

## Hasil Penelitian

### **Pengaruh Stres Akut Terhadap Kadar Gula Darah Mencit (*Mus musculus*) dengan Perlakuan Ekstrak Etanol Alga Cokelat (*Sargassum sp.*)**

**Christy Sahetapy<sup>1</sup>, Indrawanti Kusadhiani<sup>2</sup>, Yuniasih M.J. Taihuttu<sup>2</sup>, Jansye C Penturi<sup>2</sup>, Johan B Bension<sup>2</sup>, Vina Z Latuconsina<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura

<sup>2</sup>Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura

Corresponding author e-mail: [sahetapychristy147@gmail.com](mailto:sahetapychristy147@gmail.com)

#### **Abstrak**

Stres merupakan suatu respon non spesifik pada tubuh terhadap keadaan atau kondisi yang terjadi akibat paparan dari stresor. Stres yang tinggi biasanya memberikan dampak negatif bagi tubuh salah satunya, meningkatnya kadar gula darah. Alga cokelat merupakan salah satu tanaman tradisional laut dan mengandung senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, dan steroid yang bersifat antidepresan sehingga dapat mencegah meningkatnya kadar gula darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh stres akut terhadap kadar gula darah mencit dengan pemberian ekstrak etanol alga cokelat. Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental* dengan desain *pre test dan post test control group design*. Mencit sebanyak 30 ekor dibagi menjadi kelompok kontrol normal (KN), kontrol negatif(K-), kontrol positif(K+), ekstrak etanol alga cokelat konsentrasi 2,5%(P1) dan 5%(P2). Penelitian dimulai dengan pengukuran kadar gula darah awal pada semua kelompok, selanjutnya kelompok K-, K+, P1, dan P2 diberikan perlakuan stres dengan metode FST selama 6 menit selama 7 hari. Kelompok K+ diberikan alprazolam dengan dosis 0,2 ml pada 1 jam sebelum perlakuan sedangkan P1 dan P2 diberikan alga cokelat pada 30 menit sebelum perlakuan. Setelah perlakuan, dilanjutkan dengan pengukuran kadar gula darah akhir. Data hasil pengamatan dianalisis dengan uji *T-test dependent* dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar gula darah *post test* pada kelompok P1 dan P2 mengalami peningkatan namun peningkatan tersebut tidak signifikan. Hasil juga menunjukkan bahwa nilai signifikansi (*2-tailed*) pada kelompok P1 dan P2 adalah 0,772 dan 0,392 ( $\text{sig} > 0,05$ ), artinya dapat disimpulkan bahwa tidak ada pengaruh pemberian ekstrak etanol alga cokelat terhadap pencegahan peningkatan kadar gula darah pasca stres akut.

**Kata Kunci:** stres, alga cokelat, kadar gula darah.

#### **Abstract**

*Stress is a non-specific response in the body to conditions or conditions that occur as a result of exposure to stressors. High stress usually has a negative impact on the body, one of which is increasing blood sugar levels. Brown algae is one of the traditional marine plants and contains secondary metabolite compounds such as alkaloids, flavonoids, and steroids which are antidepressants so that they can prevent the increase in blood sugar levels. This study aims to determine the effect of acute stress on blood sugar levels of mice by giving ethanol extract of brown algae. This research is a true experimental research design with pre test and post test control group design. 30 mice were divided into normal control (KN), negative control (K-), positive control (K +) groups, ethanol extract of brown algae with a concentration of 2.5% (P1) and 5% (P2).*

The study was started by measuring the initial blood sugar levels in all groups, then groups K-, K +, P1, and P2 were given stress treatment with the FST method for 6 minutes for 7 days. Group K + was given alprazolam at a dose of 0.2 ml at 1 hour before treatment, while P1 and P2 were given brown algae at 30 minutes before treatment. After the treatment, it was followed by measurement of the final blood sugar level. The data from the observations were analyzed using the dependent T-test with a confidence level of 95%. The results showed that the post-test blood sugar levels in the P1 and P2 groups experienced an increase, but the increase was not significant. The results also showed that the significance values (2-tailed) in the P1 and P2 groups were 0.772 and 0.392 ( $sig > 0.05$ ), meaning that it could be concluded that there was no effect of giving ethanol extract of brown algae on the prevention of increasing blood sugar levels after acute stress.

**Keywords:** stress, brown algae, blood sugars levels

## Pendahuluan

Stres dapat terjadi pada siapa saja dan ditimbulkan ketika seseorang dihadapkan dengan masalah atau peristiwa yang dirasakan mengganggu dirinya.<sup>1</sup> Stres akan memunculkan suatu respon non spesifik pada tubuh terhadap banyak keadaan atau kondisi yang terjadi akibat paparan dari stresor. Stres yang berlebihan atau disebut juga dengan *distress* dapat memberikan dampak negatif bagi tubuh.<sup>2</sup> Biasanya pada individu yang mengalami stres berlebihan, maka tubuh secara spontan akan bereaksi terhadap sumber-sumber stres yang ada atau rangsangan dari stres yang menyerang tubuh tersebut.<sup>3,4</sup> Rangsangan yang diterima selanjutnya akan memicu respon tubuh yakni secara langsung tubuh akan mengaktifkan sistem perlawanan terhadap rangsangan tersebut yakni adalah sistem otak yang nantinya akan bekerja sama dengan sistem organ lainnya.<sup>4</sup> Salah satu dampak yang ditimbulkan dari pengaktifan sistem ini adalah terganggunya kesehatan tubuh dengan munculnya gejala-  
<https://ojs3.unpatti.ac.id/index.php/pameri/index>

gejala antara lain seperti sakit kepala, tidur tidak teratur, gangguan pola makan, mudah lelah, jantung berdebar-debar, kram otot, bahkan sampai pada penyakit-penyakit seperti hipertensi dan diabetes.<sup>5</sup> Dilihat dari dampak yang ditimbulkan di atas yakni salah satunya adalah gangguan pola makan, maka hal ini juga dapat mempengaruhi kadar asupan glukosa didalam tubuh. Hal ini terjadi karena saat stres maka hormon-hormon yang berhubungan dengan pengaturan kadar glukosa di dalam tubuh akan mengalami ketidakseimbangan.<sup>6</sup>

Respons stres selanjutnya akan berpengaruh terhadap fungsi imun tubuh melalui sistem yang ada didalam hipotalamus dan kelenjar hipofisis. Sistem tersebut antara lain yaitu *Corticotropin Releasing Factor* (CRF) dan *Adrenocorticotrophic Hormone* (ACTH).<sup>2</sup> CRF merupakan substansi utama yang menggambarkan sinyal stresor ke sistem imun dan memicu pengaktifan dari aksis HPA (*hipotalamus-pituitary-adrenal*) yakni berupa peningkatan ACTH yang akan merangsang

korteks adrenal untuk meningkatkan sekresi kortisol. Kortisol adalah salah satu hormon yang dihasilkan oleh korteks adrenal dan digunakan sebagai indikator stres perifer. Pada kondisi stres, maka kadar kortisol di darah akan mengalami peningkatan dan akan menghambat kerja dari hormon insulin.<sup>7</sup> Hormon kortisol yang meningkat selanjutnya akan merangsang peningkatan pemecahan karbohidrat ke dalam bentuk glikogen (glikogenolisis) di dalam hati, sehingga sebagian besar glukosa akan pecah dan masuk ke dalam darah.<sup>7</sup> Hal ini menyebabkan terjadinya peningkatan glukosa di dalam darah dan membuat insulin yang seharusnya dapat mengontrol kadar glukosa akan menjadi berkurang atau mengalami resistensi.<sup>8</sup> Peningkatan glukosa dalam darah dikenal dengan hiperglikemi. Stres yang berkepanjangan dan tidak ditangani secara cepat biasanya akan berdampak pada fungsi fisiologis dari tubuh sehingga akan berlanjut menjadi proses depresi.<sup>9</sup> Oleh karena itu, pencegahan dan pengobatan terhadap stres dan dampaknya bagi tubuh perlu dilakukan. Salah satu cara yang bisa dilakukan untuk mencegah stres yaitu dengan pemberian obat-obat sintetik. Beberapa jenis golongan obat antidepresan yang bias diberikan adalah *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI) yaitu Fluoksetin, Sertralin, dan Escitalopram serta golongan *Antidepresan Trisiklik* (TCAs) yaitu

Amitriptilin.<sup>10,11</sup> Namun penggunaan obat-obat tersebut bisa menimbulkan efek samping seperti sakit kepala, mual, muntah, kejang, hipotensi, kelelahan, rasa cemas berlebihan, mulut kering dan sedatif.<sup>12</sup>

Akibat dari kondisi inilah, maka banyak dikembangkan oleh masyarakat tanaman-tanaman tradisional untuk digunakan sebagai pengobatan alternatif dalam mengobati stres dan dampaknya.

Salah satu tanaman tradisional yang dimanfaatkan dalam pengobatan stres adalah alga cokelat (*Sargassum sp.*). *Sargassum sp.* banyak mengandung senyawa-senyawa aktif yaitu fenolik, fukosantin, florotanin, flavonoid, steroid, dan alkaloid.<sup>13,14</sup> Senyawa fukosantin meningkatkan perubahan metabolisme lemak, resistensi insulin dan juga aktivitas enzim pengatur glukosa hati. Sedangkan senyawa florotanin adalah sejenis polifenol yang berkemampuan menurunkan glukosa darah dan juga beraktivitas sebagai antioksidan. Sedangkan untuk kandungan alkaloid, fenolik, dan flavonoid sendiri diduga memiliki aktivitas sebagai antidepresan.<sup>13,14</sup> Berdasarkan uraian tersebut, maka penulis merasa tertarik untuk melakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh stres akut terhadap kadar gula darah mencit (*Mus musculus*) dengan perlakuan ekstrak etanol alga cokelat (*Sargassum sp.*).

## Metode Penelitian

### Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen murni dengan desain *pre test dan post test control group design* yaitu dengan cara membandingkan hasil observasi sebelum dan sesudah pada kelompok kontrol dan perlakuan.

### Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Desember 2020 dan dilakukan pada dua tempat, yaitu proses ekstrak sampel akan dilakukan di Laboratorium MIPA Unpatti, sedangkan perlakuan pada hewan coba akan dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Unpatti.

### Populasi dan Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini menggunakan hewan uji yaitu mencit jantan dewasa strain balb/c dengan berat badan (BB) berkisar 20-30 gram yang diperoleh dari Laboratorium Farmasi Universitas Hasanudin Kota Makassar. Besar sampel yang dipakai dalam penelitian ini adalah minimal sebanyak 5 ekor mencit pada setiap kelompok. Sampel akan dikelompokkan menjadi lima kelompok yaitu; kelompok mencit yang tidak diberi perlakuan stres (KN), kelompok mencit yang hanya diberi perlakuan stres (K-), kelompok mencit yang diinduksi stres dan diberi obat Alprazolam (K+), kelompok mencit yang diinduksi stres dan diberi ekstrak etanol alga

cokelat konsentrasi 2,5% (P1), kelompok mencit yang diinduksi stres dan diberi ekstrak etanol alga cokelat konsentrasi 5% (P2).

### Kriteria Subjek Penelitian

#### a. Kriteria Inklusi

1. Mencit jantan (*Mus musculus*) strain Balb/c
2. Mencit dengan berat berkisar 20-30 gram
3. Mencit harus dalam kondisi sehat dan tidak boleh ada luka atau cacat

#### b. Kriteria Eksklusi

1. Mencit yang mati saat penelitian berlangsung
2. Kadar gula darah mencit yang tidak normal saat dilakukan pre-tes
3. Pada masa aklimatisasi berat badan hewan berkurang melebihi 10% dari berat badan normal

### Instrumen Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang untuk mencit, tabung FST, blender, spatula, ayakan, gelas ukur, pipet ukur, Erlenmeyer, rotary evaporator, botol minum, jarum sonde, timbangan digital, dan glukotest. Sedangkan bahan yang digunakan adalah pakan AD2, sekam padi, aquades, obat alprazolam, pita, eter, kertas label, Sargassum sp, etanol, antiseptik, sarung tangan, masker, dan handuk.

## Prosedur Penelitian

### Aklimatisasi mencit

Aklimatisasi mencit adalah proses adaptasi hewan coba dengan lingkungan barunya. Proses adaptasi pada penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura Ambon selama 1 minggu dengan pengecualian apabila selama proses ini berlangsung didapati hewan coba mengalami sakit atau cacat atau hewan tersebut mengalami penurunan BB >10%, maka hewan coba tersebut akan dikeluarkan dari penelitian.<sup>15</sup>

### Persiapan Uji Mencit

Mencit sebanyak 30 ekor diletakkan di dalam kandang yang berbentuk persegi panjang. Pada setiap kandang berisi satu ekor mencit dan dasar dari kandang mencit dilapisi dengan sekam padi sebagai tempat istirahat mencit. Sekam padi yang dipakai harus setebal 0,5-1 cm dan diganti setiap tiga hari untuk mencegah infeksi yang terjadi akibat adanya kotoran. Makanan yang diberikan pada mencit adalah pakan AD2 dan minuman yang diberikan adalah air keran/mentah yang diletakkan di dalam botol. Makanan dan minuman diberikan secukupnya di dalam wadah terpisah dan diganti setiap hari.<sup>16</sup>

## Preparasi Sampel

Sampel *Sargassum sp.* berasal dari Desa Liang. Kemudian sampel dibersihkan dari substratnya dan dicuci hingga bersih dengan menggunakan air tawar kemudian sampel ditimbang untuk mengetahui berat basahnya. Selanjutnya sampel dikeringkan di bawah sinar matahari selama  $\pm 4$  hari. Sampel yang telah kering dipotong-potong kemudian dihaluskan dengan menggunakan blender hingga menjadi serbuk simplisia kering dan dimasukkan ke dalam gelas Erlenmeyer.<sup>17</sup>

### Ekstraksi Dengan Pelarut Etanol

Proses ekstraksi dilakukan dengan cara maserasi. Sampel sebanyak 500 gram dibasahi dengan pelarut etanol 2000 ml, (1:4), diamkan  $\pm 3$  hari dalam wadah tertutup dan dibuka setiap dua jam untuk dilakukan pengadukan. Setelah tiga hari ekstrak disaring menggunakan kertas *whatmann* no 45. Kemudian hasil saringan diuapkan dalam cawan sekitar  $\pm 14$  hari dengan suhu lebih kurang  $40^{\circ}\text{C}$  hingga diperoleh pasta.<sup>18</sup>

### Penentuan Konsentrasi Alga Cokelat

Konsentrasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah konsentrasi 2,5% dan konsentrasi 5%. Adapun cara pembuatan konsentrasi yang digunakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut:<sup>19</sup>

**a. Ekstrak etanol alga cokelat dengan konsentrasi 2,5%**

Dibuat dengan cara melarutkan ekstrak etanol alga cokelat 100% ke dalam aquades. Sebanyak 2,5 ml ekstrak etanol alga cokelat 100% ditambahkan aquades hingga volumenya mencapai 100 ml.

**b. Ekstrak etanol alga cokelat dengan konsentrasi 5%**

Dibuat dengan cara melarutkan ekstrak etanol alga cokelat 100% ke dalam aquades. Sebanyak 5 ml ekstrak alga cokelat 100% ditambahkan aquades hingga volumenya mencapai 100 ml.

**Pembuatan Larutan Alprazolam**

Untuk pemberian dosis alprazolam ditentukan berdasarkan factor konversi berat badan dari manusia ke mencit dosis Alprazolam yang diberikan pada mencit sebesar 0,2 ml.<sup>20</sup>

**Pengukuran Kadar Gula Darah Awal Mencit Sebelum Diinduksi Stres**

Setelah proses aklimatisasi mencit, selanjutnya pada hari ke-0 dilakukan pengukuran gula darah pada mencit pada semua kelompok sebelum diberi perlakuan stres dengan metode FST.

**Pengujian Pada Mencit**

Setelah proses aklimatisasi mencit dan pengukuran gula darah mencit pre perlakuan maka selanjutnya dilakukan pemberian perlakuan stres dengan metode FST. Mencit

sebanyak 30 ekor dibagi menjadi lima kelompok perlakuan yaitu KN (kelompok mencit yang tidak diberi perlakuan stres), K- (kelompok mencit yang diberi perlakuan stres), K+ (kelompok mencit diberi obat alprazolam dan kemudian diberi perlakuan stres), P1 (kelompok mencit diberi ekstrak etanol alga cokelat dengan konsentrasi 2,5% dan kemudian diberi perlakuan stres), dan P2 (kelompok mencit diberi ekstrak etanol alga cokelat dengan konsentrasi 5% dan kemudian diberi perlakuan stres).

Pada kelompok K+ diberi obat alprazolam, P1 dan P2 diberi ekstrak etanol alga cokelat dengan konsentrasi yang sudah ditentukan. Selanjutnya pada kelompok mencit K-, K+, P1 dan P2 dimasukan ke dalam wadah silinder (diameter 20 cm, tinggi 30 cm) berisi air (25°C) dengan ketinggian air 15 cm dan dibiarkan berenang selama enam menit. Pemberian alprazolam pada kelompok K+ diberikan satu jam sebelum diberi induksi stres. Sedangkan pemberian alga cokelat pada kelompok P1 dan P2 diberikan tiga puluh menit sebelum perlakuan stres. Semua kelompok baik kelompok yang tidak mendapat perlakuan sama sekali, kelompok dengan perlakuan stres saja, sampai kelompok yang diberi alprazolam dan ekstrak etanol perlakuannya diberikan setiap hari dan berlangsung selama tujuh hari.

**Prosedur Pengujian Gula Darah**

Pada hari ke-8 setelah diberikan perlakuan stres dengan metode FST, maka selanjutnya dilakukan pengukuran kadar gula darah. Tahapan pengukuran dilakukan sebagai berikut:<sup>21</sup>

1. Setiap ekor mencit dibersihkan dan digunting ekornya sebesar kurang lebih 1mm.
2. Kemudian darah yang keluar diteteskan pada strip glukotes dan dilakukan pengukuran kadar gula darah dengan menggunakan glukotes. Kadar glukosa darah akan terlihat pada layar *glukotest* setelah 5 detik

#### **Analisis Data**

Hasil penelitian diuji menggunakan uji *T-test dependent* atau *Paired Sampel T-test* dengan taraf kepercayaan 95% (dengan kemaknaan  $\alpha$  0,05).<sup>56</sup> Uji ini digunakan untuk membandingkan rata-rata dua set data (data sebelum dan sesudah) yang saling berpasangan. Dalam penelitian ini akan dibandingkan rata-rata gula darah sebelum (*pre test*) dan gula darah sesudah (*post test*) untuk melihat pengaruh pemberian ekstrak etanol alga cokelat terhadap kadar gula darah mencit. Jika hasil penelitian didapatkan nilai probabilitas atau *Sig.( 2-tailed) < 0,05* maka terdapat perbedaan yang signifikan antara hasil gula darah *pre test* dan gula darah *post test*, yang artinya ada

pengaruh pemberian ekstrak etanol alga cokelat terhadap kadar gula darah mencit.<sup>1</sup>

#### **Hasil dan Pembahasan**

##### **Hasil Penelitian**

Pada penelitian ini dilakukan pengujian gula darah terhadap hewan coba mencit sebanyak dua kali yaitu pengujian kadar gula darah sebelum diberikan perlakuan (*pre test*) dan setelah diberikan perlakuan (*post test*). Hasil pengukuran rata-rata kadar gula darah sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok mencit kontrol normal (KN), kelompok mencit kontrol negatif (K-), kelompok mencit kontrol positif (K+), kelompok mencit yang diinduksi stres dan diberi ekstrak etanol alga cokelat konsentrasi 2,5% (P1), Kelompok mencit yang diinduksi stres dan diberi ekstrak etanol alga cokelat konsentrasi 5 % (P2) dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1.** Rata-rata kadar gula darah mencit sebelum dan sesudah diinduksi stres dengan metode FST

Kelompok Perlakuan	Jumlah sampel	Kadar Gula Darah mencit (Mean $\pm$ SD)	
		<i>Pre test</i>	<i>Post test</i>
KN	6	96,50 $\pm$ 19,013	103,33 $\pm$ 18,479
K-	6	86,67 $\pm$ 27,156	128,50 $\pm$ 34,875
K+	6	97,83 $\pm$ 18,422	110,00 $\pm$ 21,863
P1	6	95,67 $\pm$ 12,644	99,00 $\pm$ 20,484
P2	6	95,17 $\pm$ 15,917	105,00 $\pm$ 19,483

Pada tabel 1 menunjukkan bahwa pada hasil *pre test* (sebelum diberikan perlakuan stres), kadar gula darah mencit yang paling rendah terdapat pada kelompok K- yaitu 86,67 mg/dl dan yang paling tinggi terdapat pada kelompok K+ yaitu 97,83 mg/dl. Nilai tertinggi dan terendah dari hasil tersebut tergolong masih didalam *range* normal kadar gula darah normal mencit yaitu 75-128 mg/dl.<sup>22</sup> Selanjutnya setelah diinduksi stres selama tujuh hari berturut-turut (*post test*), kadar gula darah mencit terendah terdapat pada kelompok P1 (ekstrak etanol alga cokelat konsentrasi 2,5%)

yaitu 99,00 mg/dl sedangkan kadar gula darah yang paling tinggi terdapat pada kelompok K- (kelompok yang diinduksi stres) yaitu 128,50 mg/dl. Rata-rata kadar gula darah pada tabel 1 dianalisis dengan program SPSS untuk menentukan perbandingan rata-rata antara nilai *pre test* dan *post test*. Berdasarkan hasil analisis didapatkan nilai normalitas yaitu 0,200 > 0,05 sehingga didapatkan bahwa semua data *pre test* dan *post test* terdistribusi secara normal sedangkan pada hasil uji *t test* dependen (*paired sample test*) dapat dilihat pada tabel 2.

**Tabel 2.** Hasil uji t test (*paired sample test*)

		T hitung	Sig
Sargassum 2,5%	<i>Pre test</i>	-0,306	0,772
	<i>Post test</i>		
Sargassum 5%	<i>Pre test</i>	-0,935	0,392
	<i>Post test</i>		

Hasil uji uji t test (*paired sample test*) didapatkan bahwa nilai *mean* sebelum mencit diberikan perlakuan (*pre test*) pada semua kelompok semuanya masih dalam batas normal kadar gula darah mencit. Nilai *mean* setelah diberikan perlakuan (*post test*) pada semua kelompok mengalami peningkatan. Namun, dilaporkan bahwa pada kelompok KN, K+, P1,



dan P2 nilai peningkatan yang terjadi masih tetap dalam nilai normal kadar gula darah mencit, sedangkan pada K- terjadi peningkatan kadar gula darah sedikit lebih tinggi dari batas normal. Dari tabel 2 terlihat bahwa nilai signifikansi (*2-tailed*) atau nilai *p* pada kelompok sargassum adalah 0,772 dan 0,392 (*sig*>0,05) yang berarti data tersebut dianggap tidak signifikan, dan pada tabel didapatkan *t* hitung pada kedua kelompok sargassum lebih kecil dari *t* tabel dengan *df*=5 ( $-306 < 2,015$ ) dan ( $-935 < 2,015$ ) sehingga hasilnya adalah  $H_0$  diterima artinya tidak terdapat pengaruh yang signifikan terhadap perbedaan perlakuan (*pre test* dan *post test*) dalam pencegahan kenaikan kadar gula darah. Sehingga dapat disimpulkan bahwa hipotesis penelitian ditolak, artinya tidak ada pengaruh pemberian ekstrak etanol alga cokelat (*Sargassum sp.*) terhadap pencegahan peningkatan kadar gula darah pada mencit yang diinduksi stres.

## **Pembahasan**

### **Kadar Gula Darah Rata-Rata Pada Kelompok Kontrol Negatif**

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif yaitu yang hanya diinduksi stres dengan metode FST sebelum perlakuan (*pre test*) kadar gula darah rata-rata dalam kisaran normal yaitu 86,67 mg/dl dan setelah diberikan perlakuan stres selama 7 hari

(*post test*), dilaporkan bahwa rata-rata kadar gula darah meningkat hingga 128,50 mg/dl sehingga telah melewati batas normal kadar gula darah mencit. Hal ini membuktikan bahwa metode FST dapat menginduksi terjadinya stres sehingga akan menstimulasi terjadinya peningkatan kadar gula darah pada mencit. Tingginya kadar gula darah pada kelompok K- dalam penelitian ini disebabkan karena adanya peningkatan kortikosteron yang dilepaskan pada saat stres sehingga akan menyebabkan juga terjadinya peningkatan kadar insulin selama stres. Hal ini akan menyebabkan terjadinya peningkatan kadar glukosa di dalam darah (hiperglikemi).<sup>7,8</sup>

Respon stres akan mengaktifkan serangkaian hormonal fisiologis yaitu tubuh akan menstimulasi *Hipotalamus Hipofisis Adrenal* (HPA) aksis dalam sistem endokrin. Hipotalamus akan mengeluarkan hormon *Corticotropin Releasing Hormone* (CRH) yang selanjutnya akan menstimulasi hormon *Adenocorticotropin Hormone* (ACTH) yang akan dikeluarkan oleh hipofisis anterior. ACTH kemudian memasuki aliran darah dan menstimulasi korteks adrenal untuk mengeluarkan hormon glukokortikoid (kortisol) pada manusia dan kortikosteron pada hewan.<sup>7</sup> Peningkatan kadar glukosa darah ini disebabkan karena elevasi kortikosteron yang dilepaskan pada saat hewan dalam keadaan stres. Elevasi

ini akan menyebabkan peningkatan kadar insulin selama stres. Peningkatan kadar glukosa darah ini bertujuan untuk memenuhi kebutuhan energi organ pada saat stres. Akibat dari stres akut dapat menyebabkan meningkatnya kortikosteron, insulin, gliserol, dan badan keton. Induksi stres pada mencit juga akan menstimulus organ endokrin untuk mengeluarkan hormon epinefrin. Hormon epinefrin biasanya dihasilkan ketika tubuh berada dalam kondisi tertekan seperti saat akan dalam bahaya, diserang atau berusaha bertahan hidup.<sup>8</sup> Epinefrin mempunyai efek yang sangat kuat dalam menyebabkan timbulnya proses glikoneogenesis didalam hati, sehingga akan memicu terjadinya peningkatan pelepasan glukosa dalam darah. Setelah itu, ephinefrin juga akan meningkatkan pembentukan glukosa dari asam amino atau lemak yang ada pada tubuh. Hal ini akan menyebabkan kondisi darah didalam tubuh akan melonjak drastis, sehingga menyebabkan pankreas secara otomatis akan menghasilkan insulin untuk mengendalikan gula darah. Namun ketika terjadi kondisi stres secara akut, akan membuat pankreas tidak dapat mengendalikan produksi insulin sebagai hormon pengendali gula darah. Kegagalan pankreas memproduksi insulin tepat pada waktunya inilah yang menyebabkan terjadinya peningkatan kadar gula darah (hiperglikemi).<sup>7,8</sup>

Dampak lain yang ditimbulkan dari adanya induksi stres juga adalah terjadinya produksi hormon kortisol secara berlebihan. Hormon kortisol yang meningkat selanjutnya akan merangsang peningkatan pemecahan karbohidrat ke dalam bentuk glikogen (glikogenolisis) di dalam hati, sehingga sebagian besar glukosa akan pecah dan masuk ke dalam darah. Hal ini menyebabkan terjadinya peningkatan glukosa di dalam darah dan membuat insulin yang seharusnya dapat mengontrol kadar glukosa akan menjadi berkurang atau mengalami resistensi.<sup>8</sup>

#### **Kadar Gula Darah Rata-Rata pada Kelompok Kontrol Positif**

Hasil penelitian yang terlihat pada tabel 1 menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif yaitu kelompok yang diinduksi stres dengan metode FST dan diberi obat antidepresan yaitu alprazolam, hasil sebelum perlakuan menunjukkan bahwa kadar gula darah rata-rata masih dalam kisaran normal yaitu 97,83 mg/dl, sedangkan setelah diinduksi stres selama 7 hari dan diberikan alprazolam kadar gula darah rata-ratanya mengalami peningkatan namun masih tergolong normal yaitu 110,00 mg/dl. Kadar gula darah normal pada mencit strain Balb/c adalah 75-128 mg/dl.<sup>22</sup>

Pada tabel 1 juga terlihat bahwa nilai rata-rata kadar gula darah *post test* pada kelompok K+ (kelompok yang diberi perlakuan

stres dan obat alprazolam) masih lebih rendah dibandingkan kelompok K- (kelompok yang diberi perlakuan stres) dan masih berada dalam batas nilai normal kadar gula darah mencit. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian obat alprazolam pada mencit yang diinduksi stress memiliki efek dalam menurunkan tingkat stres. Hal ini disebabkan karena Alprazolam bekerja pada kompleks reseptor *GABA-Benzodiazepine*. Alprazolam merupakan obat golongan *benzodiazepine* yang bersifat *anxyoselective* dibanding dengan obat golongan benzodizepin lain.<sup>24</sup> Benzodiazepin menghasilkan efek farmakologi dengan memberi fasilitas kerja *gamma amino butyric acid* (GABA), yaitu neurotransmitter inhibisi dalam sistem saraf pusat. Sistem kimiawi dan reseptor GABA menghasilkan inhibisi atau efek menenangkan.<sup>24</sup> Umumnya *benzodiazepine* mengikat GABA di *amygdala*; yaitu bagian otak yang banyak berperan dalam emosi dan aktivitas lobus temporal. Alprazolam akan mengikat situs reseptor benzodiazepin pada reseptor GABA<sub>A</sub> dan modulasi fungsi dari reseptor GABA, sehingga memicu terjadinya penghambatan reseptor paling produktif dalam otak. Alprazolam akan menekan pada *system hypothalamic pitutary-adrenal* (HPA).

*Gamma-amino butyric acid* (GABA) adalah neurotransmitter inhibitor penting dalam sistem saraf pusat dan mengatur banyak

rangsangan di daerah otak. Terdapat 2 subtype reseptor GABA yaitu GABA<sub>A</sub> dan GABA<sub>B</sub>. *Benzodiazepine* berikatan dengan kompleks reseptor *benzodiazepine* yang terletak di neuron post-sinaptik.<sup>25</sup> Pengikatan semacam itu dapat meningkatkan efek GABA untuk membuka kanal ion klorida, menyebabkan masuknya ion klorida ke dalam sel yang menghasilkan stabilisasi membran saraf. Reseptor GABA-*benzodiazepine* didistribusikan secara luas di otak dan sumsum tulang belakang. Alprazolam secara cepat diabsorpsi dari traktus gastrointestinalis dengan bioavailabilitas 80-100%. Puncak konsentrasi plasma dicapai dalam waktu 1- 2 jam dan dieliminasi dari tubuh dengan waktu paruh 12-15 jam. Sebagian besar obat berikatan dengan protein plasma, terutama albumin serum. Alprazolam akan mengalami hidrokulasi di liver menjadi  $\alpha$ -hidroksialprazolam, dan metabolit yang dihasilkan juga memiliki efek farmakologis meskipun dalam jangka pendek, karena secara cepat akan terkonjugasi menjadi bentuk glukoronidase yang tidak aktif dan diekskresikan melalui urin.<sup>24,25</sup>

Penurunan kadar gula darah pada kelompok mencit K+ dalam penelitian ini juga disebabkan karena terjadi peningkatan kadar serotonin, norepinefrin dan dopamin di terminal saraf. Peningkatan ketiga neurotransmitter bisa menghambat aktifitas *Monoamine Oxidase*

*Inhibitor* (MAOI) di otak. Menurut Amri,<sup>24</sup> Alprazolam sangat efektif digunakan pada penanganan gangguan panik dan agrophobia dan tampak lebih selektif pada kondisi tersebut dibanding obat-obat golongan *benzodiazepine* lainnya.

### **Kadar Gula Darah Rata-Rata pada Kelompok Ekstrak Etanol Alga Cokelat Dengan Konsentrasi 2,5% (P1) dan 5% (P2)**

Pada kelompok mencit yang diberi perlakuan ekstrak alga cokelat dengan konsentrasi 2,5% dan 5% kadar gula darah sebelum perlakuan adalah 95,67 mg/dl dan 95,17 mg/dl artinya kedua nilai tersebut dalam kisaran normal. Nilai rujukan kadar gula darah mencit adalah 75-128,00 mg/dl. Pada kadar gula darah rata-rata setelah perlakuan didapatkan kadar gula darah rata-rata pada konsentrasi 2,5 % dan 5% adalah 99,00 mg/dl dan 105,00 mg/dl. Hasil ini menunjukkan bahwa ada peningkatan kadar gula darah dari mencit setelah diberikan perlakuan dan juga ekstrak etanol alga cokelat. Meskipun demikian, secara statistik tidak ada pengaruh yang signifikan terhadap pencegahan peningkatan kadar gula darah mencit. Berdasarkan hasil yang didapatkan, peneliti berasumsi bahwa pemberian ekstrak etanol alga cokelat konsentrasi 2,5% dan 5% sebenarnya berpotensi dalam mencegah stres pada mencit. Hal ini dapat analisis dengan membandingkan

hasil rata-rata kadar gula darah post test kelompok P1 dan P2 dengan kelompok negative. Hasilnya menunjukkan bahwa nilai rata-rata kadar gula darah post test kelompok P1 dan P2 masih lebih rendah dibandingkan dengan rata-rata kadar gula darah pada kelompok negatif. Artinya, pada kelompok P1 dan P2 yang diberi induksi stres dan juga ekstrak etanol alga cokelat mengalami peningkatan kadar gula darah namun tidak setinggi kelompok negatif yang hanya diberikan induksi stres tanpa ekstrak etanol alga cokelat. Sehingga dapat dikatakan bahwa pemberian alga cokelat pada kelompok P1 dan P2 memiliki efek dalam menekan peningkatan kadar gula darah tetapi tidak signifikan. Sedangkan pada kelompok negatif yang hanya diberikan induksi stres terjadi peningkatan kadar gula darah post test yang cukup tinggi melewati batas normal kadar gula darah mencit.

Berdasarkan penelitian sebelumnya, diketahui bahwa alga cokelat memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder yang berperan dalam mencegah peningkatan kadar gula darah mencit dengan memiliki fungsi sebagai antidepresi. Kandungan senyawa tersebut antara lain alkaloid, flavonoid, dan steroid yang memiliki pengaruh dalam mencegah kenaikan gula darah. Pencegahan tersebut dilakukan dengan cara senyawa-senyawa tersebut menghambat sekresi dan

pelepasan dari ACTH ketika terjadi kondisi stres.

Senyawa alkaloid akan menghambat produksi kortisol dengan menurunkan sekresi *adreno corticotropine hormone* (ACTH), akibatnya ACTH tidak akan memberikan signaling yang besar untuk perangsangan produksi dan sekresi dari hormon kortisol.<sup>23</sup> Penurunan hormon kortisol akan menghambat proses gluconeogenesis dan meningkatkan pemakaian glukosa oleh sel, sehingga kadar gula darah kembali dalam batas normal. Selain itu, senyawa alkaloid dapat bekerja sebagai efek antidepresan dengan menurunkan hormon adrenokortikotropik, menghambat enzim *monoamine oxidase* (MAO), meningkatkan serotonin (5-HT) otak, dan kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF).<sup>26</sup> *Monoamine oxidases* (MAO) merupakan salah satu enzim yang mengkatalisis oksidasi monoamina dan menurunkannya di celah sinaptik dan sehingga akan mengurangi aktivasi reseptor-reseptor yang ada. *Monoamine oxidases* (MAO) memiliki dua jenis reseptor yaitu MAO-A dan MAO-B. MAO-A bekerja mengikat senyawa serotonin dan norepinefrin, sedangkan MAO-B berhubungan dengan *phenethylamine* dan *benzylamine*. Senyawa serotonin dan norepinefrin merupakan suatu neurotransmitter yang berpengaruh terhadap terjadinya depresi jika konsentrasinya tidak seimbang di celah

sinaptik. Untuk mengatur keseimbangan kadar neurotransmitter maka harus dilakukan penghambatan *Monoamine Oxidase* (MAO) dan reuptake reseptor neurotransmitter.<sup>27</sup> Reseptor serotonin atau *5-Hydroxytryptamine* (5-HT) merupakan senyawa neurotransmitter monoamine yang terlibat pada penyakit depresi. Serotonin berperan dalam regulasi nafsu makan yang berpengaruh terhadap berat badan, perilaku sosial, fungsi lokomotor, regulasi tidur, dan detak jantung. Serotonin dihasilkan dari sintesis triptopan dengan bantuan enzim triptopan hidrosilase dan asam amino aromatik dekarboksilase. Serotonin yang telah terbentuk akan diangkut oleh monoamin vesikel transporter masuk ke dalam vesikel. Vesikel ini merupakan tempat penyimpanan dari neurotransmitter sebelum dilepaskan ke celah sinaptik. Jika terjadi kekurangan serotonin, maka serotonin akan dilepaskan ke celah sinaptik. Serotonin yang berada pada celah sinaptik akan berikatan dengan reseptor spesifik pada celah post-sinaptik. Serotonin yang sudah berikatan dengan reseptor di post-sinaptik selanjutnya akan di *reuptake* oleh transporter reuptake serotonin dan begitu juga sebaliknya jika terjadi kelebihan serotonin pada celah sinaptik. Serotonin yang sudah di *reuptake* akan diangkut menuju vesikel atau didegradasi oleh enzim pendegradasi yakni *monoamine oksidase*. Selanjutnya serotonin akan berikatan dengan

autoreseptor sehingga mengakibatkan sinyal berhenti dalam mensintesis serotonin sehingga mengakibatkan kadar serotonin di celah sinapsis menjadi seimbang. Autoreseptor ini juga berperan dalam pengeluaran serotonin dan neurotransmitter monoamin lain jika terjadi kurang pada celah sinaptik.<sup>26</sup> Salah satu jenis bagian dari alkaloid yang dapat menghambat enzim *monoamine oksidase* (MAO) adalah senyawa  $\beta$ -karbolin. Karbolin merupakan sekelompok besar alkaloid alami yang berbentuk cincin pirido-3 dan memiliki struktur mirip dengan tryptamine.<sup>27</sup>

Flavonoid adalah suatu kelompok senyawa fenol yang terbesar ditemukan di alam. Senyawa-senyawa ini merupakan zat warna merah, ungu, dan biru, dan sebagian zat warna kuning yang ditemukan dalam tumbuh-tumbuhan. Flavonoid merupakan kelompok molekul organik yang tersebar di hampir seluruh bagian tanaman. Hampir semua bagian tanaman yaitu daun, akar, kayu, tepung sari, nektar, bunga, buah dan biji dapat mengandung flavonoid.<sup>27</sup> Flavonoid merupakan senyawa yang dapat bekerja sebagai antidepresan, antidiabetik, dan antioksidan. Senyawa flavonoid sebagai antioksidan diduga membantu dalam pencegahan sejumlah penyakit termasuk gangguan neurodegenerative. Flavonoid dapat bekerja sebagai antidepresan melalui peningkatan

serotonin (5-HT) di otak, norepinefrin (NE), dan kadar kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) serta dengan menurunkan aktivitas enzim monoamine oksidase (MAO).<sup>26</sup> Peran utama MAO adalah mengoksidasi senyawa-senyawa monoamin, termasuk norepinefrin, serotonin dan dopamin. Kadar MAO akan dihambat oleh senyawa flavonoid, maka oksidasi serotonin akan menurun dan memberikan efek antidepresan. Senyawa Flavonoid juga dapat berperan sebagai senyawa inhibitor yang kuat terhadap enzim  $\alpha$ -amilase yang berfungsi untuk pemecahan karbohidrat. Daya inhibisi enzim ini menyebabkan proses pemecahan dan absorpsi karbohidrat akan terganggu, sehingga kadar gula darah dapat diturunkan. Flavonoid juga memiliki efek penghambatan terhadap enzim  $\alpha$ -gukosidase melalui ikatan hidrosilasi dan substitusi pada cincin  $\beta$ .<sup>26,28</sup> Prinsip penghambatan ini serupa dengan acarbose yang selama ini digunakan sebagai obat untuk penanganan pada glukosa darah yang tinggi, yaitu dengan menghasilkan penundaan hidrolisis karbohidrat, disakarida dan absorpsi glukosa serta menghambat metabolisme sukrosa menjadi glukosa dan fruktosa.<sup>27,28</sup> Flavonoid juga berperan secara signifikan meningkatkan aktifitas enzim antioksidan dan mampu meregenerasi sel-sel  $\beta$  pankreas yang rusak sehingga defisiensi insulin dapat diatasi. Flavonoid yang terkandung di

dalam tumbuhan diduga juga dapat memperbaiki daya kerja reseptor insulin, sehingga memberikan efek yang baik ketika terjadi hiperglikemik. Mekanisme lain adalah kemampuan flavonoid terutama quercetin dalam menghambat GLUT 2 mukosa usus sehingga dapat menurunkan absorpsi glukosa. Hal ini menyebabkan pengurangan penyerapan glukosa dan fruktosa dari usus sehingga kadar glukosa darah turun.<sup>26,28</sup> Selain alkaloid dan flavonoid, senyawa lainnya yaitu steroid memiliki kandungan sebagai antibakteri, antivirus, dan antijamur.<sup>28</sup>

### Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh pemberian ekstrak etanol alga cokelat terhadap pencegahan peningkatan kadar gula darah mencit yang diinduksi stres akut dengan konsentrasi ekstrak yang lebih tinggi dari 2,5% dan 5%.
2. Perlu kajian lebih lanjut tentang pengaruh dari ekstrak biji pala terhadap kadar gula darah pada mencit pasca induksi stres tetapi dengan menggunakan metode TST dll.

### Daftar Pustaka

1. Edy Susanto M. Pengaruh stres terhadap kadar hormon progesteron pada tikus wistar postpartum. *J Chem Inf Model*.

- 2019;53(9):1689–99.
2. Astutik W, Kuswati E. Efektivitas pemberian jus kulit manggis terhadap kadar hormon kortisol pada mencit (mus musculus) yang mengalami stres. *J Skala Husada*. 2014;11(1):91–5.
3. Adam L, Tomayahu MB. Tingkat stres dengan kadar gula darah. *J Heal Sport*. 2019;1(1):1–5.
4. Tua N, Gaol L. Teori stres: stimulus, respons, dan transaksional. *Bul Psikol UGM*. 2016;24(1):1–11.
5. Rahmayani RD, Liza RG, Syah NA. Gambaran tingkat stres berdasarkan stressor pada mahasiswa kedokteran tahun pertama program studi profesi dokter fakultas kedokteran universitas andalas angkatan 2017. *J Kesehat Andalas*. 2019;8(1):103.
6. Epidemiologi B, Masyarakat FK. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kadar gula darah pada penderita diabetes melitus tipe 2 di rsud k.r.m.t wongsonegoro semarang. *J Kesehat Masy*. 2018;6(1):200–6.
7. Pratiwi P, Amatiria G, Yamin M. Pengaruh stress terhadap kadar gula darah sewaktu pada pasien diabetes melitus. *J Kesehat*. 2015;(1 april 2014):11–6.
8. Anita AT. Hubungan tingkat stres dengan kadar gula darah pada pasien diabetes melitus di rsud kota madiun. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2015.
9. Setiyorini E, Wulandari NA, Efyuwinta A. Hubungan kadar gula darah dengan tekanan darah pada lansia penderita diabetes tipe 2. *J Ners dan Kebidanan (Journal Ners Midwifery)*. 2018;5(2):163–71
10. Sukadiyanto S. Stress dan cara mengurangnya. *J Cakrawala Pendidik*. 2014;1(1):55–66.
11. Musradinur. Stres dan cara mengatasinya

- dalam perspektif psikologi. Edukasi. 2016;2(July):183–200.
12. Puspitasari AW, Angeline L. Analisis potensi interaksi obat golongan antidepresan pada pasien skizofrenia di rumah sakit jiwa dr. soeharto heerdjan tahun 2016 analysis of potential antidepressant drug interactions in schizophrenic patients at dr. soeharto heerdjan 2016. Pharm Sci Res. 2019;6(1):13–20
  13. Ode I, Wasahua J. Jenis-jenis alga coklat potensial di perairan pantai Desa Hutumuri Pulau Ambon. Agrikan J Ilm Agribisnis dan Perikan. 2015;7(2)
  14. Handayani T. Fukosantin: karotenoid berharga dari makroalga coklat. Oseana. 2018;43(3):16–28.
  15. Hasanah A. Efek jus bawang bombay (*allium cepa* linn) terhadap motilitas spermatozoa mencit yang diinduksi streptozotocin (stz). 2015;92–101.
  16. Puspadewi L, Studi P, Dokter P, Umum FK, Surakarta UM. Efek ekstrak biji pepaya (*carica papaya* l.) terhadap kadar glukosa darah tikus putih jantan (*rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi aloksan. 2019;
  17. Gazali M, Nurjanah N, Zamani NP. Eksplorasi senyawa bioaktif alga cokelat *sargassum* sp. agardh sebagai antioksidan dari pesisir barat aceh. J Pengolah Has Perikan Indones. 2018;21(1):167
  18. Naina Y, Wulandari R, Said T, Yuni N, Rika W, Tengku RIS. Skrining komponen bioaktif ethanol 96 % *sargassum* sp. sebagai antibakteri terhadap *vibrio harveyi* screening of bioactive components ethanol 96 % *sargassum* sp. as an antibacterial against *vibrio harveyi*. J Budid Perair. 2019;3:22–33.
  19. Vol J, Ramadhan A, Dhafir F. Pengaruh pemberian ekstrak biji pala (*myristica fragrans* houtt) terhadap albumin, globulin pada tikus putih (*rattus norvegicus*). 2014;3:27–32.
  20. AL LD and B. Evaluation of drug activities: pharmacometrics. Acad Press London. 1964;1(1).
  21. Sasmita FW, Susetyarini E, Pantiwati Y. Efek ekstrak daun kembang bulan (*tithonia diversifolia*) terhadap kadar glukosa darah tikus wistar (*rattus norvegicus*) yang diinduksi alloxan. Biosfea. 2017;34(1):22–31.
  22. Cahyaningrum PL, Made Yuliari SA, Suta IBP. Antidiabetic activity test using amla fruit (*phyllanthus emblica* l) extract in alloxan-induced balb/c mice. J Vocat Heal Stud. 2019;3(2):53.
  23. Putriani D, Setyawati D, Studi P, Keperawatan I, Unimus F. Relaksasi otot progresif terhadap kadar gula darah pada pasien diabetes mellitus tipe 2. Pros Semin Nas Mhs Unimus. 2018;1:135–40.
  24. Amri F. Farmakologi alprazolam dalam mengatasi gangguan panik. J Kedokt Syiah Kuala. 2015;12(3):187–90.
  25. Perempuan DAN, Akan Y, Operasi M. Perbedaan tingkat kecemasan antara laki-laki dan perempuan yang akan menjalani operasi elektif post premedikasi dengan alprazolam. J Komplikasi Anestesi. 2016;3(3):15–23.
  26. Nurung SHH. Penentuan kadar total fenolik, flavonoid, dan karotenoid ekstrak etanol kecambah kacang hijau (*vigna radiata* l.) menggunakan spektrofotometer uv-vis (skripsi). Skripsi. 2016;80.
  27. Adrielly C, Ferraz A, Gonçalves R, Júnior DO, Picot L, Roberto J, et al. Fitoterapia pre-clinical investigations of  $\beta$ -carboline alkaloids as antidepressant agents: A systematic review. Fitoterapia.



2019;137(March):104196.

28. Maiti S, Nazmeen A, Medda N, Patra R.  
Flavonoids green tea against oxidant stress  
and inflammation with related human  
diseases. Clin Nutr Exp. 2019;1(1):1-4.