



## Uji Efektivitas *Anxiolytic* Ekstrak Teh Hijau (*Camellia Sinensis*) terhadap Tikus Model Kecemasan Dengan Metode *Elevated Plus Maze*

M. Fiqri Maulana Harahap<sup>1\*</sup>, Ilham Hariaji<sup>2</sup>

<sup>1-2</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Indonesia

\*Penulis Korespondensi: [fiqrimaulana1103@gmail.com](mailto:fiqrimaulana1103@gmail.com)

**Abstract.** *Introduction:* Green tea (*Camellia sinensis*) is known for its anxiolytic benefits derived from L-theanine, EGCG, and caffeine, which influence neurotransmitters like GABA and dopamine and enhance alpha brain wave activity. *Methods:* This experimental study employed a post-test only with control group design. The subjects were 27 male Wistar rats induced with anxiety using the Forced Swim Test. Treatment was administered with green tea extract at a dose of 3.6 mg/kgBW. Anxiety levels were measured using the Elevated Plus Maze (EPM) method, focusing on the duration spent in open arms. Statistical analysis was conducted using One-Way ANOVA, followed by post-hoc Tukey tests to identify significant differences between groups. *Results:* The treatment group showed an average time in open arms of 114.22 seconds, approaching the positive control (fluoxetine) at 117.67 seconds, and higher than the negative control (Placebo) at 90.33 seconds. Statistical analysis indicated significant differences among treatment groups ( $p < 0.001$ ). *Conclusion:* Green tea extract demonstrated significant anxiolytic effects in reducing anxiety in a rat model.

**Keywords:** Anxiety; *Camellia Sinensis*; *Elevated Plus Maze*; *Forced Swim Test*; L-Theanine.

**Abstrak.** Teh hijau (*Camellia sinensis*) dikenal memiliki manfaat *anxiolytic* yang berasal dari kandungan L-theanine, EGCG, dan kafein. Senyawa ini memengaruhi neurotransmitter seperti GABA dan dopamin, serta meningkatkan aktivitas gelombang alfa di otak. Metode: Penelitian ini adalah eksperimen laboratorium dengan rancangan *post-test only with control group design*. Subjek penelitian adalah 27 tikus Wistar jantan yang diinduksi kecemasan menggunakan metode *Forced Swim Test*. Perlakuan diberikan dengan ekstrak teh hijau dosis 3,6 mg/kgBB. Tingkat kecemasan diukur menggunakan metode *Elevated Plus Maze (EPM)*, dengan parameter durasi waktu di lengan terbuka. Analisis statistik menggunakan One-Way ANOVA, dilanjutkan dengan uji post-hoc Tukey untuk menentukan perbedaan antar kelompok. Hasil: Kelompok perlakuan menunjukkan waktu rata-rata di lengan terbuka sebesar 114,22 detik, mendekati kontrol positif (*fluoxetine*) 117,67 detik, dan lebih tinggi dibandingkan kontrol negatif (*plasebo*) 90,33 detik. Uji statistik menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan ( $p < 0,001$ ). Kesimpulan: Ekstrak teh hijau terbukti memiliki efek *anxiolytic* yang signifikan dalam mengurangi kecemasan pada tikus model kecemasan.

**Kata Kunci:** *Camellia Sinensis*; Kecemasan; *Elevated Plus Maze*; *Forced Swim Test*; L-Theanine.

### 1. LATAR BELAKANG

Pandemi COVID-19 pada tahun 2020 menyebabkan peningkatan prevalensi gangguan kecemasan secara global dari 3824,9 menjadi 4802,4 kasus per 100.000 penduduk, yang setara dengan penambahan 76,2 juta kasus baru (dari 298 juta menjadi 374 juta orang), dengan peningkatan sebesar 25,6% dibandingkan sebelum pandemi, di mana perempuan mengalami dampak lebih besar dengan tambahan 51,8 juta kasus dibandingkan laki-laki yang mengalami tambahan 24,4 juta kasus. Kecemasan sendiri ditandai oleh rasa khawatir yang intens dan terus-menerus akibat bayangan akan adanya ancaman atau hasil buruk yang mungkin terjadi, tidak hanya berdampak pada pikiran, kecemasan juga sering disertai gejala fisik seperti otot yang menegang dan detak jantung yang meningkat, akibatnya fungsi sehari-hari seseorang bisa terganggu, sehingga kondisi ini tentu perlu mendapat perhatian serius mengingat dampaknya pada kualitas hidup penderitanya (Santomauro et al., 2021; Williams et al., 2020).

Pengobatan gangguan kecemasan seringkali melibatkan pemakaian obat-obatan, namun beberapa jenis obat, seperti *benzodiazepine*, memiliki risiko efek samping yang tidak bisa diabaikan, dengan salah satu yang paling mengkhawatirkan adalah potensi penyalahgunaan dan ketergantungan terhadap pemakaian obat-obatan. *Benzodiazepine* sendiri dikenal memiliki efek samping yang cukup serius, berpotensi menyebabkan kecanduan, dengan pemakaian rutin bisa mengakibatkan ketergantungan psikologis dan fisik yang parah, lebih mengkhawatirkan lagi, ketika seseorang mencoba berhenti mengonsumsinya, gejala putus obat yang muncul bisa sangat berbahaya, mirip dengan putus alkohol dan beberapa bahkan bisa mengancam nyawa, sehingga penghentian pengobatan harus dilakukan dengan sangat cermat, umumnya dengan menurunkan dosis secara bertahap. Di sisi lain, ada juga obat golongan *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI) yang sudah menjadi pilihan utama untuk mengobati kecemasan di Amerika Serikat sejak 1988, bekerja dengan menghambat penyerapan kembali serotonin di otak, meski begitu, SSRI juga punya profil efek samping yang perlu diperhatikan, yang paling mengejutkan adalah potensinya meningkatkan risiko bunuh diri pada pasien muda, menunjukkan betapa rumitnya interaksi antara SSRI dengan otak yang masih berkembang (Garakani et al., 2022; Edinoff et al., 2021; Edinoff et al., 2021).

Teh hijau muncul sebagai pilihan menjanjikan untuk mengatasi kecemasan, dengan kandungan 26 jenis asam amino (1-4% dari komposisi) termasuk *theanine* dan asam  $\gamma$ -aminobutirat yang penting untuk melindungi sistem saraf, serta komponen bioaktif seperti polifenol dan kafein yang menunjukkan efek farmakologis positif, namun penggunaannya tetap perlu hati-hati. *L-theanine*, senyawa utama dalam teh hijau, mampu menembus sawar darah-otak, mempengaruhi berbagai neurotransmitter seperti glutamat, GABA, glisin, dan dopamin, serta meningkatkan aktivitas gelombang alfa otak. *L-theanine* dapat melewati sawar darah-otak dalam waktu 30 menit hingga 5 jam setelah dikonsumsi, memungkinkannya mengatur kesehatan mental dan neurotransmitter, dengan senyawa ini aman, tidak bersifat mutagenik atau karsinogenik, dan ditoleransi dengan baik oleh sel mamalia dengan LD50 di atas 5000 mg/kg, sehingga para peneliti sering menggunakan model hewan pengerat untuk mempelajari respons perilaku dan mekanisme seluler *L-theanine*. Dalam percobaan perilaku pada tikus, *L-theanine* menunjukkan efek *anxiolytic* yang dikaitkan dengan peningkatan ekspresi faktor neurotropik yang diturunkan dari otak di *hippocampus*, sementara efek anti-kecemasan *L-theanine* juga telah diamati pada tikus Wistar, di mana ia meningkatkan aktivitas *hippocampus* dalam tomografi emisi positron (Zhao et al., 2022; Sarris et al., 2019; Wang et al., 2022; Ogawa et al., 2019).

Untuk menguji efek anti-kecemasan, para peneliti sering menggunakan metode *elevated plus maze* (EPM) yang melibatkan penempatan hewan di labirin dengan lengan terbuka dan tertutup. EPM menjadi model yang paling banyak digunakan untuk mengevaluasi perubahan perilaku terkait kecemasan pada hewan pengerat dengan gangguan sistem saraf pusat, dengan waktu yang dihabiskan di masing-masing lengan, EPM alat yang sangat berguna untuk mempelajari efek agen anti-ansietas. EPM memanfaatkan kecenderungan alami tikus untuk menghindari (Figueiredo Cerqueira et al., 2023; Danduga & Kola, 2024).

## 2. KAJIAN TEORITIS

### Kecemasan

Kecemasan adalah suatu reaksi emosional yang menimbulkan ketidaknyamanan. yang ditandai dengan rasa gelisah, ketakutan, dan ketidakberdayaan meskipun tidak ada ancaman yang jelas, dan melibatkan aspek psikologis serta fisik yang mempengaruhi sistem biologis seperti neurotransmisi, kekebalan tubuh, dan neuroendokrin.

Kecemasan terjadi akibat ketidaksesuaian antara kejadian nyata dan yang diperkirakan oleh Sistem Inhibisi Perilaku, serta merupakan hasil interaksi proses kognitif, mekanisme neurobiologis, dan pengalaman subjektif terhadap stimulus yang dianggap mengancam (Perrotta, 2019; Tuma & Maser, 2019).

### Teh Hijau

Teh hijau yang telah lama menjadi lambang kesehatan dan kebijaksanaan di Asia, berasal dari lereng utara Pegunungan Himalaya dan awalnya dikonsumsi dengan cara mengunyah daunnya untuk tujuan pengobatan, meski telah menjadi minuman populer di Asia selama berabad-abad, baru dalam beberapa dekade terakhir teh hijau mulai mendapat perhatian dan pengakuan yang meluas di Amerika Serikat (Conger & Singg, 2019).

Teh hijau menunjukkan potensi sebagai agen *anxiolytic* melalui mekanisme seperti penetrasi katekin ke otak, efek antidepresan *theanine*, dan perlindungan folat terhadap depresi, serta pengaruh pada sistem monoaminergik dan efek anti- inflamasi yang berpotensi mengatur mood dan kecemasan (Lange et al., 2022).

### **Forced Swim test sebagai Model Kecemasan pada Tikus**

*Forced swim test* (FST), dikembangkan pada 1977, adalah metode eksperimental untuk mengevaluasi efek antidepresan pada hewan pengerat dengan memantau perilaku seperti imobilitas, berenang, dan usaha melarikan diri dalam air. Meskipun awalnya untuk skrining obat, FST sekarang digunakan lebih luas untuk menilai kondisi afektif dan strategi koping hewan dalam stres, dengan durasi imobilitas menandakan kecemasan atau reaksi stres pada

tikus (Armario, 2021).

### **Elevated Plus Maze**

*Elevated plus maze* (EPM) adalah alat uji perilaku untuk mengukur kecemasan pada hewan pengerat, terdiri dari empat lengan yang membentuk tanda plus (+) dengan dua lengan tertutup dan dua lengan terbuka, diangkat sekitar 60 cm dari tanah memanfaatkan insting tikus menghindari area terbuka dan dorongan untuk melakukan eksplorasi di lingkungan labirin. (Danduga & Kola, 2024)

## **3. METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan studi eksperimental laboratorium dengan desain *post-test only control group*. Penelitian ini dilakukan pada tikus percobaan (*Rattus norvegicus*) strain Wistar. Populasi dalam studi ini terdiri dari tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) jantan albino dewasa, berumur antara 2 hingga 3 bulan. Subjek penelitian ini disediakan oleh Bagian Farmakologi di Laboratorium *Animal Research*, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Penelitian ini menggunakan rumus Federer untuk menentukan ukuran sampel. Adapun rumus yang digunakan dalam penentuan sampel adalah untuk menentukan jumlah sampel dalam penelitian eksperimental ini, digunakan perhitungan berdasarkan formula Federer:

$$(t-1)(n-1) \geq 15 \dots\dots\dots (i)$$

Data penelitian ini akan dianalisis secara numerik, dengan variabel dependen (tingkat kecemasan) dilaporkan dalam hitungan detik yang dihabiskan tiap kelompok di EPM. Uji statistik *One-Way ANOVA* akan dilakukan untuk membandingkan perbedaan rata-rata durasi waktu pada kelompok perlakuan terbuka antara kelompok perlakuan: ekstrak teh hijau (P), *fluoxetine* (K+), dan plasebo (K-).

## **4. HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **Analisis Univariat**

**Tabel 1.** Rata-rata durasi tikus pada lengan terbuka (detik).

| Statistik      | K+ ( <i>Fluoxetine</i> ) | K- (Placebo) | P (Ekstrak Teh Hijau) |
|----------------|--------------------------|--------------|-----------------------|
| Mean           | 116,38                   | 92,82        | 111,82                |
| SD             | 1,049                    | 1,233        | 1,621                 |
| Nilai Minimum  | 114,44                   | 90,33        | 109.89                |
| Nilai Maksimum | 118,00                   | 94,33        | 114,67                |
| Median         | 116,17                   | 93,17        | 111                   |

Berdasarkan hasil penelitian selama 14 hari dan hasil analisis statistik terhadap tiga kelompok perlakuan dalam penelitian tentang tingkat kecemasan, ditemukan pola yang jelas

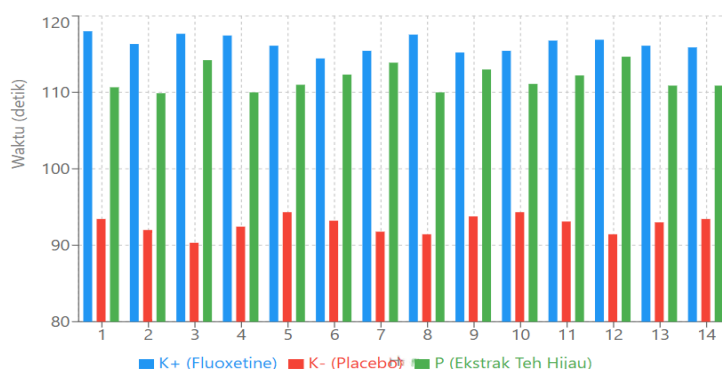
dan sangat signifikan dalam efektivitas masing-masing intervensi. Kelompok *fluoxetine* sebagai kontrol positif (K+) menunjukkan hasil yang paling optimal dengan nilai mean tertinggi yakni 116,38, dengan standar deviasi yang relatif kecil (1,049) menunjukkan konsistensi efek yang baik dan stabil. Rentang nilai minimum 114,44 hingga maksimum 118,00 pada kelompok ini mengindikasikan stabilitas efek yang tinggi dan keandalan *fluoxetine* sebagai gold standard dalam penanganan kecemasan.

Sementara itu, kelompok placebo sebagai kontrol negatif (K-) secara konsisten menunjukkan nilai terendah dengan mean 92,82 dan standar deviasi 1,233, yang mengindikasikan kondisi kecemasan yang tetap tinggi tanpa intervensi farmakologis. Rentang nilai minimum 90,33 hingga maksimum 94,33 pada kelompok ini secara jelas menggambarkan perbedaan yang signifikan dibandingkan kelompok perlakuan lainnya, memvalidasi keefektifan desain penelitian dalam membedakan efek ansiolitik dari masing-masing perlakuan.

Yang menarik untuk diamati adalah performa kelompok ekstrak teh hijau (P) yang menunjukkan hasil yang sangat menjanjikan dengan nilai mean 111,82, mendekati efektivitas *fluoxetine* meskipun dengan variabilitas yang sedikit lebih tinggi (SD=1,621), menunjukkan potensinya sebagai alternatif alami yang efektif. Rentang nilai minimum 109,89 hingga maksimum 114,67 mengindikasikan potensi yang baik sebagai alternatif alami untuk penanganan kecemasan, dengan efek yang cukup stabil dan konsisten sepanjang periode pengamatan.

Kelompok *fluoxetine* memiliki nilai median 116,17 yang menunjukkan konsistensi efek dan reliabilitas tinggi dalam menurunkan tingkat kecemasan. Kelompok ekstrak teh hijau dengan median 111 menunjukkan efektivitas yang baik dan menjanjikan sebagai alternatif terapi. Sementara kelompok placebo dengan median 93,17 secara konsisten berada pada rentang nilai yang lebih rendah, menegaskan perbedaan yang jelas antara kelompok perlakuan dan kontrol.

### Rangkuman Analisis Tren 14 Hari



**Gambar 1.** Perbandingan Waktu di Lengan Terbuka Antar Kelompok (14 Hari).

### Analisis Kelompok K+ (*Fluoxetine*)

Kelompok K+ (*Fluoxetine*) menunjukkan stabilitas yang konsisten dalam mengurangi tingkat kecemasan, dengan nilai rata-rata waktu 118,00 detik pada hari pertama. Selama penelitian, kelompok ini mengalami sedikit penurunan secara bertahap hingga mencapai nilai rata-rata 115,89 detik pada akhir penelitian, tetap mempertahankan efektivitasnya dalam menjaga tikus berada di kondisi tidak cemas.

### Analisis Kelompok K- (Placebo)

Kelompok K- (Placebo) menunjukkan rata-rata waktu dalam kategori cemas yang relatif stabil selama 14 hari penelitian. Pada hari pertama, kelompok ini memiliki rata-rata 93,44 detik. Variasi terkecil terlihat pada hari ke-3, menunjukkan respons yang paling seragam antar subjek. Sebaliknya, variasi terbesar terjadi pada hari ke-5 dan hari ke-10, mencerminkan adanya perbedaan respons yang lebih besar. Rata-rata waktu kelompok ini tetap stabil hingga hari terakhir penelitian dengan nilai yang sama seperti hari pertama, yaitu 93,44 detik.

### Analisis Kelompok P (Ekstrak Teh Hijau)

Kelompok P (Ekstrak Teh Hijau) menunjukkan peningkatan yang stabil dalam mengurangi kecemasan. Pada hari pertama, kelompok ini memiliki rata-rata waktu 110,67 detik, yang meningkat secara bertahap hingga mencapai puncaknya pada hari ke-12 dengan rata-rata 114,67 detik. Setelah itu, sedikit penurunan terjadi pada hari ke-13 dan ke-14, dengan rata-rata akhir 110,89 detik, dianggap tidak cemas.

### Analisis Bivariat

#### Uji Normalitas

Untuk menguji normalitas data digunakan metode Shapiro Wilk yang sesuai untuk sampel berukuran kecil. Distribusi data dianggap normal jika nilai signifikansi lebih besar atau sama dengan 0,05. Pemilihan analisis statistik selanjutnya bergantung pada hasil uji normalitas tersebut - jika semua kelompok menunjukkan distribusi normal, analisis dilanjutkan menggunakan *One-Way ANOVA*. Namun jika ditemukan minimal satu kelompok dengan distribusi data tidak normal, maka analisis akan menggunakan uji non-parametrik Kruskal Wallis sebagai alternatif.

**Tabel 2.** Uji Normalitas.

| Kelompok | Sig.  | Keterangan           |
|----------|-------|----------------------|
| K+       | 0,826 | Berdistribusi Normal |
| K-       | 0,385 | Berdistribusi Normal |
| P        | 0,174 | Berdistribusi Normal |

Hasil pengujian normalitas menunjukkan nilai signifikansi yang melebihi 0,05 mengindikasikan bahwa seluruh kelompok memiliki sebaran data yang normal. Dengan

terpenuhinya asumsi normalitas tersebut, analisis dilanjutkan menggunakan uji perbandingan *One Way ANOVA* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok.

### Uji Homogenitas

Sebelum dilakukan *One Way ANOVA*, dilakukan uji homogenitas dengan uji Levene.

**Tabel 3.** Uji Homogenitas.

| Sig.                   | Keterangan           |
|------------------------|----------------------|
| Hasil Uji Levene 0,140 | Varians Data Homogen |

Hasil analisis uji homogenitas menunjukkan nilai signifikansi 0,140 yang lebih besar dari nilai alpha 0,05, mengindikasikan bahwa sebaran varians data di antara kelompok penelitian bersifat homogen.

### *One Way ANOVA*

Untuk mengetahui perbedaan rata-rata antar kelompok, dilakukan uji *One Way ANOVA* sebagai berikut

**Tabel 4.** Uji *One Way ANOVA*.

| Kelompok | Mean    | SD    | Sig   |
|----------|---------|-------|-------|
| K+       | 116,381 | 1,049 |       |
| K-       | 92,815  | 1,233 | 0,000 |
| P        | 111,818 | 1,621 |       |

Berdasarkan Analisis *One-Way ANOVA* menghasilkan nilai signifikansi 0,000 ( $< 0,05$ ), yang menunjukkan perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan. Kelompok K+ mencapai durasi tertinggi di lengan terbuka (116,381 detik), sementara kelompok K- terendah (92,815 detik). Untuk melihat perbedaan spesifik antar kelompok, dilakukan uji lanjut Post-Hoc Tukey dengan hasil sebagai berikut:

**Tabel 5.** Uji Tuckey.

| Kelompok Uji Tuckey                                | Mean Difference | Sig   |
|----------------------------------------------------|-----------------|-------|
| K+ ( <i>fluoxetine</i> )<br>K- (Placebo)           | 23,56           | 0,000 |
| K+ ( <i>fluoxetine</i> )<br>P+ (ekstrak teh hijau) | 4,56            | 0,000 |
| P (ekstrak teh hijau)<br>K- (Placebo)              | 19,0028         | 0,000 |

Berdasarkan hasil uji Tukey HSD, dapat dijelaskan bahwa terdapat perbedaan rata-rata antar kelompok perlakuan. Pada perbandingan kelompok K+ (*Fluoxetine*) dengan K- (Placebo), kelompok K+ menunjukkan nilai rata-rata sebesar 23,5671 lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok K-. Selain itu, kelompok K+ juga menunjukkan nilai rata-rata sebesar 4,5628 lebih tinggi dibandingkan kelompok P (Ekstrak Teh Hijau). Pada perbandingan kelompok K- (Placebo), diketahui bahwa nilai rata-rata kelompok K- sebesar 23,5671 lebih rendah dibandingkan dengan kelompok Fluoxetine, sedangkan nilai rata-rata sebesar 19,0028

lebih rendah dibandingkan dengan kelompok Ekstrak Teh Hijau. Sementara itu, pada perbandingan kelompok P (Ekstrak Teh Hijau), diperoleh hasil bahwa nilai rata-rata sebesar 4,5628 lebih rendah dibandingkan dengan kelompok *Fluoxetine*, namun nilai rata-rata sebesar 19,0028 lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok Placebo.

## Pembahasan

Evaluasi efektivitas ekstrak teh hijau dilaksanakan melalui serangkaian pengujian yang berlangsung di dua lokasi, yaitu Laboratorium *Animal Research* dan Laboratorium Biokimia yang berada di lingkungan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Studi eksperimental didesain untuk mengkaji potensi terapeutik dari ekstrak teh hijau dalam mengurangi kecemasan pada tikus model kecemasan, hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak teh hijau memiliki potensi *anxiolytic* yang signifikan, meskipun tidak sepenuhnya menyamai efektivitas *fluoxetine* sebagai obat standar.

Penelitian sebelumnya oleh Williams et al melakukan tinjauan sistematis mengenai efek *L-theanine*, asam amino yang terdapat dalam teh hijau, terhadap kemampuan mengelola stres dan tingkat kecemasan, dan juga pada studi hasil uji pada hewan coba memperlihatkan bahwa pemberian ekstrak teh hijau yang mengandung *L-theanine* dapat menekan aktivitas sumbu *hipotalamus-hipofisis-adrenal* (HPA), yang berperan dalam respons stres, serta menurunkan kadar glutamat di otak yang berkontribusi terhadap peningkatan kecemasan, selain itu, *L-theanine* juga diketahui meningkatkan aktivitas gelombang alfa di otak, yang berhubungan dengan kondisi relaksasi tanpa sedasi, yang mana temuan ini menunjukkan bahwa ekstrak teh hijau dapat menurunkan kecemasan melalui mekanisme neurologis dan hormonal yang telah terbukti efektif dalam studi pada tikus, sehingga mendukung potensinya sebagai agen alami penurun kecemasan (Williams et al., 2020).

Pemilihan durasi penelitian selama 14 hari didasarkan pada beberapa pertimbangan penting terkait farmakokinetik dan farmakodinamik dari kedua intervensi. Pada kelompok *fluoxetine* (K+), durasi 14 hari memungkinkan obat mencapai keseimbangan konsentrasi dalam plasma dan menghasilkan efek terapeutik yang maksimal. Hal ini terlihat dari data penelitian di mana *fluoxetine* menunjukkan efektivitas yang stabil dengan rata-rata waktu di atas 115 detik setelah melewati fase adaptasi awal (Edinoff et al., 2021; Jakubovski et al., 2019).

Fluktuasi efektivitas *fluoxetine* pada hari ke-6 (penurunan menjadi 114.44 detik dari 118.00 detik) mencerminkan kompleksitas interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik obat. Secara farmakokinetik, fluktuasi ini berkaitan dengan proses pencapaian keseimbangan kadar obat dalam plasma mengingat karakteristik waktu paruh yang panjang dari *fluoxetine* dan metabolit aktifnya *norfluoxetine* (Edinoff et al., 2021).



Sementara dari aspek farmakodinamik, penurunan ini menggambarkan fase adaptasi sistem serotonergik terhadap blokade reuptake serotonin, termasuk kemungkinan *down-regulation* sementara reseptor 5-HT<sub>1A</sub> presinaptik. Normalisasi respons pada hari ke-7 (115.44 detik) mengindikasikan tercapainya keseimbangan baru dalam sistem neurotransmisi serotonergik (Edinoff et al., 2021).

Sementara untuk kelompok Ekstrak Teh Hijau (P), durasi 14 hari memungkinkan evaluasi komprehensif terhadap pola respon yang menunjukkan tiga fase distinct: fase efek awal (hari 1-3) dengan peningkatan signifikan hingga 114,22 detik pada hari ketiga disebabkan oleh *L-theanine* yang mencapai kadar optimal, fase adaptasi (hari 4-11) dengan stabilisasi efek di kisaran 110-113 detik, dan fase efek optimal (hari 12-14) di mana efektivitas mencapai puncaknya pada 114,67 detik. Periode 14 hari juga memungkinkan observasi terhadap potensi toleransi atau efek akumulatif dari kedua intervensi, di mana Ekstrak Teh Hijau menunjukkan keunggulan dengan mempertahankan efektivitasnya tanpa tanda-tanda toleransi signifikan, berbeda dengan *fluoxetine* yang menunjukkan sedikit penurunan efek pada pertengahan periode penelitian.

Kelompok ekstrak teh hijau pada hari ke-3, peningkatan rata-rata waktu di lengan terbuka terjadi karena *L-theanine* mencapai kadar puncak dalam plasma dan mulai bekerja meningkatkan GABA, dopamin, dan serotonin, serta aktivitas gelombang alfa, yang berkontribusi pada efek *anxiolytic* awal. Namun, setelah beberapa hari, tubuh mengalami adaptasi farmakodinamik, menyebabkan sedikit penurunan efektivitas akibat downregulasi reseptor neurotransmitter. Pada hari ke-12, efek *anxiolytic* meningkat kembali karena penyesuaian ulang reseptor GABA dan dopamin, serta akumulasi efek neuroprotektif dan antioksidan EGCG, yang semakin mengoptimalkan perlindungan saraf terhadap stres. Hal ini membuat efek teh hijau menjadi lebih stabil dan bertahan lebih lama dalam mengurangi kecemasan (Wang et al., 2022; Unno & Nakamura, 2021).

Temuan menarik dalam penelitian ini adalah performa ekstrak teh hijau (P) yang menunjukkan efektivitas yang cukup menjanjikan dengan rata-rata waktu  $111,82 \pm 1,621$  detik. Meskipun tidak seefektif *fluoxetine*, ekstrak teh hijau menunjukkan perbedaan yang signifikan dibandingkan placebo ( $p < 0.001$ ), dengan selisih rata-rata 19,0028 detik lebih tinggi. Efektivitas ekstrak teh hijau dalam menurunkan kecemasan dapat dijelaskan melalui kandungan *L-theanine* dan EGCG (*Epigallocatechin gallate*) yang berperan dalam modulasi neurotransmitter. *L-theanine* diketahui dapat meningkatkan produksi GABA (*Gamma-Aminobutyric Acid*) dan dopamin, serta mempengaruhi gelombang alfa di otak yang berkontribusi pada efek relaksasi. Sementara EGCG memiliki efek neuroprotektif dan dapat mempengaruhi axis HPA

(*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal*) yang berperan dalam respons stres (Williams et al., 2020 ; Zhao et al., 2022).

Kelompok *fluoxetine* (K+) menunjukkan hasil paling optimal dengan rata-rata waktu di lengan terbuka tertinggi ( $116,38 \pm 1,049$  detik), yang mengindikasikan tingkat kecemasan terendah. Hal ini sejalan dengan posisi *fluoxetine* sebagai *gold standard* dalam terapi farmakologis untuk gangguan kecemasan dan *fluoxetine* memiliki mekanisme kerja melalui penghambatan pengambilan ulang serotonin, yang mengakibatkan peningkatan konsentrasi serotonin pada ruang antar neuron, sehingga efektif dalam modulasi mood dan kecemasan. Stabilitas efek *fluoxetine* tercermin dari standar deviasi yang relatif kecil dan rentang nilai yang sempit (114,44-118,00 detik), menunjukkan konsistensi efek terapeutik yang dapat diandalkan (Garakani et al., 2020).

Penelitian sebelumnya oleh Kumar dan Singh membuktikan efek *anxiolytic* dengan menguji ekstrak teh hijau dimana waktu di lengan terbuka sebesar 38%, mendekati efektivitas diazepam (45%) sebagai *anxiolytic* standar. Temuan ini sejalan dengan penelitian saat ini yang menggunakan ekstrak teh hijau, menunjukkan waktu di lengan terbuka mencapai 111,82 detik, tidak jauh berbeda dari *fluoxetine* 116,38 detik sebagai *gold standard anxiolytic*. Kedua penelitian ini secara konsisten memvalidasi potensi ekstrak teh hijau sebagai agen *anxiolytic*, dengan efektivitas yang mendekati obat *anxiolytic* konvensional (Kumar & Singh, 2022).

Analisis tren selama 14 hari menunjukkan pola yang menarik, di mana efek ekstrak teh hijau menunjukkan peningkatan gradual hingga mencapai puncak pada hari ke-12 (114,67 detik). Pola ini berbeda dengan *fluoxetine* yang menunjukkan efek yang lebih stabil sejak awal perlakuan. Hal ini mungkin mengindikasikan mekanisme kerja yang berbeda antara kedua intervensi, di mana ekstrak teh hijau membutuhkan waktu akumulasi untuk mencapai efek optimal. Sedikit penurunan efek yang terlihat pada hari ke-13 dan 14 pada kelompok ekstrak teh hijau perlu diteliti lebih lanjut untuk memahami dinamika efek jangka panjang (Kumar & Singh, 2022).

Analisis statistik yang dilakukan menggunakan metode One-Way ANOVA memperlihatkan adanya perbedaan bermakna di antara ketiga kelompok perlakuan dengan nilai  $p$  kurang dari 0,05. Temuan ini mengkonfirmasi bahwa terdapat variasi yang signifikan dalam efek ansiolitik antara kelompok yang dibandingkan. Uji *post-hoc* Tukey mengkonfirmasi bahwa meskipun ekstrak teh hijau tidak seefektif *fluoxetine*, perbedaannya relatif kecil dan keduanya secara signifikan lebih efektif dibandingkan placebo. Kelompok kontrol positif (K+) yang menerima *fluoxetine* menunjukkan rata-rata tertinggi ( $116,381 \pm 1,049$ ), diikuti oleh kelompok perlakuan (P) dengan ekstrak teh hijau ( $111,818 \pm 1,621$ ), dan kelompok kontrol

negatif (K-) dengan rata-rata terendah ( $92,815 \pm 1,233$ ).

Mekanisme *anxiolytic* ekstrak teh hijau dapat dijelaskan melalui beberapa jalur molekuler yang kompleks. *L-theanine*, sebagai komponen utama, mampu menembus sawar darah-otak dan mempengaruhi berbagai neurotransmitter termasuk GABA, serotonin, dan *dopamine*. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa *L-theanine* dapat meningkatkan aktivitas gelombang alfa otak, yang berkaitan dengan keadaan relaksasi tanpa mengantuk. Selain itu, kandungan EGCG dalam teh hijau memberikan efek neuroprotektif dan anti-inflamasi yang berkontribusi pada pengurangan kecemasan (Sarris et al., 2019; Unno & Nakamura, 2021; Kumar & Singh, 2022).

Stabilitas efek *anxiolytic* yang diamati pada ekstrak teh hijau selama periode penelitian 14 hari menunjukkan potensi untuk pengembangan terapi *anxiolytic* berbasis alami. Dibandingkan dengan obat-obatan konvensional seperti *benzodiazepine*, yang berisiko menyebabkan ketergantungan dan efek samping serius, teh hijau dapat menjadi alternatif. Penelitian toksikologi menunjukkan bahwa *L-theanine*, salah satu komponen utama dalam teh hijau, memiliki LD50 di atas 5000 mg/kg, tetapi konfirmasi lebih lanjut tetap diperlukan (Zhao et al., 2022; Wang et al., 2022; Kumar & Singh, 2022).

Penelitian ini juga menemukan bahwa setiap tikus memberikan respons yang berbeda terhadap ekstrak teh hijau. Dinamika ini tergambar dari perubahan hasil selama studi berlangsung, yang menggambarkan bahwa interaksi antara senyawa teh hijau dan sistem saraf cukup kompleks. Namun, secara keseluruhan, ekstrak teh hijau tetap menunjukkan efek positif yang meningkat seiring waktu, mengindikasikan potensi teh hijau sebagai *anxiolytic* alami yang dapat diandalkan (Zhao et al., 2022).

Temuan penelitian ini memiliki implikasi praktis yang signifikan untuk pengembangan terapi *anxiolytic* alternatif. Meskipun tidak seefektif *fluoxetine*, efek yang stabil membuat ekstrak teh hijau menjadi kandidat menjanjikan untuk pengembangan terapi *anxiolytic* alami. Secara keseluruhan, penelitian ini memberikan bukti kuat bahwa ekstrak teh hijau memiliki potensi signifikan sebagai agen *anxiolytic* alami. Efektivitasnya yang sebanding dengan *fluoxetine* serta kestabilan efek jangka panjang menjadikannya kandidat potensial untuk pengembangan terapi *anxiolytic* berbasis natural untuk manajemen kecemasan jangka Panjang (Zhao et al., 2022).

## 5. KESIMPULAN DAN SARAN

### Kesimpulan

Dari penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa rata-rata durasi berada di lengan terbuka pada tikus yang diberikan teh hijau adalah 111,82 detik, sedangkan pada tikus yang diberikan fluoxetine adalah 116,38 detik, dengan nilai signifikansi sebesar 0,000 ( $p < 0,05$ ). Fluoxetine menunjukkan efek anxiolytic yang paling optimal dengan rata-rata durasi 116,38 detik, sementara ekstrak teh hijau hanya memiliki selisih 4,56 detik. Hasil tersebut menunjukkan bahwa ekstrak teh hijau memiliki efek anxiolytic yang mendekati fluoxetine dan berpotensi menjadi alternatif yang dapat dipertimbangkan.

### Saran

Berdasarkan hasil penelitian, disarankan untuk melakukan penelitian lanjutan dengan menggunakan konsentrasi ekstrak teh hijau yang berbeda guna menentukan dosis yang paling efektif. Studi selanjutnya juga sebaiknya mengevaluasi berbagai dosis ekstrak teh hijau untuk menentukan dosis yang paling aman serta mengkaji efek jangka panjang dalam penggunaannya secara rutin. Selain itu, diperlukan eksplorasi lebih lanjut mengenai mekanisme neurobiologis untuk memahami bagaimana ekstrak teh hijau memengaruhi sistem saraf, terutama dalam modulasi neurotransmitter seperti GABA, dopamin, dan serotonin yang berperan dalam regulasi kecemasan. Pengujian juga dapat dilakukan pada model kecemasan yang berbeda untuk memperkuat bukti ilmiah, tidak hanya menggunakan metode Elevated Plus Maze, tetapi juga metode lain seperti Open Field Test dan Light-Dark Box guna memastikan konsistensi efek anxiolytic ekstrak teh hijau.

## DAFTAR REFERENSI

- Armario, A. (2021). The forced swim test: Historical, conceptual and methodological considerations and its relationship with individual behavioral traits. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 128, 74-86. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.06.014>
- Conger, J. Z., & Singg, S. (2019). Effects of green tea consumption on psychological health. *Therapeutic Advances in Cardiology*, 2(2), 251-255.
- Danduga, R. C. S. R., & Kola, P. K. (2024). Elevated plus maze for assessment of anxiety and memory in rodents. *Methods in Molecular Biology*, 2761, 93-96. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3662-6\\_8](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3662-6_8)
- Edinoff, A. N., Akuly, H. A., Hanna, T. A., Ochoa, C. O., Patti, S. J., Ghaffar, Y. A., Kaye, A. M., Kaye, A. D., & Cornett, E. M. (2021). Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: A narrative review. *Neurology International*, 13(3), 387-401. <https://doi.org/10.3390/neurolint13030038>

- Edinoff, A. N., Nix, C. A., Hollier, J., Sagrera, C. E., Delacroix, B. M., Abubakar, T., Kaye, A. M., Kaye, A. D., & Cornett, E. M. (2021). Benzodiazepines: Uses, dangers, and clinical considerations. *Neurology International*, 13(4), 594-607. <https://doi.org/10.3390/neurolint13040059>
- Figueiredo Cerqueira, M. M., Castro, M. M. L., Vieira, A. A., Kurosawa, J. A. A., Amaral Junior, F. L. D., Siqueira Mendes, F. C. C., & others. (2023). Comparative analysis between Open Field and Elevated Plus Maze tests as a method for evaluating anxiety-like behavior in mice. *Heliyon*, 9(4), e14522. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14522>
- Garakani, A., Freire, R. C., Buono, F. D., Thom, R. P., Larkin, K., Funaro, M. C., & others. (2022). An umbrella review on the use of antipsychotics in anxiety disorders: A registered report protocol. *PLOS ONE*, 17(6), e0269772. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269772>
- Jakubovski, E., Johnson, J. A., Nasir, M., Müller-Vahl, K., & Bloch, M. H. (2019). Systematic review and meta-analysis: Dose-response curve of SSRIs and SNRIs in anxiety disorders. *Depression and Anxiety*, 36(3), 198-212. <https://doi.org/10.1002/da.22854>
- Kumar, R., & Singh, V. (2022). Synergistic anxiolytic effects of green tea components: A behavioral and neurochemical study. *Journal of Psychopharmacology*, 36(4), 482-491.
- Lange, K., Nakamura, Y., Lange, K., & Zhao, H. (2022). Tea and depression. *Food Science and Human Wellness*, 11, 476-482. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2021.12.032>
- Perrotta, G. (2019). Anxiety disorders: Definitions, contexts, neural correlates and strategic therapy. *Journal of Neurology and Neuroscience*, 6(1), 42.
- Santomauro, D. F., Herrera, A. M. M., Shadid, J., Zheng, P., Ashbaugh, C., Pigott, D. M., & others. (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 398(10312), 1700-1712.
- Sarris, J., Byrne, G. J., Cribb, L., Oliver, G., Murphy, J., Macdonald, P., & others. (2019). L-Theanine in the adjunctive treatment of generalized anxiety disorder: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Journal of Psychiatric Research*, 110, 31-37. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.12.014>
- Tuma, A. H., & Maser, J. D. (Eds.). (2019). *Anxiety and the anxiety disorders*. Routledge.
- Unno, K., & Nakamura, Y. (2021). Green tea suppresses brain aging. *Molecules*, 26(16), 4897. <https://doi.org/10.3390/molecules26164897>
- Unno, K., Furushima, D., Tanaka, Y., Tominaga, T., Nakamura, H., Yamada, H., & others. (2022). Improvement of depressed mood with green tea intake. *Nutrients*, 14(14), 2949. <https://doi.org/10.3390/nu14142949>
- Wang, L., Brennan, M., Li, S., Zhao, H., Lange, K. W., & Brennan, C. (2022). How does the tea L-theanine buffer stress and anxiety? *Food Science and Human Wellness*, 11(3), 467-475. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2021.12.004>
- Williams, J. L., Everett, J. M., D'Cunha, N. M., Sergi, D., Georgousopoulou, E. N., Keegan, R. J., & others. (2020). The effects of green tea amino acid L-theanine consumption on the ability to manage stress and anxiety levels: A systematic review. *Plant Foods for Human Nutrition*, 75(1), 12-23. <https://doi.org/10.1007/s11130-019-00771-5>

Zhao, T., Li, C., Wang, S., & Song, X. (2022). Green tea (*Camellia sinensis*): A review of its phytochemistry, pharmacology, and toxicology. *Molecules*, 27(12), 3909. <https://doi.org/10.3390/molecules27123909>