

## Hasil Penelitian

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BIJI PALA (*Myristica fragrans* Houtt)  
TERHADAP ANSIETAS MENCIT (*Mus musculus*)  
*EFFECTS OF ETHANOL EXTRACT OF NUTMEG SEEDS (*Myristica fragrans* Houtt)  
ON MICE ANXIETY***

**Irin N. Hasanusi<sup>1</sup>, Parningotan Y. Silalahi<sup>2</sup>, Johan B. Bension<sup>2</sup>, Laura BS. Huwae<sup>2</sup>, Ony W. Angkejaya<sup>2</sup>, Yuniasih MJ Taihuttu<sup>2</sup>**

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

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

Corresponding author Email: [irinhasanusi@gmail.com](mailto:irinhasanusi@gmail.com)

### Abstrak

Anxietas adalah kekhawatiran berlebih tanpa alasan yang berkaitan dengan faktor pencetus tertentu. Kandungan senyawa myristicin dan alkaloid yang terkandung dalam tanaman pala (*Myristica fragrans* Houtt) dapat bersifat sebagai antiansietas, sehingga penggunaannya dapat mencegah efek ketergantungan dari kebanyakan obat antiansietas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak etanol biji pala terhadap ansietas pada mencit (*Mus musculus*). Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental* atau eksperimental murni yang dilakukan secara *post test only control group design*. Subjek penelitian berjumlah 30 ekor mencit yang diambil dengan cara *simple random sampling* dan dibagi dalam kelompok kontrol normal (KN), kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+), ekstrak etanol biji pala konsentrasi 4% (P1), dan ekstrak etanol biji pala konsentrasi 16% (P2). Pada K-, K+, P1, dan P2 diberi perlakuan stres dengan metode FST selama 6 menit. Kemudian pada kelompok K+ diberikan obat alprazolam dosis 0,2 ml, kelompok P1 diberikan ekstrak etanol biji pala konsentrasi 4% dan P2 diberikan ekstrak etanol biji pala konsentrasi 16%. Perlakuan dilakukan selama 7 hari dan pada hari ke 8 dilakukan uji EPM. Data hasil pengamatan dianalisis menggunakan uji ANOVA. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol biji pala berefek signifikan terhadap lama waktu mencit berada pada lengan terbuka EPM ( $p < 0,05$ ). Penurunan tingkat ansietas pada kelompok mencit P1 dan P2 dalam penelitian ini disebabkan karena kandungan senyawa myristicin, flavonoid dan saponin yang terdapat pada ekstrak etanol biji pala.

**Kata Kunci: Ansietas, Biji Pala, Mencit**

### Abstract

*Anxiety is excessive worry without reason related to certain precipitating factors. The content of the compound myristicin and alkaloids contained in the nutmeg plant (*Myristica fragrans* Houtt) can be as antianxiety, so that its use can prevent the dependence effect of most antianxiety drugs. This study aims to determine the effect of nutmeg ethanol extract on anxiety on mice (*Mus musculus*). This research is a true experimental with post test only control group design. The research subjects were 30 mice which were taken by simple random technique and divided into the normal control groups (KN), negative controls (K-), positive controls (K+), ethanol extract of nutmeg seeds at a concentration of 4% (P1), and ethanol extract of nutmeg seeds at a concentration of 16% (P2). In the group K-, K+, P1, and P2 were given stress treatment with the FST method for 6 minutes. Then in the K+ group were given a dose of alprazolam is 0.2 ml, P1 were given ethanol extract of nutmeg seeds at a concentration of 4% and P2 were given ethanol extract of nutmeg*

seeds at a concentration of 16%. The treatment is carried out for 7 days and on the 8th day will be tested with EPM. Observation data were analyzed using the ANOVA test. The results showed that the administration of ethanol extract of nutmeg seeds had a significant effect on the length of time the mice were in the open arms of EPM ( $p < 0,05$ ). The decrease of anxiety levels in the P1 and P2 mice in this study was due to the content of the myristicin, flavonoid and saponin compounds found in ethanol extract of nutmeg seeds.

**Keywords :** Anxiety, Nutmeg, Mice

## Pendahuluan

Keadaan stres dapat berimplikasi ke berbagai kehidupan secara fisiologis maupun dapat menyebabkan keadaan patologis bagi suatu individu. Kondisi stres dapat menimbulkan perubahan struktural pada struktur sel neuron di otak<sup>1</sup> dan secara fisiologis dapat mempengaruhi kondisi individu seperti ansietas. Ansietas adalah kekhawatiran yang tidak jelas dan menyebar, yang secara subjektif berkaitan dengan perasaan tidak pasti dan tidak berdaya sehingga dapat mengancam keamanan individu tersebut.<sup>2,3</sup> Gejala ansietas dapat meliputi kesulitan untuk dapat beristirahat atau sering merasa gelisah, kesulitan untuk berkonsentrasi, *irritability*, perasaan tegang yang berlebihan, gangguan tidur, semuanya dapat diakibatkan karena ansietas yang berlebihan.<sup>2</sup> Ansietas dialami secara subjektif dan dikomunikasikan secara interpersonal.<sup>4</sup>

Permasalahan ini bukan hanya dirasakan di negara maju, namun Indonesia sebagai negara berkembang juga mengalami permasalahan serupa. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas)<sup>5</sup> tahun 2018

bahwa prevalensi ansietas nasional tahun 2013 yaitu sebesar 6% menjadi 9.8% pada tahun 2018. Gangguan ansietas merupakan masalah yang banyak dialami pada anak sekitar 10 sampai 21%. Sekitar 75% ansietas muncul pada usia 11 dan 21 tahun.<sup>6</sup>

Setiap *stressor* dapat merupakan penyebab individu mengalami ansietas, Ansietas perlu diatasi untuk mencapai keadaan homeostasis dalam diri individu, baik secara fisiologis maupun psikologis. Apabila individu tidak mampu mengatasi secara konstruktif, maka ketidakmampuan tersebut dapat menjadi penyebab utama terjadinya perilaku yang patologis.<sup>3</sup>

Ansietas merupakan masalah yang selayaknya perlu mendapat perhatian lebih. Hal tersebut dikarenakan kelainan ini akan mendorong individu untuk melakukan hal yang merugikan dirinya dan orang lain seperti penggunaan obat sedatif maupun NAPZA (Narkotika, Psikotropika, dan Zat Adiktif lain). Kasus penyalahgunaan NAPZA di Indonesia pada tahun 2015 menjadi 5,1 juta (5.126.913) dengan pravalensi 2,8%.

Diketahui 5,3% di antaranya adalah kalangan pelajar dan mahasiswa yang cenderung jatuh dalam kondisi ansietas terlebih dahulu.<sup>4</sup>

Dalam mengatasi ansietas, masyarakat biasanya menggunakan obat-obatan yang mampu mempercepat induksi tidur dan memperlama waktu tidur (sedatif hipnotik). Hipnotik dan sedatif merupakan golongan obat penedepresi susunan saraf pusat (SSP). Namun penggunaan obat-obatan ini dapat mengakibatkan banyak efek samping seperti efek ketergantungan yang sulit tertangani.<sup>4</sup> Sehingga untuk mengatasi permasalahan tersebut, maka penggunaan tanaman herbal sebagai alternatif terapi perlu dipertimbangkan. Alasannya adalah selain Indonesia memiliki kekayaan aneka ragam tumbuhan mempunyai khasiat obat, penggunaan tanaman herbal dengan dosis dan aturan pakai yang tepat dapat meminimalisir efek samping. Salah satu tanaman yang sering digunakan sebagai obat adalah pala (*Myristica fragrans* Houtt).<sup>7</sup>

Tanaman pala (*Myristica fragrans* Houtt) adalah tanaman asli Indonesia yang berasal dari Kepulauan Maluku yang memiliki beberapa bagian yaitu biji, fuli dan daging buah. Setiap bagian dari buah pala memiliki zat aktif.<sup>8,9</sup> Manfaat pala sebagai anti ansietas memang belum dapat dibuktikan secara langsung, namun manfaatnya sebagai

anti ansietas telah lama diterapkan masyarakat secara empiris untuk ansietas.<sup>10</sup>

Kandungan senyawa myristicin dan alkaloid yang terdapat dalam daun dan biji pala diyakini memiliki efek antiansietas melalui mekanisme kerja dengan menghambat enzim *Mono Amine Oxidase* (MAO).<sup>11</sup> Senyawa tersebut juga dapat menurunkan *Adrenocorticotropic Hormone* (ACTH), meningkatkan serotonin (5-HT) otak, dan kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF). Terjadinya penghambatan MAO oleh myristicin akan menyebabkan terjadinya peningkatan serotonin, efek yang dapat ditimbulkan pada peningkatan kadar serotonin di otak kemudian akan berimplikasi pada perbaikan suasana perasaan (*mood*), bertambahnya aktivitas fisik, peningkatan nafsu makan dan waktu tidur yang lebih baik.<sup>12,13</sup>

Manfaat tersebut dibuktikan oleh hasil penelitian Istriningsih<sup>14</sup> menunjukkan bahwa kombinasi infusa biji pala dan daun kemangi dapat memberikan efek antidepresan pada mencit putih jantan yang diinduksi dengan metode *Forced Swimming Test*.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek anti-ansietas biji pala terhadap mencit yang diinduksi stres.

## Metodologi Penelitian

### a. Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian yang dilakukan menggunakan hewan coba yaitu mencit (*Mus musculus*) strain balb/c dewasa jantan dengan berat badan antara 20–30 gram yang diperoleh dari Pusat Kemaritiman Universitas Pattimura Ambon.

Sampel diambil secara acak kemudian dikelompokkan menjadi 5 kelompok:

1. Kelompok kontrol normal (KN): Tidak diberikan perlakuan stres
2. Kelompok kontrol negatif (K-): Kelompok mencit yang diberi perlakuan stres
3. Kelompok kontrol positif (K+): Kelompok mencit yang diberi perlakuan stres dan diberi obat alprazolam
4. Kelompok kontrol perlakuan satu (P1): Kelompok mencit yang diberi perlakuan stres dan diberi ekstrak etanol biji pala dengan konsentrasi 4%.
5. Kelompok kontrol perlakuan dua (P2): Kelompok mencit yang diberi perlakuan stres dan diberi ekstrak etanol biji pala dengan konsentrasi 16%.

### b. Instrumen Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang untuk mencit dengan ukuran alas atas 21x21 cm, alas bawah 18x18 cm dan tinggi 12 cm, tabung *Forced Swimming Test*, timbangan digital, evaporator, erlenmeyer, gelas ukur, pipet

ukur, timbangan analitik, jarum sonde, botol minum, spidol permanen, dan alat *Elevated Plus Maze*.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah pakan standar, sekam padi, obat alprazolam, biji pala, etanol, air, aquades, kertas label, selotip, antiseptik, sarung tangan dan masker.

### c. Prosedur Penelitian

#### 1. Aklimatisasi mencit

Sebanyak 30 ekor mencit jantan galur *Mus musculus* dengan berat badan 20–30 gram diletakkan di dalam masing-masing kandang. Sebelum melakukan penelitian, mencit akan diaklimatisasi di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura Ambon selama 1 minggu, apabila terdapat hewan coba yang sakit atau mati, atau BB turun > 10%, maka akan dikeluarkan dari penelitian.

#### 2. Pemeliharaan Mencit Uji

Sebanyak 30 ekor mencit jantan diletakkan di dalam masing-masing kandang (ukuran kandang: alas atas 21x21 cm, alas bawah 18x18 cm dan tinggi 12 cm). Dasar kandang dilapisi dengan sekam padi setebal 0,5–1 cm dan diganti setiap 3 hari untuk mencegah infeksi yang terjadi akibat kotoran. Makanan yang diberikan pada mencit adalah pakan AD2 dan minuman yang diberikan adalah air yang diletakkan dalam botol.

### 3. Pengujian Pada Mencit

Mencit sebanyak 30 ekor dibagi menjadi 5 kelompok yaitu, kelompok kontrol normal: tidak diberikan perlakuan stres, kelompok kontrol negatif: kelompok mencit yang diberi perlakuan stres, kelompok kontrol positif: kelompok mencit yang diberi perlakuan stres dan diberi obat alprazolam, kelompok kontrol perlakuan satu: kelompok mencit yang diberi perlakuan stres dan diberi ekstrak etanol biji pala dengan konsentrasi 4% dan kelompok kontrol perlakuan dua: kelompok mencit yang diberi perlakuan stres dan diberi ekstrak etanol biji pala dengan konsentrasi 16%.

Pada kelompok mencit K-, K+, P1 dan P2 dimasukan kedalam wadah (diameter 20 cm, tinggi 30 cm) berisi air (suhu 25°C) dengan ketinggian air 15 cm dan dibiarkan berenang selama 6 menit. Setelah ini mencit diangkat dan dibiarkan mengering selama 1 jam.<sup>15</sup> Kemudian pada kelompok K+ diberi obat alprazolam, P1 diberi ekstrak etanol biji pala dengan konsentrasi 4% dan P2 diberi ekstrak etanol biji pala dengan konsentrasi 16%. Perlakuan diberikan selama 7 hari.<sup>16</sup> Untuk pembuatan dosis ekstrak etanol biji pala dilakukan dengan cara:

Sediaan = 53,80 g = 54 gr

$$\text{ppm} = \frac{1 \text{ mg}}{1 \text{ L}} = \frac{54 \text{ g}}{1 \text{ L}} = \frac{54000 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = 54 \text{ mg/ml}$$

dibuat sediaan 100 ml

$$\frac{54}{1} = \frac{x}{100} = 5400 \text{ mg/100 cc}$$

Dosis pemberian : 10 mg/kg BB → mg/gr

$$\frac{10}{1000} = \frac{1}{100} = 0,01 = \frac{1 \text{ mg}}{100 \text{ gr BB}}$$

$$\frac{\frac{1 \text{ mg}}{100 \text{ gr BB}} \times 20 \text{ (BB Mencit)}}{1 \text{ mg/ml}} = \frac{2}{10} = 0,2 \text{ ml}$$

Jadi dosis ekstrak etanol biji pala yang diberikan pada kelompok perlakuan setiap mencit adalah 0,2 mL.

### 4. Pengamatan Ansietas Mencit

Pada hari ke 8, mencit diletakkan pada labirin uji setinggi 50 cm dari lantai, berbentuk “tanda tambah” dengan 2 lengan terbuka (30x11 cm) dan 2 lengan tertutup (30x11x17 cm) kemudian diamati selama 5 menit dan dilihat berapa lama mencit berada di lengan terbuka dan lengan tertutup. Data yang perlu diamati saat pengujian dengan EPM yaitu durasi saat berada pada masing-masing lengan EPM dan jumlah lengan terbuka atau tertutup yang dimasuki mencit. Total jumlah lengan EPM yang dimasuki/durasi total selama satu sesi pengamatan yaitu 5 menit atau 300 detik.<sup>14</sup>

Prinsip penilaian pada EPM ini semakin ansietas mencit maka semakin sedikit keinginan untuk mengeksplorasi tempat-tempat yang tidak aman dan berisiko, atau dengan kata lain semakin sedikit waktu yang digunakan pada lengan terbuka atau semakin jarang memasuki lengan terbuka

menunjukkan bahwa perilaku ansietas pada mencit dengan lebih memilih tempat gelap dan tertutup sebagai tempat yang aman untuk bersembunyi. Sebaliknya, semakin lama mencit menghabiskan waktunya untuk mengeksplorasi tempat berbahaya dan berisiko pada lengan terbuka maka semakin rendah nilai ansietasnya.<sup>14</sup>

#### d. Analisa Data

Hasil pengamatan selanjutnya dilakukan analisis statistik. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) dengan uji statistik *Analysis of Variance One Way* (ANOVA). Jika terdapat perbedaan yang signifikan maka dilanjutkan dengan uji Beda Nyata Terkecil (BNT) pada taraf signifikan 95%.

#### e. Etika Penelitian

##### 1. *Replacement*

*Replacement* adalah keperluan memanfaatkan hewan percobaan yang sudah dipertimbangkan dan diperhitungkan secara seksama, baik dari pengalaman terdahulu maupun dari literatur untuk menjawab pertanyaan penelitian dan tidak dapat digantikan oleh makhluk hidup lain seperti sel atau biakan jaringan.<sup>17</sup>

##### 2. *Reduction*

*Reduction* berarti menurunkan jumlah hewan coba yang digunakan tanpa mengurangi informasi yang berguna. Dalam

penelitian ini, sampel dihitung dengan menggunakan rumus Frederer yaitu  $(n-1) (t-1) \geq 15$ .<sup>17</sup>

##### 3. *Refinement*

*Refinement* berarti perubahan dalam beberapa aspek perlakuan yang berpotensi menimbulkan rasa sakit atau stres jangka panjang, memperlakukan hewan coba secara manusiawi, dan memelihara hewan coba dengan baik sehingga menjamin kesejahteraan hewan coba hingga akhir studi (*animal welfare*).<sup>17</sup>

Di samping itu, penelitian dengan menggunakan hewan coba harus memperhatikan aspek perlakuan yang manusiawi terhadap hewan-hewan tersebut, sesuai dengan prinsip 5F (*Freedom*) yaitu:<sup>17</sup>

1. *Freedom of hunger and thirst* (bebas dari rasa lapar dan haus).
2. *Freedom from discomfort* (bebas dari rasa tidak nyaman).
3. *Freedom of pain, injury or disease* (bebas dari rasa nyeri, trauma, dan penyakit).
4. *Freedom to fear and distress* (bebas dari ketakutan dan stres jangka panjang).
5. *Freedom to express natural behavior* (bebas mengekspresikan tingkah laku alami, diberikan ruang dan fasilitas yang sesuai).

## Hasil

Hasil perhitungan terhadap rata-rata jumlah masuk dan waktu berada pada lengan tertutup dan terbuka *Elevated Plus Maze test* (EPM) kelompok mencit kontrol normal (KN), kelompok mencit kontrol negatif (K-),

kelompok kontrol positif (K+), kelompok mencit yang diinduksi stres dan diberi ekstrak etanol biji pala konsentrasi 4% (P1) dan kelompok mencit yang diinduksi stres dan diberi ekstrak etanol biji pala konsentrasi 16% (P2) dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Rata-Rata Jumlah Masuk dan Waktu Pada Tiap Lengan EPM

Perlakuan	Lengan terbuka (Mean ± SD)		Lengan tertutup (Mean ± SD)	
	Jumlah Masuk	Waktu	Jumlah Masuk	Waktu
KN	11,50 ± 3,73	158,00 ± 54,47 <sup>a</sup>	10,17 ± 3,76	73,50 ± 35,31
K-	8,50 ± 4,64	78,83 ± 44,03 <sup>b</sup>	9,00 ± 2,00	127,67 ± 53,79
K+	11,50 ± 3,62	151,67 ± 44,28 <sup>c</sup>	11,17 ± 2,64	79,83 ± 30,02
P1	10,83 ± 3,19	123,17 ± 26,57 <sup>c</sup>	28,83 ± 39,92	90,50 ± 36,15
P2	13,00 ± 5,75	144,40 ± 61,93 <sup>a</sup>	11,80 ± 3,49	96,60 ± 63,50
<b>Total</b>	<b>11,00 ± 4,17</b>	<b>130,76 ± 52,69</b>	<b>14,28 ± 18,68</b>	<b>93,52 ± 45,69</b>

Keterangan: Superskrip dengan huruf yang sama tidak berbeda nyata ( $p < 0.05$ )

Hasil pada Tabel 1 menunjukkan bahwa pada kelompok mencit KN, rata-rata jumlah masuk pada lengan terbuka EPM sebesar 11,50 dan waktu pada berada di lengan terbuka EPM sebesar 158 detik, sedangkan rata-rata jumlah masuk pada lengan tertutup EPM sebesar 10,17 dan waktu berada pada lengan tertutup EPM sebesar 73,50 detik.

Pada kelompok mencit K-, rata-rata jumlah masuk pada lengan terbuka EPM sebesar 8,50 dan waktu berada di lengan terbuka EPM sebesar 78,83 detik. Rata-rata jumlah masuk kelompok mencit K- pada lengan tertutup EPM sebesar 9,00 dan waktu berada pada lengan tertutup EPM

sebesar 127,67 detik. Waktu kelompok K- berada pada lengan tertutup EPM lebih lama jika dibandingkan dengan kelompok mencit KN. Hal ini memberikan gambaran bahwa induksi stres pada mencit menimbulkan ansietas pada kelompok mencit K-.

Pada kelompok mencit K+, rata-rata jumlah masuk pada lengan terbuka EPM sebesar 11,50 dan waktu berada pada lengan terbuka EPM sebesar 151,67 detik, sedangkan rata-rata jumlah masuk pada lengan tertutup EPM sebesar 11,17 dan waktu berada pada lengan tertutup EPM sebesar 79,83 detik. Dari data tersebut dapat dilihat bahwa rata-rata lama waktu

mencit K+ berada pada lengan terbuka EPM lebih lama jika dibandingkan dengan lengan tertutup EPM.

Rata-rata jumlah masuk pada lengan terbuka EPM kelompok mencit P1 sebesar 11,50 dan waktu berada pada lengan terbuka EPM sebesar 123,17 detik, sedangkan rata-rata jumlah masuk pada lengan tertutup EPM sebesar 28,83 dan waktu berada pada lengan tertutup EPM sebesar 90,50 detik. Pada kelompok mencit P2, rata-rata jumlah masuk pada lengan

terbuka EPM sebesar 13,00 dan waktu berada pada lengan terbuka EPM sebesar 144,40 detik, sedangkan rata-rata jumlah masuk pada lengan tertutup EPM sebesar 11,80 dan waktu berada pada lengan tertutup EPM sebesar 96,60 detik. Rata-rata waktu berada pada lengan terbuka EPM kelompok mencit P1 dan P2 masih rendah jika dibandingkan dengan waktu kelompok mencit KN dan K+, tetapi masih lebih tinggi daripada waktu berada pada lengan terbuka EPM kelompok mencit K-.

## Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kelompok mencit KN mencit dalam keadaan normal (tidak mengalami ansietas). Hal ini dapat dilihat dengan rata-rata waktu mencit berada pada lengan terbuka EPM lebih lama jika dibandingkan dengan rata-rata waktu mencit berada pada lengan tertutup EPM. Selain itu, pada kelompok mencit KN lebih tenang menghadapi bagian terang yang terbuka sedangkan pada kelompok mencit yang diinduksi stres lebih sedikit masuk ke bagian terang.

Pada kelompok mencit yang diinduksi stres dengan metode FTS dalam penelitian ini menimbulkan ansietas pada mencit. Hal ini dapat dilihat dari lamanya waktu mencit K- berada pada lengan tertutup EPM

daripada di lengan terbuka EPM. Manu *et al*<sup>18</sup> yang menyatakan bahwa berkurangnya waktu mencit pada lengan terbuka EPM menunjukkan ansietas pada mencit. Timbulnya ansietas pada mencit dalam penelitian ini disebabkan karena rendahnya kadar *Gamma-amino butyric acid* (GABA) di Sistem Saraf Pusat (SSP). Terlepas dari GABA, serotonin (5-HT) juga memainkan peran penting dalam patofisiologi gangguan ansietas.<sup>19,20</sup>

Hasil pengamatan selama penelitian terlihat bahwa pada kelompok mencit K- yang mengalami ansietas memperlihatkan gejala seperti kurang beraktifitas, tidak memanjat pada tutupan kandang, serta penurunan nafsu makan yang dapat



dibuktikan dengan sisa pakan yang banyak dalam kandang.

Rata-rata waktu mencit kelompok K+ berada pada lengan terbuka EPM lebih lama jika dibandingkan dengan lengan tertutup EPM. Selain itu, lama waktu K+ berada pada lengan terbuka EPM hampir sama dengan kelompok mencit KN. Hal ini disebabkan karena obat alprazolam yang diberikan pada kelompok mencit K+ merupakan golongan benzodiazepine potensi tinggi dan merupakan *triazolobenzodiazepine*, yaitu golongan benzodiazepine dengan cincin triazole yang menempel pada strukturnya.<sup>21</sup> Serotonin berperan aktif dalam mengirim pesan emosional, mengatur perilaku dan respon psikologis terhadap *stressor* lingkungan. Serotonin disintesis di neuron-neuron serotonergis dalam sistem saraf pusat. Hormon ini berfungsi sebagai pemberi perasaan nyaman dan senang.<sup>22</sup>

Pemberian ekstrak etanol biji pala dalam penelitian ini dapat berpengaruh terhadap ansietas mencit akibat stres. Hal ini dapat dilihat dengan lamanya waktu mencit P1 dan P2 berada pada lengan terbuka EPM daripada lengan tertutup EPM. Menurut Risdiana<sup>20</sup>, semakin lama hewan coba tinggal pada lengan terbuka EPM maka tingkat ansietasnya semakin rendah. Pendapat ini didukung oleh hasil

uji statistik yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol biji pala dengan konsentrasi 4% dan 16% dapat berpengaruh waktu mencit berada pada lengan terbuka EPM ( $p < 0,05$ ) akan tetapi tidak berpengaruh terhadap jumlah masuk pada lengan terbuka EPM, jumlah masuk pada lengan tertutup EPM dan waktu berada pada lengan tertutup EPM.

Hasil lainnya dilaporkan oleh Taihuttu et al. Mencit yang diinduksi stres yang diberikan sirup buah pala 0,1 ml selama 21 hari justru menunjukkan adanya efek anxiolitik dengan meningkatnya jumlah dan durasi entri ke lengan tertutup<sup>23</sup>

Penurunan tingkat ansietas pada kelompok mencit P1 dan P2 dalam penelitian disebabkan karena kandungan senyawa myristicin, flavonoid dan saponin yang terdapat pada ekstrak etanol biji pala. Myristicin diduga bekerja melalui reseptor GABAA-benzodiazepine kompleks saluran reseptor CL sehingga menurunkan ansietas akibat induksi stres.<sup>23</sup> Senyawa flavonoid dapat memodulator reseptor GABAA dan menunjukkan afinitas tinggi terhadap *benzodiazepine binding site*, sedangkan saponin akan berikatan dengan reseptor GABA. Ikatan senyawa flavonoid dan saponin dengan reseptor GABAA menyebabkan terbukanya kanal klorida dan hiperpolarisasi membran yang

kemudian menurunkan potensial aksi dan menyebabkan efek penurunan ansietas. Selain itu, flavonoid juga juga memiliki berbagai efek neurofarmakologis dan mengatur sejumlah saluran ion berlapis ligan termasuk reseptor 3-HT<sub>3A</sub> dan *gammaaminobutyric acid receptor* tipe A.<sup>25</sup>

Dari pembahasan tersebut maka dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol biji pala yang diberikan pada kelompok mencit P1 dan P2 dalam penelitian ini bersifat sebagai ansiolitik.

### Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol biji pala memberikan efek terhadap penurunan ansietas mencit akibat induksi stres ( $P < 0,05$ ).

### Referensi

1. Taihuttu YMJ, Partadiredja G, Sari DCR. Prefrontal cortex cell proliferation of adult rats after chronic stress treated with ethanolic extract of *Centella asiatica* (L) Urban. *J. Med Sci.* 2016; 48(1) : 1-10
2. Kanine E dan Papatungan S. Pengaruh Pengukuran Tekanan Darah Terhadap Perubahan Ansietas Pada Klien Hipertensi Di Desa Kobo Kecil Kotamobagu Timur. *Jurnal keperawatan.* 2018; 6 (2) : 1-7.
3. Bilqis A. M, Yaunin Y dan Darwin E. Hubungan Tingkat Ansietas dengan Infeksi Saluran Pernafasan Akut pada Mahasiswa Kedokteran Universitas Andalas Angkatan 2015-2016. *Jurnal*

4. Kesehatan Andalas. 2018; 7(3) : 319-324.
4. Rahangga D.G.O, Hair L, Sasmita W.O.I dan Sahidin. Efek Ansiolitik Ekstrak Etanol Kangkung Air (*Ipomea aquatica*) dalam Mengurangi Perasaan Cemas. *Pharmauho.* 2018; 4(1) : 34-38.
5. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Hasil Riset Kesehatan Dasar Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan Indonesia. 2018.
6. Utami T.W, Astuti Y.S dan Livana P.H. Hubungan Kecemasan Dengan Depresi Pada Anak Sekolah Dasar. *Jurnal Keperawatan.* 2017; 9(2) : 1-5.
7. Maripa B.R, Andayani Y dan Savalas L.R.T. Uji Kualitas Obat Tradisional Antidiabetes Dari Buah Buncis Dan Buah Pare. *Jurnal Penelitian Pendidikan IPA (JPPIPA).* 2019; 5(1) : 73-77
8. Panggabean K.A. Pemanfaatan Ekstrak Biji Pala (*Myristica fragrans* Houtt) Sebagai Antimikroba Pada Produk Sosis Tempe. Tesis. Program Studi Magister Ilmu Pangan. Fakultas Pertanian. Universitas Sumatera Utara. Medan. 2016.
9. Arrizqiyani T, Sonjaya N dan Asty A. Optimalisasi Potensi Tanaman Pala Sebagai Antibakteri *Escherichia coli* Menggunakan Metode Ekstraksi Prosiding Seminar Nasional Publikasi Hasil-Hasil Penelitian dan Pengabdian Masyarakat “Implementasi Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Untuk Peningkatan Kekayaan Intelektual” Universitas Muhammadiyah Semarang. 2017.
10. Puspa O.E, Syahbanu I dan Wibowo M.A. Uji Fitokimia Dan Toksisitas Minyak Atsiri Daun Pala (*Myristica fragrans* Houtt) Dari Pulau Lemukutan JKK. 2017; 6(2) : 1-6.
11. Fitri Y.A, Priambodo D dan Lestari K. Formulasi Tablet Dari Ekstrak Biji Pala (*Myristica fragrans* Houtt.) Bebas Miristisin Dan Safrol Dengan Metode Granulasi Basah. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology.* 2016; 5(2) : 8-22.

12. Puspitasari L. Ekstrak etanol daun pandan wangi (*pandanus amaryllifolius r.*) 10% menurunkan *immobility time* dan kadar kortisol tikus jantan galur wistar yang depresi. *Intisari Sains Medis*. 2017; 8 (1) : 24-30
13. Stahl S M, Felker A. Monoamine Oxidase Inhibitors : A Modern Guide to an Unrequited Class of Antidepressants. *CNS Spectr*. 2008; 13(10) : 2-14.
14. Istriningsih E, Khoirunnisa, Devi K S I. Efek antidepresan kombinasi infusa biji pala (*Myristica fragrans*) dan daun kemangi (*Ocimum basilicum*) pada mencit jantan putih (*Mus musculus*). *Jurnal Para Pemikir*. 2018; 7(2): 254-258.
15. Pado A.A.S. Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Kopi Robusta Lampung (*Coffea canephora*) Terhadap Nilai Elevated Plus Maze (EPM) Kecemasan Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague dawley* Yang Diinduksi Monosodium Glutamat (MSG). Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Lampung Bandar Lampung. 2019.
16. Chan A, Dao D.T, Arad M, Terrillion C.E, Piantados S.C dan Gould T. D . The Mouse Forced Swim Tets. *Journal of Visualized Experiments*. 2012; 59 : 1-5.
17. Jha P, Bhalerao S and Dhole M. Comparison of antianxiety action of *Arnica montana* and alprazolam for acute anxiety in wistar rats. *The Pharma Innovation Journal*. 2018; 7(2): 230-233.
18. Yurista S. R, Ferdian R.A. dan Sargowo D. Principles of the 3Rs and Arrive Guidelines in Animal Research. *Jurnal Kardiologi Indonesia*. 2016; 37: 156-163.
19. Manu G, Padmanabha ST, Chandrakantha T and Ravishankar M. Evaluation of antianxiety activity of ethanolic extract of leaves of *Ocimum sanctum* (tulasi) in albino mice. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*. 2017;7(8):827-830.
20. Manikkoth S, Damodar S, Sequeira M and Samuel K. Anti-anxiety activity of *Eucalyptus tereticornis* n-hexane extract in Wistar albino rats. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2017;6(3):577-580.
21. Risdiana N. Pengaruh Pemeberian Ekstrak Etanol *Delphinium grandiflorum* Terhadap Tanda Somatik dan Tanda Afektif Nicotine Withdrawal Syndrome pada Tikus Sprague Dawley Betina yang Diberi Nikotin Peroral. *Indonesian Journal of Nursing Practices*.2014;1-8.
22. Amri F. Farmakologi Alprazolam Dalam Mengatasi Gangguan Panik. *Jrnl Kedokteran Syiah Kuala*. 2012;187-190.
23. Soetrisno, Sulistyowati S, Respati SH dan Nasrudin M. Effect Of Cognitive Behavioral Therapy For Serotonin Level, Depression Score And Quality Of Life In Cervical Cancer Patients. *Folia Medica Indonesiana*. 2016;52(3): 231-234.
24. Taihuttu YMJ, Huwae LBS, Hataul IAH, Silalahi, PY, Angkejaya OW, Bension JB, Titaley CR. Anxiogenic-Like Effect of Adult Mice Treated with Nutmeg Syrup. The 28th International Physiology Seminar and Annual Meeting of Indonesian Physiology Association (SIPSAM), Semarang, 12-13 July 2019. Proceeding.
25. Abiola AL, Medinat AO and Gbola O. Ethanol leaf extract of *Milicia excelsa* mitigates anxiety and depressive-like behaviours induced by acute restraint stress in mice. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*.2019;06(02):30-039.
26. Sari DP. Uji Efek Hipnotik-Sedatif Ekstrak Etanol 70 % Batang Jaka Tuwa (*Scoparia dulcis* Linn) Terhadap Mencit Jantan Galur *Swiss Webster*. Skripsi. Program studi kedokteran Umum. Fakultas Kedokteran. Universitas Muhammadiyah Surakarta. 2018.