

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Biologis Stres

Stres fisiologis atau biologis adalah respons organisme terhadap stresor seperti kondisi lingkungan. Stimuli yang mengubah lingkungan suatu organisme direpson oleh berbagai sistem dalam tubuh (Ulrich-Lai dan James, 2009). Sistem saraf otonom dan aksis *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) adalah dua sistem utama yang merespon stres. Aksis HPA mengatur pelepasan kortisol, yang memengaruhi banyak fungsi tubuh seperti fungsi metabolisme, psikologis, dan imunologis (Ulrich-Lai dan James, 2009). Stres dan penyakit memiliki komponen yang saling bersilangan. Hubungan stres dan penyakit menunjukkan bahwa stres akut (terjadi dalam jangka pendek) dan kronis (terjadi dalam jangka panjang) dapat menyebabkan penyakit, dan mengarah pada perubahan perilaku dan fisiologi (Ogden, 2007).

Hubungan antara stres dan penyakit kompleks. Kerentanan terhadap stres bervariasi dari setiap orang. Faktor-faktor yang mempengaruhi kerentanan seseorang adalah genetik, kemampuan menyesuaikan, tipe kepribadian, dan dukungan sosial. Studi menunjukkan bahwa stres jangka pendek dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh, tetapi stres kronis memiliki efek signifikan pada sistem kekebalan tubuh yang pada akhirnya akan memanifestasikan suatu penyakit. Stres kronis dapat meningkatkan tingkat sel katekolamin dan sel penekan sel T yang menekan sistem kekebalan tubuh (Salleh, 2008). Penekanan ini dapat meningkatkan risiko infeksi virus. Stres

juga menyebabkan pelepasan histamin yang dapat memicu penyempitan broncho pada penderita asma. Stres meningkatkan risiko diabetes mellitus, terutama pada individu yang kelebihan berat badan karena stres mengubah kebutuhan insulin. Korelasi antara peristiwa kehidupan yang penuh stres dan penyakit kejiwaan atau mental lebih kuat daripada korelasi dengan penyakit medis. Korelasi stres kronis dengan kondisi mental biasanya diikuti oleh depresi (Salleh, 2008).

Dalam mekanisme stres, aksis HPA mengatur banyak fungsi tubuh, baik perilaku dan fisiologis, melalui pelepasan hormon glukokortikoid. Aksis HPA melibatkan pelepasan hormon *corticotropin releasing hormone* (CRH) dan vasopresin (VP) dari hipotalamus yang merangsang hipofisis untuk mengeluarkan *adrenocorticotropic hormone* (ACTH). ACTH kemudian dapat merangsang kelenjar adrenal untuk mengeluarkan kortisol. Peningkatan kortisol biasanya bertindak untuk meningkatkan glukosa darah, tekanan darah, dan aktivitas imunologis. Berbagai peningkatan seperti glukosa dan tekanan darah juga dapat menyebabkan berbagai penyakit (Aguilera, 2011).

Saat ini, pengobatan lini pertama untuk gangguan depresi adalah antidepresan yaitu inhibitor monoamine oxidase, antidepresan trisiklik, dan serotonin-norepinefrin dan *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRIs). Meskipun berbagai antidepresan tersedia di pasaran, sebagian besar pasien tidak dapat mencapai remisi penuh atau mengalami efek samping (Chan dkk., 2015). Sebagai contoh, telah dilaporkan bahwa hampir 30% pasien tidak memberikan respon terhadap antidepresan. Efek samping seperti mual,

insomnia, agitasi, kenaikan berat badan, disfungsi seksual, dan efek samping kardiovaskular telah dilaporkan (Yeung dkk., 2015).

Kelemahan dari penggunaan antidepresan adalah masa pengobatan yang panjang untuk mendapat efek dari antidepresan tersebut. Keefektifan antidepresan umumnya tergantung pada tingkat keparahan depresi. Semakin parah depresi yang dialami, semakin efektif antidepresan bekerja. Dengan kata lain, antidepresan efektif bekerja terhadap depresi sedang dan parah sedangkan pada depresi ringan antidepresan tidak efektif bekerja. Salah satu faktor yang mempengaruhi manjur atau tidaknya antidepresan yaitu genetik manusia yang mengakibatkan perbedaan setiap orang dalam menanggapi efek obat. Dikarenakan ketidakefektifan pengobatan pada beberapa pasien atau ketidaktahanan terhadap efek samping, sejumlah besar pasien tidak menyukai atau tidak mematuhi pengobatan dan mencari pilihan terapi lainnya (Qureshi dan Al-Bedah, 2013). Oleh karena itu, dicari pengobatan non-farmakologika lainnya seperti psikoterapi dan konseling, psikoedukasi, olahraga, terapi pemecahan masalah, dan bahkan pengobatan komplementer dan alternatif (*Complementary and Alternative Medicine* atau CAM) (Yeung dkk., 2015). CAM didefinisikan sebagai seperangkat sumber daya penyembuhan yang luas, seperti produk dan praktis medis, untuk pencegahan, diagnosis, dan pengobatan penyakit yang berfungsi sebagai pelengkap sistem pengobatan yang diberikan (Ernst dkk., 1995).

B. Aromaterapi

Aromaterapi adalah penggunaan minyak esensial yang diekstrak dari tanaman untuk perawatan fisik dan psikologis. Aromaterapi merupakan salah satu terapi CAM yang tidak mahal (100-300 ribu rupiah) dan non-invasif yang digunakan untuk meningkatkan kesehatan psikologis. Aromaterapi memiliki banyak sifat terapeutik. Contohnya berupa penggunaan asetil silisilat, bahan aktif dalam aspirin, berasal dari pengunyahan pohon willow (*Salix sp.*) dapat meringankan rasa sakit, peradangan, dan demam (Price, 1991).

Mekanisme aksinya melibatkan integrasi minyak esensial dalam bentuk sinyal biologis ke dalam sel reseptor penciuman pada epitel nasal di dalam hidung ketika dihirup. Sinyal kemudian ditransmisikan ke bagian limbik dan hipotalamus otak melalui *olfactory bulb*. Sinyal ini menyebabkan otak melepaskan *neuro messengers* seperti serotonin, endorfin, dll. untuk menghubungkan sistem saraf dan sistem tubuh lainnya yang berkaitan dengan perubahan yang diinginkan dan memberikan rasa lega (Krishna dkk., 2000).

Minyak esensial dalam aromaterapi sebagai agen terapeutik utama merupakan substansi ekstrak konsentrasi tinggi dari bunga, daun, tangkai, buah, dan akar (Dunning, 2013). Minyak atsiri mengandung senyawa organik yang mudah menguap dengan efek farmakologi yang dapat menembus tubuh melalui oral, dermal (pijat aromaterapi atau topikal aromaterapi), dan penciuman (inhalasi aromaterapi). Minyak atsiri adalah campuran hidrokarbon jenuh dan tidak jenuh, alkohol, aldehid, ester, eter, keton, fenol oksida dan terpena yang dapat menghasilkan bau khas (Wildwood, 1996).

Menurut Herz (2009), ada beberapa faktor yang memengaruhi individu terhadap efek aromaterapi dalam penggunaannya. Faktor-faktor tersebut terdiri dari :

1. Kultur/Budaya

Persepsi bau dimediasi oleh asosiasi tempat kita berada. Sebagai contoh yang mencolok adalah perbedaan antara orang Inggris dan Amerika Utara dalam respon terhadap bau metil salisilat dari *Mint Wintergreen*. Dalam kasus studi Inggris, *wintergreen* memberikan peringkat yang rendah dalam memberi kenikmatan, sedangkan dalam studi Amerika memberikan tingkat yang tinggi. Alasan perbedaan ini dapat dijelaskan oleh sejarah di Inggris bau *wintergreen* dikaitkan dengan obat-obatan dengan analgesik selama Perang Dunia II, masa ketika individu-individu tidak akan menganggapnya sebagai kejadian yang menyenangkan. Di Amerika, aroma *wintergreen* secara eksklusif merupakan aroma *mint* dan memiliki konotasi yang positif.

2. Pengalaman

Aromaterapi akan sangat dipengaruhi oleh pengalaman dari individu-individu tersendiri. Misalnya, jika asosiasi pertama dengan aroma mawar ada di pemakaman, maka tanggapan seseorang terhadap aroma tersebut negatif.

3. Perbedaan Kelamin

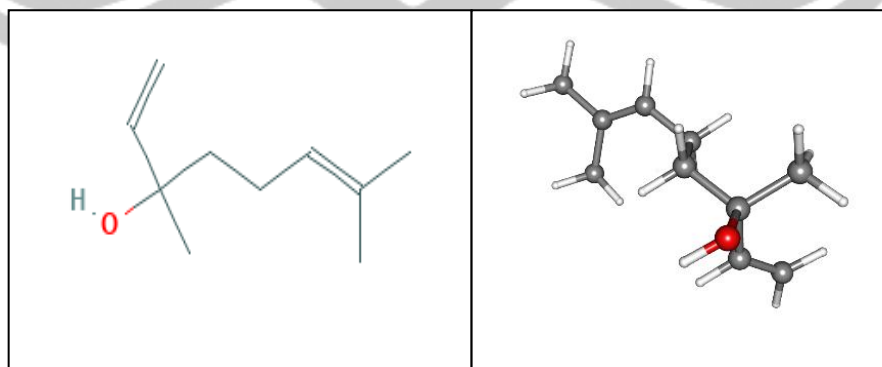
Wanita lebih sensitif terhadap bau dibandingkan pria. Sensitifitas mungkin memengaruhi efektivitas aroma pada fisik dan emosional. Berdasarkan penelitian Chen dan Dalton (2005), menyimpulkan bahwa wanita lebih emosional terhadap bau dikarenakan wanita memiliki sel saraf penciuman

yang lebih banyak dibandingkan pria. Menurut penelitian Olivera-Pinto dkk. (2014), jumlah neuron penciuman pada wanita mencapai 6,9 juta, dan pada pria tidak melebihi 3,5 juta, signifikansi perbedaannya yaitu 43,2%.

C. Lavender (*Lavandula angustifolia*)

Konstituen utama lavender adalah linalool, linalyl asetat, 1,8-cineole B-ocimene, terpinen-4-ol, dan kamper. Namun, komposisi masing-masing konstituen bervariasi pada spesies yang berbeda. Minyak lavender diperoleh dari bunga *Lavandula angustifolia* dengan distilasi uap, dengan komponen terdiri dari linalyl asetat (3,7-dimetil-1,6-oktadien-3yl asetat), linalool (3,7-dimethylocta- 1,6-dien-3ol), lavandulol, 1,8-cineole, lavandulyl asetat, dan kamper. Umezu dkk. (2006) menganalisis bahwa komponen antistres dari minyak atsiri Lavender yang diidentifikasi dengan GC-MS adalah linalool sebagai substansi farmakologis utama dalam anti stres. Linalool memiliki berat molekul 154,253 g/mol serta waktu retensi 6,95.

Struktur senyawa linalool dapat dilihat pada Gambar 1.



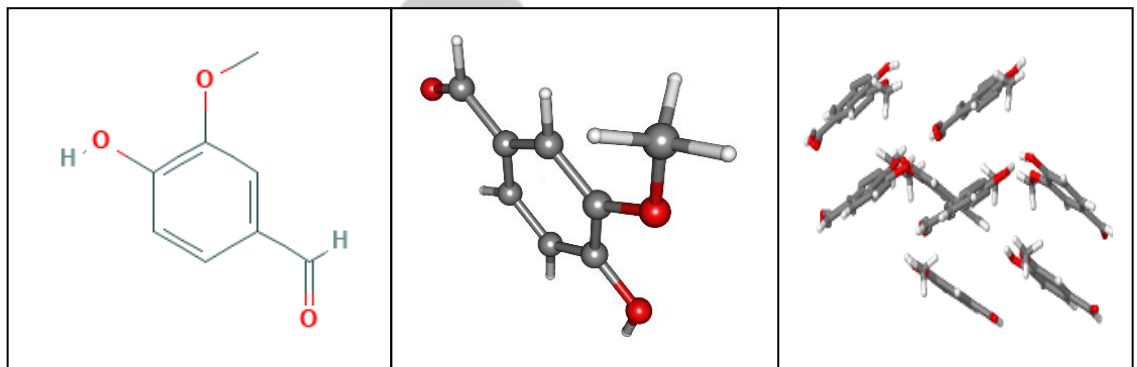
Gambar 1. Struktur senyawa 2 dimensi (kiri) dan 3 dimensi (kanan) senyawa linalool (Sumber: NCBI, 2019).

Linalool ($C_{10}H_{18}O$) merupakan monoterpenoid yang oktan-1,6-diena disubstitusi oleh gugus metil pada posisi 3 dan 7 dan gugus hidroksi pada posisi 3 (NCBI, 2019). Berdasarkan penelitian Benjamin dkk. (2017) menjelaskan mekanisme potensial yang berhubungan dengan stres yaitu terkait inhibisi *voltagegated calcium channels* (VGCCs), reduksi aktivitas reseptor 5HT1A, dan peningkatan saraf parasimpatis. Linalool dan linalyl asetat menunjukkan aktivitas penghambatan pada masuknya Ca^{2+} yang dimediasi oleh VGCs dalam neuron hipokampus primer.

D. Vanilla (*Vanilla planifolia*)

Vanilin merupakan salah satu komponen utama kimia dari *Vanilla planifolia*. Vanillin memiliki berat molekul 152,1473 g/mol. Senyawa ini adalah senyawa kristal halus, biasanya berbentuk seperti jarum. Vanilla secara umum digunakan sebagai obat dari abad ke-17 untuk mengobati kecemasan serta depresi serta mengurangi stres. Namun, penelitian mengenai tindakan antidepresannya kurang dalam literatur (Shoeb dkk., 2013).

Struktur senyawa vanilin dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Struktur senyawa 2 dimensi (kiri), 3 dimensi (tengah), dan kristal senyawa vanillin (Sumber: NCBI, 2019).

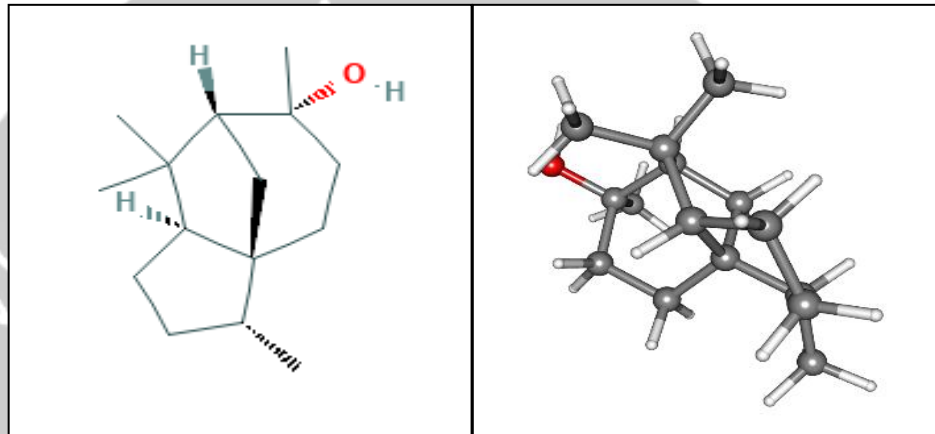
Vanillin ($C_8H_8O_3$) adalah anggota kelas benzaldehida yang masing-masing membawa substituen hidroksi dan hidroksi pada posisi 3 dan 4 (NCBI, 2019). Menurut hasil penelitian Xu dkk. (2018) tentang efek antidepresan aroma vanillin melibatkan serum magnesium dan BDNF (*Brain Derived Nerve Growth Factor*), mendapatkan hasil yaitu aroma vanilin meningkatkan serum magnesium secara signifikan dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberi perlakuan. Peningkatan serum magnesium diprediksi berkaitan dengan efek antidepresan vanilin. Dari penelitian ini menyatakan bahwa reseptor antagonis NMDA (N-methyl-D-aspartate) dan BDNF (*Brain Derived Nerve Growth Factor*) otak terlibat dalam mekanisme depresi. Reseptor NMDA adalah jenis reseptor ion glutamat ionotropik yang memainkan peran unik dalam fungsi sinaptik. Aktivasi reseptor NMDA yang persisten akan menyebabkan sejumlah besar kalsium masuk, menyebabkan sitotoksitas dan menyebabkan depresi. Jadi, reseptor antagonis NMDA, seperti magnesium, memiliki kemanjuran antidepresan. Ion magnesium adalah penghambat reseptor NMDA dan bersaing dengan ion kalsium dan memblokir situs glisin pada reseptor NMDA. Penurunan magnesium diyakini terkait dengan kematian sel neuron berikutnya dan penurunan fungsi selanjutnya (Xu dkk., 2018).

E. Cedarwood (*Cedrus atlantica*)

Cedarwood diketahui dapat memberikan efek tidur yang lelap dan stimulasi melatonin dan dapat memberikan efek menenangkan. Cedarwood memiliki kandungan seskuiterpen 98%. Penelitian Kagawa dkk. (2003) juga

telah menunjukkan di tikus yang diberi aromaterapi cedarwood dapat memberikan efek sedatif dalam bentuk senyawa cedrol. Cedrol memiliki berat molekul 222,372 g/mol.

Struktur senyawa cedrol dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Struktur senyawa 2 dimensi (kiri) dan 3 dimensi (kanan) senyawa cedrol (Sumber: NCBI, 2019).

Cedrol ($C_{15}H_{26}O$) merupakan cedrane seskuiterpen dan alkohol tersier (NCBI, 2019). Menurut Kagawa dkk. (2003), mekanisme yang mungkin terjadi dari efek senyawa cedrol yaitu cedrol diserap ke dalam darah, dan kemudian dibawa ke otak melalui *blood-brain barrier* kemudian mengaktifkan GABA_A (*Gamma aminobutyric acid subtype A*) reseptor yang terkait dengan efek sedatif.

F. Alfa Amilase Saliva

Alfa amilase saliva merupakan enzim pencernaan yang diproduksi dan dikeluarkan dari sel asinar dari kelenjar ludah. Salah satu sistem yang berperan dalam mekanisme stres adalah sistem saraf autonom yang terdiri dari saraf simpatis dan parasimpatis (Nater dan Rohleder, 2009). Sistem saraf simpatis

berperan dalam adaptasi terhadap stres, sedangkan sistem saraf parasimpatis mengembalikan tubuh dalam keadaan homeostasis (Nater dan Rohleder, 2009). Stimulasi dari saraf simpatis terhadap tekanan dari lingkungan menyebabkan banyaknya produksi saliva α -amilase dari sel asinar kelenjar ludah, sedangkan stimulasi sistem parasimpatis untuk mengembalikan tubuh dalam keadaan normal menyebabkan rendahnya produksi α -amilase saliva dari sel asinar (Nater dan Rohleder, 2009).

Prinsip dari uji *salivary alpha amylase test (sAA test)* adalah menggunakan substrat *chromagenic, 2-chloro-p-nitrophenol* berikatan dengan *maltotriose* (Salimetrics, 2016). Aksi enzimatik dari α -Amilase pada substrat ini menghasilkan 2-kloro-p-nitrophenol yang dapat diukur dengan spektrofotometri pada panjang gelombang 405 nm (Salimetrics, 2016). Jumlah aktivitas α -Amilase yang hadir dalam sampel berbanding lurus dengan peningkatan absorbansi pada 405 nm. Dengan kata lain, semakin tinggi hasil absorbansi yang didapat menandakan semakin banyak jumlah α -amilase dalam saliva (Salimetrics, 2016).

G. Tekanan Darah

Tekanan darah adalah tekanan dari aliran darah terhadap dinding di pembuluh darah. Tekanan darah bervariasi di bagian tubuh manusia sesuai dengan fase kontraksi jantung dan kondisi kesehatan, olahraga, stres dan lain lain. Tekanan darah biasanya dinyatakan dalam bentuk tekanan darah sistolik per tekanan darah diastolik (Hodgkinson dkk., 2015).

Tekanan darah biasanya diukur pada lengan atas dan diukur dalam milimeter merkuri (mmHg) karena perangkat tradisional yang digunakan untuk mengukur tekanan darah yaitu *sphygmomanometer* yang menggunakan kolom gelas berisi merkuri dan dikalibrasi dalam milimeter. Tekanan darah istirahat normal pada orang dewasa berada dalam kisaran 100-140 mmHg sistolik dan 60-90 mmHg diastolik (Mancia dkk., 2013). Stres dapat menyebabkan hipertensi melalui peningkatan tekanan darah secara berulang terus menerus dengan cara stimulasi sistem saraf untuk menghasilkan sejumlah besar hormon vasokonstriksi yang meningkatkan tekanan darah (Kulkarni dkk., 1998).

Ketika seseorang mengalami stres, amigdala yaitu area otak yang berkontribusi pada proses emosional mengirimkan sinyal stres ke hipotalamus (Harvard Health Publishing, 2018). Area otak ini berfungsi seperti pusat komando. Setelah amigdala mengirimkan sinyal stres, hipotalamus mengaktifkan sistem saraf simpatik dengan mengirimkan sinyal melalui saraf otonom ke kelenjar adrenal. Kelenjar ini merespons dengan memompa hormon epinefrin (juga dikenal sebagai adrenalin) ke dalam aliran darah (Harvard Health Publishing, 2018). Ketika epinefrin beredar ke seluruh tubuh, epinefrin membawa sejumlah perubahan fisiologis. Jantung berdetak lebih cepat dari biasanya, mendorong darah ke otot, jantung, dan organ vital lainnya. Hal ini mengakibatkan denyut nadi dan tekanan darah naik (Harvard Health Publishing, 2018).

H. Trier Social Stress Test(TSST)

Trier Social Stress Test(TSST) adalah stresor valid, yang menginduksi stres dengan cara melakukan *public speaking* dilanjutkan dengan tes arimatika untuk memeriksa dampak stres akut (stres dalam jangka pendek) pada manusia (Kirschbaum dkk., 1992). Penelitian menemukan bahwa terjadinya peningkatan denyut jantung, tekanan darah dan beberapa penanda stres endokrin dalam menanggapi TSST (stresor psikologis). Tujuan dari TSST adalah untuk secara sistematis menginduksi respon stres untuk mengukur perbedaan dalam reaktivitas, kecemasan dan aktivasi dari *hypothalamis-pituitary-adrenal* (HPA) atau aksis *sympathetic-adrenal-medullary* (SAM) selama uji berlangsung (Gruenewald dkk., 2004).

I. Hipotesis

1. Terdapat perbedaan yang secara statistik signifikan ($p < 0,05$) antara perlakuan non-aromaterapi dan aromaterapi terhadap aktivitas alfa amilase salivayaitu perlakuan pemberian aromaterapi lavender (*Lavandula angustifolia*), vanilla (*Vanilla planifolia*), dan cedarwood (*Cedrus atlantica*) menurunkan aktivitas alfa amilase saliva.
2. Terdapat perbedaan yang secara statistik signifikan ($p < 0,05$) antara perlakuan non-aromaterapi dan aromaterapi terhadap tekanan darah yaitu perlakuan pemberian aromaterapi lavender (*Lavandula angustifolia*), vanilla (*Vanilla planifolia*), dan cedarwood (*Cedrus atlantica*) menurunkan tekanan darah.