

## Perbandingan Efektivitas Teofilin (1,3-Dimethylxanthine) dan Kafein (1,3,7-Trimethylxanthine) dalam Menunda Kelelahan Otot pada Tikus

Comparison of Effectiveness of Theophylline (1,3-Dimethylxanthine) and Caffeine (1,3,7-Trimethylxanthine) in Delaying Muscle Fatigue in Rats

Isnatin Miladiyah<sup>1\*</sup>, Pranandito Trunogati<sup>2</sup>, Wiryatun Lestariana<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

<sup>2</sup> Program Profesi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

<sup>3</sup> Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

### DATA NASKAH:

Masuk: 24 Apr 2017  
Direviu: 25 Mei 2017  
Direvisi: 10 Jun 2017  
Diterima: 25 Jun 2017

### \*KORESPONDENSI:

[isnatin@gmail.com](mailto:isnatin@gmail.com)

### DOI:

10.18196/mm.170203

### TIPE ARTIKEL:

Penelitian

**Abstrak:** Kelelahan otot merupakan suatu kondisi dimana otot kehilangan kemampuan berkontraksi karena stimuli terus menerus dan hal ini dikaitkan dengan penurunan cadangan glikogen. Obat derivat *methylxanthine* (kafein dan teofilin) bermanfaat untuk menghemat penggunaan glikogen. Penelitian ini bertujuan untuk menggali efektivitas kafein dan teofilin dalam menunda kelelahan otot sebagaimana yang diukur dalam lama *struggling*. Sebanyak 18 (delapan belas) ekor tikus berusia  $\pm$  3 bulan, berat 200-210 gram, kadar Hb 11,5-16 mg/dL dan kadar Hmt 35-51%, dibagi secara acak ke dalam 3 kelompok perlakuan: kontrol (akuades 1 mL/kgBB), kafein 3,78% (1 mL/kgBB) dan teofilin 3,15% (1 mL/kgBB). Kelelahan otot diukur dengan lama *struggling* dalam detik. Data rerata lama *struggling* antar kelompok dianalisis dengan *one way* ANOVA. Hasil menunjukkan bahwa lama *struggling* untuk kelompok kafein ( $286.83 \pm 7.11$ ) detik dan teofilin ( $312.33 \pm 15.92$ ) detik, lebih lama daripada kelompok kontrol ( $140.33 \pm 23.24$ ) ( $p < 0,05$ ), sedangkan lama *struggling* kelompok kafein dengan teofilin tidak berbeda bermakna ( $p > 0,05$ ). Disimpulkan bahwa kafein dan teofilin mampu menunda kelelahan otot pada tikus dan efektifitasnya sebanding.

**Kata kunci:** Kelelahan Otot; Obat Derivat *Methylxanthine*; Teofilin; Kafein

**Abstract:** Muscle fatigue is a contraction failure of the muscles after receiving the same stimuli for a long period and associated with muscle glycogen reduction. Methylxanthine derivatives (caffeine and theophylline) are drugs with potential benefit on glycogen-sparing. This study was aimed to evaluate effectiveness of caffeine and theophylline on delaying muscle fatigue in rats as indicated by length of struggling. Eighteen rats weighing 200-210 grams (3 months old), Hb 11,5-16 mg/dL, hematocrit 35-51%, divided in to 3 groups: control (aquadest 1 mL/kgBW), caffeine 3,78% (1 mL/kgBW), and theophylline 3,15% (1 mL/kgBW). Muscle fatigues measured by length of struggling (in second). Data of length of struggling among groups analyzed with one way ANOVA. Mean of length of struggling (in second) in caffeine group ( $286.83 \pm 7.11$ ) second and theophylline group ( $312.33 \pm 15.92$ ) second, it was longer than in control group ( $140.33 \pm 23.24$ ) second ( $p < 0.05$ ). There was no difference between length of struggling in caffeine and theophylline group ( $p > 0.05$ ). It could be concluded that administration of caffeine and theophylline in rats proved to delay muscle fatigue compared to control, and their effects were comparable.

**Key words:** Muscle Fatigue; Methylxanthine Derivates; Theophylline; Caffeine

## PENDAHULUAN

Kelelahan merupakan suatu mekanisme homeostasis saat tubuh melakukan aktivitas, sehingga menghindarkan tubuh dari kerusakan lebih lanjut akibat kehilangan efisiensi dan penurunan kapasitas kerja serta ketahanan tubuh.<sup>1</sup> Kelelahan otot dapat dinilai berdasarkan persentase penurunan kekuatan otot, waktu pemulihan kelelahan otot dan waktu yang diperlukan sampai terjadi kelelahan.<sup>2</sup> Bagi atlet, kelelahan otot sangat mengganggu karena mengurangi kapasitas dalam bertanding. Oleh karena itu diperlukan semacam zat atau substansi yang dapat menunda kelelahan otot, sehingga kapasitas bertanding dapat bertahan lebih baik dan lebih lama. Dalam dunia olahraga, zat semacam ini disebut dengan zat ergogenik, yaitu suatu zat yang membantu tubuh untuk bekerja lebih keras dan memberikan kinerja yang lebih baik, biasanya melalui peningkatan penggunaan energi termasuk dalam hal produksi, pengendalian dan efisiensi energi.<sup>3</sup>

Salah satu zat yang dikenal sebagai zat ergogenik adalah kafein (suatu derivat methylxanthin), yang bekerja sebagai antagonis reseptor adenosin di jaringan otot. Kafein secara alami terkandung dalam kopi, teh, kakao, *cola nut* dan guarana. Banyak penelitian yang telah membuktikan efek positif kafein sebagai zat ergogenik, di antaranya dalam menunda kelelahan otot.<sup>4</sup> Karena efek positif ini, maka saat ini kafein banyak digunakan sebagai salah satu zat stimulan.

Contoh lain dari golongan methylxanthin ini adalah teofilin (golongan dimethylxanthin), yang secara alami dapat ditemukan dalam teh hitam, teh hijau dan kakao.<sup>3</sup> Secara *in vitro*, sebagai antagonis reseptor adenosin, teofilin ini lebih poten daripada kafein karena mempunyai afinitas yang lebih tinggi terhadap reseptor adenosin dibandingkan kafein.<sup>5</sup> Berbeda dengan kafein, belum banyak penelitian yang mengkaji tentang efek ergogenik teofilin, dan saat ini teofilin banyak digunakan sebagai obat untuk mengatasi obstruksi saluran nafas.<sup>4</sup>

Beberapa senyawa terdahulu yang pernah diteliti efek ergogeniknya di antaranya adalah kopi,<sup>6</sup> minuman stimulan,<sup>7</sup> tablet asam amino,<sup>8</sup> tablet kombinasi vitamin B1, B6 dan B12,<sup>9</sup> kreatin,<sup>10</sup> dan L-arginin.<sup>11</sup> Penelitian tersebut menunjukkan bahwa pemberian kopi dan minuman stimulan ternyata tidak berpengaruh dalam menunda kelelahan, sedangkan tablet asam amino, kombinasi vitamin B1, B6 dan B12, kreatin dan L-arginin mampu menunda kelelahan otot.

Ada derivat methylxanthine lain selain kafein, yaitu teofilin, yang secara *in vitro* mempunyai afinitas lebih tinggi terhadap reseptor adenosin,

namun perbandingan efektivitasnya dengan kafein dalam menunda kelelahan otot belum diketahui. Perlu dilakukan penelitian efek ergogenik teofilin, sekaligus untuk mengetahui bagaimana efektivitasnya dalam menunda kelelahan otot dibandingkan dengan kafein.

Kelelahan otot adalah suatu keadaan yang ditandai dengan kegagalan otot untuk berkontraksi akibat penurunan ATP dan meningkatnya timbunan asam laktat dalam darah.<sup>12</sup> Keadaan ini disertai dengan peningkatan ketidaknyamanan dan penurunan efisiensi akibat beban berlebihan dan berkepanjangan, sehingga otot kehilangan kemampuan untuk menjawab rangsangan.<sup>13</sup>

Sebagian besar kelelahan otot merupakan akibat dari ketidakmampuan otot dalam berkontraksi dan kegagalan metabolisme serabut otot untuk terus memberikan hasil kerja yang sama.<sup>2</sup> Hal ini bisa dipahami, karena pada latihan fisik dengan intensitas tinggi dan durasi lama, pemenuhan energi bisa meningkat hampir 100 kali lipat.<sup>14</sup> Fosforilasi oksidatif menjadi sumber energi terpenting bagi otot, karena hampir 95% energi yang digunakan otot untuk kontraksi jangka panjang berasal dari sumber ini.<sup>2</sup> Pada latihan intensitas tinggi, sumber energi utama otot berasal dari glikolisis anaerob, dimana lintasan ini tidak menggunakan oksigen sehingga salah satu hasil akhirnya adalah asam laktat. Akumulasi asam laktat dalam otot dapat menghalangi fungsi neuromuskuler, sehingga menimbulkan kelelahan otot.<sup>14</sup>

Mekanisme timbulnya kelelahan otot merupakan suatu fenomena kompleks yang melibatkan beberapa faktor, di antaranya:

**Penimbunan Asam Laktat.** Asam laktat merupakan hasil samping metabolisme anaerob, yang diproduksi dalam otot dengan jumlah bermakna terutama pada kondisi latihan intensitas tinggi. Asam laktat ini bersifat labil dan mudah berubah menjadi laktat dan ion hidrogen ( $H^+$ ). Ion  $H^+$  inilah yang akan mempengaruhi proses kontraksi melalui beberapa mekanisme, yaitu mengurangi kontraksi otot dengan menghambat ATP-ase, mengurangi eksitabilitas membran serabut otot, menghambat fosfofruktokinase (suatu enzim pembatas kecepatan glikolisis) dan menghambat transformasi fosforilase sehingga mengurangi ketersediaan glikogen karena diubah menjadi glukosa.<sup>2</sup> Selain itu, ion  $H^+$  juga menghambat mobilisasi asam lemak dari jaringan lemak yang akan menyebabkan glikogen otot meningkat, serta menyebabkan penurunan pH otot. Kemungkinan hal inilah yang menghambat enzim penting yang berperan dalam menghasilkan energi. Penimbunan asam laktat juga menimbulkan nyeri otot saat latihan intensitas tinggi, sehingga

otot tidak mampu mempertahankan aktivitas kontraktilitasnya.<sup>14</sup>

**Habisnya ATP.** Adenosin trifosfat (ATP) merupakan sumber energi utama untuk kontraksi otot, dimana ATP ini akan diubah menjadi adenosin difosfat (ADP) sehingga melepaskan energi untuk kontraksi tersebut.<sup>15</sup> Selama kontraksi maksimal yang berlangsung singkat, kecepatan penggunaan ATP dapat meningkat hingga 150 kali lipat dibandingkan dalam keadaan istirahat. Semakin berkurang persediaan ATP, maka semakin menurun juga kemampuan kontraksi otot.<sup>16</sup>

Ketahanan kontraksi otot berperan penting dalam kinerja saat seseorang berolahraga. Zat-zat yang dikonsumsi dengan tujuan untuk meningkatkan kinerja ini sering disebut dengan istilah zat-zat ergogenik. Zat ini mampu meningkatkan penggunaan energi, termasuk produksi, pengendalian dan efisiensi energi.<sup>3</sup> Karena efek positif ini, maka beberapa zat ergogenik dilarang penggunaannya dalam kompetisi olah raga.

Salah satu zat ergogenik yang tidak termasuk dalam daftar hitam (*banned/larangan*) *International Olympic Committee* (IOC) adalah golongan methylxanthine dan obat golongan ini dapat digunakan meski dalam berbagai kompetisi olah raga. Derivat xanthine terdiri dari kafein, teofilin dan teobromin, yang merupakan alkaloid tumbuhan. Meskipun mempunyai aktivitas farmakologis yang serupa, namun teobromin relatif tidak bermanfaat secara klinis karena efek farmakologisnya rendah.<sup>3</sup>

Secara farmakologi, kafein mempunyai kadar terapeutik dalam darah sebesar 5-25 mcg/mL. Setiap pemberian kafein per oral dengan dosis 2,5 mg/kgBB akan menghasilkan kadar kafein dalam serum sebesar 2 mg/L atau 2 mcg/mL.<sup>17</sup> Untuk teofilin, kadar terapeutik adalah sebesar 5-15 mcg/mL, di mana pemberian teofilin per oral dengan dosis 1 mg/kgBB akan menghasilkan kadar teofilin dalam serum sebesar 2 mg/L atau 2 mcg/mL.<sup>18</sup> Untuk manusia, dosis terapeutik lazim kafein adalah 6-31 mg/kgBB, sedangkan dosis terapeutik teofilin 5-10 mg/kgBB. Waktu untuk mencapai kadar maksimal obat dalam darah (*Tmax*) untuk kafein adalah 15-120 menit, sedangkan *Tmax* teofilin adalah 1-2 jam.<sup>17,18</sup>

## BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris murni, dengan rancangan penelitian *pre test-post test control group design*. Bahan baku senyawa uji yang digunakan adalah kafein anhidrat dan teofilin anhidrat (PT Brataco Chemika), yang dilarutkan dalam akuades. Dosis kafein dan teofilin dikonversi dari dosis terapeutik terendah pada manusia yaitu 6 mg/kgBB untuk kafein dan 5

mg/kgBB untuk teofilin,<sup>17, 18</sup> yang dikonversi ke dalam dosis untuk tikus. Dosis kafein sebesar 7,56 mg/200gBB atau 0,0378 mg/gBB (konsentrasi akhir kafein 3,78%) dan dosis teofilin sebesar 6,3 mg/200gBB atau 0,0315 mg/gBB (konsentrasi akhir teofilin 3,15%) diperoleh dengan cara mengkonversikan dari dosis manusia dewasa menjadi dosis tikus, dengan faktor konversi sebesar 0,018.

Hewan uji yang digunakan adalah sebanyak 18 ekor tikus jantan galur Wistar, berusia lebih kurang 3 bulan, berat badan antara 200-210 gram, tidak mempunyai cacat fisik, aktivitas fisik normal, kadar hemoglobin (Hb) antara 11,5-16 g/dL,<sup>19</sup> dan kadar hematokrit (Hmt) 35-51%.<sup>19</sup> Pemeriksaan Hb secara sianmethemoglobin dan Hmt secara mikrohematokrit,<sup>20</sup> bertujuan untuk memastikan bahwa tikus dalam kondisi baik, sehat dan tidak menderita anemia. Hewan uji dibagi secara acak dalam 3 (tiga) kelompok perlakuan, yaitu kelompok kontrol akuades, kelompok kafein dan kelompok teofilin, dengan masing-masing kelompok terdiri atas 6 (enam) ekor tikus.

Pemberian perlakuan secara per oral, masing-masing satu kali pemberian (dosis tunggal). Kelompok kontrol, diberikan 0,2 mL akuades, satu jam berikutnya dilakukan *forced swimming test*. Untuk kelompok kafein, perlakuan diberikan sebanyak 0,2 mL (mengandung kafein 0,0315 mg/gBB atau kadarnya 3,15%) dan 2 jam selanjutnya baru dilakukan *forced swimming test*. Pada kelompok teofilin, perlakuan diberikan sebanyak 0,2 mL (mengandung teofilin 0,0378 mg/kgBB atau kadarnya 3,78%) dan 1,5 jam berikutnya dilakukan *forced swimming test*. Selang waktu antara pemberian perlakuan dengan tes dimaksudkan untuk menyesuaikan dengan waktu obat mencapai kadar maksimal obat dalam darah (*Tmax*). Tingkat kelelahan otot ditentukan dengan metode *forced swimming test* dan diukur lama *struggling* tikus, yaitu periode waktu berapa lama tikus mampu mempertahankan kedua tungkai depan dan kepala untuk tetap berada di atas air, dalam satuan detik.<sup>21</sup>

Rerata lama *struggling* tikus (dalam detik) antar kelompok dianalisis dengan Uji *one way ANOVA* dengan SPSS seri 17, yang dinyatakan bermakna jika nilai  $p < 0,05$ .

## HASIL

Pengukuran berat badan, kadar Hb dan kadar Hmt tikus untuk seluruh kelompok dapat dilihat dalam Tabel 1. Tabel 1. menunjukkan bahwa dengan uji ANOVA, *p value* untuk berat badan, kadar Hb dan kadar Hmt seluruhnya lebih dari 0,05. Hal ini berarti

Tabel 1. Berat Badan, Kadar Hb dan Kadar Hmt Tikus

Kelompok	Tikus ke-	Berat Badan (g)	Kadar Hb (mg/dL)	Kadar Hmt (%)
Kontrol	1	208	13,44	40
	2	201	15,66	46
	3	205	14,80	44
	4	209	14,79	44
	5	201	15,17	46
	6	207	14,66	42
	x ± SD	205±3,49	14,75 ± 0,74	43,67±2,34
Kafein	1	204	14,02	42
	2	203	14,73	44
	3	207	15,40	42
	4	204	14,20	42
	5	203	14,81	44
	6	203	15,39	44
	x ± SD	204±1,55	14,76 ± 0,58	43±1,09
Teofilin	1	207	14,68	42
	2	206	14,05	40
	3	200	15,55	46
	4	205	14,02	44
	5	203	15,86	46
	6	209	15,34	42
	x ± SD	205±3,16	14,92 ± 0,79	43,33±2,42
<i>p value</i>		0,751	0,570	0,854

bahwa kondisi tikus seluruhnya homogen sehingga dapat digunakan untuk penelitian.

Setelah diberi perlakuan sesuai kelompok masing-masing, dilakukan *forced swimming test* dan diukur lama *struggling* masing-masing tikus. Data lama *struggling* tikus untuk seluruh perlakuan dapat dilihat dalam Tabel 2. Pada Tabel 2. tampak bahwa rata-rata lama *struggling* paling tinggi terdapat pada kelompok teofilin, diikuti kelompok kafein dan paling rendah adalah pada kelompok kontrol (akuades). Hasil uji *pos hoc* terhadap lama *struggling* ditampilkan dalam Tabel 3.

## DISKUSI

Dalam penelitian ini, pengamatan kelelahan otot pada tikus menggunakan *forced swimming test*, dengan mengukur lama *struggling*. Meskipun tikus bukan binatang air, namun jika dimasukkan dalam suatu tempat berisi air dengan ketinggian melebihi panjang badannya, maka tikus akan berenang sekuat tenaga untuk bertahan agar tidak tenggelam. Pada aktivitas fisik berat ini, energi yang dibutuhkan sangat meningkat dibandingkan energi saat istirahat, sehingga mengakibatkan terjadi metabolisme secara anaerob untuk memenuhi kebutuhan energi secara cepat.<sup>21</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan lama *struggling* yang bermakna antara kelompok kontrol (140,33 detik) dengan kelompok kafein (286,83 detik) dan teofilin (312,33

detik). Meskipun lama *struggling* pada kelompok teofilin lebih lama daripada kelompok kafein, namun secara statistik tidak bermakna. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa efek penundaan kelelahan otot pada pemberian teofilin sebanding dengan pemberian kafein.

Tabel 2. Lama *Struggling* Tikus pada Setiap Kelompok

Kelompok	Tikus ke-	Lama <i>Struggling</i> (detik)	Rerata ± SD (detik)	<i>p value</i>
Kontrol	1	165		
	2	155		
	3	100	140,33 ±	
	4	128	23,24	
	5	145		
	6	149		
Kafein	1	292		
	2	275		
	3	289	286,83 ±	0,000*
	4	283	7,11	
	5	295		
	6	287		
1	303			
2	293			
Teofilin	3	316	312,33 ±	
	4	329	15,92	
	5	301		
	6	332		

**Keterangan:** \*perbedaan bermakna antar kelompok.

Tabel 3. Uji *Pos Hoc* terhadap Lama *Struggling* antar Kelompok

Kelompok	Kontrol	Kafein	Teofilin
Kontrol	-	0,000 <sup>a</sup>	0,000 <sup>a</sup>
Kafein	0,000 <sup>a</sup>	-	0,056 <sup>b</sup>
Teofilin	0,000 <sup>a</sup>	0,056 <sup>b</sup>	-

**Keterangan:** <sup>a</sup>berbeda bermakna, <sup>b</sup> : tidak berbeda bermakna.

Beberapa penelitian sebelumnya telah membuktikan efek ergogenik kafein, yaitu kafein mampu meningkatkan kekuatan otot pada perempuan saat latihan beban. Peningkatan kekuatan ini diduga disebabkan oleh peningkatan afinitas miofilamen terhadap ion kalsium ( $Ca^{2+}$ ) dan peningkatan Pelepasan ion  $Ca^{2+}$  dari retikulum sarkoplasma.<sup>22</sup> Kemungkinan lain adalah bahwa kafein menyebabkan inhibisi reseptor adenosin perifer sehingga asam lemak bebas meningkat dan akan menghambat pemecahan glikogen otot.<sup>23</sup>

Mekanisme kerja kafein sebagai zat ergogenik diduga melalui peningkatan pelepasan  $Ca^{2+}$  dari retikulum sarkoplasma, inhibisi fosfodiesterase dan efek langsung terhadap sel-sel lemak, yaitu sebagai antagonis terhadap aktivitas adenosin di jaringan perifer,<sup>24, 25</sup> yang selanjutnya akan meningkatkan glikogen otot atau *glycogen-sparing* (penghematan penggunaan glikogen oleh tubuh).<sup>26</sup> Metabolisme karbohidrat telah terbukti berubah akibat respon dari kafein tetapi *glycogen sparing* (penghematan penggunaan glikogen oleh tubuh) setelah ingesti kafein tidak selalu ditemukan selama latihan.<sup>26</sup> Raguso et al. (1996),<sup>27</sup> menunjukkan bahwa pemberian teofilin menyebabkan laju penurunan glukosa menjadi lebih lambat. Hal ini menunjukkan bahwa sifat antagonis terhadap reseptor adenosin dapat menurunkan ambilan glukosa selama latihan. Dengan demikian metilxantin melalui sifat antagonis reseptor adenosinnya, mampu meningkatkan glikogen otot dan bersifat sebagai *glycogen sparing* (menghemat penggunaan glikogen oleh tubuh).<sup>26</sup> Hal ini diperkuat oleh Vergauwen et al. (1997),<sup>28</sup> yang membuktikan bahwa kafein sebagai antagonis reseptor adenosin menghambat glikogenolisis saat kontraksi otot rangka dan kemungkinan mempengaruhi metabolisme karbohidrat.

Dugaan mekanisme paling mungkin adalah sebagai antagonis reseptor adenosin, juga didasarkan pada kebutuhan dosis farmakologis yang melebihi dosis fisiologis untuk memberikan efek dalam peningkatan sekresi  $Ca^{2+}$  dan inhibisi fosfodiesterase.<sup>24</sup> Sebagai inhibitor adenosin, maka kafein dapat menghambat efek negatif adenosin pada neurotransmisi, kesadaran (*arousal*) dan persepsi nyeri. Efek hipoalgesia ini menyebabkan tumpulnya persepsi nyeri dan rasa lelah selama

aktivitas fisik berat. Hal ini mempunyai efek menguntungkan terhadap *firing rates* unit motorik sehingga menyebabkan kontraksi otot yang lebih bertahan lama dan lebih bertenaga/kuat.<sup>29</sup> Kafein juga mempunyai efek langsung pada sistem saraf pusat, namun diduga efek ini bukan merupakan mekanisme utama.<sup>30</sup>

Pada latihan atau aktivitas fisik intensitas tinggi, dapat terjadi hambatan terhadap pemulihan otot karena tingginya kadar kortisol yang menyebabkan degradasi otot dan mencegah uptake glukosa.<sup>31</sup> Kafein dan teofilin mampu menghambat peningkatan kadar kortisol ini,<sup>32</sup> sekaligus meningkatkan laju pembentukan kembali glikogen atau glikogenesis,<sup>33</sup> dan mencegah kerusakan otot dengan menghambat masuknya sel radang ke dalam otot rangka.<sup>34</sup> Dengan demikian, pemberian kafein dan teofilin selain mampu meningkatkan daya tahan otot sekaligus juga dapat mempercepat waktu pemulihan otot dari kelelahan pasca latihan intensitas tinggi.

## SIMPULAN

Pemberian kafein dan teofilin mampu menunda kelelahan otot pada tikus yang dibuktikan dengan lama *struggling* pada *forced swimming test*. Teofilin mampu menunda kelelahan otot lebih lama daripada kafein, meskipun secara statistik perbedaan ini tidak bermakna.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme kerja kafein dan teofilin dalam menunda kelelahan otot ini, apakah melalui peningkatan pelepasan  $Ca^{2+}$  dari retikulum sarkoplasma, inhibisi fosfodiesterase, antagonis adenosine atau ketiga-tiganya. Hasil ini menunjukkan bahwa teofilin dapat digunakan sebagai alternatif kafein untuk pembandingan pada berbagai penelitian tentang efek stimulan dan ketahanan kerja otot.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Tarwaka, Bakri SHA, Sudajeng L. *Ergonomi untuk Keselamatan, Kesehatan Kerja dan Produktivitas*. Surakarta: UNIBA Press. 2004. p.107.
2. Chapman, AE. *Biomechanical Analysis of Fundamental Human Movements*. Champaign: Human Kinetics. 2008. p. 8-9, 22, 24-25.
3. Garret WE, Kirkendall DT. *Exercise and Sport Science*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000. p. 374, 377-379.
4. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic and Clinical Pharmacology* (12nd ed). New York: McGraw-Hill Medical. 2012. p. 346.

5. Biaggioni I, Paul S, Puckett A, Arzubagi C. Caffeine and Theophylline as Adenosine Receptor Antagonists in Humans. *J Pharm Exp Ther*, 1991; 285 (2): 588-593.
6. Utama YP. *Pengaruh Pemberian Kopi terhadap Kelelahan Otot*. Semarang: Skripsi. Jurusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 2010.
7. Herwana E, Pudjadi LL, Wahab R, Nugorho D, Hendrata T, Setiabudy R. Efek Pemberian Minuman Stimulan terhadap Kelelahan pada Tikus Putih Strain *Sprague-Dawley*. *Univ Med*, 2005; 24 (1): 8-14.
8. Setiawan JP. *Pengaruh Pemberian Tablet Asam Amino terhadap Kelelahan Otot*. Semarang: Skripsi. Jurusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 2010.
9. Sudjadi CV. *Pengaruh Pemberian Tablet Kombinasi Vitamin B1, B6 dan B12 terhadap Kelelahan Otot*. Semarang: Skripsi. Jurusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 2010.
10. Raharjo DA. *Pengaruh Pemberian Kreatin terhadap Kelelahan Otot pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Angkatan 2008*. Surakarta: Skripsi. Jurusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret. 2012.
11. Yuliar D. *Pengaruh Pemberian L-Arginin terhadap Kelelahan Otot pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Angkatan 2008*. Surakarta: Skripsi. Jurusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret. 2012.
12. Tortora GJ, Derrickson B. *Principles of Anatomy and Physiology: Maintenance and Continuity of the Human Body* (12nd ed). Hoboken: John Wiley & Sons. 2009. p. 318-320.
13. Zatsiorsky VM, Kraemer WJ. *Science and Practice of Strength Training* (2<sup>nd</sup> ed). Champaign: Human Kinetics. 2006. p. 224, 253-255
14. Brooks G, Fahey T, Baldwin K. *Exercise Physiology: Human Energetics and Its Application* (4<sup>th</sup> ed). New York: McGraw-Hill. 2004. p. 97-99, 310, 384-386.
15. MacIntosh BR, Gardiner PF, McComas AJ. *Skeletal Muscle: Form and Function* (2<sup>nd</sup> ed). Champaign: Human Kinetics. 2006. p. 53-55, 86, 152-153, 155.
16. Boron WF, Boulpape EL. *Medical Physiology* (2<sup>nd</sup> ed). Philadelphia: Saunders Elsevier. 2009. p. 1308-1309
17. Anderson LA, Stewart J, Thornton P, Wilson K. *Caffeine*. 2009. Diakses dari <http://www.drugs.com/ppa/caffeine.html>. Diakses pada 8 Desember 2012.
18. Anderson LA, Stewart J, Thornton P, Wilson K. *Theophylline*. 2009. Diakses dari <http://www.drugs.com/ppa/theophylline.html>. Diakses pada 8 Desember 2012.
19. Hillyer EV, Quesenberry KE. *Ferrets, Rabbits and Rhodents: Clinical Medicine and Surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders. 1997. p. 162.
20. Preet S, Prakash S. Haematological Profile in *Rattus norvegicus* during Experimental Cysticercosis. *J Parasitic Dis*, 2011; 35 (2): 144-147.
21. Kelliher P, Connor TJ, Harkin A, Sanchez C, Kelly JP, Leonard BE. Varying Responses to the Rat Forced-Swim Test under Diurnal and Nocturnal Conditions. *J Physiol Behav*, 2000; 69 (4-5): 531-539.
22. Goldstein E, Jacobs PL, Whitehurst M, Penhollow T, Antonio J. Caffeine Enhances Upper Body Strength in Resistance-Trained Women. *J Int Soc Sports Nutr*, 2010; 7 (18): 1-6.
23. Ping WC, Keong CC, Bandyopadhyay A. Effects of Acute Supplementation of Caffeine on Cardiorespiratory Responses during Endurance Running in a Hot & Humid Climate. *Indian J Med Res*, 2010; 132 (1): 36-41.
24. Norager CB, Jensen MB, Madsen MR, Laurberg S. Caffeine Improves Endurance in 75 Years Old Citizens: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *J Appl Physiol*, 2005; 99 (6): 2302-2306.
25. Rosser JI, Walsh B, Hogan MC. Effect of Physiological Levels of Caffeine on Ca<sup>2+</sup> Handling and Fatigue Development in Xenopus Isolated Single Myofibers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2009; 296 (5): R1512-R1517.
26. Yeo SE, Roy LPG, Gareth AW, Asker EJ. Caffeine Increases Exogenous Carbohydrate Oxidation During Exercise. *J Appl Physiol*, 2005; 99 (3): 844-850.
27. Raguso C, Coggan A, Sidossis L, Gastaldelli A, Wolfe R. Effect of Theophylline on Substrate Metabolism During Exercise. *J Appl Physiol*, 1996; 45 (9): 1153-1160.
28. Vergauwen L, Richter E, Hespel P. Adenosine Exerts Glycogen Sparing Action in Contracting Rat Skeletal Muscle. *J Appl Physiol*, 1997; 272 (5 pt 1): E762-E768.
29. Davis JK, Green JM. Caffeine and Anaerobic Performance: Ergogenic Value and Mechanisms of Action. *Sports Med*, 2009; 39 (10): 813-832.
30. Kristensen JM, Johnsen AB, Birk JB, Nielsen JN, Jensen BR, Hellsten Y, et al. Absence of

- Humoral Mediated 5'AMP-Activated Protein Kinase Activation in Human Skeletal Muscle and Adipose Tissue During Exercise. *J Appl Physiol*, 2007; 585 (3): 897-909.
31. Laurent D, Schneider KE, Prusaczyk WK, Franklin C, Vogel SM, Krssak M, et al. Effects of Caffeine on Muscle Glycogen Utilization and the Neuroendocrine Axis during Exercise. *J Clin Endocr Metab*, 2000; 85 (6): 2170-2175.
  32. Paton CD, Lowe T, Irvine A. Caffeinated Chewing Gum Increases Repeated Sprint Performance and Augments Increases in Testosterone in Competitive Cyclist. *J Appl Physiol*, 2010; 110 (6): 1243-1250.
  33. Pedersen DJ, Lessard SJ, Coffey VG, Churchley EG, Wootton AM, Ng T, et al. High Rates of Muscle Glycogen Resynthesis after Exhaustive Exercise when Carbohydrate is Coingested with Caffeine. *J Appl Physiol*, 2008; 105 (1): 7-13.
  34. Santos VBC, Ruiz RJ, Vettorato ED, Nakamura FY, Juliani LC, Polito MD, et al. Effects of Chronic Caffeine Intake and Low-Intensity Exercise on Skeletal Muscle of Wistar Rats. *Exp Physiol*, 2011; 96 (11):1228-1238.