

UJI EFEKTIVITAS ANXIOLYTIC EKSTRAK TEH HIJAU (*Camellia sinensis*) TERHADAP TIKUS MODEL KECEMASAN DENGAN METODE ELEVATED PLUS MAZE

SKRIPSI



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :

M. FIQRI MAULANA HARAHAHAP

2108260080

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

MEDAN

2024

UJI EFEKTIVITAS ANXIOLYTIC EKSTRAK TEH HIJAU (*Camellia sinensis*) TERHADAP TIKUS MODEL KECEMASAN DENGAN METODE ELEVATED PLUS MAZE

Skripsi Ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Kelulusan Sarjana Kedokteran



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :

M. FIQRI MAULANA HARAHAHAP

2108260080

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

MEDAN

2024



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI PENELITIAN & PENGEMBANGAN PIMPINAN PUSAT MUHAMMADIYAH
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN

UMSU Terakreditasi A Berdasarkan Keputusan Badan Akreditasi Nasional Perguruan Tinggi No. 89/SK/BAN-PT/Akred/PT/III/2019
Jl. Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. (061) - 7350163, 7333162, Fax. (061) - 7363488
<http://fk.umsu.ac.id> fk@umsu.ac.id [umsu](#) [umsu](#) [umsu](#) [umsu](#)

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING

Nama : M. Fiqri Maulana Harahap
NPM : 2108260080
Prodi / Bagian : Pendidikan Dokter
Judul Skripsi : UJI EFEKTIVITAS ANXIOLYTIC EKSTRAK TEH HIJAU (*Camellia sinensis*) TERHADAP TIKUS MODEL KECEMASAN DENGAN METODE ELEVATED PLUS MAZE

Disetujui untuk disampaikan kepada panitia ujian

Medan, 23 Desember 2024

UMSU

Pembimbing

Unggul | Cerdas | Terpercaya

dr. Ilham Hariaji, M.Biomed
NIDN: 0131107901



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI PENELITIAN & PENGEMBANGAN PIMPINAN PUSAT MUHAMMADIYAH
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN

UMSU

Unggul | Cerdas | Terpercaya
 Berprestasi untuk agar diabdikan
 untuk dan lingkungannya

UMSU Terakreditasi A Berdasarkan Keputusan Badan Akreditasi Nasional Perguruan Tinggi No. 89/SK/BAN-PT/Akred/PT/III/2019

Jl. Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. (061) - 7350163, 7333162, Fax. (061) - 7363488

<https://fk.umsu.ac.id>

fk@umsu.ac.id

[umsumedan](#)

[umsumedan](#)

[umsumedan](#)

[umsumedan](#)



HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : M. Fiqri Maulana Harahap

NPM : 2008260080

Judul : UJI EFEKTIVITAS ANXIOLYTIC EKSTRAK TEH HIJAU (*Camellia sinensis*) TERHADAP TIKUS MODEL KECEMASAN DENGAN METODE ELEVATED PLUS MAZE

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DEWAN PENGUJI

Pembimbing.

(dr. Ilham Hariaji, M.Biomed)

Penguji 1

Penguji 2

(dr. Cut Mourisa, M.Biomed)

(dr. dr. Nanda Sari Nuralita, M.Ked(KJ), Sp.KJ)

Mengetahui,



FK UMSU

(dr. Desi Isnayanti, Sp. THT-KL(K))
 NIDN:0106098201

Ketua Program Studi
 Pendidikan Dokter FK UMSU

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)
 NIDN:0112098605

Ditetapkan di: Medan
 Tanggal : 13 Januari 2025

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

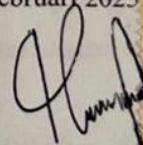
Nama : M. Fiqri Maulana Harahap

NPM : 2108260080

Judul Skripsi : UJI EFEKTIVITAS *ANXIOLYTIC* EKSTRAK TEH HIJAU (*Camellia sinensis*) TERHADAP TIKUS MODEL KECEMASAN DENGAN METODE *ELEVATED PLUS MAZE*

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya

10 Februari 2025



M. Fiqri Maulana Harahap

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya ucapkan kepada Allah Subhanahu Wata'ala karena berkat rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

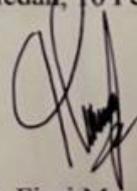
1. dr. Siti Masliana Siregar, Sp. THT-KL (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara sekaligus dosen penguji 2 yang telah memberikan banyak masukan dalam penulisan skripsi ini.
2. dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
3. dr. Ilham Hariaji, M.Biomed selaku dosen pembimbing skripsi yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam mengarahkan dan memberikan bimbingan selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.
4. dr.Cut Mourisa, M.Biomed selaku dosen penguji 1 yang telah memberikan banyak masukan dalam penyelesaian skripsi ini.
5. Terima kasih saya sampaikan kepada dr. Nanda Sari Nuralita, M.Ked(KJ), Sp.KJ, selaku dosen penguji 2, atas masukan yang sangat membantu dalam penyelesaian skripsi ini.
6. dr. Amelia Eka Damayanti, M.Gizi selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan bimbingan selama penulis menjalani perkuliahan di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
7. Seluruh staf dosen dan karyawan yang berada di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yang telah menyampaikan ilmu kepada penulis, semoga ilmu yang disampaikan bermanfaat.
8. Terutama dan teristimewa kepada orang tua saya yaitu Iskandar Zulkarnain dan Desy Ade Putri yang tak hentinya mendidik, membimbing, memberikan kasih sayang dan mendo'akan penulis di dalam setiap langkahnya. Kepada adik saya Fachri Ramadhan Harahap, yang telah memberikan dukungan terbaik untuk

menyelesaikan skripsi ini. Nenek saya Rahmaniar dan kakek saya Eddy Syahputra, Kepada om saya Koko Abdillah dan tante saya Tengku Soraya Mirzia yang mana mensupport dan menemani saya dalam melakukan proses penelitian saya.

9. Orang yang paling mendukung penuh dan ikut langsung dalam proses penulisan skripsi saya, memberikan dorongan positif ke saya, membangkitkan semangat saya dikala gundah, sedih dan tidak dalam kondisi termotivasi, dia juga pencerah agar saya selalu melihat hal positif di dalam setiap masalah dan tantangan yaitu Sabrina.
10. Teman-teman seperjuangan saya yaitu Aditya Sofyansyah Hermaya, Sofia Salsabila Siregar, Anisyah Putri Harahap, Zihni Baihaqi, yang mana mereka menjadi pemberi saran dan support terbaik sejak kami berlima saling mengenal, dan juga dari teman Angkatan seperjuangan saya yang hadir dalam proses perjalanan penulisan skripsi saya ini yaitu Fathur Ahmad, Amira Fazhira & Dimas Aqiel Baihaqi, semoga kita semua sukses menggapai cita-cita yang diimpikan.
11. Semua pihak yang telah membantu dalam penulisan skripsi ini yang tidak bisa penulis sebut satu-satu

Saya menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan untuk itu kritik dan saran demi kesempurnaan tulisan ini sangat saya harapkan. Akhir katam saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Medan, 10 Februari 2025



M. Fiqri Maulana Harahap

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara,
saya yang beratnda tangan dibawah ini,

Nama : M.Fiqri Maulana Harahap

NPM : 2108260080

Fakultas : Kedokteran

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Non eksklusif atas skripsi saya yang berjudul : **“UJI EFEKTIVITAS ANXIOLYTIC EKSTRAK TEH HIJAU (*Camellia sinensis*) TERHADAP TIKUS MODEL KECEMASAN DENGAN METODE ELEVATED PLUS MAZE”**, Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan).

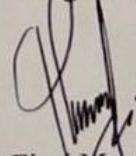
Dengann Hak Bebas Royalti Non eksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan

Pada tanggal : 10 Februari 2025

Yang menyatakan



M. Fiqri Maulana Harahap

ABSTRAK

Pendahuluan: 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 eksperimental laboratoris 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*, *L-theanine*, *Forced Swim Test*.

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: *Camellia sinensis*, anxiety, Elevated Plus Maze, L-theanine, Forced Swim Test.

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	v
KATA PENGANTAR	vii
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	viii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.1.1 Tujuan umum	3
1.1.2 Tujuan khusus	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Kecemasan	4
2.1.1 Definsi Kecemasan	4
2.1.2 Penyebab Kecemasan	4
2.1.3 Faktor Resiko Kecemasan	4
2.1.4 Patofisiologi Kecemasan	6
2.1.5 Tanda dan Gejala Kecemasan	7
2.1.6 Pengobatan Kecemasan	7
2.2 Teh Hijau	9
2.2.1 Definisi Teh Hijau	9
2.2.2 Taksonomi Teh Hijau	10
2.2.3 Khasiat Teh Hijau	10
2.2.4 Kandungan Teh Hijau	10

2.2.5 Pengaruh daun teh hijau dengan kecemasan	11
2.3 Forced Swim Test sebagai Model Kecemasan Pada Tikus	12
2.3.1 Deskripsi umum <i>Forced Swim Test</i>	12
2.3.2 Mekanisme Induksi Kecemasan dan Stres melalui <i>Forced Swim Test</i> .	12
2.3.3 Pengukuran Perilaku dalam <i>Forced Swim Test</i>	12
2.4 <i>Elevated Plus Maze</i>	12
2.4.1 Prinsip dan desain <i>Elevated Plus Maze</i>	12
2.4.2 Prosedur Standar Pelaksanaan <i>Elevated Plus Maze</i>	13
2.4.3 Parameter Perilaku yang Diukur dalam <i>Elevated Plus Maze</i>	13
2.4.4 Interpretasi Hasil <i>Elevated Plus Maze</i>	14
2.5 Kerangka Teori	15
2.6 Kerangka Konsep.....	16
2.7 Hipotesis	16
BAB III METODE PENELITIAN.....	17
3.1. Definisi Operasional	17
3.2 Jenis Penelitian.....	18
3.3. Tempat dan Waktu Penelitian.....	18
3.3.1. Tempat Penelitian	18
3.3.2. Waktu Penelitian.....	18
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian	18
3.4.1 Populasi Penelitian	18
3.4.2 Sampel Penelitian.....	19
3.4.3 Besar Sampel.....	19
3.5 Teknik Pengumpulan Data	20
3.5.1 Alat dan Bahan	20
3.5.2 Persiapan Hewan Coba.....	21
3.5.3 Pembuatan Simplisia dan Proses Ekstraksi Teh Hijau	21
3.5.4 Pemberian Perlakuan Pada Hewan Coba	23
3.5.5 Protokol Penelitian	25
3.6 Analisis Data	26
3.7 Kerangka Kerja	27
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	28
4.1 Hasil Penelitian	28

4.1.1 Analisis Univariat	28
4.1.2 Rangkuman Analisis Tren 14 Hari	30
4.1.3 Analisis Bivariat	31
Uji Normalitas	31
Uji Homogenitas.....	31
<i>One Way ANOVA</i>	32
4.2 Pembahasan	33
BAB V KESIMPULAN DAN SARAAN	39
5.1 Kesimpulan	39
5.2 Saran	39
DAFTAR PUSTAKA	41

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Desain Elevated Plus Maze	13
Gambar 4.1 Perbandingan waktu di Lengan Terbuka Antar Kelompok (14 Hari)	30

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Defenisi Operasional dan Variabel Penelitian.....	17
Tabel 3.2 Waktu Penelitian	18
Tabel 4.1 Rata-rata durasi tikus pada lengan terbuka(detik)	28
Tabel 4.2 Uji Normalitas	31
Tabel 4.3 Uji Homogenitas	32
Tabel 4.4 Uji <i>One Way ANOVA</i>	32
Tabel 4.5 Uji Tuckey	32

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i>	47
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian Laboratorium Bagian Animal Research FK UMSU dan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.....	48
Lampiran 3. Surat Selesai Penelitian Laboratorium Bagian Animal Research FK UMSU dan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.....	49
Lampiran 4. Tabel Tingkat Kecemasan Tikus Setelah Perlakuan H1-H14.....	50
Lampiran 5. Data statistik SPSS	51
Lampiran 6. Anggaran Biaya.....	64
Lampiran 7. Dokumentasi Penelitian.....	65
Lampiran 8. Daftar Riwayat Diri.....	74
Lampiran 9. Artikel Publikasi	75

BAB I PENDAHULUAN

1.1 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 pertambahan 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.¹ 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 mengenai dampaknya pada kualitas hidup penderitanya.²

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.³ *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.⁴ 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.⁵

Teh hijau muncul sebagai pilihan menjanjikan untuk mengatasi kecemasan, dengan kandungan 26 jenis asam amino (1-4% dari komposisi) termasuk *theanine* dan asam γ -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.⁶ *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.⁷ *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*.⁸ 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.⁹

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.¹⁰ 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.¹¹ EPM memanfaatkan kecenderungan alami tikus untuk menghindari

tempat terbuka, sambil tetap mempertahankan keingintahuan mereka terhadap area baru, di mana selama 5 menit eksplorasi, tikus yang kurang cemas cenderung lebih sering menghabiskan waktu di lengan terbuka, sementara tikus dengan kecemasan tinggi lebih banyak menghabiskan waktu di lengan tertutup.¹²

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ekstrak teh hijau efektif (*Camellia sinensis*) dalam mengurangi gejala kecemasan pada tikus model kecemasan yang diuji menggunakan metode *elevated plus maze* (EPM) ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui efektivitas ekstrak teh hijau (*camellia sinensis*) sebagai *anxiolytic* pada tikus model kecemasan dengan metode *elevated plus maze*.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis efektivitas ekstrak teh hijau dalam mengurangi perilaku kecemasan pada tikus model kecemasan menggunakan metode *Elevated Plus Maze* (EPM).
2. Membandingkan efek *anxiolytic* ekstrak teh hijau dengan obat ansiolitik standar (*fluoxetine*) dan plasebo pada tikus model kecemasan

1.4 Manfaat Penelitian

1. Memberikan pengetahuan ilmiah mengenai potensi ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis*) sebagai alternatif terapi alami untuk mengatasi gangguan kecemasan.
2. Menambah wawasan tentang mekanisme kerja senyawa aktif dalam ekstrak teh hijau yang bertanggung jawab terhadap efek anti-ansietas.
3. Memberikan alternatif terapi non-farmakologis yang potensial untuk mengurangi ketergantungan pada obat-obatan konvensional seperti *benzodiazepine* yang berisiko menimbulkan efek samping.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

1.1 Kecemasan

1.1.1 Definsi 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.¹³

1.1.2 Penyebab Kecemasan

Kecemasan muncul ketika terdapat ketidaksesuaian antara kejadian yang sebenarnya terjadi dengan apa yang diperkirakan dalam Sistem Inhibisi Perilaku., yang melibatkan area septo-hipokampus dan dipengaruhi oleh faktor neuro- biologis, sehingga kecemasan merupakan hasil dari interaksi antara proses kognitif, mekanisme neuro-biologis, serta pengalaman subjektif terhadap stimulus yang dianggap mengancam.¹⁴

Kecemasan sering kali disebabkan oleh kekhawatiran berlebihan terhadap situasi yang dianggap merugikan atau berbahaya, ketidakpastian tentang masa depan, perasaan tidak mampu atau tidak berdaya dalam menghadapi situasi tertentu, serta anggapan adanya ancaman terhadap keamanan atau kesejahteraan pribadi.¹⁵

1.1.3 Faktor Resiko Kecemasan

1. Genetik

Faktor keturunan memiliki peran yang signifikan dalam munculnya gangguan kecemasan. Hasil penelitian mengungkapkan bahwa sekitar 30-50% risiko gangguan ini dapat diturunkan, dengan kerabat derajat pertama dari penderita gangguan kecemasan memiliki peluang 4 hingga 6 kali lebih tinggi untuk mengalami kondisi serupa, dengan pola pewarisan yang terlibat cukup rumit, melibatkan banyak gen (poligenik), Menariknya ada tumpang tindih genetik antar berbagai jenis gangguan kecemasan, menandakan adanya kesamaan dasar biologis di antara mereka.¹⁶

Penelitian genom skala besar menemukan lima lokus penting terkait gangguan kecemasan, mencakup wilayah antargenik di kromosom 9 yang sebelumnya dihubungkan dengan neurotisme, serta lokus yang tumpang tindih dengan gen Reseptor Tirosin Kinase Neurotropik Tipe 2 (NTRK2) dan Faktor Neurotropik yang Berasal dari Otak (BDNF), mengindikasikan kontribusi substansial faktor genetik dalam timbulnya kondisi ini.¹⁷

2. Stres yang berkepanjangan

Stres yang berlangsung lama memicu perubahan imunologis berkelanjutan di tubuh dan otak, meningkatkan kerentanan seseorang terhadap stres ringan berulang, serta menimbulkan peradangan kronis tingkat rendah yang menjadi faktor risiko utama gangguan jiwa seperti kecemasan, yang perkembangannya melibatkan respons tidak tepat pada sistem neurovaskular, neuroendokrin, dan kekebalan tubuh.¹⁸

3. Pengalaman Traumatis

Pengalaman traumatis signifikan dapat meningkatkan risiko gangguan kecemasan, terutama *post traumatic disorder* PTSD, yang ditandai dengan gejala mengingat kembali trauma, menghindari pemicu trauma, perubahan negatif dalam kognisi dan suasana hati, dengan prevalensi seumur hidup sekitar 5% yang sangat mengganggu dan sulit diobati, serta membawa beban besar baik secara pribadi maupun sosial.¹⁹

Pengalaman traumatis masa kecil berdampak buruk jangka panjang terhadap kesehatan mental, meningkatkan risiko gangguan kecemasan, serta terkait dengan karakteristik kepribadian maladaptif, disfungsi sistem stres, penuaan biologis lebih cepat, penurunan kesehatan somatik, dan perubahan otak.²⁰

4. Kepribadian Perfeksionis

Perfeksionisme berlebihan, terlalu kritis pada diri sendiri, maupun yang bersifat narsistik, berperan sebagai faktor risiko kecemasan dan depresi, yang erat kaitannya dengan pola pikir dan upaya menampilkan diri secara sempurna.²¹

Sifat perfeksionis, terutama yang terfokus pada diri sendiri, bisa meningkatkan risiko munculnya gejala kecemasan terkait gangguan dismorfik tubuh, bahkan setelah memperhitungkan gejala kecemasan dan depresi yang menyertainya.²²

Sifat perfeksionis, khususnya kekhawatiran berlebihan akan kesempurnaan yang dicirikan oleh neurotisme tinggi dan ekstraversi rendah, dapat memicu berkembangnya gejala kecemasan.²³

5. Gangguan Obsesif Kompulsif

Gangguan obsesif-kompulsif adalah kondisi yang ditandai oleh adanya gangguan mental dan faktor risiko penting bagi kecemasan, sering muncul bersamaan dengan gangguan kecemasan dan kepribadian, mencerminkan kurangnya pengendalian diri dalam model alternatif gangguan kepribadian, yang mempengaruhi kecenderungan Gangguan obsesif-kompulsif dan kecemasan serta dapat memperburuk perjalanan penyakit.²⁴

Gangguan obsesif-kompulsif dapat meningkatkan risiko kecemasan karena pikiran obsesif yang terus-menerus muncul dan perilaku kompulsif yang menyertainya sering memicu kecemasan intens, sehingga penderitanya lebih mudah mengalami gangguan kecemasan lain atau peningkatan kecemasan secara keseluruhan.²⁵

1.1.4 Patofisiologi Kecemasan

Gangguan kecemasan terjadi akibat ketidakseimbangan pengaturan sistem saraf pusat yang menyebabkan peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis dan gangguan pada neurotransmitter seperti serotonin, noradrenalin, GABA, kortikosteroid, dan kolesistokinin, sehingga memunculkan gejala fisik dan emosional kecemasan.²⁶

Gangguan kecemasan timbul dari interaksi antara amigdala, batang otak, dan korteks prefrontal, dimana korteks prefrontal yang berkembang melalui evolusi berperan mengatur kecemasan dengan menghubungkan berbagai bagian otak, sehingga gangguan pada area-area ini, khususnya

korteks prefrontal dan sistem penghambatnya, dapat memicu munculnya Kecemasan patologis.²⁷

1.1.5 Tanda dan Gejala Kecemasan

Diagnosis gangguan kecemasan umumnya ditandai oleh serangkaian gejala seperti kecemasan berkepanjangan, gelisah, mudah lelah, sulit berkonsentrasi, mudah tersinggung, otot-otot yang menegang, dan gangguan tidur, dengan kondisi ini berpotensi meningkatkan risiko tindakan bunuh diri, masalah kardiovaskular, serta angka kematian yang lebih tinggi.²⁸

GAD-7 adalah skala penilaian untuk mengukur tingkat keparahan *Generalized Anxiety Disorder* pada orang dewasa, yang mengelompokkan gejala kecemasan selama dua minggu terakhir menjadi empat kategori berdasarkan skor: 0-4 (minimal atau tidak ada gejala), 5-9 (ringan), 10-14 (sedang), dan 15-21 (berat).²⁹

1.1.6 Pengobatan Kecemasan

Terapi farmakologi dan Non farmako untuk Kecemasann memiliki spesifikasi sebagai berikut:

a. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI)*

Dalam pengobatan gangguan kecemasan pada orang dewasa, penghambat reuptake serotonin selektif (SSRI), terutama *fluoxetine*, menunjukkan efektivitas tinggi, dengan peningkatan dosis dalam batas terapeutik menghasilkan respons pengobatan yang lebih baik namun juga meningkatkan risiko efek samping, di mana *fluoxetine* dengan dosis hingga 60 mg per hari terbukti lebih unggul dalam mengurangi gejala kecemasan dibandingkan SSRI lainnya berdasarkan studi jangka panjang.³⁰

b. *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs)*

Inhibitor reuptake serotonin-norepinefrin (SNRI) yang telah memperoleh legitimasi dari Food and Drug Administration (FDA) merupakan pilihan utama dalam menangani berbagai Gangguan kecemasan, terdiri dari gangguan kecemasan generalisata, gangguan kecemasan sosial, dan gangguan panik. mengingat efektivitasnya yang telah terbukti, meskipun beberapa efek samping

seperti mual dan sakit kepala umumnya dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien.³¹

c. Antidepresan Campuran

Antidepresan seperti *mirtazapine* dan *nefazodone* memiliki manfaat beragam dalam penanganan kecemasan, di mana *mirtazapine* unggul dalam memperbaiki kualitas tidur dan nafsu makan serta relatif aman bagi pasien lanjut usia, sementara *nefazodone* menunjukkan potensi yang menjanjikan namun penggunaannya dibatasi oleh adanya risiko toksisitas hati yang meski jarang terjadi, namun bisa berakibat serius.³¹

d. Antihistamin

Hydroxyzine, sebagai satu-satunya antihistamin yang mendapat izin FDA untuk mengatasi kecemasan, menyajikan profil keamanan yang lebih unggul dibandingkan *benzodiazepine*, terutama bagi kelompok usia muda, remaja pubertas, dan ibu hamil, meskipun masih diperlukan kajian lebih mendalam mengenai efektivitasnya pada berbagai jenis gangguan kecemasan serta kemungkinan timbulnya toleransi jangka panjang.³¹

e. Antipsikotik

Penggunaan obat antipsikotik untuk mengatasi gangguan kecemasan masih menjadi perdebatan di kalangan ahli kesehatan mental, mengingat manfaat dan risikonya yang perlu ditimbang dengan cermat, dengan *trifluoperazine* sebagai satu-satunya yang mendapat persetujuan FDA, sedangkan *quetiapine*, *olanzapine*, *aripiprazole*, dan *risperidone* kerap digunakan di luar indikasi resmi, namun membawa risiko tolerabilitas dan efek samping yang cukup serius, seperti diskinesia tardif, gejala ekstrapiramidal, dan sindrom metabolik.³¹

f. Olahraga

Aktivitas fisik terbukti ampuh dalam meredakan gejala kecemasan dengan cara mengatur respons stres tubuh melalui sistem HPA (hipotalamus-pituitari-adrenal), meningkatkan kebugaran jantung dan paru-paru, serta mempengaruhi struktur dan fungsi otak, khususnya hippocampus yang berperan penting dalam pengaturan stres dan respons emosional, sehingga memberikan manfaat positif

yang dapat dirasakan segera dan bertahan lama bagi penderita gangguan kecemasan.³²

g. Yoga

Yoga sebagai praktik holistik menggabungkan gerakan fisik, teknik pernapasan, dan meditasi untuk mengelola kecemasan, terutama pada individu dengan gejala kecemasan berat yang disarankan sebagai terapi pendamping, minimal satu sesi berdurasi 60 menit per minggu dapat membantu mengurangi gejala kecemasan.³³

h. Meditasi

Meditasi hadir sebagai metode terapi yang menjanjikan untuk mengatasi kecemasan, dengan keunggulan berupa fleksibilitas penerapan baik secara perorangan maupun berkelompok, meningkatkan keterjangkauan serta efisiensi biaya dibandingkan pengobatan farmakologis, sekaligus berperan penting dalam mencegah kecemasan berkepanjangan dan mengurangi dampak buruk stres terhadap kesehatan secara menyeluruh.³⁴

1.2 Teh Hijau

1.2.1 Definisi Teh Hijau

Teh menduduki peringkat sebagai minuman paling dikonsumsi kedua di dunia setelah air dengan rata-rata konsumsi harian 120 ml per orang, memiliki sejarah panjang yang bermula di Tiongkok pada tahun 2737 SM dan masuk ke Indonesia pada 1686, di mana teh hijau menyumbang 22% dari total produksi teh global dan dikenal luas karena cita rasa khasnya serta berbagai khasiat kesehatannya.³⁵

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.³⁶

1.2.2 Taksonomi Teh Hijau

Klasifikasi daun Teh Hijau (*Camellia sinensis*) adapun sebagai berikut:

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Superdivisi	: <i>Spermatophytathe</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Subkelas	: <i>Dilleniidae</i>
Ordo	: <i>Theales</i>
Famili	: <i>Theaceae</i>
Genus	: <i>Camellia</i>
Spesies	: <i>Camellia sinensis</i>

1.2.3 Khasiat Teh Hijau

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.³⁷

Efek neuroprotektif teh hijau, karena polifenolnya dapat melindungi sel saraf dan berpotensi mencegah penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer dan Parkinson.³⁸

1.2.4 Kandungan Teh Hijau

Teh hijau memiliki beragam manfaat yang Bermanfaat bagi kebugaran tubuh. Senyawa polifenol yang terdapat dalam teh hijau, terutama katekin, menunjukkan memiliki efek antioksidan yang kuat serta mampu mengurangi stres oksidatif dalam tubuh.³⁹

Terdapat GABA yang sedikit dalam teh hijau dapat menenangkan sistem saraf, sementara vitamin B kompleks dan magnesium mendukung produksi

neurotransmitter dan membantu meredakan ketegangan otot, oleh karena itu teh hijau menawarkan manfaat holistik untuk kesehatan mental dan fisik.⁴⁰

1.2.5 Pengaruh daun teh hijau dengan kecemasan

Teh hijau mengandung berbagai komponen yang berkontribusi pada efek relaksasi dan anti-kecemasannya. *L-theanine*, salah satu kandungan utamanya, memberikan efek relaksasi tanpa menyebabkan kantuk. Katekin, khususnya *epigallocatechin gallate* (EGCG), memiliki fungsi sebagai antioksidan dan agen antiinflamasi yang efektif. Kombinasi seimbang antara kafein dan *L-theanine* dalam teh hijau membantu meningkatkan fokus tanpa memicu kecemasan.⁴⁰ Teh hijau menyediakan pendekatan menyeluruh dalam mendukung kesehatan otak dan mengurangi kecemasan yang berkaitan dengan penuaan otak melalui kandungan-kandungan penting seperti EGCG, *L-theanine*, dan arginin, yang mana Konsumsi teh hijau secara teratur dapat secara efektif memperlambat proses penuaan otak dan menurunkan tingkat kecemasan, memberikan manfaat ganda melalui perlindungan sel-sel saraf dan pengurangan stres, sehingga menjadikannya pilihan minuman yang bermanfaat untuk kesehatan mental jangka panjang.⁴⁰

Teh hijau, melalui *L-theanine*, menunjukkan potensi besar dalam mengatasi kecemasan dan stres. Studi baru menunjukkan bahwa *L-theanine*, asam amino dalam teh hijau, efektif dan aman dalam dosis 200-400 mg per hari selama hingga 8 minggu untuk mengurangi kecemasan dan stres, baik akut maupun kronis, yang mana menandakan potensi teh hijau sebagai dukungan untuk kesehatan mental.⁴¹

Teh hijau memiliki potensi untuk mengurangi kecemasan, terutama karena kandungan *L-theanine* di dalamnya, yang mana penelitian pada hewan mengungkapkan bahwa *L-theanine* memiliki potensi dalam berbagai aspek Kesehatan mengurangi respons stres psikologis dan fisiologis, yang mana dalam satu penelitian, pemberian *L-theanine* pada tikus mengurangi tanda-tanda penarikan opioid dan menunjukkan efek seperti *anxiolytic*.⁴¹

1.3 Forced Swim Test sebagai Model Kecemasan Pada Tikus

1.3.1 Deskripsi umum *Forced Swim Test*

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.⁴²

1.3.2 Mekanisme Induksi Kecemasan dan Stres melalui *Forced Swim Test*

Forced swim test (FST) pada tikus menginduksi kecemasan dan stres melalui paparan terhadap situasi air tanpa jalan keluar, di mana kedalaman air mencapai 19 cm, memicu respons fisiologis dan perilaku yang menunjukkan keputusasaan atau stress yang mana pada tes ini, kedalaman air dan dengan suhu 25°C menciptakan tekanan psikologis, Kombinasi faktor-faktor ini bertujuan untuk menghasilkan kondisi yang dapat mengukur tingkat ketahanan dan adaptasi subjek terhadap situasi yang menekan.⁴³

Durasi tes selama 6 menit, dengan periode observasi utama 4 menit terakhir, memungkinkan pengamatan transisi dari perilaku aktif ke pasif sebagai indikator respons stres.⁴³

1.3.3 Pengukuran Perilaku dalam *Forced Swim Test*

Imobilitas dalam *forced swim test* (FST) pada tikus adalah indikator signifikan dari tingkat stres atau kecemasan, dengan durasi imobilitas yang lebih lama menunjukkan tingkat keputusasaan atau stres yang lebih tinggi, sementara tikus yang aktif berenang menunjukkan respons koping yang lebih efektif dan kecemasan yang lebih rendah.⁴³

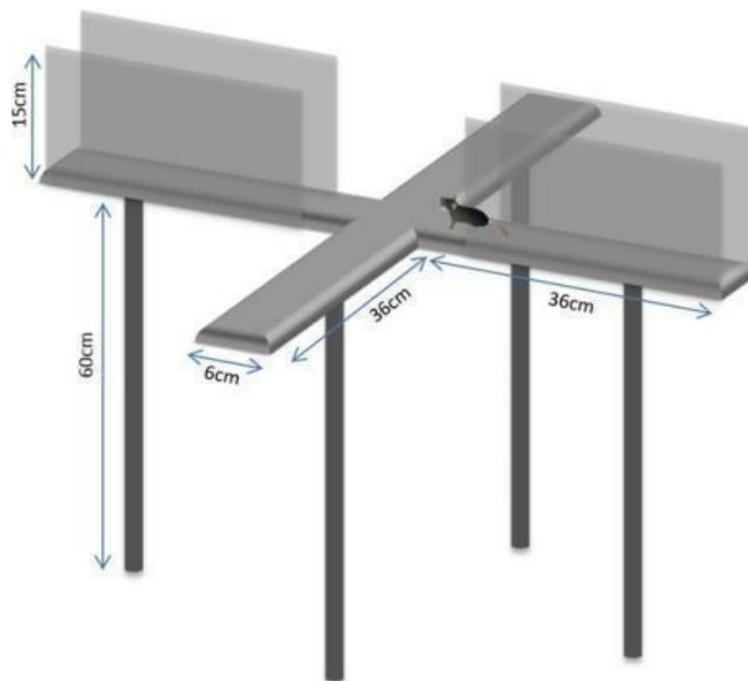
1.4 *Elevated Plus Maze*

1.4.1 Prinsip dan desain *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.¹¹

Dalam pengujian dengan EPM, hewan yang tidak cemas lebih banyak menghabiskan lebih banyak waktu di lengan terbuka, sementara hewan yang cemas lebih memilih menghabiskan lebih banyak waktu di lengan tertutup, memungkinkan pengukuran objektif perilaku terkait kecemasan dan menjadikan EPM alat penting dalam penelitian neurosains perilaku serta pengembangan obat *anxiolytic*.¹¹



Gambar 2.1 Desain *Elevated Plus Maze*

1.4.2 Prosedur Standar Pelaksanaan *Elevated Plus Maze*

Prosedur standar EPM dimulai setelah dilakukan FST dengan persiapan hewan selama 30 menit sebelum uji EPM yang dilakukan antara pukul 9:45 pagi hingga 1:15 siang, dengan tikus ditempatkan di platform tengah maze menghadap lengan tertutup, dan parameter yang diukur mencakup durasi di berbagai bagian maze.⁴⁴

1.4.3 Parameter Perilaku yang Diukur dalam *Elevated Plus Maze*

Dalam penelitian menggunakan EPM, parameter seperti durasi masuk ke lengan terbuka, dan lengan tertutup diukur untuk mengevaluasi kecemasan, di mana

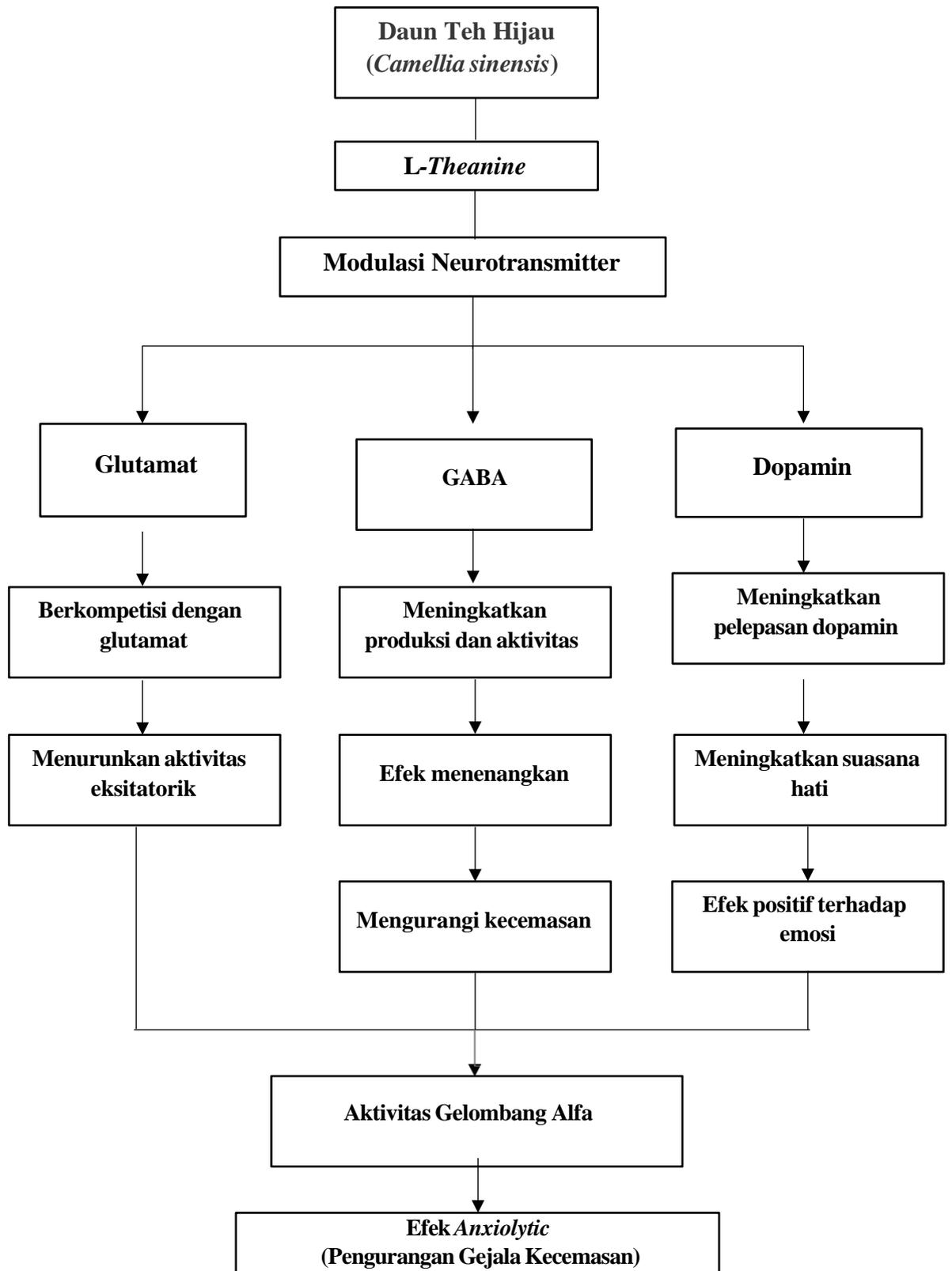
lebih banyak waktu dan frekuensi di lengan terbuka menunjukkan kecemasan rendah, sementara preferensi untuk lengan tertutup mengindikasikan kecemasan tinggi.⁴⁵

1.4.4 Interpretasi Hasil *Elevated Plus Maze*

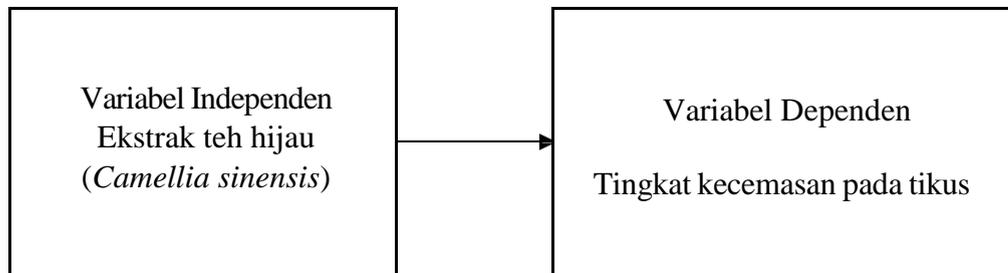
Interpretasi hasil EPM umumnya didasarkan pada beberapa parameter perilaku kunci, di mana peningkatan eksplorasi lengan terbuka, yang ditunjukkan oleh durasi yang lebih lama ke lengan terbuka, diinterpretasikan sebagai penurunan tingkat kecemasan sedangkan waktu yang lebih lama dihabiskan di lengan tertutup umumnya menunjukkan tingkat kecemasan yang lebih tinggi.⁴⁴

Tikus jantan Wistar berusia 2 bulan dianggap tidak cemas menghabiskan waktu rata-rata 110 detik di lengan terbuka EPM, menunjukkan kecenderungan eksplorasi yang tinggi dan tingkat stres yang rendah dalam lingkungan baru.⁴⁸

1.5 Kerangka Teori



1.6 Kerangka Konsep



1.7 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah Ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis*) efektif sebagai *Anxiolytic* pada tikus model kecemasan yang diuji menggunakan metode *elevated plus maze*.

BAB III
METODE PENELITIAN

3.1. Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Variabel Independen				
Ekstrak teh hijau (<i>Camellia sinensis</i>)		Timbangan analitik, sprit, sonde lambung	Pemberian ekstrak teh hijau (dosis 3.6 mg)	Numerik
Variabel Dependen				
Tingkat Kecemasan pada tikus		<i>Elevated Plus Maze</i> , kamera video, <i>stopwatch</i>	Cemas = <110 detik durasi pada lengan terbuka (total 300 detik) Tidak cemas = > 110 detik durasi pada lengan terbuka (total 300 detik)	Numerik

3.2 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan studi eksperimental laboratorium dengan desain *post-test only control group*. Penelitian ini dilakukan pada tikus percobaan (*Rattus norvegicus*) strain Wistar.

3.3. Tempat dan Waktu Penelitian

3.3.1. Tempat Penelitian

Eksperimen ini dilangsungkan di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, tepatnya di Laboratorium *Animal Research* yang berada di bawah Bagian Farmakologi.

3.3.2. Waktu Penelitian

Tabel 3.2 Waktu Penelitian

No.	Kegiatan	2024							2025
		Juni	Juli	Agustus	September	Oktober	November	Desember	Januari
1	Studi literatur	■	■						
2	Bimbingan proposal	■	■						
3	Penyusunan proposal	■	■						
4	Seminar proposal		■						
5	Revisi proposal			■					
6	Waktu penelitian				■	■			
7	Analisis data					■	■		
8	Penulisan							■	
9	Bimbingan hasil Penelitian							■	
10	Seminar hasil								■

3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

3.4.1 Populasi Penelitian

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.

3.4.2 Sampel Penelitian

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 :

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

3.4.3 Besar Sampel

Dalam penelitian ini, terdapat tiga kelompok perlakuan, dengan t mewakili jumlah kelompok perlakuan dan n menunjukkan jumlah sampel dalam setiap kelompok :

$$(3-1)(n-1) \geq 15$$

$$2(n-1) \geq 15$$

$$2n-2 \geq 15$$

$$2n \geq 17$$

$$n \geq 8.5$$

Hasil kalkulasi menunjukkan bahwa setiap kelompok memerlukan setidaknya 9 spesimen tikus sebagai sampel minimal. Namun, untuk mengantisipasi kemungkinan adanya tikus yang mati selama penelitian, jumlah sampel ditambah 20% atau menjadi 33 tikus dari perhitungan semula.

1. Kelompok Perlakuan (P): Kelompok ini menerima ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis*) dengan dosis 3.6 mg/kg BB.
2. Kelompok Kontrol Positif (K+): Kelompok ini menerima *fluoxetine* sebagai obat ansiolitik standar untuk perbandingan.
3. Kelompok Kontrol Negatif (K-): Kelompok ini menerima aquades (plasebo).

3.4.3.1 Kriteria Inklusi

1. Tikus jantan putih Galur Wistar (*Rattus norvegicus* L.)
2. Berusia 2-3 bulan

3. Berat 150-200g
4. Tikus dalam keadaan sehat
5. Tikus tidak ada kelainan anatomi

3.4.3.2 Kriteria Eksklusi

1. Tikus betina atau tikus yang sedang hamil
2. Tikus dengan berat badan di luar rentang 150-200 gram
3. Tikus yang berusia di bawah 2 bulan atau di atas 3 bulan

3.4.3.3 Kriteria Penghentian

1. Tikus yang mengalami cacat saat penelitian.
2. Tikus yang mati saat penelitian.

3.5 Teknik Pengumpulan Data

Teknik perolehan informasi yang diterapkan dalam studi ini melibatkan proses pengambilan data yang didapat langsung dari memberikan perlakuan pada hewan coba. Pengumpulan data dilakukan dengan mengukur tingkat kecemasan tikus menggunakan metode *elevated plus maze* (EPM) setelah pemberian perlakuan.^{11,12}

3.5.1 Alat dan Bahan

Alat pada penelitian ini :

- a) Alat untuk membuat ekstrak teh hijau, diperlukan alat seperti blender atau penggiling untuk menghaluskan daun teh, peralatan maserasi untuk proses ekstraksi, *rotary evaporator* untuk menguapkan pelarut, dan oven untuk mengeringkan ekstrak.
- b) Alat untuk memberikan ekstrak teh hijau kepada tikus, digunakan sonde lambung yang terbuat dari bahan *stainless steel* dengan ujung berbentuk bola untuk mencegah cedera pada tikus, serta spuit untuk mengukur dosis yang tepat.⁴⁷
- c) Alat untuk menilai kecemasan pada tikus, alat utama yang digunakan adalah EPM , yang terdiri dari dua lengan terbuka dan dua lengan tertutup yang diangkat sekitar 60 cm dari lantai. Setiap lengan memiliki panjang sekitar 50 cm dan lebar 10 cm. Lengan terbuka tidak memiliki dinding pembatas, sedangkan lengan tertutup memiliki dinding setinggi 15 cm di sekelilingnya

untuk memberikan rasa aman pada tikus. Area tengah *maze* berbentuk persegi dengan ukuran 6 cm x 6 cm, yang menghubungkan keempat lengan.¹¹ Untuk merekam perilaku tikus, digunakan kamera video yang dipasang di atas *maze* untuk menangkap seluruh aktivitas hewan dari sudut pandang atas. *Stopwatch* digunakan untuk mengukur durasi waktu yang dihabiskan tikus di masing-masing lengan selama periode pengujian, yang berlangsung selama 5 menit.⁴⁴

Bahan pada penelitian ini :

1. Tikus Wistar jantan
2. Daun teh hijau (*Camellia sinensis*)
3. Etanol atau pelarut lain untuk proses ekstraksi
4. Aquades untuk pembuatan larutan ekstrak
5. *Fluoxetine* sebagai kontrol positif
6. Pakan standar tikus
7. Air minum untuk tikus
8. Alkohol 70% untuk sterilisasi alat
9. Bahan habis pakai seperti sarung tangan, masker, dan tisu laboratorium.

3.5.2 Persiapan Hewan Coba

Dalam penelitian "Uji Efektivitas *anxiolytic* Ekstrak Teh Hijau (*Camellia sinensis*) terhadap Model Kecemasan pada Tikus dengan Metode *Elevated Plus Maze*," persiapan hewan coba dimulai dengan pemilihan tikus yang sehat dan berat badan 150-200g, tikus Wistar. Tikus-tikus ini harus Berusia 2-3 bulan dan bebas dari penyakit.⁴⁸ Setelah pemilihan, tikus diberi waktu untuk beradaptasi dengan lingkungan laboratorium selama satu minggu sebelum percobaan dimulai, dengan memastikan kondisi lingkungan seperti suhu, kelembaban, dan pencahayaan dikontrol dengan baik.⁴⁴

3.5.3 Pembuatan Simplisia dan Proses Ekstraksi Teh Hijau

Proses pembuatan ekstrak teh hijau dengan metode maserasi dalam penelitian ini dilakukan secara sistematis dan terperinci. Pertama, daun teh hijau (*Camellia sinensis*) yang telah dikumpulkan menjalani proses sortasi untuk memastikan kualitasnya,⁴⁶ Daun-daun terpilih kemudian dikeringkan dalam oven

pada suhu terkontrol antara 40-50°C selama tujuh hari. Dalam proses produksi teh, terjadi penyusutan berat yang signifikan dari daun segar menjadi produk kering. Daun teh segar umumnya mengandung 75-80% air, sementara produk akhir hanya memiliki kadar air 3-5%, oleh karena itu untuk menghasilkan 1 kg teh kering, dibutuhkan sekitar 4-5 kg daun teh segar.⁴⁹ Tahap pengeringan ini dimaksudkan untuk menurunkan tingkat kelembaban dan mencegah pertumbuhan mikroba, sekaligus mempertahankan kandungan senyawa aktif dalam daun. Setelah kering, daun-daun tersebut digiling menjadi bubuk halus guna memperbesar area interaksi dengan bahan pelarut, yang mengakibatkan proses ekstraksi menjadi lebih efektif.⁴⁶ Tahap selanjutnya adalah proses maserasi, di mana 1000 gram bubuk daun teh hijau direndam dalam etanol 96% dengan rasio 1:7.⁴⁶ Pemilihan etanol 96% sebagai pelarut didasarkan pada kemampuannya untuk mengekstrak berbagai senyawa polar dan semi-polar yang terdapat dalam daun teh hijau.⁴⁶ Proses perendaman dilakukan selama tiga hari, dengan pengadukan berkala setiap 6 jam untuk memastikan distribusi pelarut yang merata dan memaksimalkan proses ekstraksi. Siklus maserasi ini diulang sebanyak enam kali dengan total waktu ekstraksi selama tiga hari, yang memungkinkan pelarut untuk secara optimal menarik senyawa-senyawa bioaktif dari matriks tanaman.⁴⁶

Setelah proses maserasi selesai, seluruh maserat yang terkumpul dipekatkan menggunakan evaporator vakum.⁴⁶ Penggunaan evaporator vakum memungkinkan pemekatan ekstrak pada suhu rendah, sehingga dapat meminimalkan degradasi senyawa-senyawa termolabil.⁴⁶ Proses ini dilanjutkan hingga diperoleh ekstrak kental berwarna coklat, yang merupakan hasil konsentrasi tinggi dari senyawa-senyawa bioaktif daun teh hijau.⁴⁶ Ekstrak etanol kental ini kemudian menjadi bahan dasar untuk proses fraksinasi lebih lanjut melakukan pemisahan komponen berdasarkan tingkat kepolaran menggunakan teknik ekstraksi cair-cair, dengan memanfaatkan Tiga varian pelarut yaitu n-heksana, etil asetat, dan air.⁴⁶

Kandungan *L-theanine* dalam daun teh hijau disebutkan berkisar antara 1,0% hingga 2,5% dari berat kering.⁴⁷ Dengan demikian, untuk 1000 gram (1 kg) daun teh hijau kering, kandungan *L-theanine* diperkirakan berkisar antara 10 gram hingga 25 gram.⁴⁷

3.5.4 Pemberian Perlakuan Pada Hewan Coba

3.5.4.1 Pembagian Kelompok Perlakuan

Pembagian kelompok perlakuan pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

- Tikus Wistar sebanyak 33 ekor diadaptasi selama 7 hari.
- Tikus dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu:
 - K+: Kelompok kontrol positif menerima *fluoxetine*.
 - K- : Kelompok kontrol negatif menerima aquades (plasebo).
 - P: Kelompok perlakuan dosis Ekstrak teh hijau.

3.5.4.2 Pembuatan Kecemasan Pada Tikus

Induksi kecemasan pada tikus menggunakan metode *forced swim test* (FST) merupakan tahap krusial untuk menetapkan model kecemasan sebelum pemberian perlakuan.⁴² FST dilakukan dengan menempatkan tikus secara individual dalam silinder berisi air dengan kedalaman yang cukup (sekitar 19 cm) sehingga tikus tidak dapat menyentuh dasar atau melarikan diri. Suhu air diatur pada 25°C tanpa menyebabkan hipotermia.⁴² Durasi tes adalah 6 menit, dengan 4 menit terakhir sebagai periode pengamatan utama.⁴³

Selama pengamatan, catat beberapa parameter perilaku kunci. Yang paling penting adalah durasi imobilitas, didefinisikan sebagai keadaan di mana tikus mengapung tanpa melakukan gerakan selain yang diperlukan untuk menjaga kepala di atas air yang mana tikus akan menunjukkan imobilitas dianggap mengalami stres atau kecemasan.⁴³

3.5.4.3 Pemberian Ekstrak Teh Hijau

Ekstrak teh hijau diberikan kepada tikus secara akut pada hari pengujian (hari H), berdasarkan kategorisasi kelompok eksperimental yang sudah ditetapkan sebelumnya. Administrasi ekstrak dilaksanakan secara oral menggunakan sonde lambung untuk memastikan dosis yang tepat dan menghindari cedera pada tikus.⁴⁷ Ekstrak diberikan 30-60 menit sebelum pengujian dengan *elevated plus maze* (EPM) untuk memungkinkan penyerapan dan efek farmakologis yang optimal.⁴⁴ Kelompok perlakuan menerima ekstrak d a r i d a u n teh hijau. Ekstrak ini dilarutkan dalam aquades dengan volume yang disesuaikan berdasarkan berat badan masing- masing tikus untuk memastikan dosis yang akurat. Kelompok kontrol negatif (K-)

menerima aquades dengan volume yang setara, sementara kelompok kontrol positif (K+) menerima *fluoxetine* dengan dosis yang telah ditentukan.³⁰

Selama proses pemberian ekstrak dan periode menunggu sebelum pengujian, kondisi tikus dipantau secara cermat untuk mendeteksi adanya efek samping atau perubahan perilaku yang signifikan.⁴⁴

Pemberian ekstrak teh hijau secara akut ini bertujuan untuk mengevaluasi efek *anxiolytic* langsung dari berbagai dosis ekstrak terhadap model kecemasan pada tikus yang telah diinduksi sebelumnya menggunakan metode *forced swim test*.^{42,43}

3.5.4.4 Uji Tingkat Kecemasan Pada Tikus dengan EPM

Uji tingkat kecemasan pada tikus menggunakan *elevated plus maze* (EPM) akan dilakukan setelah pemberian perlakuan sesuai kelompok. Tikus akan ditempatkan di platform pusat EPM menghadap salah satu lengan tertutup dan dibiarkan mengeksplorasi *maze* secara bebas selama 5 menit.¹¹ Selama pengujian, perilaku tikus akan direkam menggunakan kamera video untuk analisis lebih lanjut. Parameter yang akan diukur meliputi jumlah masuk ke lengan terbuka dan tertutup, waktu yang dihabiskan di masing-masing lengan, serta persentase masuk dan waktu di lengan terbuka.⁴⁵

Lama durasi tikus lebih dari 110 detik di lengan terbuka ditunjukkan oleh akan diinterpretasikan sebagai indikasi tidak cemas. Sebaliknya, Lama durasi tikus kurang dari 110 detik di lengan terbuka akan diinterpretasikan sebagai indikasi cemas.⁴⁴ Analisis data akan mempertimbangkan perbedaan perilaku antar kelompok perlakuan, membandingkannya dengan kelompok kontrol positif dan negatif untuk mengevaluasi efektivitas ekstrak teh hijau dalam mengurangi kecemasan pada tikus.^{11,44}

3.5.4.5 Analisis Tingkat Kecemasan Kelompok Kontrol

Analisis derajat ansietas pada kelompok pembanding akan menjadi dasar penting untuk membandingkan efektivitas perlakuan ekstrak teh hijau. Kelompok kontrol negatif (K-), yang hanya menerima aquades, diharapkan menunjukkan tingkat kecemasan baseline tanpa intervensi farmakologis. Perilaku tikus dalam

kelompok ini di *elevated plus maze* (EPM) akan mencerminkan tingkat kecemasan alami setelah induksi stres dengan *forced swim test*.⁴³ Sebaliknya, kelompok kontrol positif (K+) yang menerima *fluoxetine*, obat golongan SSRI yang teruji efektif untuk mengatasi kecemasan, diharapkan menunjukkan penurunan tingkat kecemasan yang signifikan.³⁰

Perilaku tikus dalam kelompok di EPM kemungkinan akan menunjukkan peningkatan eksplorasi lengan terbuka dan pengurangan waktu di lengan tertutup dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif.^{44,45} Analisis statistik akan dilakukan untuk membandingkan parameter perilaku antara kedua kelompok kontrol ini, waktu yang dihabiskan di lengan terbuka, dan rasio aktivitas di lengan terbuka terhadap total aktivitas.⁴⁴ Hasil dari analisis ini akan memberikan titik referensi untuk mengevaluasi efektivitas berbagai dosis ekstrak teh hijau dalam mengurangi kecemasan, dengan mempertimbangkan baik kondisi tanpa pengobatan maupun efek pengobatan standar.^{11,30,44}

3.5.5 Protokol Penelitian

1. Menyiapkan peralatan dan perlengkapan yang diperlukan seperti kamera, ekstrak teh hijau, EPM dan instrumen lainnya.
2. Hewan Berat badan hewan uji tikus Wistar yang memenuhi persyaratan inklusi
3. Tikus akan memuat sesuai kelompok yang menerima terapi. Tiga tikus digunakan dalam penyelidikan ini, meskipun diperlukan 27 tikus untuk percobaan, dan mereka akan dibagi menjadi tiga kelompok. Setiap kelompok memiliki sembilan tikus.
4. Untuk mencegah stres, tikus terlebih dahulu akan diaklimatisasi dengan lingkungan sekitar selama tujuh hari pada ruangan yang berventilasi cukup, suasana tenang, suhu tepat, dan pencahayaan cukup.
5. Semua kelompok tikus akan mengalami kecemasan selama 14 hari dengan *forced swim test*.
6. tikus akan diberikan perlakuan selama 14 hari sesuai kelompok seperti berikut:
 - K+: *Fluoxetine* diberikan pada kelompok kontrol positif.
 - K-: Aquades diberikan pada kelompok kontrol negatif.

- P : Ekstrak teh hijau diberikan pada kelompok perlakuan.
7. Semua kelompok tikus akan dinilai tingkat kecemasannya menggunakan EPM selama 14 hari
 8. Selama Kamera akan digunakan untuk merekam tingkah laku tikus selama pengujian EPM agar dapat diperiksa lebih lanjut
 9. Informasi yang dikumpulkan kemudian akan dikumpulkan dan diperiksa, termasuk frekuensi dan lamanya waktu yang dihabiskan tikus dalam keadaan terbuka dan tertutup, serta perilaku lain yang terkait dengan kecemasan.

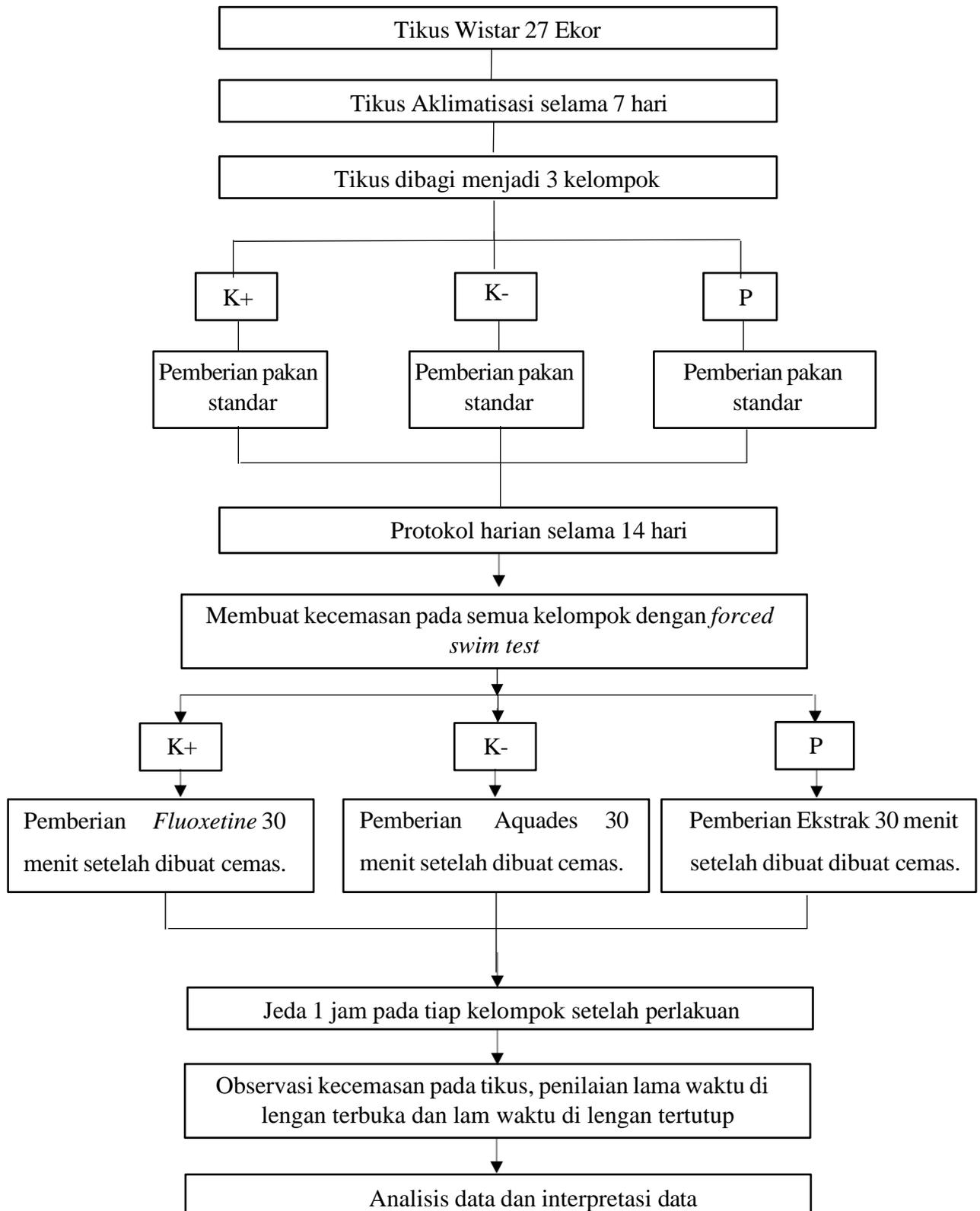
3.6 Analisis Data

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-).

Jika temuan uji ANOVA signifikan ($p < 0,05$), analisis post-hoc akan dilakukan dengan menggunakan uji Tukey untuk mengidentifikasi perbedaan tertentu antara pasangan kelompok perlakuan. Sebelum melakukan ANOVA akan dilakukan uji asumsi normalitas Shapiro-Wilk dan uji homogenitas varians Levene. Jika asumsi tidak terpenuhi, uji nonparametrik seperti Kruskal-Wallis akan dilakukan.

Data akan dilaporkan dalam bentuk tabel, termasuk rata-rata (\pm standar deviasi) waktu pada kelompok terbuka untuk setiap kelompok perlakuan. Untuk memberikan gambaran perbandingan kelompok, akan digunakan visualisasi data, khususnya diagram batang. Analisis statistik akan dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak SPSS atau alat serupa, dengan ambang signifikansi $p < 0,05$.

3.7 Kerangka Kerja



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Studi eksperimental ini menggunakan desain *post-test only with control group* yang dilaksanakan di dua lokasi yaitu Laboratorium *Animal Research* dan Laboratorium Biokimia yang berada di lingkungan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Pelaksanaan penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan yang dibuktikan dengan terbitnya surat keterangan layak etik bernomor 1374/II.3AU/UMSU-08/F/2024.

4.1.1 Analisis Univariat

Tabel 4.1 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

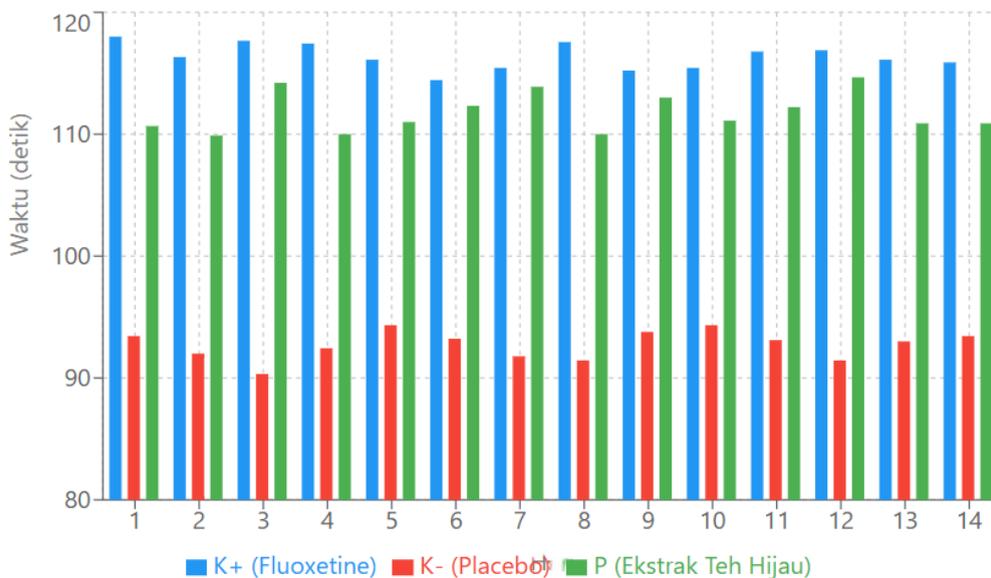
stabil. Rentang nilai minimum 114,44 hingga maksimum 118,00 pada kelompok ini mengindikasikan stabilitas efek yang tinggi dan keandalan *fluoxetine* sebagai gold standard dalam penanganan kecemasan.

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.

4.1.2 Rangkuman Analisis Tren 14 Hari



Gambar 4.1 Perbandingan waktu di Lengan Terbuka Antar Kelompok (14 Hari)

4.1.2.1 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.

4.1.2.2 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.

4.1.2.3 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.

4.1.3 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 4.2 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 4.3 Uji Homogenitas

	Sig.	Keterangan
Hasil Uji Levene	0,140	Varians Data Homogem

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 4.4 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 4.5 Uji Tukey

Kelompok Uji Tukey	Mean Difference	Sig
K+ (<i>fluoxetine</i>)		
	23,56	0,000
K- (<i>placebo</i>)		

K+ (fluoxetine)	4,56	0,000
P (<i>ekstrak teh hijau</i>)		
P (<i>ekstrak teh hijau</i>)	19,0028	0,000
K- (<i>placebo</i>)		

Berdasarkan hasil uji Tukey HSD, dapat dijelaskan perbandingan antar kelompok perlakuan sebagai berikut:

1. Perbandingan K+ (*Fluoxetine*):
 - Menunjukkan nilai rata-rata 23.5671 lebih tinggi dibanding K- (Placebo)
 - Menunjukkan nilai rata-rata 4.5628 lebih tinggi dibanding P (Ekstrak Teh Hijau)
2. Perbandingan K- (Placebo):
 - Menunjukkan nilai rata-rata 23.5671 lebih rendah dibanding *Fluoxetine*
 - Menunjukkan nilai rata-rata 19.0028 lebih rendah dibanding Ekstrak Teh Hijau
3. Perbandingan P (Ekstrak Teh Hijau):
 - Menunjukkan nilai rata-rata 4.5628 lebih rendah dibanding *Fluoxetine*
 - Menunjukkan nilai rata-rata 19.0028 lebih tinggi dibanding Placebo

4.2 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.²

Pemilihan durasi penelitian selama 14 hari didasarkan pada beberapa pertimbangan penting terkait farmakokinetik dan farmakodinamik dari kedua intervensi.⁵ Pada kelompok *fluoxetine* (K+), durasi 14 hari memungkinkan obat mencapai keseimbangan konsentrasi dalam plasma dan menghasilkan efek terapeutik yang maksimal.³⁰ 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.

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*.⁵

Sementara dari aspek farmakodinamik, penurunan ini menggambarkan fase adaptasi sistem serotonergik terhadap blokade reuptake serotonin, termasuk kemungkinan *down-regulation* sementara reseptor 5-HT_{1A} presinaptik.⁵ Normalisasi respons pada hari ke-7 (115.44 detik) mengindikasikan tercapainya keseimbangan baru dalam sistem neurotransmisi serotonergik.

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.⁸ 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.⁸ Hal ini membuat efek teh hijau menjadi lebih stabil dan bertahan lebih lama dalam mengurangi kecemasan.⁴⁰

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.² Sementara EGCG memiliki efek neuroprotektif dan dapat mempengaruhi axis HPA (*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal*) yang berperan dalam respons stres.⁶

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.³¹ 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.

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.⁴⁹ 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.

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.⁴⁹

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*.⁷ Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa *L-theanine* dapat meningkatkan aktivitas gelombang alfa otak, yang berkaitan dengan keadaan relaksasi tanpa mengantuk.⁴⁰ Selain itu, kandungan EGCG dalam teh hijau memberikan efek neuroprotektif dan anti-inflamasi yang berkontribusi pada pengurangan kecemasan.⁴⁹

Stabilitas efek *anxiolytic* yang diamati pada ekstrak teh hijau selama periode penelitian 14 hari menunjukkan potensi untuk pengembangan terapi *anxiolytic* berbasis alami.⁶ Dibandingkan dengan obat-obatan konvensional seperti *benzodiazepine*, yang berisiko menyebabkan ketergantungan dan efek samping serius, teh hijau dapat menjadi alternatif.⁸ 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.⁴⁹

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.⁶

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.^{4 1}

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Dari penelitian yang dilakukan didapatkan kesimpulan bahwa:

1. Rata-rata durasi berada di lengan terbuka pada tikus yang diberikan teh hijau 111,82 detik dan yang diberikan *fluoxetine* 116,38 detik dengan nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$)
2. *Fluoxetine* menunjukkan efek *anxiolytic* paling optimal dengan rata-rata 116,38 detik, sementara ekstrak teh hijau hanya terpaut 4,56 detik. Ini menunjukkan bahwa ekstrak teh hijau memiliki efek *anxiolytic* yang mendekati *fluoxetine* dan berpotensi sebagai alternatif yang dapat dipertimbangkan.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian, disarankan untuk:

1. Melakukan penelitian lanjutan dengan konsentrasi Ekstrak teh hijau yang berbeda untuk menentukan dosis yang paling efektif
2. Studi lanjutan sebaiknya mengevaluasi berbagai dosis Ekstrak teh hijau untuk menentukan dosis yang paling aman serta mengkaji efek jangka panjangnya dalam penggunaan rutin.
3. Eksplorasi mekanisme neurobiologis penelitian lanjut untuk memahami bagaimana Ekstrak teh hijau memengaruhi sistem saraf, terutama dalam modulasi, neurotransmitter seperti GABA, dopamin dan serotonin yang berperan dalam regulasi kecemasan
4. Pengujian pada model kecemasan yang berbeda untuk memperkuat bukti ilmiah penelitian dapat dilakukan pada model kecemasan lain

selain metode *Elevated Plus Maze*, seperti *Open Field Test* dan *Light-Dark Box* guana memastikan

DAFTAR PUSTAKA

1. Santomauro DF, Herrera AMM, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott DM, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021;398(10312):1700-1712.
2. Williams JL, Everett JM, D'Cunha NM, Sergi D, Georgousopoulou EN, Keegan RJ, et al. The Effects of Green Tea Amino Acid L-theanine Consumption on the Ability to Manage Stress and Anxiety Levels: a Systematic Review. *Plant Foods Hum Nutr*. 2020;75(1):12-23. doi:10.1007/s11130-019-00771-5
3. Garakani A, Freire RC, Buono FD, Thom RP, Larkin K, Funaro MC, et al. An umbrella review on the use of antipsychotics in anxiety disorders: A registered report protocol. *PLoS One*. 2022;17(6):e0269772. doi:10.1371/journal.pone.0269772
4. Edinoff AN, Nix CA, Hollier J, Sagraera CE, Delacroix BM, Abubakar T, et al. Benzodiazepines: Uses, Dangers, and Clinical Considerations. *Neurol Int*. 2021;13(4):594-607. doi:10.3390/neurolint13040059
5. Edinoff AN, Akuly HA, Hanna TA, Ochoa CO, Patti SJ, Ghaffar YA, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. *Neurol Int*. 2021;13(3):387-401. doi:10.3390/neurolint13030038
6. Zhao T, Li C, Wang S, Song X. Green Tea (*Camellia sinensis*): A Review of Its Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology. *Molecules*. 2022;27(12):3909. doi:10.3390/molecules27123909
7. Sarris J, Byrne GJ, Cribb L, Oliver G, Murphy J, Macdonald P, et al. *L-theanine* in the adjunctive treatment of generalized anxiety disorder: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *J Psychiatr Res*. 2019;110:31-37. doi:10.1016/j.jpsychires.2018.12.014
8. Wang L, Brennan M, Li S, Zhao H, Lange KW, Brennan C. How does the tea *L-theanine* buffer stress and anxiety. *Food Sci Hum Wellness*. 2022;11(3):467-475. doi:10.1016/j.fshw.2021.12.004

9. Ogawa S, Ota M, Ogura J, Kato K, Kunugi H. Effects of *L-theanine* on anxiety-like behavior, cerebrospinal fluid amino acid profile, and hippocampal activity in Wistar Kyoto rats (P14-022-19). *Curr Dev Nutr.* 2019;3(Suppl 1):nzz052.P14-022-19. doi:10.1093/cdn/nzz052.P14-022-19
10. Figueiredo Cerqueira MM, Castro MML, Vieira AA, Kurosawa JAA, Amaral Junior FLD, Siqueira Mendes FCC, et al. Comparative analysis between Open Field and Elevated Plus Maze tests as a method for evaluating anxiety-like behavior in mice. *Heliyon.* 2023;9(4):e14522. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e14522
11. Danduga RCSR, Kola PK. Elevated Plus Maze for Assessment of Anxiety and Memory in Rodents. *Methods Mol Biol.* 2024;2761:93-96. doi:10.1007/978-1-0716-3662-6_8
12. Krauter AK, Guest PC, Sarnyai Z. The elevated plus maze test for measuring anxiety-like behavior in rodents. In: *Pre-Clinical Models: Techniques and Protocols.* 2019:69-74. doi:10.1007/978-1-4939-8994-2_4
13. Perrotta G. Anxiety disorders: definitions, contexts, neural correlates and strategic therapy. *J Neur Neurosci.* 2019;6(1):042.
14. Tuma AH, Maser JD, eds. *Anxiety and the anxiety disorders.* Routledge; 2019.
15. Salari N, Hosseinian-Far A, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Rasoulpoor S, Mohammadi M, et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Global Health.* 2020;16:57. doi:10.1186/s12992-020-00589-w
16. Meier SM, Deckert J. Genetics of anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2019;21:1-8. doi:10.1007/s11920-019-1002-7
17. Purves KL, Coleman JR, Meier SM, Rayner C, Davis KA, Cheesman R, et al. A major role for common genetic variation in anxiety disorders. *Mol Psychiatry.* 2020;25(12):3292-3303.
18. Westfall S, Caracci F, Estill M, Frolinger T, Shen L, Pasinetti GM. Chronic Stress-Induced Depression and Anxiety Priming Modulated by Gut-Brain-

- Axis Immunity. *Front Immunol.* 2021;12:670500. doi:10.3389/fimmu.2021.670500
19. Tortella-Feliu M, Fullana MA, Pérez-Vigil A, Torres X, Chamorro J, Littarelli SA, et al. Risk factors for posttraumatic stress disorder: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;107:154-165. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.09.013
 20. Kuzminskaite E, Penninx BWJH, van Harmelen AL, Elzinga BM, Hovens JGFM, Vinkers CH. Childhood Trauma in Adult Depressive and Anxiety Disorders: An Integrated Review on Psychological and Biological Mechanisms in the NESDA Cohort. *J Affect Disord.* 2021;283:179-191. doi:10.1016/j.jad.2021.01.054
 21. Casale S, Fioravanti G, Rugai L, Flett GL, Hewitt PL. What Lies Beyond the Superordinate Trait Perfectionism Factors? The Perfectionistic Self-Presentation and Perfectionism Cognitions Inventory Versus the Big Three Perfectionism Scale in Predicting Depression and Social Anxiety. *J Pers Assess.* 2020;102(3):370-379. doi:10.1080/00223891.2019.1573429
 22. Krebs G, Quinn R, Jassi A. Is perfectionism a risk factor for adolescent body dysmorphic symptoms? Evidence for a prospective association. *J Obsessive Compuls Relat Disord.* 2019;22:100445.
 23. Smith MM, Sherry SB, Vidovic V, Saklofske DH, Stoeber J, Benoit A. Perfectionism and the five-factor model of personality: A meta-analytic review. *Pers Soc Psychol Rev.* 2019;23(4):367-390.
 24. Hong RY, Tan YL. DSM-5 personality traits and cognitive risks for depression, anxiety, and obsessive-compulsive symptoms. *Pers Individ Dif.* 2021;169:110041. doi:10.1016/j.paid.2020.110041
 25. Stein DJ, Costa DL, Lochner C, Miguel EC, Reddy YJ, Shavitt RG, et al. Obsessive-compulsive disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):52.
 26. Adwas A, Jbireal J, Azab A. Anxiety: Insights into Signs, Symptoms, Etiology, Pathophysiology, and Treatment. *S Afr J Med Sci.* 2019;2:80-91.

27. Kenwood MM, Kalin NH, Barbas H. The prefrontal cortex, pathological anxiety, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2022;47(1):260-275. doi:10.1038/s41386-021-01109-z
28. DeMartini J, Patel G, Fancher TL. Generalized Anxiety Disorder. *Ann Intern Med*. 2019;170(7):ITC49-ITC64. doi:10.7326/AITC201904020
29. Terlizzi EP, Villarroel MA. Symptoms of Generalized Anxiety Disorder Among Adults: United States, 2019. *NCHS Data Brief*. 2020;(378):1-8.
30. Jakubovski E, Johnson JA, Nasir M, Müller-Vahl K, Bloch MH. Systematic review and meta-analysis: Dose-response curve of SSRIs and SNRIs in anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2019;36(3):198-212. doi:10.1002/da.22854
31. Garakani A, Murrough JW, Freire RC, Thom RP, Larkin K, Buono FD, et al. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front Psychiatry*. 2020;11:595584. doi:10.3389/fpsy.2020.595584
32. Kandola A, Stubbs B. Exercise and Anxiety. In: Exercise-Based Interventions for Mental Illness. 2020:271-287. doi:10.1007/978-981-15-1792-1_23
33. Saeed SA, Cunningham K, Bloch RM. Depression and Anxiety Disorders: Benefits of Exercise, Yoga, and Meditation. *Am Fam Physician*. 2019;99(10):620-627.
34. Schlechta Portella CF, Ghelman R, Abdala V, Schweitzer MC, Afonso RF. Meditation: Evidence Map of Systematic Reviews. *Front Public Health*. 2021;9:742715. doi:10.3389/fpubh.2021.742715
35. Sardjiman S, Rahardjoputro R, Widyaningrum NR. Promosi Kesehatan Masyarakat Dengan Teh Hijau Sebagai Penjaga Kebugaran Tubuh. *J Pengabdian Komunitas*. 2023;2(02):29-33.
36. Conger JZ, Singg S. Effects of Green Tea Consumption on Psychological Health. *Ther Adv Cardiol*. 2019;2(2):251-255.
37. Lange K, Nakamura Y, Lange K, Zhao H. Tea and depression. *Food Sci Hum Wellness*. 2022;11:476-482. doi:10.1016/j.fshw.2021.12.032

38. Unno K, Furushima D, Tanaka Y, Tominaga T, Nakamura H, Yamada H, et al. Improvement of Depressed Mood with Green Tea Intake. *Nutrients*. 2022;14(14):2949. doi:10.3390/nu14142949
39. Xing L, Zhang H, Qi R, Tsao R, Mine Y. Recent advances in the understanding of the health benefits and molecular mechanisms associated with green tea polyphenols. *J Agric Food Chem*. 2019;67(4):1029-1043.
40. Unno K, Nakamura Y. Green Tea Suppresses Brain Aging. *Molecules*. 2021;26(16):4897. doi:10.3390/molecules26164897
41. Lopes Sakamoto F, Metzker Pereira Ribeiro R, Amador Bueno A, Oliveira Santos H. Psychotropic effects of *L-theanine* and its clinical properties: From the management of anxiety and stress to a potential use in schizophrenia. *Pharmacol Res*. 2019;147:104395. doi:10.1016/j.phrs.2019.104395
42. Armario A. The forced swim test: Historical, conceptual and methodological considerations and its relationship with individual behavioral traits. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;128:74-86. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.06.014
43. Goni O, Khan MF, Rahman MM, et al. Pharmacological insights on the antidepressant, *anxiolytic* and aphrodisiac potentials of *Aglaonema hookerianum* Schott. *J Ethnopharmacol*. 2021;268:113664. doi:10.1016/j.jep.2020.113664
44. Shoji H, Miyakawa T. Effects of test experience, closed-arm wall color, and illumination level on behavior and plasma corticosterone response in an elevated plus maze in male C57BL/6J mice: a challenge against conventional interpretation of the test. *Mol Brain*. 2021;14(1):34. doi:10.1186/s13041-020-00721-2
45. Knight P, Chellian R, Wilson R, Behnood-Rod A, Panunzio S, Bruijnzeel AW. Sex differences in the elevated plus-maze test and large open field test in adult Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2021;204:173168. doi:10.1016/j.pbb.2021.173168

46. Indarti K, Apriani E, Wibowo A, Simanjuntak P. Antioxidant Activity of Ethanolic Extract and Various Fractions from Green Tea (*Camellia sinensis* L.) Leaves. *Pharmacogn J.* 2019;11:771-776. doi:10.5530/pj.2019.11.122
47. Sudakov SK, Alekseeva EV, Nazarova GA, Bashkatova VG. Age-Related Individual Behavioural Characteristics of Adult Wistar Rats. *Animals (Basel).* 2021;11(8):2282. doi:10.3390/ani11082282
48. Donlao N, Ogawa Y. The influence of processing conditions on catechin, caffeine and chlorophyll contents of green tea (*Camelia sinensis*) leaves and infusions. *Lwt.* 2019;116:108567.
49. Kumar R, Singh V. Synergistic anxiolytic effects of green tea components: a behavioral and neurochemical study. *J Psychopharmacol.* 2022;36(4):482-491.

Lampiran 1. Ethical Clearance



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
 HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
 FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
 FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
 DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
 "ETHICAL APPROVAL"
 No : 1283/KEPK/FKUMSU/2024

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
 The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : M.Fiqri Maulana Harahap
Principal in investigator

Nama Institusi : Fakultas kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Name of the Institution Faculty of Medicine University of Muhammadiyah of Sumatera Utara

Dengan Judul
Title

"UJI EFEKTIVITAS ANXIOLYTIC EKSTRAK TEH HIJAU (*Camellia sinensis*) TERHADAP TIKUS MODEL KECEMASAN DENGAN METODE ELEVATED PLUS MAZE"

"TESTING THE ANXIOLYTIC EFFECTIVENESS OF GREEN TEA (*Camellia sinensis*) EXTRACT ON ANXIETY MODEL RATS USING THE ELEVATED PLUS MAZE METHOD"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah
 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assesment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard

Pernyataan Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 12 September 2024 sampai dengan tanggal 12 September 2025
The declaration of ethics applies during the periode September 12, 2024 until September 12, 2025



Medan, 12 September 2024
 Ketua
 Assoc. Prof. Dr. dr. Nurfady, MKT

**Lampiran 3. Surat Selesai Penelitian Laboratorium Bagian Animal Research
FK UMSU dan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas
Muhammadiyah Sumatera Utara**



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

**MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI MUHAMMADIYAH
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN
ANIMAL RESEARCH**

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext. 20 Fax. (061) 7363488

Nomor : 24 /ANIMALRESEARCH/FK UMSU/2024
Lampiran : -
Perihal : **Surat Selesai Penelitian**

Medan, 26 Jumadil Akhir 1446 H
27 Desember 2024 M

Kepada : Yth. Sdra
M.Fiqri Maulana Harahap

di
Tempat

السلا م عليكم ورحمة الله وبركاته

Ba'da salam semoga Saudara selalu dalam keadaan sehat wal'afiat dan selalu dalam lindungan Allah SWT dalam menjalankan aktifitas sehari-hari. Amin.

Bersama surat ini kami sampaikan bahwa :

Nama : M.Fiqri Maulana Harahap
NPM : 2108260080
Judul Skripsi : Uji Efektivitas Anxiolytic Ekstrak Teh Hijau (Camellia sinensis) Terhadap Tikus Model Kecemasan Dengan Metode Elevated Plus Maze

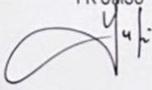
Telah selesai melakukan penelitian di Animal Research Laboratorium Terpadu FK UMSU.

Demikian kami sampaikan, agar kiranya surat ini dapat digunakan sebagaimana mestinya. Atas perhatiannya kami ucapkan terimakasih.

السلا م عليكم ورحمة الله وبركاته

Medan, 27 Desember 2024

Kepala Animal Research
FK UMSU



Dr. Yulia Fauziyah, MSc

Lampiran 4. Tabel Tingkat Kecemasan Tikus Setelah Perlakuan H1-H14

Hari	K+ (<i>Fluoxetine</i>) (detik)	K- (Plasebo) (detik)	P (Ekstrak Teh Hijau) (detik)
1	118.00	93.44	110.67
2	116.33	92.00	109.89
3	117.67	90.33	114.22
4	117.44	91.78	110.00
5	116.11	94.33	111.00
6	114.44	93.22	112.33
7	115.44	91.78	113.89
8	117.56	91.44	110.00
9	115.22	93.78	113.00
10	115.44	92.82	111.11
11	116.78	93.00	112.22
12	116.89	91.44	114.67
13	116.11	93.00	110.89
14	115.89	93.44	110.89

Lampiran 5. Data statistik SPS

Explore

Notes

Output Created		08-JAN-2025 10:15:40
Comments		
Input	Data	D:\stat.point\169. 3722-ANOVA\Data.sav
	Active Dataset	DataSet3
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	42
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values for dependent variables are treated as missing.
	Cases Used	Statistics are based on cases with no missing values for any dependent variable or factor used.

Syntax		EXAMINE VARIABLES=Data BY Perlakuan /PLOT BOXPLOT STEMLEAF NPLOT /COMPARE GROUPS /STATISTICS DESCRIPTIVES /CINTERVAL 95 /MISSING LISTWISE /NOTOTAL.
Resources	Processor Time	00:00:00,92
	Elapsed Time	00:00:00,80

Perlakuan

Case Processing Summary

	Perlakuan	Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
Data	K+ (<i>Fluoxetine</i>)	14	100.0%	0	0.0%	14	100.0%
	K- (Placebo)	14	100.0%	0	0.0%	14	100.0%
	P (Ekstrak Teh Hijau)	14	100.0%	0	0.0%	14	100.0%

Descriptives

Perlakuan			Statistic	Std. Error
Data	K+ (<i>Fluoxetine</i>)	Mean	116.3807	.28032
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	115.7751
			Upper Bound	116.9863
		5% Trimmed Mean	116.3986	
		Median	116.1650	
		Variance	1.100	
		Std. Deviation	1.04886	
		Minimum	114.44	
		Maximum	118.00	
		Range	3.56	
		Interquartile Range	1.94	
		Skewness	-.078	.597
		Kurtosis	-.784	1.154
	K- (Placebo)	Mean	92.8150	.32945
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	92.1033
			Upper Bound	93.5267
		5% Trimmed Mean	92.8689	
		Median	93.1650	
		Variance	1.519	
		Std. Deviation	1.23268	
		Minimum	90.33	

	Maximum		94.33	
	Range		4.00	
	Interquartile Range		2.17	
	Skewness		-.542	.597
	Kurtosis		-.601	1.154
P (Ekstrak Teh Hijau)	Mean		111.8179	.43334
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	110.8817	
		Upper Bound	112.7540	
	5% Trimmed Mean		111.7665	
	Median		111.3350	
	Variance		2.629	
	Std. Deviation		1.62142	
	Minimum			
	Maximum		114.67	
	Range		4.78	
	Interquartile Range		2.72	
	Skewness		.527	.597
	Kurtosis		-1.020	1.154

Tests of Normality

Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Data K+ (<i>Fluoxetine</i>)	.132	14	.200*	.966	14	.826
K- (Placebo)	.166	14	.200*	.937	14	.385

P (Ekstrak Teh Hijau)	.193	14	.167	.913	14	.174
-----------------------	------	----	------	------	----	------

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Data

Stem-and-Leaf Plots

Data Stem-and-Leaf Plot for
Perlakuan= K+ (*Fluoxetine*)

Frequency	Stem & Leaf
1,00	114 . 4
4,00	115 . 2458
5,00	116 . 11278
3,00	117 . 456
1,00	118 . 0

Stem width: 1,00
Each leaf: 1 case(s)
Data Stem-and-Leaf Plot for
Perlakuan= K- (Placebo)

Frequency	Stem & Leaf
1,00	90 . 3
3,00	91 . 447
2,00	92 . 24
5,00	93 . 12447
3,00	94 . 133

Stem width: 1,00
Each leaf: 1 case(s)

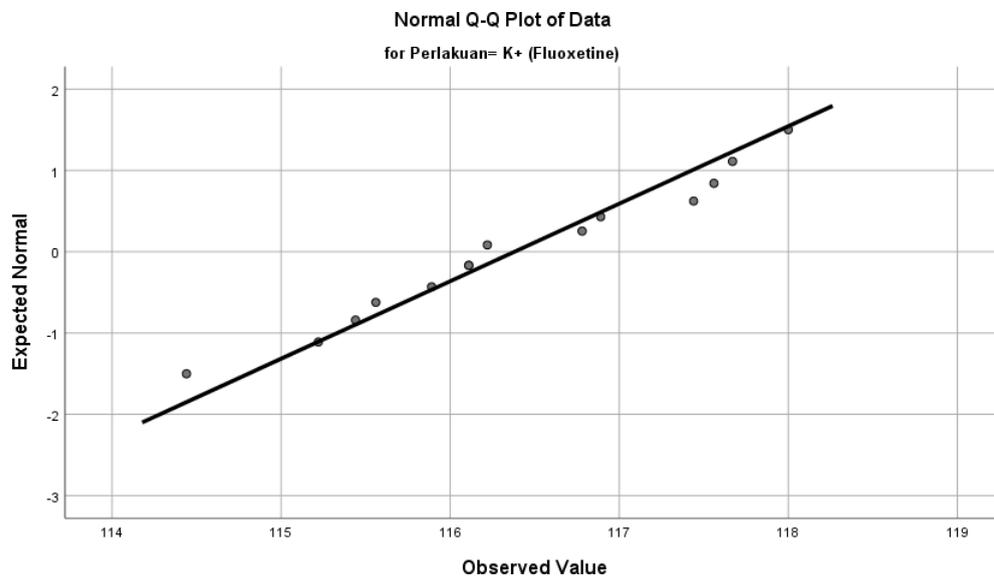
Data Stem-and-Leaf Plot for
Perlakuan= P (Ekstrak Teh Hijau)

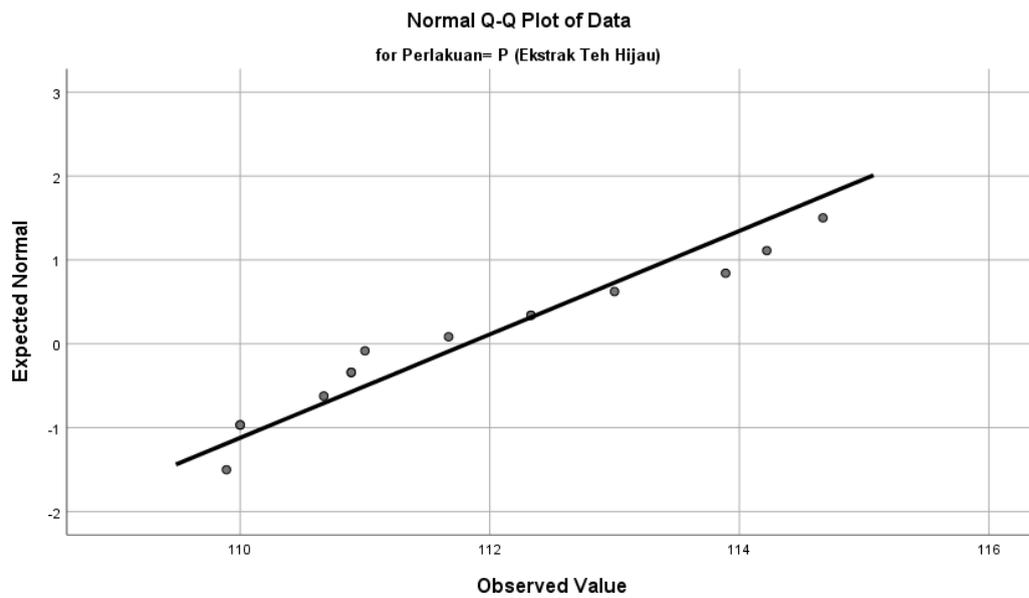
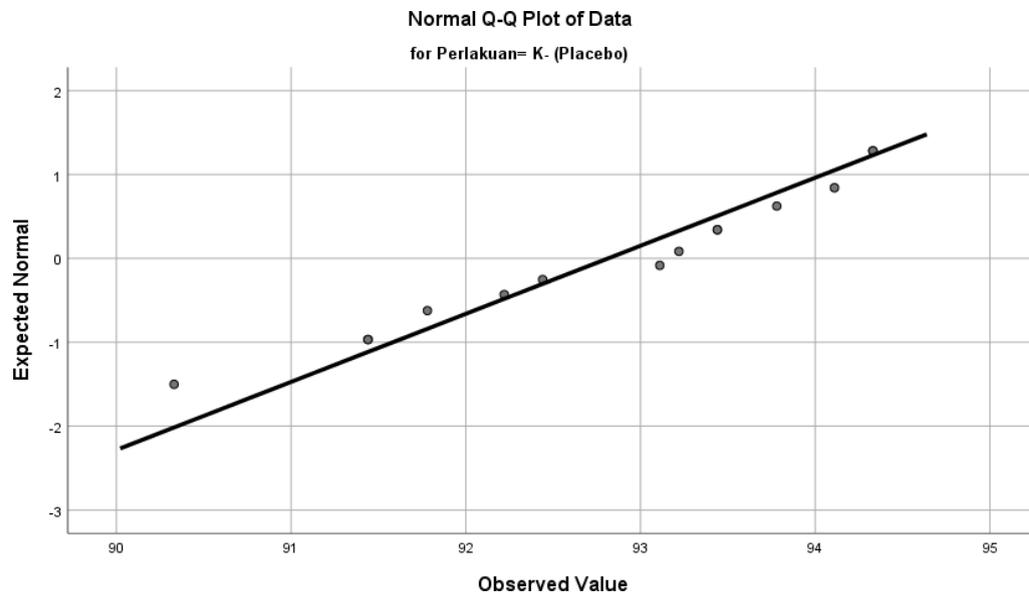
Frequency	Stem & Leaf
1,00	109 . 8
5,00	110 . 00688

2,00	111 . 06
2,00	112 . 33
2,00	113 . 08
2,00	114 . 26

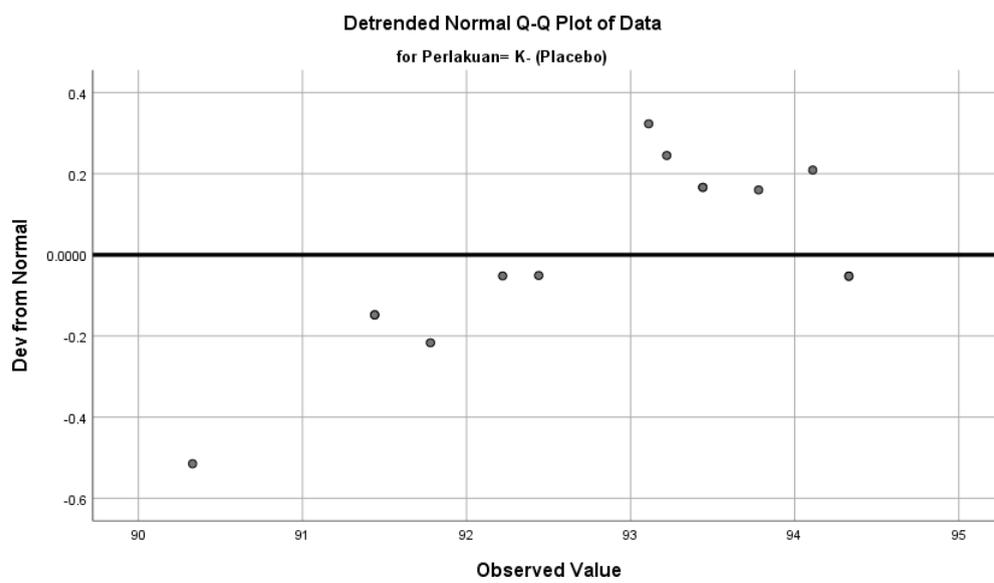
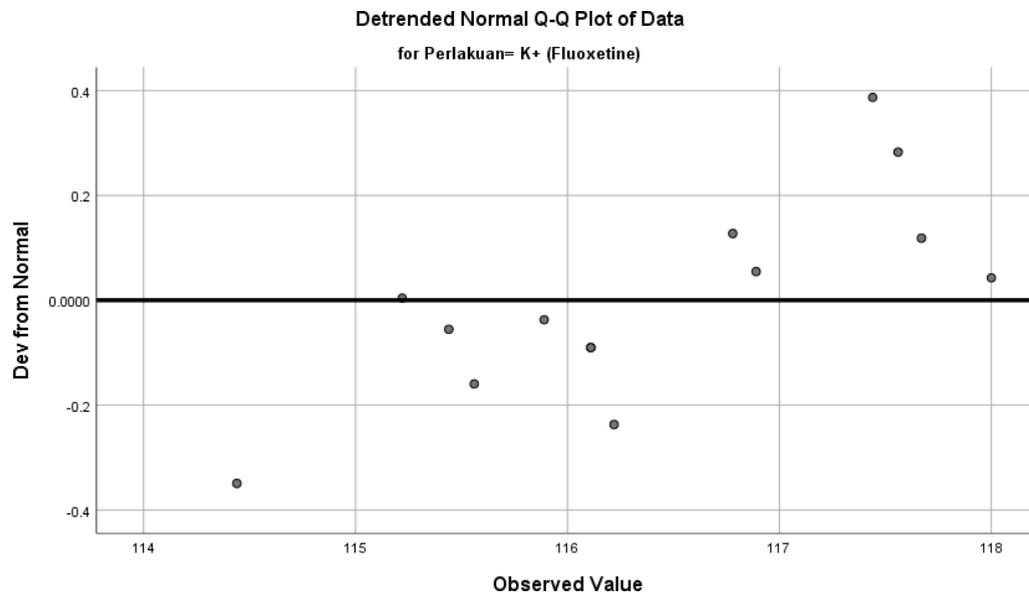
Stem width: 1,00
Each leaf: 1 case(s)

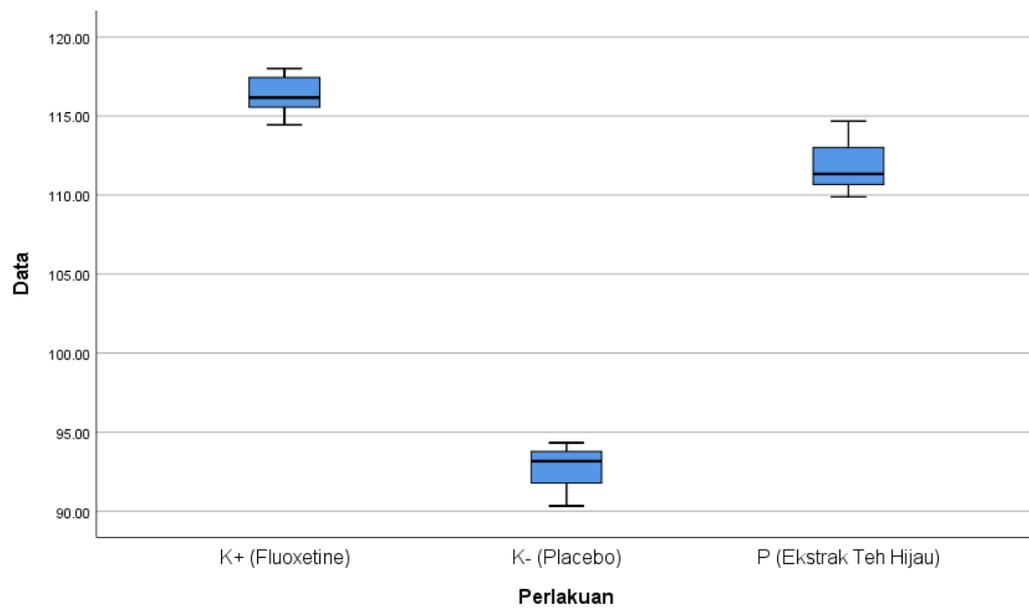
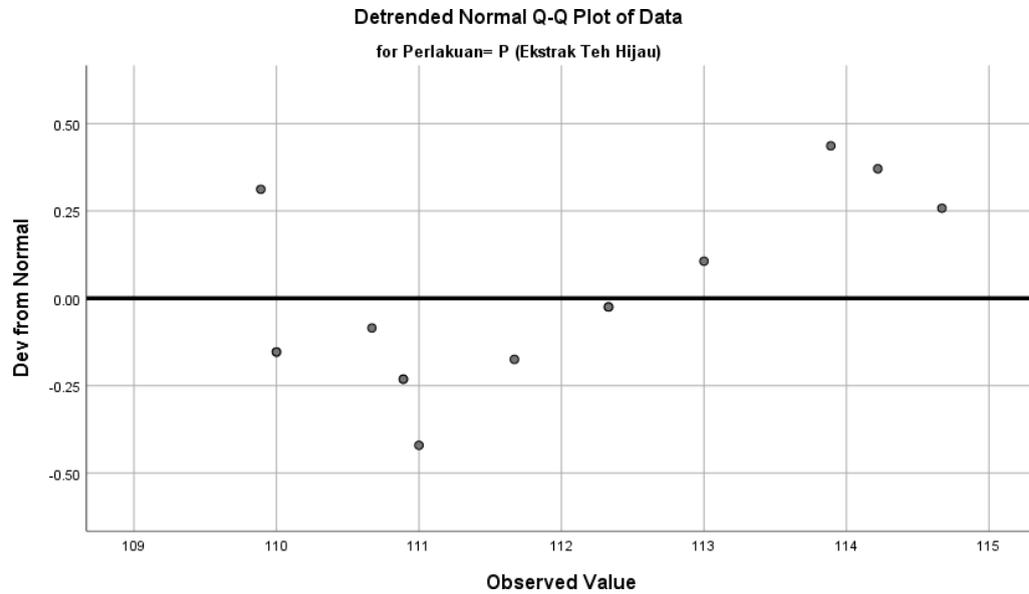
Normal Q-Q Plots





Detrended Normal Q-Q Plots





ONEWAY Data BY Perlakuan
 /STATISTICS DESCRIPTIVES HOMOGENEITY
 /MISSING ANALYSIS
 /POSTHOC=TUKEY GH ALPHA(0.05).

Oneway

Notes

Output Created		08-JAN-2025 10:21:18
Comments		
Input	Data	D:\JASA\stat.point\169.3722-ANOVA\Data.sav
	Active Dataset	DataSet3
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	42
	Missing Value Handling	Definition of Missing
	Cases Used	Statistics for each analysis are based on cases with no missing data for any variable in the analysis.
Syntax		ONEWAY Data BY Perlakuan /STATISTICS DESCRIPTIVES HOMOGENEITY /MISSING ANALYSIS /POSTHOC=TUKEY GH ALPHA(0.05).
Resources	Processor Time	00:00:00,03
	Elapsed Time	00:00:00,03

Descriptives

Data

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean Lower Bound			
K+ (Fluoxetine)	14	116.3807	1.04886	.28032	115.7751			
K- (Placebo)	14	92.8150	1.23268	.32945	92.1033			
P (Ekstrak Teh Hijau)	14	111.8179	1.62142	.43334	110.8817			
Total	42	107.0045	10.40891	1.60613	103.7609			

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Data	Based on Mean	2.071	2	39	.140
	Based on Median	1.430	2	39	.252
	Based on Median and with adjusted df	1.430	2	34.534	.253
	Based on trimmed mean	1.941	2	39	.157

ANOVA

Data

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4373.932	2	2186.966	1250.034	.000
Within Groups	68.231	39	1.750		
Total	4442.163	41			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Data

	(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.		
Tukey HSD	K+ (<i>Fluoxetine</i>)	K- (Placebo)	23.56571*	.49993	.000		
		P (Ekstrak Teh Hijau)	4.56286*	.49993	.000		
	K- (Placebo)	K+ (<i>Fluoxetine</i>)	-23.56571*	.49993	.000		
		P (Ekstrak Teh Hijau)	-19.00286*	.49993	.000		
	P (Ekstrak Teh Hijau)	K+ (<i>Fluoxetine</i>)	-4.56286*	.49993	.000		
		K- (Placebo)	19.00286*	.49993	.000		
		K- (Placebo)	23.56571*	.43257	.000		

Games-Howell	K+ (<i>Fluoxetine</i>)	P (Ekstrak Teh Hijau)	4.56286*	.51610	.000		
	K- (Placebo)	K+ (<i>Fluoxetine</i>)	-23.56571*	.43257	.000		
		P (Ekstrak Teh Hijau)	-19.00286*	.54435	.000		
	P (Ekstrak Teh Hijau)	K+ (<i>Fluoxetine</i>)	-4.56286*	.51610	.000		
		K- (Placebo)	19.00286*	.54435	.000		

Homogeneous Subsets

Data

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Tukey HSD ^a				
K- (Placebo)	14	92.8150		
P (Ekstrak Teh Hijau)	14		111.8179	
K+ (<i>Fluoxetine</i>)	14			116.3807
Sig.		1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 14.000.

Lampiran 6. Anggaran Biaya

Jenis Pengeluaran	Biaya
Daun teh hijau	Rp. 50.000,00
Bahan habis pakai	Rp. 700.000,00
Tikus	Rp. 2.252.500,00
Pakan Tikus	Rp. 350.000,00
Papan Akrilik	Rp. 450.000,00
Pipa pvc diameter 4 cm & Panjang 4 meter	Rp. 60.000,00
Total	Rp. 3.862.500,00

Lampiran 7. Dokumentasi Penelitian

Penimbangan daun teh



Proses pengeringan Daun Teh hijau



Proses penghalusan daun teh hijau



Proses maserasi teh hijau yang sudah kering



Penyaringan maserat



Penguapan etanol menggunakan rotary evaporator



**Pelarutan hasil rotary evaporator di
hotplate stirrer**



Proses pembuatan *Elevated Plus*





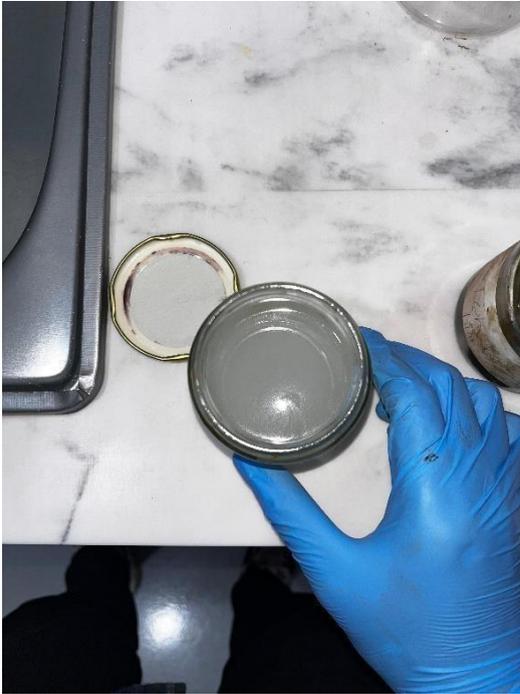
Aklimatisasi Tikus Selama 7 Hari



***Forced Swim Test* pada tikus**



Larutan *Fluoxetine*



Larutan Ekstrak Teh hijau



Pemberian *Fluoxetine* pada tikus



Pemberian Ekstrak teh hijau pada tikus



**Pemantauan kecemasan tikus di
Elevated plus Maze**



Lampiran 9 . Artikel Publikasi

UJI EFEKTIVITAS ANXIOLYTIC EKSTRAK TEH HIJAU (*Camellia sinensis*) TERHADAP TIKUS MODEL KECEMASAN DENGAN METODE ELEVATED PLUS MAZE

M. Fiqri Maulana Harahap¹, Ilham Hariaji², Cut Mourisa³, Nanda Sari Nuralita⁴

¹Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

²Dapertemen Farmaakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Email Korespondensi : drilhamhariaji@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: 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 eksperimental laboratoris 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*, *L-theanine*, *Forced Swim Test*.

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: *Camellia sinensis*, anxiety, Elevated Plus Maze, L-theanine, Forced Swim Test.

PENDAHULUAN

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 pertambahan 76,2 juta kasus baru (dari 298 juta menjadi 374 juta orang), dengan peningkatan sebesar 25,6% dibandingkan sebelum pandemi yang mana menunjukkan dampak yang lebih besar pada perempuan dengan tambahan 51,8 juta kasus dibandingkan laki-laki yang mengalami tambahan 24,4 juta kasus.¹ Kecemasan yang ditandai oleh rasa khawatir yang intens dan terus-menerus, tidak hanya berdampak pada pikiran tetapi juga sering disertai gejala fisik seperti otot yang menegang dan detak jantung yang meningkat, sehingga dapat mengganggu fungsi sehari-hari seseorang.²

Pengobatan gangguan kecemasan yang melibatkan obat-obatan seperti *benzodiazepine* memiliki risiko efek samping yang signifikan, terutama potensi penyalahgunaan dan ketergantungan.³ Penggunaan *benzodiazepine* secara rutin dapat mengakibatkan ketergantungan psikologis dan fisik

yang parah, dengan gejala putus obat yang berbahaya dan potensial mengancam nyawa.⁴ *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI), yang menjadi pilihan utama untuk mengobati kecemasan di Amerika Serikat sejak 1988, juga memiliki profil efek samping yang perlu diperhatikan, termasuk potensi peningkatan risiko bunuh diri pada pasien muda.⁵

Teh hijau muncul sebagai alternatif menjanjikan untuk mengatasi kecemasan, dengan kandungan 26 jenis asam amino (1- 4% dari komposisi) termasuk *theanine* dan asam γ -aminobutirat yang penting untuk melindungi sistem saraf.⁶ *L-theanine*, senyawa utama dalam teh hijau, mampu menembus sawar darah-otak dalam waktu 30 menit hingga 5 jam setelah dikonsumsi dan mempengaruhi berbagai neurotransmitter.^{7,8}

Dalam percobaan perilaku pada tikus, *L-theanine* menunjukkan efek *anxiolytic* yang dikaitkan dengan peningkatan ekspresi faktor neurotropik yang diturunkan dari otak di *hippocampus*.⁹ Untuk menguji efek anti-kecemasan dengan metode *elevated plus maze* (EPM) sering digunakan dengan melibatkan penempatan hewan di labirin dengan

lengan terbuka dan tertutup.¹⁰ EPM menjadi model yang paling banyak digunakan untuk mengevaluasi perubahan perilaku terkait kecemasan pada hewan pengerat dengan gangguan sistem saraf pusat.¹¹ Metode ini memanfaatkan kecenderungan alami tikus untuk menghindari tempat terbuka, sambil tetap mempertahankan keingintahuan mereka terhadap area baru.¹²

METODE PENELITIAN

Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris dengan rancangan *post-test only with control group design*. Penelitian dilakukan pada September-Oktober 2024 di Laboratorium Animal Research yang berada di bawah Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Populasi penelitian adalah tikus jantan putih Galur Wistar (*Rattus norvegicus* L.) dewasa berusia 2-3 bulan dengan berat 150- 200g. Berdasarkan perhitungan rumus Federer, sampel minimal yang dibutuhkan adalah 9 ekor per kelompok. Dengan mempertimbangkan kemungkinan dropout 20%, total sampel yang digunakan adalah 33 ekor tikus yang dibagi menjadi 3 kelompok.⁴⁸

Pembuatan Simplisia dan Proses Ekstraksi Teh Hijau

Proses ekstraksi dimulai dengan pengumpulan daun teh hijau (*Camellia sinensis*) yang kemudian melalui proses sortasi. Daun dikeringkan dalam oven pada suhu 40-50°C selama tujuh hari hingga mencapai kadar air 3-5%. Setelah kering, daun digiling menjadi bubuk halus.⁴⁶ Proses maserasi

dilakukan dengan merendam 1000 gram bubuk teh dalam etanol 96% dengan rasio 1:7. Perendaman dilakukan selama tiga hari dengan pengadukan setiap 6 jam. Proses ini diulang sebanyak enam kali. Maserat yang terkumpul kemudian dipisahkan menggunakan evaporator vakum hingga diperoleh ekstrak kental berwarna coklat.⁴⁶

Pemberian Perlakuan Pada Hewan Coba

a. Pembagian Kelompok Perlakuan

Tikus dibagi menjadi 3 kelompok:

- Kelompok kontrol positif (K+) menerima *fluoxetine*
- Kelompok kontrol negatif (K-) menerima aquades (plasebo)
- Kelompok perlakuan (P) menerima ekstrak teh hijau.

b. Pembuatan Kecemasan Pada Tikus

Induksi kecemasan menggunakan metode *forced swim test* (FST). Tikus ditempatkan dalam silinder berisi air dengan kedalaman 19 cm pada suhu 25°C. Durasi tes adalah 6 menit, dengan pengamatan utama pada 4 menit terakhir. Perilaku imobilitas dicatat sebagai indikator stres atau kecemasan.^{42,43}

c. Uji Tingkat Kecemasan

Pengujian menggunakan *elevated plus maze* (EPM) dilakukan setelah pemberian perlakuan. Tikus ditempatkan di platform pusat menghadap lengan tertutup dan dibiarkan mengeksplorasi selama 5 menit. Perilaku direkam menggunakan kamera. Parameter yang diukur meliputi waktu yang dihabiskan di lengan terbuka dan tertutup.^{11,44,}

d. Pemberian Ekstrak Teh Hijau

Ekstrak diberikan secara oral menggunakan sonde lambung 30-60 menit sebelum pengujian EPM.⁴⁷ Kelompok kontrol negatif menerima aquades, sementara kelompok kontrol positif menerima *fluoxetine*.³⁰

ANALISIS DATA

Analisis statistik menggunakan uji *One-Way ANOVA* untuk membandingkan perbedaan rata-rata durasi waktu di lengan terbuka antar kelompok, dilanjutkan dengan uji post-hoc Tukey jika terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$).

HASIL

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

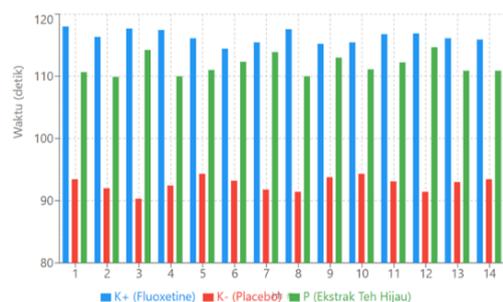
Berdasarkan hasil penelitian selama 14 hari dan hasil analisis statistik terhadap tiga kelompok perlakuan dalam penelitian tentang tingkat kecemasan, ditemukan pola yang jelas dan sangat signifikan dalam efektivitas masing-masing intervensi. Kelompok *fluoxetine* sebagai kontrol positif (K+) menunjukkan 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 standar 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.

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 Rangkuman Analisis Tren 14 hari



4.1.2.1 Analisis zkelompok 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.

4.1.2.2 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 palingseragam 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.

4.1.2.3 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

Tabel 2 Uji Normalitas

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

Uji normalitas menggunakan metode Shapiro-Wilk dilakukan untuk menentukan distribusi data karena jumlah sampel yang sedikit. Jika nilai Sig. $\geq 0,05$, data berdistribusi normal. Hasil uji normalitas menunjukkan data dari seluruh kelompok memiliki Sig. $> 0,05$, yaitu K+ (0,826), K- (0,385), dan P (0,174), sehingga data berdistribusi normal. Oleh karena itu, uji beda dilanjutkan dengan *One-Way ANOVA*.

Uji Homogenitas

Tabel 3 Uji Homogenitas

	Sig	Keterangan
Hasil Uji Levene	0,140	Varians Data Homogen

Uji homogenitas dilakukan menggunakan uji Levene untuk mengetahui keseragaman varians antar kelompok. Hasil menunjukkan Sig. 0,140 > 0,05, yang berarti data memiliki varians homogen, sehingga memenuhi syarat untuk analisis menggunakan *One-Way ANOVA*.

One-Way Anova

Tabel 4 *One-Way ANOVA*

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

Analisis *One-Way ANOVA* dilakukan untuk mengetahui perbedaan rata-rata kecemasan antar kelompok. Hasil menunjukkan Sig. 0,000 < 0,05, yang mengindikasikan adanya perbedaan signifikan antar kelompok. Rata-rata kecemasan tertinggi terdapat pada kelompok K+ (116,381), sementara yang terendah terdapat pada kelompok K- (92,815). Untuk mengetahui perbedaan spesifik antar kelompok, dilakukan uji *Post-Hoc Tukey*.

Uji Tuckey

Tabel 5 Uji Tuckey

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

Berdasarkan hasil uji Tukey HSD, dapat dijelaskan perbandingan antar kelompok perlakuan sebagai berikut:

- Perbandingan K+ (*Fluoxetine*):
 - Menunjukkan nilai rata-rata 23.5671 lebih tinggi dibanding K- (Placebo)
 - Menunjukkan nilai rata-rata 4.5628

lebih tinggi dibanding P (Ekstrak Teh Hijau).

- Perbandingan K- (Placebo):
 - Menunjukkan nilai rata-rata 23.5671 lebih rendah dibanding *fluoxetine*.
 - Menunjukkan nilai rata-rata 19.0028 lebih rendah dibanding Ekstrak Teh Hijau.
- Perbandingan P (Ekstrak Teh Hijau):
 - Menunjukkan nilai rata-rata 4.5628 lebih rendah dibanding *fluoxetine*.
 - Menunjukkan nilai rata-rata 19.0028 lebih tinggi dibanding Placebo.

PEMBAHASAN

Evaluasi efektivitas ekstrak teh hijau dilakukan di Laboratorium Animal Research dan Biokimia, 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 studi pada tikus menunjukkan 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. 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.²

Pemilihan durasi penelitian selama 14 hari didasarkan pada beberapa pertimbangan penting terkait farmakokinetik dan farmakodinamik dari kedua intervensi.⁵ Pada kelompok *fluoxetine* (K+), durasi 14 hari memungkinkan obat mencapai keseimbangan konsentrasi dalam plasma dan menghasilkan efek terapeutik yang maksimal.¹³ 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.

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*.⁵

Sementara dari aspek farmakodinamik, penurunan ini menggambarkan fase adaptasi sistem serotonergik terhadap blokade reuptake serotonin, termasuk kemungkinan down-regulation sementara reseptor 5-HT1A presinaptik.⁵ Normalisasi respons pada hari ke-7 (115.44 detik) mengindikasikan tercapainya keseimbangan baru dalam sistem neurotransmisi serotonergik.

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 karena *L-theanine* 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, neurotransmitter

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.⁸ 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.⁸ Hal ini membuat efek teh hijau menjadi lebih stabil dan bertahan lebih lama dalam mengurangi kecemasan.¹⁵

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.² Sementara EGCG memiliki efek neuroprotektif dan dapat mempengaruhi axis HPA (*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal*) yang berperan dalam respons stres.⁶

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. *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.¹⁴ 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.

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.¹⁷ 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.

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.¹⁷

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.⁷ Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa *L-theanine* dapat meningkatkan aktivitas gelombang alfa otak, yang berkaitan dengan keadaan relaksasi tanpa mengantuk.¹⁵ Selain itu, kandungan EGCG dalam teh hijau memberikan efek neuroprotektif dan anti-inflamasi yang berkontribusi pada pengurangan kecemasan.¹⁷ Stabilitas efek *anxiolytic* yang diamati pada ekstrak teh hijau selama periode penelitian 14 hari menunjukkan potensi untuk pengembangan

anxiolytic berbasis alami. Dibandingkan dengan obat-obatan konvensional seperti *benzodiazepine*, yang berisiko menyebabkan ketergantungan dan efek samping serius, teh hijau dapat menjadi alternatif.⁸ 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.¹⁷

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.⁶

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.¹⁶

KESIMPULAN

Hasil penelitian mendemonstrasikan bahwa tikus yang diberikan ekstrak teh hijau menghabiskan waktu rata-rata 111,82 detik di lengan terbuka, sementara kelompok yang menerima *fluoxetine* memiliki durasi rata-rata 116,38 detik, dengan tingkat signifikansi statistik 0,000 ($p < 0,05$).

Fluoxetine memperlihatkan kemampuan meredakan kecemasan (efek *anxiolytic*) yang lebih tinggi, paling optimal, namun ekstrak teh hijau hanya memiliki selisih 4,56 detik lebih rendah dibandingkan *fluoxetine*. Hal ini mengindikasikan bahwa ekstrak teh hijau memiliki efek *anxiolytic* yang hampir setara dengan *fluoxetine* sehingga berpotensi untuk dikembangkan sebagai alternatif terapi *anxiolytic* yang dapat dipertimbangkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Santomauro DF, Herrera AMM, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott DM, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021;398(10312):1700-1712.
2. Williams JL, Everett JM, D'Cunha NM, Sergi D, Georgousopoulou EN, Keegan RJ, et al. The Effects of Green Tea Amino Acid L-theanine Consumption on the Ability to Manage Stress and Anxiety Levels: a Systematic Review. *Plant Foods Hum Nutr*. 2020;75(1):12-23. doi:10.1007/s11130-019-00771-5
3. Garakani A, Freire RC, Buono FD, Thom RP, Larkin K, Funaro MC, et al. An umbrella review on the use of antipsychotics in anxiety disorders: A registered report protocol. *PLoS One*. 2022;17(6):e0269772. doi:10.1371/journal.pone.0269772
4. Edinoff AN, Nix CA, Hollier J, Sagrera CE, Delacroix BM, Abubakar T, et al. Benzodiazepines: Uses, Dangers, and Clinical Considerations. *Neurol Int*. 2021;13(4):594-607. doi:10.3390/neurolint13040059
5. Edinoff AN, Akuly HA, Hanna TA, Ochoa CO, Patti SJ, Ghaffar YA, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. *Neurol Int*. 2021;13(3):387-401. doi:10.3390/neurolint13030038

6. Zhao T, Li C, Wang S, Song X. Green Tea (*Camellia sinensis*): A Review of Its Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology. *Molecules*. 2022;27(12):3909. doi:10.3390/molecules27123909
7. Sarris J, Byrne GJ, Cribb L, Oliver G, Murphy J, Macdonald P, et al. *L-theanine* in the adjunctive treatment of generalized anxiety disorder: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *J Psychiatr Res*. 2019;110:31-37. doi:10.1016/j.jpsychires.2018.12.014
8. Wang L, Brennan M, Li S, Zhao H, Lange KW, Brennan C. How does the tea *L-theanine* buffer stress and anxiety. *Food Sci Hum Wellness*. 2022;11(3):467-475. doi:10.1016/j.fshw.2021.12.004
9. Ogawa S, Ota M, Ogura J, Kato K, Kunugi H. Effects of *L-theanine* on anxiety-like behavior, cerebrospinal fluid amino acid profile, and hippocampal activity in Wistar Kyoto rats (P14-022-19). *Curr Dev Nutr*. 2019;3(Suppl 1):nzz052.P14-022-19. doi:10.1093/cdn/nzz052.P14-022-19
10. Figueiredo Cerqueira MM, Castro MML, Vieira AA, Kurosawa JAA, Amaral Junior FLD, Siqueira Mendes FCC, et al. Comparative analysis between Open Field and Elevated Plus Maze tests as a method for evaluating anxiety-like behavior in mice. *Heliyon*. 2023;9(4):e14522. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e14522
11. Danduga RCSR, Kola PK. Elevated Plus Maze for Assessment of Anxiety and Memory in Rodents. *Methods Mol Biol*. 2024;2761:93-96. doi:10.1007/978-1-0716-3662-6_8
12. Kraeuter AK, Guest PC, Sarnyai Z. The elevated plus maze test for measuring anxiety-like behavior in rodents. In: *Pre-Clinical Models: Techniques and Protocols*. 2019:69-74. doi:10.1007/978-1-4939-8994-2_4.
13. Jakubovski E, Johnson JA, Nasir M, Müller-Vahl K, Bloch MH. Systematic review and meta-analysis: Dose-response curve of SSRIs and SNRIs in anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2019;36(3):198-212. doi:10.1002/da.22854
14. Garakani A, Murrough JW, Freire RC, Thom RP, Larkin K, Buono FD, et al. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front Psychiatry*. 2020;11:595584. doi:10.3389/fpsyt.2020.595584
15. Unno K, Nakamura Y. Green Tea Suppresses Brain Aging. *Molecules*. 2021;26(16):4897. doi:10.3390/molecules26164897
16. Lopes Sakamoto F, Metzker Pereira Ribeiro R, Amador Bueno A, Oliveira Santos H. Psychotropic effects of *L-theanine* and its clinical properties: From the management of anxiety and stress to a potential use in schizophrenia. *Pharmacol Res*. 2019;147:104395. doi:10.1016/j.phrs.2019.104395
17. Kumar R, Singh V. Synergistic anxiolytic effects of green tea components: a behavioral and neurochemical study. *J Psychopharmacol*. 2022;36(4):482491