

## BAB V

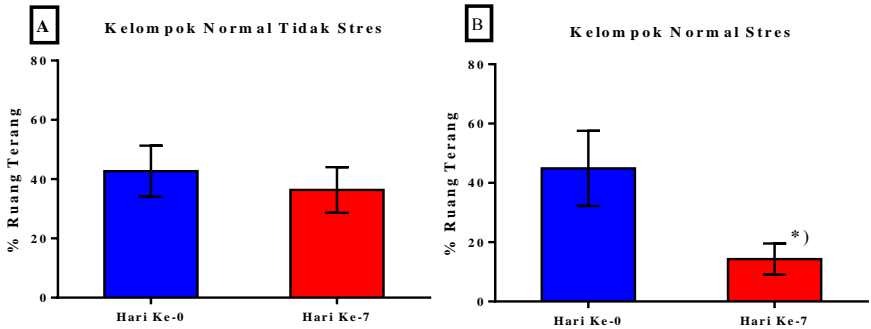
### HASIL PENELITIAN

#### 5.1 Pengujian Derajat Kecemasan Metode *Light Dark Box* (LDB)

##### 5.1.1 Hasil induksi stres pada hewan coba diabetes melitus

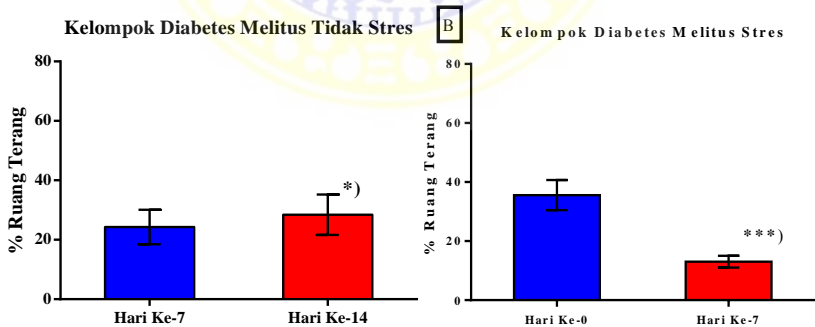
Mencit diinduksi *alloxan* dengan dosis 140 mg/KgBB untuk mengetahui pengaruh diabetes melitus pada perilaku cemas (*anxiety-like behavior*) hewan coba. Pengukuran glukosa darah acak dilakukan setelah 72 jam pemberian injeksi *alloxan*. Mencit dengan glukosa darah acak  $\geq 200$  mg/dl dinyatakan mengalami diabetes melitus. Mencit yang dinyatakan mengalami diabetes melitus kemudian diberikan induksi stres yaitu *footshock* setiap hari selama 14 hari.

Untuk mengetahui tingkat stres hewan coba dilakukan pengujian derajat kecemasan. Salah satu pengujian derajat kecemasan (*anxiety-like behavior*) pada penelitian ini adalah metode *Light Dark Box* (LDB). Pengamatan dilakukan dengan mengukur waktu yang dihabiskan mencit berada di dalam ruang terang dengan intensitas cahaya 350-400 lux selama 5 menit. Peningkatan kecemasan hewan ditunjukkan dengan adanya penurunan persen waktu yang dihabiskan mencit dalam ruang terang (Hascoet and Bourin, 1998). Pengukuran derajat kecemasan dilakukan pada hari ke-0 sebelum mencit diinduksi stres (*baseline*) dan hari ke-7 setelah pemberian induksi stres.



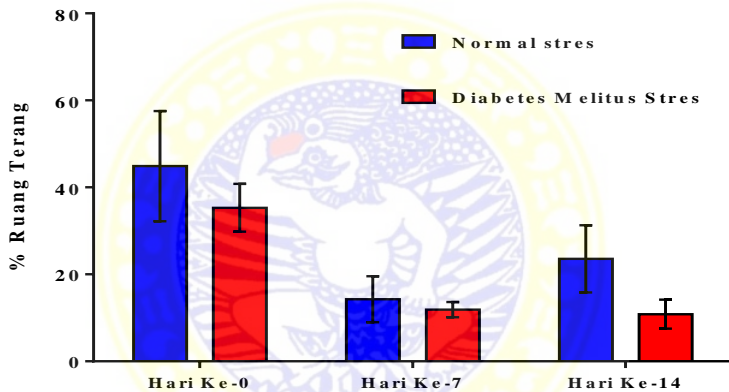
**Gambar 5.1** Grafik perbandingan % waktu mencit dalam ruang terang antara pengukuran hari ke-0 dan hari ke-7 pada kelompok normal yang tidak diinduksi stres (A) dan kelompok normal yang diinduksi stres (B).  
\*) $p < 0,05$  vs pengukuran hari ke-0.

Analisis statistik menggunakan *paired t-test* menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna ( $p=0,1714$ ) antara pengukuran hari ke-0 dan hari ke-7 kelompok normal tidak stres pada persen waktu yang dihabiskan mencit dalam ruang terang. Sedangkan pada pengukuran hari ke-7 kelompok normal stres menunjukkan adanya penurunan yang signifikan (*paired t-test*,  $p=0,0483$ ) dibandingkan hari ke-0.



**Gambar 5.2** Grafik perbandingan % waktu mencit dalam ruang terang antara pengukuran hari ke-0 dan hari ke-7 pada kelompok diabetes melitus tidak stres (A) dan kelompok diabetes melitus dengan stres (B).  
\*) $p < 0,05$  vs pengukuran hari ke-0; \*\*\*) $p < 0,001$  vs pengukuran hari ke-0.

Gambar 5.2 menunjukkan adanya penurunan yang bermakna (*paired t-test*,  $p=0,0104$ ) pada pengukuran hari ke-7 dibandingkan pengukuran hari ke-0 kelompok diabetes melitus yang tidak diinduksi stres pada persen waktu yang dihabiskan mencit dalam ruang terang. Sedangkan uji *paired t-test* pengukuran hari ke-7 kelompok diabetes melitus yang diinduksi stres menunjukkan adanya penurunan persentase waktu mencit dalam ruang terang yang signifikan ( $p=0,0002$ ) dibandingkan hari ke-0.

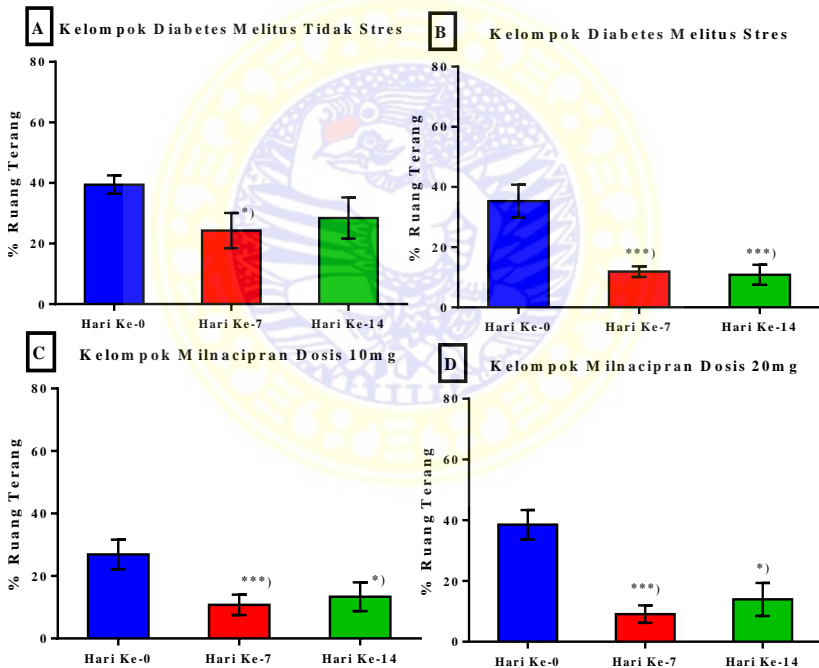


**Gambar 5.3** Grafik perbandingan % waktu mencit dalam ruang terang antara pengukuran hari ke-0, hari ke-7 dan hari ke-14 pada kelompok normal dengan stres dan kelompok diabetes melitus dengan stres.

Uji statistik *Two Way* ANOVA menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok normal yang diinduksi stres dibandingkan kelompok diabetes melitus yang diinduksi stres pada hari ke-0 ( $p=0,7563$ ), hari ke-7 ( $p>0,9999$ ) dan hari ke-14 ( $p=0,3917$ ).

### 5.1.2 Pengaruh Milnacipran pada perilaku cemas (*anxiety-like behavior*) hewan coba model diabetes melitus

Milnacipran diberikan dalam dosis 10 mg/KgBB dan dosis 20 mg/KgBB untuk mengurangi tingkat kecemasan akibat pemberian induksi stres selama 7 hari pada hewan coba model diabetes melitus. Pemberian milnacipran dilakukan satu kali sehari selama 7 hari (Bourin *et al.*, 1998; Saitoh *et al.*, 2007). Pengukuran derajat kecemasan dilakukan sebelum pemberian milnacipran yaitu pada hari ke-7 setelah induksi stres dan hari ke-14 setelah pemberian milnacipran.



**Gambar 5.4** Grafik perbandingan % waktu mencit dalam ruang terang antara pengukuran hari ke-0, hari ke-7 dan hari ke-14 pada kelompok diabetes melitus yang tidak diinduksi stres (A), kelompok diabetes melitus dengan stres (B), kelompok milnacipran dosis 10mg (C), kelompok milnacipran dosis 20 mg (D). \* $p < 0,05$  vs pengukuran hari ke-0; \*\*\* $p < 0,001$  vs pengukuran hari ke-0.

**Tabel V.1** Rata-rata Perbedaan %waktu mencit dalam ruang terang pada pengukuran hari ke-7 dan hari ke-14 pada kelompok milnacipran dosis 10 mg dan kelompok milnacipran dosis 20 mg.

	Milnacipran 10mg/kg	Milnacipran 20mg/kg
Perbedaan %waktu mencit dalam ruang terang pada pengukuran hari ke-7 dan hari ke-14	2,61 ± 3,30	4,85 ± 3,12

Uji statistik *repeated measures one-way ANOVA* kelompok diabetes melitus yang tidak diinduksi stres menunjukkan adanya penurunan bermakna ( $p=0,0265$ ) pada pengukuran hari ke-7 dibandingkan pengukuran hari ke-0 terhadap persentase waktu mencit dalam ruang terang. Sedangkan uji *one-way ANOVA repeated measures* kelompok diabetes melitus yang diinduksi stres antara hari ke-7 dan hari ke-14 dibandingkan dengan hari ke-0 menunjukkan adanya penurunan yang bermakna ( $p=0,0007$  dan  $p=0,0003$ ) pada persentase waktu mencit dalam ruang terang.

Berdasarkan gambar 5.4 menunjukkan adanya penurunan bermakna pada pengukuran hari ke-7 dibandingkan hari ke-0 (*repeated measures one-way ANOVA*,  $p=0,0005$ ) kelompok milnacipran dosis 10 mg serta pengukuran hari ke-14 (*one-way ANOVA repeated measures*,  $p=0,0453$ ) dibandingkan hari ke-0 pada persentase waktu mencit dalam ruang terang. Sedangkan pengukuran hari ke-7 sebelum pemberian milnacipran dosis 10 mg dan pengukuran hari ke-14 setelah pemberian milnacipran dosis 10 mg menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna ( $p=0,7164$ ).

Analisis statistik *one-way ANOVA repeated measures* menunjukkan adanya penurunan yang signifikan pada pengukuran hari

ke-7 dibandingkan hari ke-0 ( $p=0,0006$ ) kelompok milnacipran dosis 20 mg serta pengukuran hari ke-14 dibandingkan hari ke-0 (*repeated measures one-way ANOVA*,  $p=0,0153$ ) pada persentase waktu mencit dalam ruang terang. Pada pengukuran hari ke-14 setelah pemberian milnacipran dosis 20 mg terjadi peningkatan persentase waktu mencit dalam ruang terang dibandingkan pengukuran hari ke-7 sebelum pemberian milnacipran dosis 20 mg namun tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna ( $p=0,3027$ ).

Pada tabel V.1 menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna ( $p=0,6274$ ) antara kelompok milnacipran 10 mg dan kelompok milnacipran dosis 20 mg terhadap selisih nilai %waktu mencit dalam ruang terang pada pengukuran hari ke-7 dan hari ke-14.

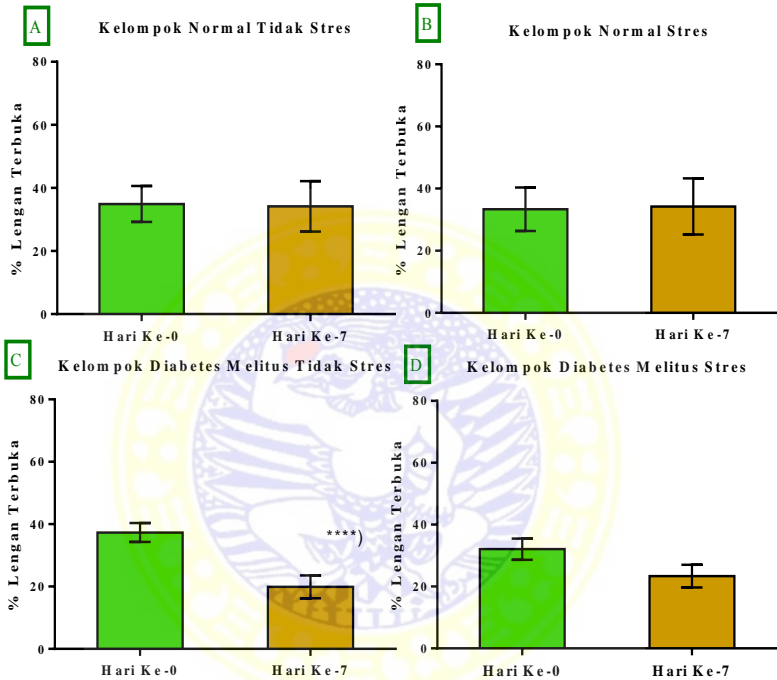
## **5.2 Pengujian Derajat Kecemasan Metode *Elevated Plus Maze* (EPM)**

*Elevated Plus Maze* (EPM test) merupakan metode pengujian derajat kecemasan yang berkaitan dengan reaksi spontan dan perilaku ketakutan terhadap ketinggian dan ruang terbuka (Korte and De Boer, 2002). Pengamatan dilakukan dengan mengukur waktu yang dihabiskan mencit berada di dalam lengan terbuka selama 5 menit (300 detik). Peningkatan kecemasan hewan ditunjukkan dengan penurunan persentase waktu yang dihabiskan dalam lengan terbuka (Rodgers and Shepherd, 1993).

Pengujian derajat kecemasan dilakukan pada beberapa kelompok antara lain kelompok normal yang tidak diinduksi stres, kelompok yang diinduksi stres, kelompok diabetes melitus yang tidak diinduksi stres, kelompok diabetes melitus yang diinduksi stres, kelompok diabetes melitus yang diberi antidepresan milnacipran dengan dosis 10 mg/kgBB

dan kelompok diabetes melitus yang diberi antidepresan milnacipran dengan dosis 20 mg/KgBB.

### 5.2.1 Hasil induksi stres pada hewan coba diabetes melitus

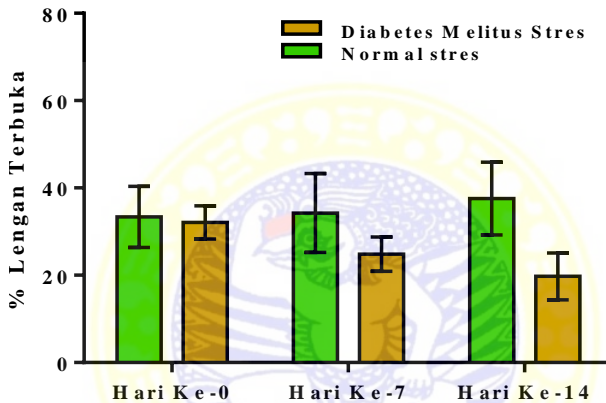


**Gambar 5.5** Grafik perbandingan % waktu mencit dalam lengan terbuka antara pengukuran hari ke-0, hari ke-7 dan hari ke-14 pada kelompok normal tidak stres (A), kelompok normal dengan stres (B), kelompok diabetes melitus yang tidak diinduksi stres (C) dan kelompok diabetes melitus dengan stress (D). \*\*\*\*)  $p < 0,0001$  vs pengukuran hari ke-0.

Analisis statistik menggunakan *paired t-test* menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara pengukuran hari ke-0 dan hari ke-7 kelompok normal tidak stress ( $p=0,9063$ ), kelompok normal stres

( $p=9080$ ) dan kelompok diabetes melitus dengan stres ( $p=0,3335$ ) pada persen waktu yang dihabiskan mencit dalam lengan terbuka.

Berdasarkan gambar 5.5 menunjukkan adanya penurunan yang signifikan (*paired t-test*,  $p<0,0001$ ) pada pengukuran hari ke-7 dibandingkan kelompok diabetes melitus tidak stres pada persen waktu yang dihabiskan mencit dalam lengan terbuka.

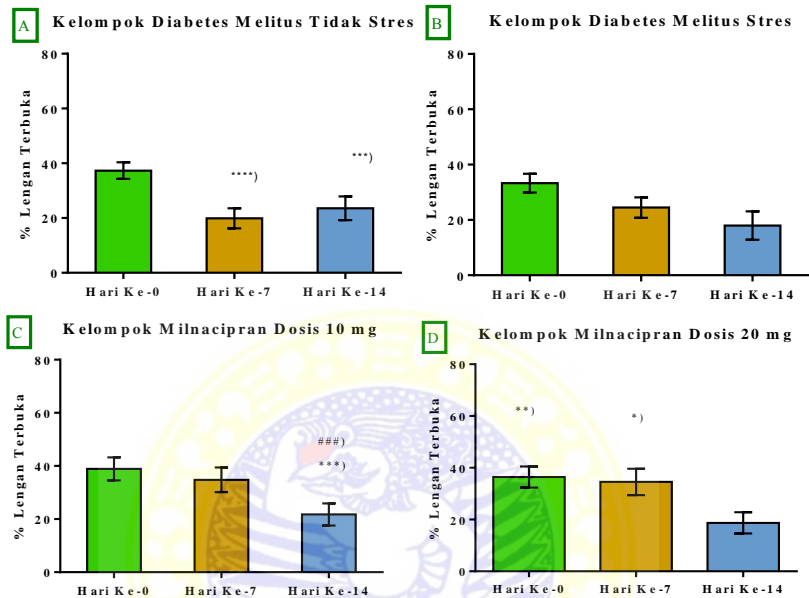


**Gambar 5.6** Grafik perbandingan % waktu mencit dalam lengan terbuka antara pengukuran hari ke-0, hari ke-7 dan hari ke-14 pada kelompok normal dengan stres dan kelompok diabetes melitus dengan stres.

Uji statistik *Two Way* ANOVA menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok normal yang diinduksi stres dibandingkan kelompok diabetes melitus yang diinduksi stres pada hari ke-0 ( $p=0,9983$ ), hari ke-7 ( $p=0,6174$ ) dan hari ke-14 ( $p=0,1162$ ).



### 5.2.2 Pengaruh Milnacipran pada perilaku cemas (*anxiety-like behavior*) hewan coba model diabetes melitus



**Gambar 5.7** Grafik perbandingan % waktu mencit dalam lengan terbuka antara pengukuran hari ke-0, hari ke-7 dan hari ke-14 pada pada kelompok diabetes melitus yang tidak diinduksi stres (A), kelompok diabetes melitus dengan stres (B), kelompok milnacipran dosis 10 mg (C) dan kelompok milnacipran dosis 20 mg (D). \*\* $p < 0,01$  vs pengukuran hari ke-0; \*\*\* $p < 0,001$  vs pengukuran hari ke-0; \*\*\*\* $p < 0,0001$  vs pengukuran hari ke-0; # $p < 0,05$  vs pengukuran hari ke-7; ### $p < 0,001$  vs pengukuran hari ke-7.

**Tabel V.1** Rata-rata Perbedaan %waktu mencit dalam ruang terang pada pengukuran hari ke-7 dan hari ke-14 pada kelompok milnacipran dosis 10 mg dan kelompok milnacipran dosis 20 mg.

	Milnacipran 10mg /kg	Milnacipran 20mg/kg
Perbedaan % waktu mencit dalam ruang terang pada pengukuran hari ke-7 dan hari ke-14	$-13,07 \pm 2,41$	$-15,83 \pm 5,38$

Uji statistik *repeated measures one-way ANOVA* kelompok diabetes melitus yang tidak diinduksi stres menunjukkan adanya penurunan yang signifikan pada pengukuran hari ke-14 ( $p=0,0003$ ) dan pengukuran hari ke-7 ( $p<0,0001$ ) dibandingkan hari ke-0 terhadap persentase waktu mencit dalam lengan terbuka.

Berdasarkan gambar 5.7 menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara pengukuran hari ke-0, hari ke-7 dan hari ke-14 (*repeated measures one-way ANOVA*,  $p>0,05$ ) kelompok diabetes melitus yang diinduksi stres pada persentase waktu mencit dalam lengan terbuka.

Analisis statistik *repeated measures one-way ANOVA* menunjukkan adanya penurunan yang signifikan pada hari ke-14 ( $p=0,0008$ ) dibandingkan hari ke-0 dan hari ke-14 dibandingkan hari ke-7 ( $p=0,0002$ ) kelompok milnacipran dosis 10 mg terhadap persentase waktu mencit dalam lengan terbuka.

Uji statistik *repeated measures one-way ANOVA* menunjukkan adanya penurunan yang signifikan pada pengukuran hari ke-14 ( $p=0,0042$ ) dibandingkan pengukuran hari ke-0 dan pengukuran hari ke-14 dibandingkan hari ke-7 ( $p=0,0259$ ) kelompok milnacipran dosis 20 mg terhadap persentase waktu mencit dalam lengan terbuka.

Pada tabel V.2 menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna ( $p=0,6500$ ) antara kelompok milnacipran 10 mg dan kelompok milnacipran dosis 20 mg terhadap selisih nilai %waktu mencit dalam lengan terbuka pada pengukuran hari ke-7 dan hari ke-14.