, metanol, etanol, butanol, dan lain-lain. Flavonoid merupakan turunan senyawa

induk flavon yang mempunyai atom karbon dalam inti dasarnya yang tersusun dalam konfigurasi kedalam dua cincin aromatik yang terhubung oleh satuan tiga karbon (Fikayuniar, 2022). Gambar struktur kimia senyawa flavonoid dapat dilihat pada Gambar 4.

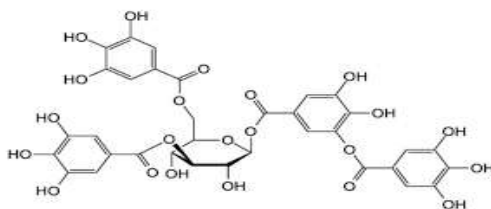
### 1.3.4 Steroid



**Gambar 5. Struktur Dasar Steroid (Purwatresna, 2012)**

Steroid merupakan senyawa yang struktur dasar karbonnya berasal dari enam rantai isoprena dan secara biosintesis dirumuskan dari hidrokarbon yang berupa alkohol, aldehida atau asam karbohidrat, yang biasanya ditemukan sebagai glikosida (Fikayuniar, 2022). Glikosida adalah zat yang berasal dari aglikon dan gula. Glikosida larut dalam larutan polar karena adanya gula terikat dan polar. Aglikon adalah steroid nonpolar yang membuat steroid lebih larut dalam pelarut nonpolar (Purwatresna, 2012). Gambar struktur kimia senyawa steroid dapat dilihat pada Gambar 5.

### 1.3.5 Tanin



**Gambar 6. Struktur Dasar Tanin (Hidjrawan, Y., 2018)**

Dalam tumbuhan, tanin merupakan salah satu golongan senyawa aktif golongan flavonoid. Tanin terkondensasi dan tanin terhidrolisis adalah dua kelompok tanin yang dipisahkan secara kimia. Tanin merupakan polifenol tanaman yang memiliki fungsi mengikat dan mengendapkan protein. Polifenol alami ini merupakan metabolit sekunder yang termasuk dalam penyusun golongan tanin dalam memberi warna hijau-violet-hitam dengan pereaksi besi (III) klorida (Fikayuniar, 2022). Gambar struktur kimia senyawa tanin dapat dilihat pada Gambar 6.

## **B. Madu**

### **1. Uraian Madu**

Madu adalah cairan alami yang umumnya memiliki rasa yang manis dan dihasilkan oleh lebah madu, dari sari bunga atau ekskresi serangga yang memiliki khasiat dan gizi yang tinggi. Senyawa dalam madu mudah menguap, sehingga teknik pemanenan dan penyimpanan harus diperhatikan. Zat-zat yang terdapat pada madu seperti glukosa, gula, alkaloid, asam glukonat, dan prolin menentukan rasa manisnya (Suranto, 2004).

Selain gula dan fruktosa, madu juga mengandung berbagai zat lain, termasuk mineral seperti kalsium, magnesium, kalium, natrium, belerang, zat besi, dan folat. Selain itu, madu memiliki sejumlah kecil tembaga, yodium, seng, dan vitamin lainnya (Yahya, 2003).

### **2. Manfaat Madu**

Madu terbukti efektif sebagai antioksidan, sumber energi, dan penambah stamina fisik. Madu adalah sumber energi yang cepat karena berdifusi melalui darah dengan cepat. Madu memurnikan darah dan membantu pembentukan darah. Selain itu juga membantu menjaga kelancaran peredaran darah dan mengaturnya (Shaikh, 2015).

Penelitian ilmiah menunjukkan bahwa madu dapat berkhasiat sebagai antioksidan, neurotropik, hipoglikemia, hipokolestolemia dan hepatoprotektif, antitumor, antibiotik, antiinflamasi, immunomodulator dan antialergi, antipenuaan dan sebagai tonikum (Pavel *et al.*, 2011).

### **3. Standar Mutu Madu**

SNI 01-3545-2018 merupakan standar mutu madu Indonesia, khususnya untuk penggunaan komersial. Madu dapat memiliki kandungan air hingga 22% dan kandungan sukrosa 5%.

Tabel 1 menampilkan standar kualitas madu yang lebih komprehensif yang diterbitkan oleh Badan Standardisasi Nasional (2018).

**Tabel 1. Standar Mutu Madu berdasarkan SNI 01-3545-2018**

No.	Jenis Uji	Satuan	Persyaratan
1	Aktivitas enzim diastase	DN	Minimal 1
2	Hidroksimetil fufural (HMF)	mg/kg	Maksimal 40
3	Air	%	Maksimal 22
4	Gula pereduksi (dihitung sebagai glukosa)	% b/b	Minimal 65
5	Sukrosa	% b/b	Maksimal 5
6	Keasaman	ml NaOH 1 N/kg	Maksimal 50
7	Padatan yang tak larut dalam air	% b/b	Maksimal 0,5
8	Abu	% b/b	Maksimal 0,5
9	Cemaran logam		
9.1	Timbal (Pb)	mg/kg	Maksimal 1
9.2	Cadmium (Cd)	mg/kg	Maksimal 0,2
9.3	Merkuri (Hg)	mg/kg	Maksimal 0,03
10	Cemaran Arsen	mg/kg	Maksimal 1
11	Kloramfenikol	mg/kg	Tidak terdeteksi

### C. Rasa Lelah

Tubuh menggunakan rasa kelelahan sebagai bentuk pertahanan untuk mencegah terjadinya lebih banyak kerusakan pada tubuh sehingga diperlukan istirahat untuk dapat membantu pemulihan. Otak mengontrol kelelahan secara terpusat. Ada dua sistem dalam sistem saraf yaitu sistem penghambatan parasimpatis dan sistem aktivasi simpatis. Meskipun kondisi yang menyebabkan kelelahan berbeda-beda pada setiap orang, namun semuanya menyebabkan penurunan daya tahan tubuh, kapasitas kerja, dan efisiensi kerja (Joko, 2016). Joko (2016) mengklasifikasikan kelelahan umum ditandai dengan berbagai gejala, seperti berkurangnya niat atau semangat bekerja, yang dapat disebabkan oleh monoton, intensitas pekerjaan fisik, kondisi lingkungan yang kurang mendukung, faktor mental, status kesehatan seseorang, atau status gizi. Kelelahan otot didefinisikan sebagai suatu kondisi yang ditandai dengan gemetar atau nyeri pada otot.

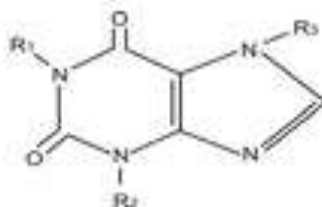
Adapun beberapa gejala kelelahan diantaranya rasa sakit dan pusing pada bagian kepala, rasa berat dan kaku pada bagian badan dan kaki, sering merasa mengantuk, menurunnya konsentrasi, rasa kaku disertai nyeri pada bahu dan pinggang, hilangnya keseimbangan tubuh, cenderung untuk sering lupa dan tidak dapat mengontrol perilaku atau sikap (Suma'mur, 2009). Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi adanya penurunan stamina atau terjadinya kelelahan antara lain adanya faktor genetik atau keturunan, usia, jenis kelamin, asupan zat gizi, psikis dan status gizi (Saluy *et al.*, 2022).

### D. Tonikum

Tonikum merupakan suatu bahan atau campuran bahan yang dapat menimbulkan efek peningkatan stamina dengan memberi tambahan tenaga pada tubuh (Hermayanti, 2013). Tonikum tergolong ke dalam suatu golongan psikostimulansia, dimana senyawa psikostimulansia ini dapat meningkatkan aktivitas psikis seseorang, sehingga dapat menghilangkan rasa kelelahan dan penat, serta meningkatkan kemampuan berkonsentrasi (Kusumawati dan Wahyuni, 2008)

Efek yang ditimbulkan dari tonikum merupakan suatu efek yang dapat memacu serta memperkuat sistem organ dan menstimulasi terjadinya perbaikan sel-sel tonus otot (Ramali dan Pamoentjak, 2000). Efek tonik ini dapat terjadi karena efek stimulasi yang dilakukan oleh sistem saraf pusat dan dapat digolongkan ke dalam golongan psikostimulansia. Senyawa psikostimulansia dapat meningkatkan kemampuan berkonsentrasi dan kapasitas yang bersangkutan (Mutschler, 1986).

### E. Kafein



**Gambar 7. Struktur Metil Xantin (Mutschler, 1986).**

Kafein merupakan turunan dari metilxantin yang dapat ditemukan dalam minuman teh, kopi, dan coklat. Kafein merupakan stimulan ringan yang sering ditambah pada banyak sediaan analgesik guna meningkatkan aktivitas terapi. Dalam penggunaan jangka panjang dengan dosis tinggi dapat menimbulkan perasaan cemas berlebih dan insomnia, serta dapat menginduksi sindrom henti obat pada kasus yang parah (Michael, 2005). Kafein bekerja dengan menghambat phosphodiesterase serta memiliki efek antagonis terhadap reseptor adenosine sentral yang memiliki pengaruh terhadap sistem saraf pusat terutama pada pusat-pusat yang mengatur peningkatan aktivitas mental dan kesadaran.

Kafein memiliki mekanisme kerja yang sama dengan senyawa alkaloid yaitu mengantagonis reseptor adenosine A1, adenosine

merupakan salah satu sel otak yang berperan dalam proses pengaturan tidur seseorang. Alkaloid memiliki mekanisme kerja dengan membalikkan seluruh kerja adenosine sehingga membuat rasa kantuk menjadi hilang dan menimbulkan perasaan segar dan semangat. Reseptor kafein sama dengan reseptor alkaloid (Sani *et al*, 2020). Gambar struktur kimia senyawa kafein dapat dilihat pada Gambar 7.

## **F. Simplisia**

### **1. Pengertian Simplisia**

Simplisia merupakan bahan berasal dari alam yang digunakan untuk obat serta belum mengalami adanya perubahan oleh proses apapun, dan kecuali dinyatakan lain umumnya berupa bahan yang telah dikeringkan (Depkes RI, 2000). Simplisia dibedakan menjadi tiga kategori, yaitu simplisia pelikan/mineral, simplisia hewani, dan simplisia nabati. Simplisia nabati adalah simplisia yang terbuat dari tumbuhan utuh, bagian tumbuhan, dan eksudat tumbuhan. Simplisia ini digunakan sebagai bahan baku pembuatan ekstrak yang kemudian digunakan untuk pembuatan obat atau produk lainnya.

### **2. Pengeringan**

Pengeringan perlu dilakukan untuk mencegah terjadinya penurunan mutu simplisia yang digunakan, dengan pengeringan dapat memperpanjang umur simpan simplisia dengan cara menurunkan kadar air yang akan menghentikan reaksi enzimatis. Jamur dan mikroorganisme lainnya dapat tumbuh pada simplisia bila terdapat sisa kandungan air dalam jumlah tertentu (Depkes, 2000). Simplisia dikatakan baik apabila mempunyai kadar air kurang dari 10 persen.

## **G. Ekstrak Cabe Jawa**

### **1. Penyarian**

Penyarian merupakan suatu langkah penarikan zat aktif yang awalnya berada didalam sel yang ditarik dengan cairan penyari sehingga zat aktif akan terlarut dalam cairan penyari. Semakin luas permukaan serbuk simplisia yang bersentuhan dengan cairan penyari akan menghasilkan filtrasi yang lebih baik. Penyarian dilakukan untuk mengekstrak sebanyak-banyaknya bahan aktif yang efektif dalam pengobatan dan dapat digunakan dengan lebih mudah dibandingkan dengan menggunakan bentuk simplisia aslinya.



## 2. Metode Maserasi

Maserasi merupakan suatu proses pengestrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan dilakukan perendaman dan beberapa kali pengadukan pada temperatur ruangan. Tujuan dilakukannya maserasi adalah untuk menarik zat-zat aktif berkhasiat yang tahan pemanasan ataupun yang tidak tahan pemanasan. Secara teknologi maserasi termasuk kedalam ekstraksi dengan menggunakan prinsip metode pencapaian konsentrasi pada keseimbangan. (Depkes RI, 2000).

## 3. Cairan Penyari

Cairan penyari yang dipergunakan dalam proses ekstraksi merupakan penyari yang baik untuk senyawa dengan kandungan yang berkhasiat atau aktif. Faktor utama yang menjadi pertimbangan pemilihan cairan penyari adalah selektifitas, ekonomis, kemudahan pengerjaan, ramah lingkungan, dan aman (Depkes RI, 1985).

Pelarut harus memenuhi standar keamanan farmasi bila digunakan pada manusia atau hewan percobaan, contoh pelarut seperti air, alkohol (etanol), atau kombinasinya merupakan pelarut yang dapat diterima (Depkes RI, 2000). Menurut Farmakope Herbal (2009) etanol 95% dipilih sebagai pelarut khusus dalam mengekstrak buah cabe jawa, karena penggunaan etanol 95% dapat menyaring dengan polaritas yang lebar, dari senyawa nonpolar hingga polar (Saifudin *et al.*, 2011). Selain itu, menurut Arifin, *et al* (2006) karena penggunaan etanol 95% dapat melarutkan zat polar, semi polar, dan non polar.

## 4. Ekstrak

Ekstrak adalah sediaan kental yang dibuat dengan menggunakan pelarut yang sesuai untuk mengekstrak bahan aktif dari simplisia, lalu pelarut diuapkan serta serbuk yang terisi diterapkan sedemikian sehingga memenuhi baku yang ditentukan Proses ekstraksi biasa dilakukan dengan langkah pertama pembuatan serbuk, lalu pembasahan, penyaringan, dan diakhiri dengan pemekatan. Pemilihan larutan penyaring untuk proses ekstraksi ditentukan oleh kapasitasnya untuk melarutkan bahan aktif dalam jumlah terbesar dan komponen yang tidak diinginkan dalam jumlah paling sedikit (Depkes RI, 2000).

### H. Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

Salah satu teknik pemisahan fisikokimia adalah kromatografi lapis tipis. Lapisan yang memisahkan terdiri atas bahan berbutir-butir

(fase diam), diletakkan pada penyangga dalam rupa plat gelas, logam, atau lapisan yang sesuai, campuran yang akan dipisah dalam bentuk larutan, ditotolkan berupa bercak atau pita. Pemisahan terjadi selama perambatan kapiler (pengembangan), yang terjadi setelah pelat atau pelapis dimasukkan ke dalam bejana tertutup rapat yang berisi larutan pengembangan yang tepat (fasa gerak). Selanjutnya, sinar UV digunakan untuk menampilkan atau mendeteksi senyawa. Selain itu, pemilihan kondisi kerja yang ideal harus diperhatikan, kondisi ini mencakup jenis pengembangan, atmosfer bejana, dan faktor lainnya (Stahl, 1985).

## I. Hewan Uji

### 1. Sistematika Mencit



**Gambar 8. Mencit (*Mus musculus*) (Tambupol, 2014).**

Secara sistematika, menurut Akbar (2010) mencit memiliki taksonomi sebagai berikut :

<i>Filum</i>	: <i>Chordata</i>
<i>Subfilum</i>	: <i>Vertebrata</i>
<i>Classis</i>	: <i>Mamalia</i>
<i>Subclass</i>	: <i>Placentalia</i>
<i>Ordo</i>	: <i>Rodentia</i>
<i>Familia</i>	: <i>Muridae</i>
<i>Genus</i>	: <i>Mus</i>
<i>Species</i>	: <i>Mus musculus</i>

### 2. Karakteristik

Mencit didalam kandang memiliki suhu tubuh normal sebesar 37,5°C, mencit memiliki sifat alami penakut fotofobik dan mudah stress, hidup secara berkelompok dengan sesamanya, memiliki kecenderungan untuk bersembunyi, termasuk kedalam hewan nokturnal atau aktif di malam hari (Veterinus *et al*, 2021). Mencapai usia dewasa pada usia 35 hari, dengan umur 1-3 tahun, memiliki berat variasi rentang 18-25 gram di usia 4 minggu (Smith dan Mangkoewidjaja, 1988).

Beberapa kelebihan mencit diantaranya siklus hidupnya yang relatif pendek, banyaknya jumlah anak per kelahiran, mudah

penanganannya, reproduksi yang sama dengan hewan mamalia lainnya, struktur anatomi, fisiologi dan genetik yang sama dengan manusia yang menjadikan mencit sebagai sebagai hewan laboratorium atau hewan uji coba (Fianti, 2017).

## **J. Uji Eksperimental Tonikum**

### **1. Uji *Natatory Exhaustion***

Metode *Natatory Exhaustion* adalah suatu metode skrining farmakologi yang ditujukan untuk mengidentifikasi efek obat yang memiliki mekanisme kerja pada koordinasi gerak khususnya penurunan kontrol saraf pusat. Tikus putih digunakan sebagai subjek uji dalam percobaan ini. Peralatan yang digunakan antara lain akuarium dengan luas alas 50 x 30 cm, dengan ketinggian air 18 cm, pengatur suhu diatur pada  $20 \pm 0,5^\circ$  C, dan gelombang buatan yang dihasilkan oleh pompa udara (Turner, 1965). Parameter lelah dari hewan uji dari uji ini adalah ketidakmampuan hewan uji dalam menggerakkan kakinya untuk berenang, posisi badan tegak lurus permukaan air, ekor lurus tidak bergerak, dan kepala tetap berada di bawah permukaan air selama tujuh detik (Herdayanti et al., 2021). Parameter yang dilihat yaitu *swimming test* atau durasi ketahanan mencit berenang dimana mencit akan merasa lelah dan akhirnya tenggelam serta menghitung % *Immobility time* yaitu waktu yang dihabiskan untuk mencit berdiam diri. Jika penurunan % *Immobility time* tinggi maka hal tersebut menandakan bahwa efek tonikum yang dihasilkan semakin besar.

### **2. Uji Gelantung**

Metode gelantung adalah suatu metode skrining farmakologi yang ditujukan untuk mengetahui bagaimana suatu obat mempengaruhi koordinasi motorik, terutama bila terjadi penurunan kendali saraf pusat. Hewan uji digunakan dalam percobaan ini dengan cara digantung pada sebuah kawat yang diposisikan 30 cm di atas permukaan meja secara horizontal. Akibat perbedaan waktu gantung hewan uji sebelum dan sesudah perlakuan, terdeteksi adanya peningkatan energi ketahanan gantung yang menunjukkan adanya efek tonik (Savira, 2022).

### **3. Uji *Rotaroad***

Tujuan dari uji ketahanan rotarod guna menilai pengaruh metode perlakuan terhadap koordinasi motorik hewan uji. Hewan uji diletakkan pada rotarod, dan rotarod diputar dengan kecepatan dua putaran per menit. Hewan uji akan bertahan dengan berusaha meningkatkan

koordinasi motoriknya agar tidak terjatuh dari batang rotarod yang berputar (Sumarny, 2013).

### **K. Interaksi Kombinasi**

Ketika terdapat dua obat atau lebih digunakan bersamaan, seringkali menciptakan suatu interaksi yang dikarenakan adanya efek yang disebabkan saling bereaksi dari senyawa masing-masing obat (Corrie, 2011). Interaksi obat terjadi pada proses farmakodinamik serta farmakokinetik. Farmakodinamik adalah interaksi antar obat berkerja pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologik yang sama sehingga terjadi efek yang aditif (didapat efek saling mendukung), sinergistik (didapat efek lebih besar), atau antagonistik (didapat efek lebih kecil), dengan tidak adanya perubahan kadar plasma ataupun profil farmakokinetik lainnya (Gitawati, 2008). Farmakokinetik adalah interaksi yang terjadi di fase absorpsi obat, metabolisme obat, ikatan protein-obat serta ekskresi metabolit melalui ginjal yang memengaruhi kadar obat plasma dan urin (BPOM, 2010).

Interaksi antar senyawa antar obat dengan obat, atau obat dengan herbal, maupun obat dengan makanan dapat berupa interaksi sinergis/aditif atau berupa interaksi antagonis yang dapat menimbulkan *adverse drug reaction* (Gupta *et al*, 2017). Interaksi sinergis atau aditif merupakan interaksi yang menimbulkan hasil berupa penambahan efek, sedangkan interaksi antagonis merupakan interaksi yang memberikan hasil berupa pengurangan efek dan bahkan efek yang merugikan.

Contoh interaksi obat dengan obat yang bersifat aditif adalah pemberian obat antihipertensi bersamaan dengan obat-obat yang menyebabkan hipotensi (antiangina, vasodilator, fenotiazin) dapat menyebabkan peningkatan efek antihipertensi. Contoh interaksi obat dengan obat yang bersifat sinergis adalah pemberian kombinasi meperidin (demerol : analgesik narkotik) dan prometazin (phenergan : antihistamin), phenergan meningkatkan atau memperkuat efek dari Demerol. Contoh interaksi obat dengan obat yang bersifat antagonis adalah pemberian obat antikoagulan bersamaan dengan vitamin K dapat menyebabkan penghambatan efek antikoagulan.

## L. Landasan Teori

Tonikum merupakan suatu bahan atau campuran bahan yang dapat menimbulkan efek memperkuat tubuh atau memberi tambahan tenaga atau energi pada tubuh (Hermayanti, 2013).

Efek yang meningkatkan stamina tubuh dan memperkuat seluruh sistem dan organ disebut tonik. Efek tonik tergolong ke dalam suatu golongan psikostimulansia, dimana senyawa psikostimulansia ini dapat meningkatkan aktivitas psikis seseorang, sehingga dapat menghilangkan rasa kelelahan dan penat, serta meningkatkan kemampuan berkonsentrasi (Kusumawati dan Wahyuni, 2008).

Badan POM RI (2010) menyatakan bahwa buah tanaman cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl.) mengandung sejumlah senyawa antara lain kavisin, saponin, polifenol, minyak atsiri, asam palmitat, asam tetrahidropeiperat, sesamin, piperidin, dan alkaloid piperin. Data kandungan fitokimia yang dilakukan oleh Penelitian Mulia (2015), didapatkan data kandungan fitokimia yang terkandung pada 9 sampel dari tertinggi hingga terendah berturut-turut yaitu steroid; flavonoid; alkaloid; saponin; tanin.

Kandungan alkaloid piperin dari cabe jawa yang bersifat larut etanol mempunyai efek tonik pada mencit putih jantan. Berdasarkan Farmakope Herbal (2009), pelarut yang umumnya digunakan dalam mengekstraksi buah cabe jawa adalah etanol 95%. Etanol 95% merupakan pelarut yang dapat menyari senyawa yang bersifat non polar sampai polar (Saifudin *et al.*, 2011)

Alkaloid umumnya mempunyai mekanisme kerja utama yang memiliki kesamaan dengan alkaloid kafein, yakni menghambat reseptor adenosine berhubungan dengan adenosin. Fungsi dari adenosin adalah mengurangi jumlah ledakan neuron, selain itu adenosin juga mencegah transmisi antar sinaptik dan mencegah keluarnya neurotransmitter. Sedangkan adenosine merupakan neurotransmitter yang menghambat kerja sel saraf otak, oleh karena itu jika reseptor adenosine berpasangan dengan alkaloid kafein maka efek sebaliknya akan dihasilkan, proses itulah yang disebut sebagai efek kafein pada manusia (Rarasta *et al*, 2018).

Ekstrak etanol buah cabe jawa dengan dosis 26 mg/gr BB mencit mempunyai efek tonik pada mencit putih jantan. Menurut Lasni (2006) dalam (Shofiah, 2008), efek tonik ekstrak etanol dosis 0,026 g/KgBB

serupa dengan efek tonik kafein dosis 100 mg/KgBB sebagai kontrol positif.

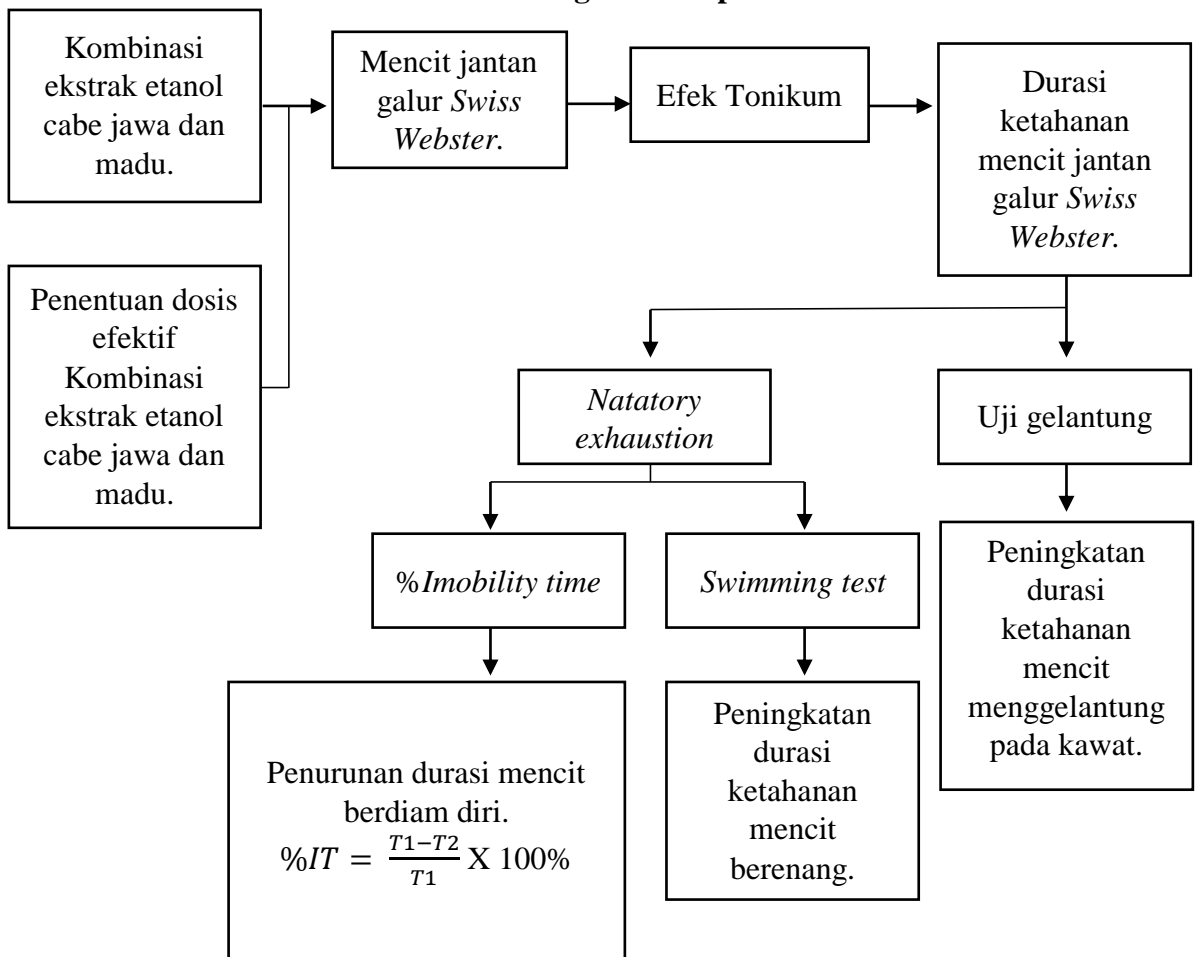
Madu telah terbukti memiliki efek tonik. Penelitian sebelumnya meneliti efek tonik madu pada dosis 0,2 g/kgBB, 0,4 g/kgBB, dan 0,8 g/kgBB. Selain itu, pada dosis 0,8 g/kgBB, hasil penelitian menunjukkan efek tonik yang setara dengan kontrol positif kafein pada dosis 100 mg/kgBB (Sambodo, 2009).

Interaksi farmakodinamik terjadi ketika obat-obatan yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja, atau sistem fisiologis yang sama berinteraksi satu sama lain untuk menghasilkan efek yang bersifat antagonis (menghasilkan efek yang lebih kecil), sinergis (menghasilkan efek yang lebih besar), atau aditif (menghasilkan efek yang saling menguntungkan), tanpa mempengaruhi profil farmakokinetik atau kadar plasma lainnya (Gitawati, 2008). Secara farmakologi, madu dan ekstrak cabe jawa dapat meningkatkan stamina dengan bekerja pada reseptor yang sama, atau jika dikonsumsi bersamaan dapat memberikan efek aditif (Fitriani *et al*, 2016).

Dasar penentuan dosis perbandingan kombinasi dari ekstrak buah cabe jawa dan madu randu didapat dari penelitian sebelumnya yang telah dilakukan oleh (Wijianarko, 2017) yang menggunakan infusa lada hitam yang dikombinasikan dengan madu dengan tiga variasi perbandingan yaitu 25% : 75%, 50% : 50%, 75% : 25% terhadap dosis tunggalnya dan didapatkan hasil tonikum terbaik pada perbandingan dosis kombinasi 75% : 25%.

Teknik skrining farmakologis yang disebut metode *Natatory Exhaustion* terkenal dapat mengidentifikasi dampak obat pada koordinasi motorik, terutama dalam hal menurunkan kendali saraf pusat (Turner, 1965). Metode *Natatory Exhaustion* dijalankan dengan melihat *swimming test* atau durasi ketahanan mencit berenang serta % *immobility time* yaitu waktu yang dihabiskan mencit untuk berdiam diri setelah pemberian sampel. Jika penurunan % *immobility time* tinggi maka hal tersebut menandakan bahwa efek tonikum yang dihasilkan semakin besar.

### M. Kerangka Konsep



Gambar 9. Kerangka Konsep

### N. Hipotesis

Hipotesis dari riset ini ialah pemberian campuran antara ekstrak etanol cabe jawa dengan madu berkhasiat sebagai tonikum pada mencit jantan galur *Swiss Webster*.

Pada dosis kombinasi ekstrak cabe jawa dan madu dengan perbandingan 75%:25% (19,5 mg/kgBB : 200 mg/kgBB) memberikan efek tonikum yang terbaik.

Pada dosis kombinasi ekstrak cabe jawa dan madu ada perbedaan pengaruh efek tonikum antara dosis tunggal dengan dosis kombinasinya dalam memberi efek tonikum aditif pada mencit galur *Swiss Webster*.