

**PENGARUH AROMATERAPI VARIAN CITRUS
TERHADAP KADAR SEROTONIN DARAH
(Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar
Pada Program Penghentian Rokok)**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh:

Amelia Hima Risqia

30102100020

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2025**

SKRIPSI
PENGARUH AROMATERAPI VARIAN CITRUS
TERHADAP KADAR SEROTONIN DARAH
(Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar
Pada Program Penghentian Rokok)

Yang dipersiapkan dan disusun oleh
Amelia Hima Risqia
30102100020

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 8 Januari 2025
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

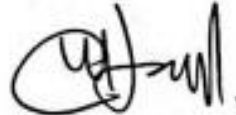
Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



dr. Kamilia Dwi Utami, M.Biomed

Anggota Tim Penguji

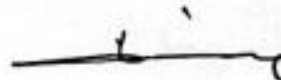


dr. Conita Yuniarifa, M.Biomed

Pembimbing II



dr. Qorry Amanda, M.Biomed



dr. Wignyo Santosa, Sp.An.KIC



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Amelia Hima Risqia

NIM : 30102100020

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul:

**“PENGARUH AROMATERAPI VARIAN CITRUS TERHADAP KADAR
SEROTONIN DARAH (Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur
Wistar pada Program Penghentian Rokok)”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar skripsi orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 7 Januari 2025

Yang menyatakan,



Amelia Hima Risqia

PRAKATA

Assalamualaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirabbilamin, puji syukur atas kehadiran Allah SWT yang senantiasa memberikan nikmat serta karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir Skripsi dengan judul “ Pengaruh Aromaterapi Varian Citrus terhadap Kadar Serotonin Darah (Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar pada Program Penghentian Rokok)”.

Tugas akhir ini disusun dalam rangka pemenuhan persyaratan mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Islam Sultan Agung Semarang. terselesaikannya tugas akhir ini tidak lepas dari dukungan serta bantuan berbagai pihak.

Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan banyak terimakasih kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung yang telah memberikan ijin kepada penulis untuk melakukan penelitian ini.
2. dr. Kamilia Dwi Utami, M.Biomed selaku dosen pembimbing pertama dan dr. Qorry Amanda, M.Biomed selaku dosen pembimbing kedua yang telah bersedia meluangkan waktu serta tenaga dalam memberikan bimbingan, arahan, serta motivasi sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
3. dr. Conita Yuniarifa, M.Biomed selaku dosen penguji pertama dan dr. Wignyo Santosa, Sp.An, KIC selaku dosen penguji kedua yang telah meluangkan waktu untuk menguji dan memberikan bimbingan serta arahan dalam menyelesaikan skripsi ini.

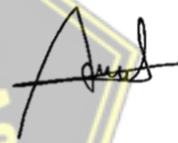
4. Dr.dr. Suryani Yuliyanti, M.Kes selaku dosen wali yang telah memberikan arahan, dukungan, serta motivasi bagi penulis.
5. Bapak Yuliyanto selaku staf laboratorium Pangan dan Gizi yang telah membantu dan memberi arahan dalam perlakuan hewan coba hingga penelitian berjalan dengan lancar dan skripsi ini dapat terselesaikan.
6. Keluarga saya tercinta, alm. Bapak Martono, Ibu Heni Hermawati, Kakak Adita Nurdia Damayanti, S.Fil., M.Phil., Kakak Rifqi Hadziq, S.Fil., Keponakan Amarilly Tsamara yang telah memberikan kasih sayang, dukungan, fasilitas, motivasi, serta doa yang tiada henti selama penyusunan skripsi ini.
7. Sahabat kuliah Lab Histo 21 khususnya (Alip, Alyak, Cals, Maiwl, Maymey, Pidi, Piki, Daniko, dan Hanafi) yang telah memberikan bantuan, semangat, motivasi, dan hiburan bagi penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
8. Sahabat kuliah Anak Rantau (Aisi dan Pia) yang telah memberikan bantuan, semangat, motivasi, saran, serta waktu mendengarkan keluh kesah penulis selama menyelesaikan skripsi ini.
9. Sahabat kuliah Healing Skut (Dhebi, Imbi, Nanaw, Sena, Hanapi) yang telah memberikan semangat serta hiburan bagi penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
10. Sahabat SMA Woga (Hesty, Tata, Devi, Wanda) yang telah memberikan motivasi dalam penyelesaian skripsi ini.
11. Sahabat SMP gvlg (Fira,Tata, Gina, Gwenda, Shangrila, Prita, Pino, Kenan, Chio, Arul, Krishna).

Semoga Allah SWT berkenan membalas semua kebaikan serta bantuan yang telah diberikan. Penulis menyadari bahwasannya karya tulis ilmiah ini masih sangat terbatas dan jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan.

Sebagai akhir kata dari penulis, penulis berharap dengan adanya karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamualaikum, Wr. Wb.

Semarang, 7 Januari 2025
Penulis,



Amelia Hima Risqia



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR SINGKATAN	ii
DAFTAR GAMBAR.....	iii
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR LAMPIRAN.....	v
INTISARI.....	vi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	6
1.3. Tujuan Penelitian.....	6
1.3.1. Tujuan Umum.....	6
1.3.2. Tujuan Khusus.....	6
1.4. Manfaat Penelitian.....	7
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	7
1.4.2. Manfaat Praktis.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1. Serotonin.....	8
2.1.1. Definisi Serotonin.....	8
2.1.2. Metabolisme Serotonin	10
2.1.3. Cara Pengukuran Kadar Serotonin dalam Darah.....	11
2.2. Aromaterapi Varian Citrus	12
2.2.1. Definisi Aromaterapi Citrus	12
2.2.2. Kandungan Aromaterapi Citrus.....	12
2.3. Rokok	15
2.3.1. Kandungan Radikal Bebas dalam Rokok.....	15

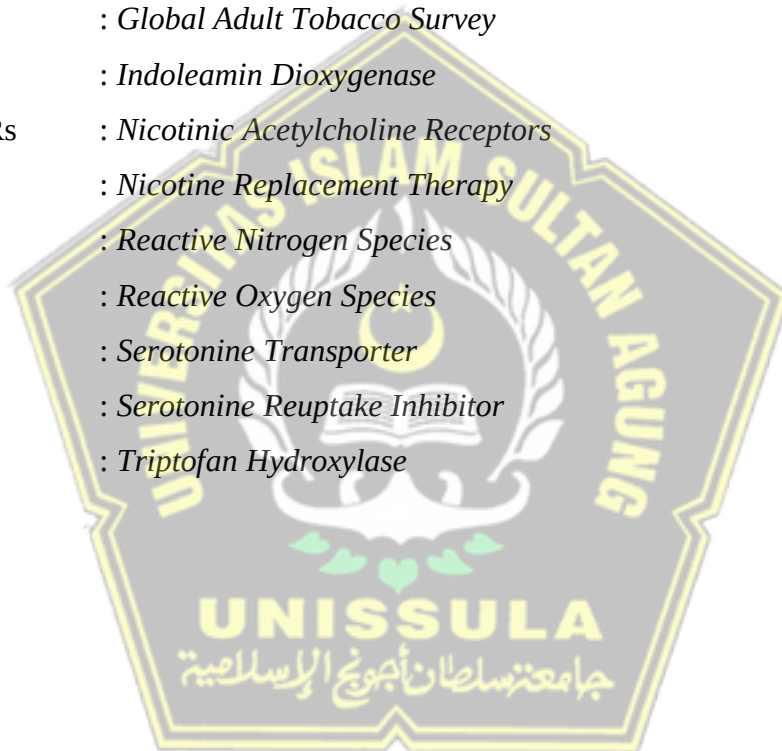
2.3.2. Kandungan Nikotin dalam Rokok	16
2.3.3. Terapi Berhenti Merokok.....	17
2.4. Hubungan Aromaterapi Varian Citrus Aurantium terhadap kadar Serotonin pada tikus program berhenti rokok.....	19
2.5. Kerangka Teori	22
2.6. Kerangka Konsep	23
2.7. Hipotesis	23
BAB III METODE PENELITIAN	24
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	24
3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	25
3.2.1. Variabel Penelitian.....	25
3.2.2. Definisi Operasional	26
3.3. Subjek Uji	27
3.3.1. Kriteria Inklusi.....	27
3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian	28
3.4.1. Instrumen Penelitian	28
3.4.2. Bahan Penelitian	28
3.5. Cara Penelitian	29
3.5.1. Penyiapan Hewan Coba	29
3.5.2. Pembuatan Obat SSRI.....	29
3.5.3. Perlakuan Hewan Coba.....	30
3.5.4. Cara Pengukuran Kadar Serotonin (5-HT).....	31
3.6. Tempat dan Waktu Penelitian.....	32
3.6.1. Tempat Penelitian	32
3.6.2. Waktu Penelitian.....	32
3.7. Alur Penelitian	33
3.8. Analisis Hasil.....	34
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	35
4.1. Hasil Penelitian	35
4.2. Pembahasan	38

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	42
5.1. Kesimpulan.....	42
5.2. Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA.....	44
LAMPIRAN	50



DAFTAR SINGKATAN

5-HT	: <i>5-Hydroxytryptamine</i>
5-HTP	: <i>5-Hydroxytryptofan</i>
ASEAN	: <i>Association of Southeast Asian Nations</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
GABA	: <i>Gamma-aminobutyric acid</i>
GATS	: <i>Global Adult Tobacco Survey</i>
IDO	: <i>Indoleamin Dioxygenase</i>
nAChRs	: <i>Nicotinic Acetylcholine Receptors</i>
NRT	: <i>Nicotine Replacement Therapy</i>
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Species</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SERT	: <i>Serotonine Transporter</i>
SSRI	: <i>Serotonine Reuptake Inhibitor</i>
TPH	: <i>Triptofan Hydroxylase</i>



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Biosintesis dan katabolisme serotonin.....	11
Gambar 2.2.	Susunan Kimia Monoterpenes Aromaterapi Citrus	13
Gambar 2.3.	Stress Oksidatif dalam Sel.....	14
Gambar 2.4.	Skema umpan balik <i>stress oksidatif</i> akibat merokok dan respon inflamasi	16
Gambar 2.5.	Siklus penggunaan nikotin.....	17
Gambar 2.6.	Gugus Kimia Fluoxetine.....	19
Gambar 2.7.	Kerangka Teori	22
Gambar 2.8.	Kerangka Konsep.....	23
Gambar 3.1.	Skema Rancangan Penelitian.....	24
Gambar 3.2.	Alur Penelitian	33
Gambar 4.1.	Diagram Batang Rerata Kadar Serotonin (5-HT) pada Semua Kelompok	36



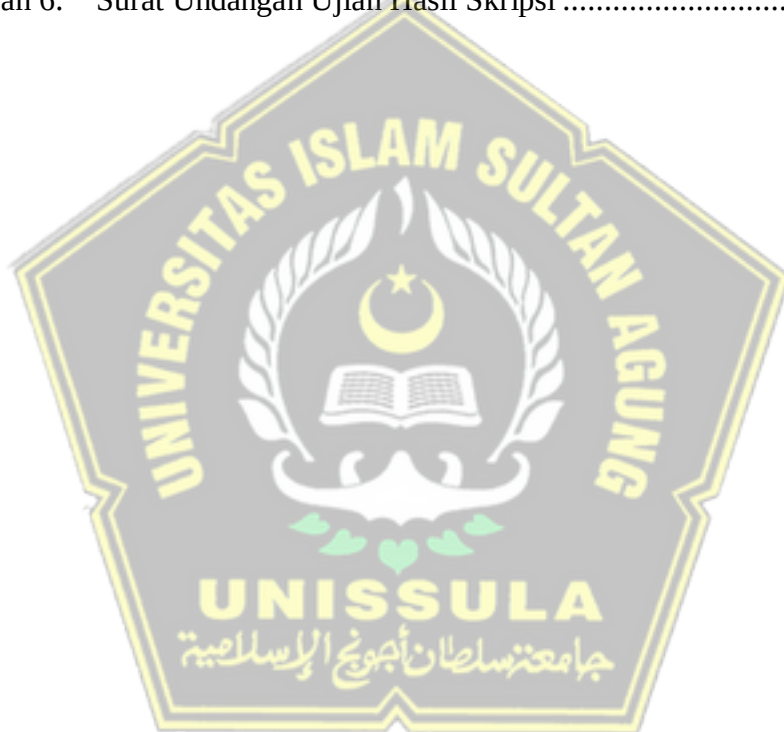
DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Hasil Uji Statistik Rerata Kadar Serotonin (5-HT)	37
Tabel 4.2. Hasil <i>Uji Oneway Anova</i>	37
Tabel 4.3. Hasil Uji <i>Post Hoc LSD</i> terhadap Kadar Serotonin (5-HT) pada keempat kelompok.....	38



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Hasil Pemeriksaan kadar Serotonin (5-HT).....	50
Lampiran 2.	Hasil Analisis Statistik Deskriptif, Uji Normalitas, Homogenitas, dan Analisis Perbedaan Rerata Kadar Serotonin (5-HT)	52
Lampiran 3.	<i>Ethical Clearance</i>	55
Lampiran 4.	Dokumentasi	56
Lampiran 5.	Surat Bebas Laboratorium	59
Lampiran 6.	Surat Undangan Ujian Hasil Skripsi	60



INTISARI

Nikotin dalam rokok menjadi zat adiktif yang menimbulkan ketergantungan. Ketika berhenti merokok, kadar serotonin darah menurun signifikan yang menimbulkan beberapa gejala penarikan zat seperti kecemasan. Aromaterapi varian citrus dapat memberikan efek ketenangan yang ditimbulkan dari peningkatan kadar serotonin sehingga menurunkan gejala putus nikotin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh aromaterapi varian citrus terhadap kadar serotonin (5-HT) darah pada tikus jantan galur wistar program penghentian rokok.

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *post only control group design* menggunakan 24 tikus jantan galur wistar yang dibagi menjadi 4 kelompok secara random. Kelompok normal diberi pakan standar selama 36 hari. Kelompok kontrol, aromaterapi citrus, dan fluoxetine diberikan pakan standar selama 7 hari dipapar asap rokok 14 batang/hari selama 28 hari, dan perlakuan sesuai kelompok selama 7 hari. Pada hari ke-37 tikus diambil darah pada sinus orbitalis untuk diperiksa kadar serotonin (5-HT) menggunakan metode ELISA. Data kemudian dianalisis menggunakan uji *One Way Anova* ($p < 0,05$).

Hasil rerata kadar serotonin (5-HT) yaitu $12,70 \pm 13,17$ ng/ml pada kelompok normal, $5,87 \pm 6,20$ ng/ml pada kelompok kontrol, $10,49 \pm 11,16$ ng/ml pada kelompok aromaterapi citrus, dan $9,88 \pm 10,17$ ng/ml pada kelompok fluoxetine. Data rerata kadar serotonin (5-HT) menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompoknya melalui uji *One Way Anova* ($p < 0,05$) yang dilanjutkan dengan uji *Post Hoc LSD* ($p < 0,05$) yang menunjukkan perbedaan bermakan.

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa aromaterapi citrus berpengaruh terhadap kadar serotonin (5-HT) pada tikus jantan galur wistar program penghentian rokok.

Kata kunci: nikotin, aromaterapi citrus, kadar serotonin (5-HT)

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Data dari *Global Burden of Disease* pada tahun 2019 menunjukkan sebanyak 8,71 kematian tiap tahun dan 229,77 juta dengan disabilitas akibat penggunaan tembakau (He *et al.*, 2022). Asia Tenggara merupakan salah satu produsen dan konsumen terbesar tembakau dengan India dan Indonesia diantaranya (World Health Organization, 2021). Indonesia adalah negara dengan peringkat tertinggi merokok di rentang usia 25-64 tahun dengan presentase 36.3% dalam populasi pengguna rokok di *Association of Southeast Asian Nations* (ASEAN) menurut data *The Tobacco Control Atlas ASEAN Region 4th Edition*. *Global Adult Tobacco Survey* (GATS) mendapatkan total perokok dengan usia di atas 15 tahun mengalami kenaikan sebanyak 8.8 juta orang (GATS, 2021). Sebanyak 63,4% perokok aktif berencana melakukan pemberhentian merokok (GATS, 2021). Pemberhentian rokok dilakukan guna mencegah kematian dini akibat kandungan dalam rokok. Perokok sebanyak lebih dari 60% menunjukkan niat untuk berhenti dan 40% sisanya telah mencoba untuk berhenti, dengan keberhasilan berhenti merokok sekitar 5-7,4% saja (World Health Organization (WHO), 2019)(Enyioha *et al.*, 2019). Banyaknya insidensi kegagalan dalam berhenti merokok ini dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti tingkat pendidikan yang lebih rendah karena lebih cenderung tidak melakukan upaya untuk berhenti, tingkat tekanan keluarga untuk

berhenti merokok yang rendah, dan efek *withdrawal* yang dirasakan justru menimbulkan keinginan untuk kembali merokok (Khan & Nazir, 2022) (Hendricks *et al.*, 2014).

Efek *withdrawal* terjadi ketika kebiasaan merokok dihentikan secara tiba-tiba dan akan menimbulkan gejala depresi, kecemasan, tidak bersemangat, tidak nyaman, nyeri, mudah tersinggung (Chellian *et al.*, 2021). Efek ini terjadi ketika adanya penurunan serotonin dalam darah, hal inilah yang membuat seseorang sulit berhenti merokok (Mannucci *et al.*, 2011). Induksi paparan rokok selama 4 minggu dengan 2 batang rokok dibakar sebelum menempatkan tikus, dan setelah 2 jam pemaparan diberikan 12 batang diketahui dapat meningkatkan kadar neurotransmitter seperti dopamin, GABA, serotonin, glutamin dan glutamat yang akan mengaktifkan jalur ketergantungan nikotin (Hammad *et al.*, 2023). Pemberian paparan rokok secara bertahap sebagai bentuk adaptasi tikus, meminimalkan stress akut pada tikus dan memberikan pola perilaku perokok kronis pada tikus (Wang *et al.*, 2018). Kadar serotonin yang meningkat ini memberikan efek *withdrawal* dengan adanya gangguan suasana hati dengan menginduksi perilaku kecemasan ketika pemaparan rokok dihentikan setelah 24 jam (Hammad *et al.*, 2023).

Merokok menyebabkan peningkatan serotonin dalam darah, karena berikatan dengan *nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs)* sehingga menyebabkan kecanduan (Filip *et al.*, 2020). *Nicotine* pada rokok memiliki zat adiktif kimia, ketika dihirup akan menuju otak dan berikatan dengan

nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs), menyebabkan pelepasan *dopamine* di sistem mesolimbik dan efek stimulan ringan seperti *euphoria* ringan, mengurangi *stress*, serta menurunkan kecemasan. Hal ini, menyebabkan adaptasi sistem saraf dan toleransi yang menimbulkan efek kompulsif untuk mempertahankan fungsi normal otak dan berakhir menjadi kecanduan (Liem, 2010).

Kecemasan dapat berkontribusi dalam peningkatan kebiasaan merokok dan merupakan gejala penarikan diri dari berhenti merokok sehingga terdapat obat-obatan *anxiolytic* yang secara teori diketahui dapat membantu perokok yang mencoba berhenti diantaranya adalah *varenicline*, *buspiron*, dan *nortriptyline*. Obat *anxiolytic* juga diketahui dapat memberikan efek pada *cardiovascular* dalam menurunkan tekanan darah secara efektif (Grossman *et al.*, 2005). Namun, obat-obatan *anxiolytic* tersebut dapat memberikan efek samping yang signifikan seperti sedasi berlebihan, tremor, dan jika obat tidak diteruskan terjadi gejala penarikan obat seperti gelisah, lemas, penurunan berat badan, mual, muntah, hingga bradikardia (Patel., 2024). Efek samping tersebut, membuat perokok enggan dalam menggunakan obat sehingga peneliti tertarik dengan metode *aromaterapi* dalam program berhenti rokok. *Aromaterapi* diketahui dapat menjadi manajemen gejala nyeri, mual, muntah, kecemasan, depresi, insomnia (Farrar & Farrar, 2020). Berbagai aromaterapi sudah sangat mudah dan terjangkau didapatkan di masyarakat dengan berbagai jenisnya, dimana diantaranya memiliki efek dalam anticemas, seperti *citrus*, *lavender*, *peppermint*, *jasmine*. Namun, efek anticemas yang

signifikan didapatkan pada *aromaterapi citrus* karena kandungan *limonene* dan *linalool* didalamnya. *Aromaterapi* jenis *lavender* cenderung memiliki efek sedasi yang sering digunakan dalam menangani insomnia, jenis *peppermint* lebih memberikan efek ketenangan pada fisik dibandingkan emosional, sedangkan jenis *jasmine* efek yang diberikan tidak sekuat *lavender* dan *citrus* (Nurbaiti *et al.*, 2021)(M. Dumanauw *et al.*, 2022). Peneliti dalam hal ini tertarik untuk menggunakan metode *aromaterapi citrus* dalam program berhenti rokok.

Efek yang dihasilkan oleh *aromaterapi citrus* ketika dihirup akan memberikan ketenangan, kenyamanan serta anticemas yang berkaitan dengan suasana hati (Ridha *et al.*, 2023). Namun, dalam hal ini masih belum banyak penelitian mengenai efek yang dihasilkan *aromaterapi* varian citrus terhadap gejala *withdrawal* pada program penghentian rokok. Penelitian menunjukkan pemberian *aromaterapi* dalam hal ini citrus aurantium dengan dosis 0.5%, 2,5%, dan 5% dengan inhalasi selama 3 jam dalam waktu 5 hari memberikan efek ansiolitik yang dapat membantu dalam menginisiasi efek *withdrawal* pada program berhenti merokok karena dapat meningkatkan kadar serotonin yang berpotensi membantu meningkatkan gangguan suasana hati (Park *et al.*, 2015) (Khakpour *et al.*, 2014). Sebuah penelitian lain juga menunjukkan bahwa inhalasi *aromaterapi* dapat memberikan efek ansiolitik bahkan dengan durasi 30 menit setelah terhirup (Chen *et al.*, 2008).

Aromaterapi varian citrus sebagian besar terdiri dari *monoterpene*, *aldehyd* dan *alcohol* dimana *Monoterpene R-Limonene*, *g-terpinene*, *a-*

pinene, dan *b-pinene* merupakan komponen utama. Selain itu, didapatkan sedikit kandungan *S-Limonene*, isomer *R-Limonene* yang termasuk dalam mint. *Monoterpene R-Limonene* dimetabolisme secara ekstensif *in vivo* dalam plasma tikus dan manusia. Citral, komponen khas lemon dan serai yang merupakan campuran dua *stereoisomer*, *geranial* dan *neral* ini memiliki kemampuan signifikan yang dapat menekan stres oksidatif melalui induksi antioksidan endogen protein (Fukumoto *et al.*, 2006). Bahan dasar citrus diketahui memiliki kandungan flavonoid yang berperan sebagai antioksidan, antiinflamasi, antikarsinogenik, antiproliferasi (Lopes Campêlo *et al.*, 2011). Aromaterapi citrus, berpusat pada efek yang dihasilkan dari stimulasi penciuman yang terkait dengan penghirupan dimana mempengaruhi status fisiologis dan psikologis (Fukumoto *et al.*, 2006). Aromaterapi ini dapat memberikan efek ansiolitik, antidepresan, antikonvulsan, analgesik, dan menenangkan serta mempengaruhi perilaku emosional. Citrus memberikan efek terhadap suasana hati yang menyenangkan pada seseorang yang mengalami depresi. Jalur molekuler pada patofisiologi depresi yang terlibat salah satunya adalah jalur serotonergik (5-HT) (Agarwal *et al.*, 2022). Efek-efek yang dihasilkan ini memberikan efek positif terhadap program pemberhentian rokok dikarenakan serotonin merupakan neurotransmitter yang berperan pada sifat adiksi dan gejala putus nikotin (Tripathi & Mazumder, 2022).

Berdasarkan uraian di atas dan terbatasnya publikasi mengenai pengaruh aromaterapi varian citrus terhadap program penghentian merokok,

maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian yang dimana bertujuan mengetahui pengaruh aromaterapi varian citrus terhadap kadar serotonin di darah pada tikus jantan galur wistar pada program penghentian rokok.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan dari latar belakang penulis, maka pertanyaan penelitiannya adalah:

Apakah terdapat pengaruh aromaterapi varian citrus terhadap kadar serotonin pada tikus jantan galur wistar pada program penghentian rokok?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh aromaterapi varian citrus terhadap kadar serotonin pada tikus jantan galur wistar pada program penghentian rokok.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Untuk mengetahui kadar serotonin pada tikus jantan galur wistar yang hanya diberi pakan standar dan aquades.

1.3.2.2. Untuk mengetahui kadar serotonin pada tikus jantan galur wistar pada program penghentian rokok yang diberi pakan standar dan aquades.

1.3.2.3. Untuk mengetahui kadar serotonin pada tikus jantan galur wistar pada program penghentian rokok yang diberi aromaterapi varian citrus.

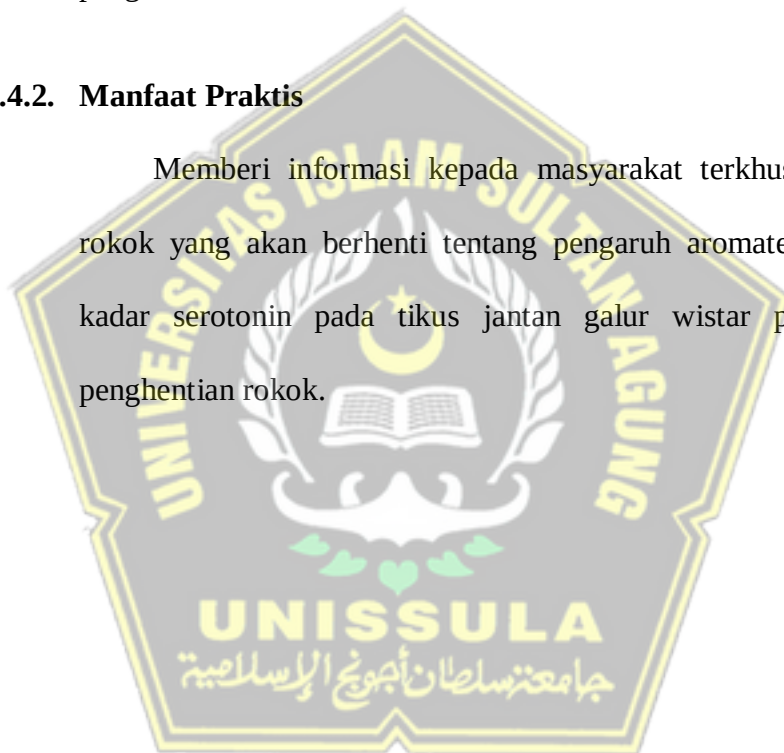
1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil dari penelitian ini dapat dijadikan acuan terhadap penelitian selanjutnya mengenai pengaruh aromaterapi varian citrus terhadap kadar serotonin pada tikus jantan galur wistar pada program penghentian rokok.

1.4.2. Manfaat Praktis

Memberi informasi kepada masyarakat terkhusus pengguna rokok yang akan berhenti tentang pengaruh aromaterapi terhadap kadar serotonin pada tikus jantan galur wistar pada program penghentian rokok.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Serotonin

2.1.1. Definisi Serotonin

Serotonin atau *5-hydroxytryptamine* (5-HT) adalah *neurotransmitter monoamine* yang juga bertindak sebagai hormon. Sebagai *neurotransmitter*, serotonin ini membawa pesan antara sel-sel saraf di otak ke seluruh tubuh. Serotonin berperan dalam memori, rasa bahagia, suhu tubuh, tidur, perilaku seksual, rasa lapar, dan pembelajaran. *Neurotransmitter* ini sebagian besar ditemukan di usus yakni pada sel *enterochromaffin*. Serotonin terbuat dari asam amino esensial *triptofan* oleh enzim *triptofan hydroxylase* (TPH) (Jones *et al.*, 2020). Ada dua *isoform triptofan hydroxylase* (TPH) dimana tipe 1 diekspresikan di perifer (Tph1) dan tipe 2 diekspresikan di otak (Tph 2). Kedua *isoform triptofan* diketahui memberikan pengaruh terhadap sistem 5-HT di otak maupun perifer dengan adanya obat yang mengekspresikan aktivitas Tph 1 dan Tph 2 (Hensler, 2011). Selain itu, serotonin dapat dipengaruhi oleh beberapa hal, meliputi:

a. Stress

Stress dapat memicu respons neuroimun dan neuroendokrin pada setiap individu. Respons neuroimun memiliki 2 jalur dengan yaitu sistem saraf otonom dan aliran neuroendokrin yang dimediasi oleh kelenjar pituitari. Stress akan memicu terjadinya

inflamasi baik pada sistem saraf pusat maupun perifer, dengan adanya respons inflamasi ini akan memberikan gambaran neuroplastisitas hipokampus, peningkatan stress oksidatif hipokampus, serta turunnya kadar serotonin. Selain itu, terdapat aktivasi enzim indoleamin 2,3-dioxygenase (IDO) yang akan menghambat metabolisme *triptofan* sebagai asam amino primer prekursor serotonin (Febyan *et al.*, 2020).

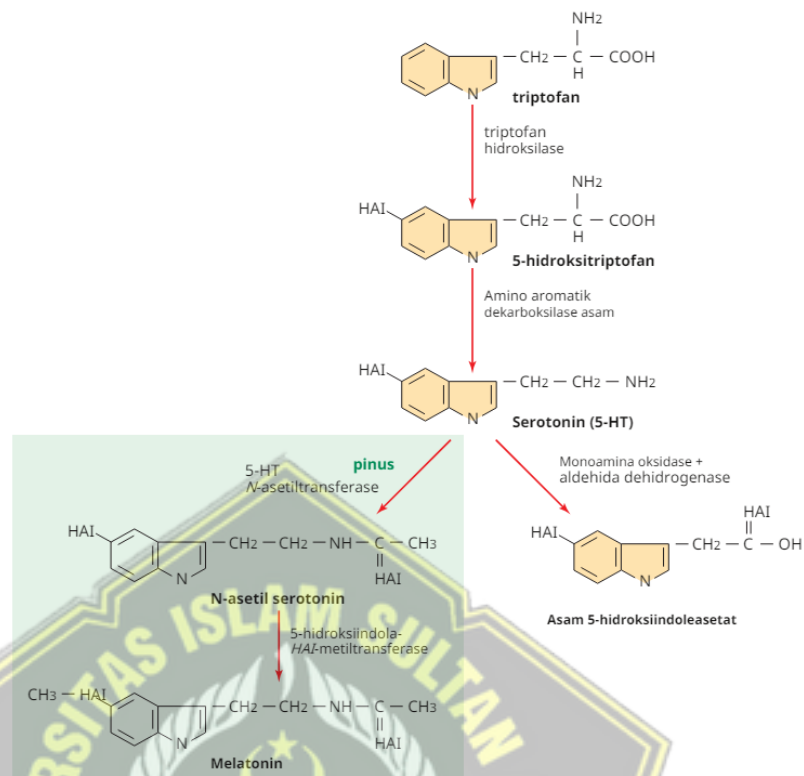
b. Pemberian Aromaterapi Citrus

Aromaterapi secara inhalasi mengirimkan sinyal langsung ke sistem penciuman dan memicu otak untuk memproduksi neurotransmitter salah satunya adalah serotonin (5-HT) yang nantinya akan mempengaruhi sistem neuroendokrinologis, aktivitas neurofisiologis, sistem saraf simpatik dan parasimpatik, serta memberikan efek psikologis dan perilaku. Diketahui dalam sistem neurobiologis bahwa saraf penciuman menghubungkan dengan sistem saraf pusat yang nantinya akan memproses informasi bau. Presepsi yang timbul dari penciuman terbentuk dari ikatan molekul bau dengan protein reseptor yang nantinya akan menuju korteks serebral dan menyadarkan kita akan adanya senyawa berbau. Hal ini akan memberikan rangsangan neuron sensorik untuk mengkonversi stimulus kimia menjadi impuls listrik, impuls ini akan diteruskan ke area limbik dan hipotalamus otak melalui bulbus olfaktorius dan korteks olfaktorius bagian

atas sehingga akan membentuk area penciuman primer yang menghasilkan proyeksi untuk diteruskan ke prefrontal, orbital, amigdala, hipotalamus, ganglia basalis, dan hipokampus. Aromaterapi memiliki komponen yang mudah menguap, dimana ketika terhirup akan memasuki sirkulasi darah melalui alveoli sistem pernafasan dan molekul lipofilik kecil dengan mudahnya akan menembus sawar darah otak (*Blood Brain Barrier*) untuk mempengaruhi respon otak (Cui *et al.*, 2022).

2.1.2. Metabolisme Serotonin

Metabolisme serotonin diawali dari pengangkutan asam amino *L-triptofan* dari darah menuju otak. Masuknya *triptofan* ke otak tidak hanya berkaitan dengan konsentrasinya dalam darah, tetapi juga fungsi konsentrasinya yang berkaitan dengan asam amino netral lain seperti *fenilalanin*, *leusin*, dan *metionin* karena diangkut oleh pembawa yang sama menuju otak. *Neuron serotoninergik* memiliki kandungan enzim *L-triptofan-5-monooksigenase* yang sering disebut sebagai *triptofan hidroksilase* dan akan diubah menjadi 5-*hidroksitriptofan* (5-HTP), 5-HTP kemudian akan diubah menjadi 5-*hidroxytriptamine* (5-HT). Pembentukan 5-HT di otak diperkirakan akan meningkat seiring dengan meningkatnya konsentrasi *triptofan* di otak. Diketahui serotonin merupakan prekursor dari hormon *melatonin* dimana serotonin akan diubah menjadi hormon *melatonin* (5-*metoksi-N-asetiltriptamin*) secara enzimatis.



Gambar 2.1. Biosintesis dan katabolisme serotonin (Hensler, 2011).

2.1.3. Cara Pengukuran Kadar Serotonin dalam Darah

Dalam pengukuran kadar serotonin dalam darah dapat dilakukan menggunakan uji enzimatis menggunakan teknik *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)* dengan satuan kadar ng/mL. Kit *ELISA* ini menggunakan prinsip *ELISA* kompetitif dengan mengukur secara spektrofotometri pada panjang gelombang $450 \text{ nm} \pm 2 \text{ nm}$, kemudian sampel yang diuji akan dibandingkan dengan kurva standar (*Elabsience@ empowers researchers in Cell Detection Areas*)

2.2. Aromaterapi Varian Citrus

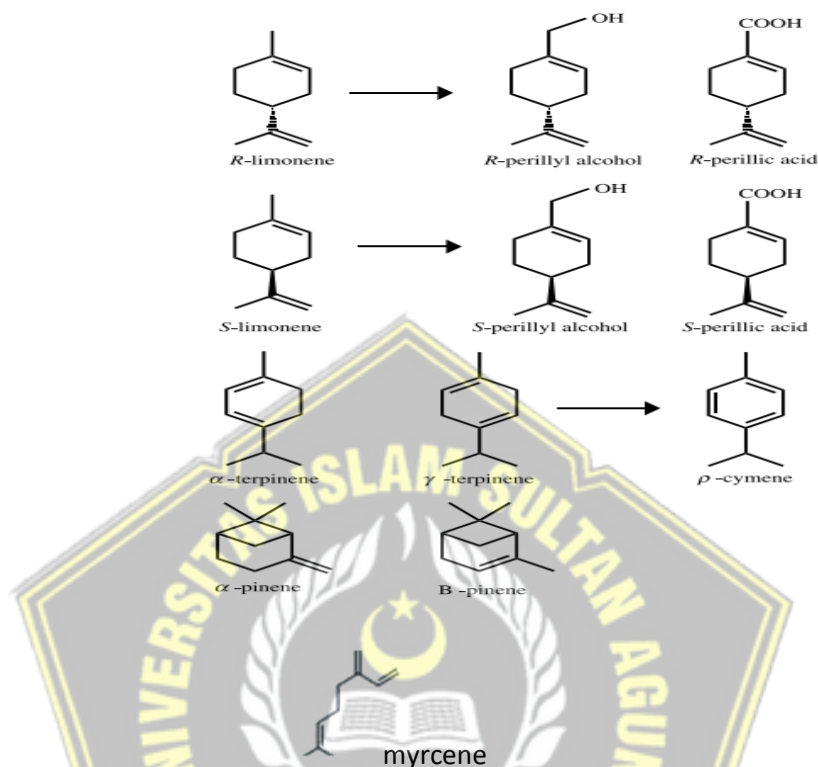
2.2.1. Definisi Aromaterapi Citrus

Citrus merupakan salah satu buah yang melimpah di dunia yang memiliki kandungan metabolit sekunder yang bermanfaat. Senyawa aromatik yang terkandung dalam kelenjar minyak yang terdapat pada bunga, daun, dan juga kulit buah. Sebagian besar ekstraksi kulit buah citrus dijadikan sebagai aromaterapi. Aromaterapi *citrus* mengandung 85-99% komponen yang mudah menguap dan 1-15% nya merupakan komponen yang tidak mudah menguap. Sejumlah besar *hidrokarbon monoterpen* dan *d-limonene* sumber *antioksidan* yang baik terkandung dalam komponen mudah menguap (Agarwal *et al.*, 2022).

2.2.2. Kandungan Aromaterapi Citrus

Aromaterapi citrus memiliki 400 senyawa yang mencakup 85%-99% total fraksi minyak dengan sifat mudah menguap dan semi mudah menguap. *Terpenes* merupakan senyawa dengan sifat mudah menguap serta *flavonoids*, *diterpenoids*, *sterols*, *coumarins*, dan asam lemak merupakan senyawa dengan sifat semi mudah menguap. Aromaterapi ini memiliki lima kelas utama yakni *hydrocarbon monoterpenes*, *oxygenated monoterpenes*, *hydrocarbon sesquiterpenes*, dan *oxygenated sesquiterpene*. Komponen utama yang terkandung adalah *limonene* dengan jumlah berkisar 32%-98%, kemudian senyawa *hydrocarbons*, *alphatic aldehyds*, *mono-* dan

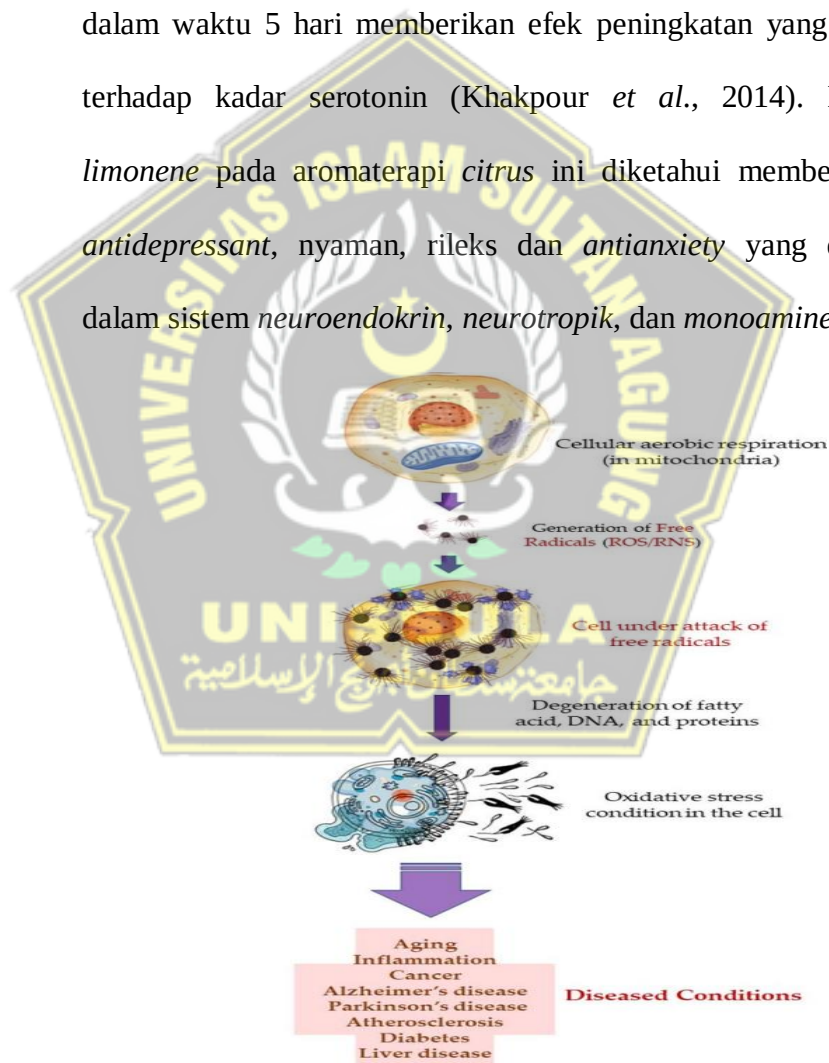
sesquiterpenes yang mengandung oksigen memberikan sifat *antioksidan*.



Gambar 2.2. Susunan Kimia Monoterpenes Aromaterapi Citrus (Fukumoto *et al.*, 2006)(Agarwal *et al.*, 2022).

Kandungan aromaterapi *citrus* bermanfaat sebagai *antioksidan*, *antiinflamasi*, serta *anxiety* berkenaan dengan gangguan suasana hati. *Hydrocarbon monoterpene* (*limonene*, *thujene*), dan *oxygenated monoterpene* (*fenol*, *alcohol*, *aldehid*, *eter*, *ester*, dan *keton*) sebagai antioksidan memiliki kemampuan untuk menetralkan radikal bebas dan melindungi molekul biologis dari kerusakan akibat *stress oksidatif*, melalui inhalasi akan menurunkan *peroksidase lipid* di otak dan membantu dalam pencegahan pembelahan DNA juga *apoptosis* sel dengan menangkap radikal bebas. Aromaterapi ini juga terbukti

dapat mengurangi tekanan darah dan juga detak jantung yang akan menimbulkan efek lebih tenang dan lebih mudah tidur bahkan pada pasien hemodialisis dan demensia. Hasil analisis menggunakan uji *ELISA* pada tikus yang diberikan aromaterapi terjadi peningkatan kadar *5-HT* dan *GABA* serta penurunan aktivitas impulsif yang signifikan. Kandungan aromaterapi sebanyak 5% yang diinhalasikan dalam waktu 5 hari memberikan efek peningkatan yang signifikan terhadap kadar serotonin (Khakpour *et al.*, 2014). Komponen *limonene* pada aromaterapi *citrus* ini diketahui memberikan efek *antidepressant*, nyaman, rileks dan *antianxiety* yang diperankan dalam sistem *neuroendokrin*, *neurotropik*, dan *monoaminergik*.



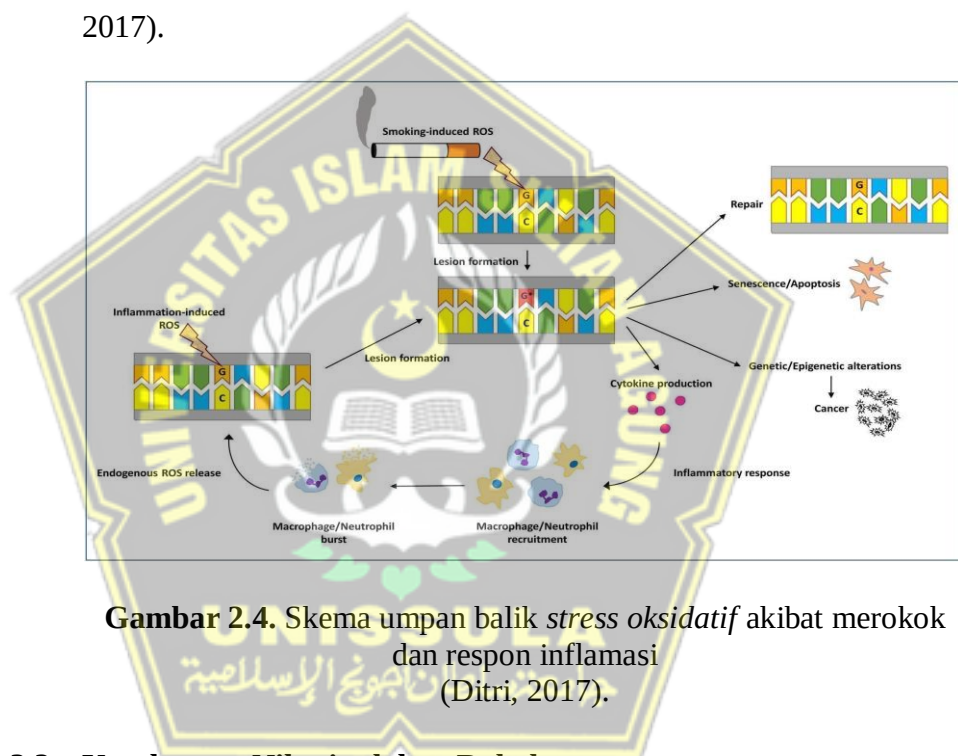
Gambar 2.3. Stress Oksidatif dalam Sel
(Agarwal *et al.*, 2022).

2.3. Rokok

2.3.1. Kandungan Radikal Bebas dalam Rokok

Radikal bebas bersifat sangat *reaktif* terhadap target seluler dan subseluler karena memiliki *elektron* yang tidak berpasangan. Radikal bebas ini berpusat pada karbon, dan oksigen seperti *semikuinon*, *hidroksil*, dan *superoksida*. Asap rokok yang merupakan sumber utama karsinogen mengandung radikal bebas dalam jumlah besar memberikan pengaruh kerusakan terhadap komponen seluler dan meningkatkan risiko kanker (Yu *et al.*, 2012). Asap rokok memiliki kandungan bahan kimia kompleks, termasuk didalamnya spesies oksigen dan nitrogen *reaktif* (ROS dan RNS) yang mana dapat merusak makromolekul. ROS terdiri atas zat antara oksigen radikal bebas dan non radikal bebas seperti *hidrogen peroksida*, *superoksida*, *oksigen tunggal*, dan *radikal hidroksil*. Penelitian menunjukkan bahwa radikal bebas dalam tar terlibat dalam berbagai tahap perkembangan kanker dengan mengaktifkan prokarsinogen dan mengikat DNA (Pryor, 1997). Sel memiliki mekanisme pertahanan *antioksidan* untuk melawan efek ROS, namun adanya faktor eksternal salah satunya adalah merokok dapat memberi beban sistem pertahanan *antioksidan* dan pada akhirnya akan mengganggu *homeostasis* antara *oksidan* dan *antioksidan* yang dimana ketidakseimbangan ini dikenal sebagai *stress oksidatif*. *Stress oksidatif* akan menginduksi kematian sel terprogram (*apoptosis*) dan

penuaan sel dimana *stress oksidatif* ini dapat ditimbulkan dari asap tembakau yang nantinya merusak target seluler dan subseluler. Kerusakan yang terjadi akibat *stress oksidatif* akan memberikan respons inflamasi. Inflamasi akan meningkatkan *ROS*, *RNS*, dan bagian *reaktif* lain yang meningkatkan kerusakan oksidatif makromolekul penting dan berpotensi terhadap karsinogenesis (Ditri, 2017).



Gambar 2.4. Skema umpan balik *stress oksidatif* akibat merokok dan respon inflamasi (Ditri, 2017).

2.3.2. Kandungan Nikotin dalam Rokok

Nikotin merupakan *alkaloid* tembakau alami dan bahan kimia adiktif utama dalam rokok konvensional maupun elektronik. Efek penguatan pada nikotin mendorong permulaan merokok yang akan menentukan kemungkinan penggunaan berkelanjutan, dan ketika individu beralih ke penggunaan jangka panjang nikotin ini akan menginduksi perubahan *farmakodinamik* di *sirkuit* otak. Ketika

seseorang sudah dalam keadaan mencoba berhenti akan ada gejala penarikan yang terjadi seperti sulit berkonsentrasi, cemas, mudah tersinggung, gelisah, *defisit* pembelajaran atau ingatan. Gejala-gejala afektif dan kognitif tersebut mengakibatkan individu cenderung untuk menggunakan produk tembakau/nikotin dan selanjutnya akan berakibat pada kekambuhan.

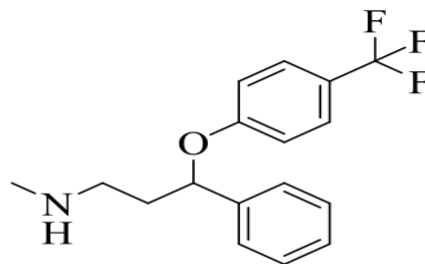


2.3.3. Terapi Berhenti Merokok

Ketergantungan nikotin merupakan kecanduan bahan kimia paling umum, yang sebanding dengan *heroin*, *kokain*, atau *alcohol*. Sebagai metode berhenti merokok, penggantian nikotin (*NRT*) merupakan terapi yang telah disarankan. *NRT* ini memiliki beberapa sediaan termasuk permen karet, koyo, tablet, inhaler, dan juga semprotan. Penelitian menyebutkan bahwa tingkat keberhasilan

berhenti merokok meningkat dengan penggunaan *NRT* sebanyak 17% dari sebelumnya dengan *placebo* 10%. Namun, penggunaan *NRT* memiliki efek samping meningkatkan gejala nyeri dada, jantung berdebar, pencernaan, masalah gigi, iritasi kulit, sakit kepala, pusing, dan gangguan tidur (Collaboration & Green, 2015). Terapi farmakologi *non-NRT* yaitu *varenicline* (*agonis parsial reseptor nicotine*) dan *cytisine* diketahui lebih efektif dibandingkan dengan *NRT*. *Antidepressant* seperti *bupropion* dan *nortriptyline* terbukti efektif dalam penghentian merokok jangka panjang namun belum cukup bukti mengenai efektivitas *inhibitor reuptake serotonin selective*, disamping hal tersebut diketahui *bupropion* memiliki efek samping seperti pusing, cemas, mual, dan insomnia (Al-Zalabani, 2023)(Zahra et al., 2022).

Selective Serotonine Reuptake Inhibitor (SSRI) dalam hal ini adalah fluoxetine, dapat meningkatkan kadar serotonin dalam darah dikarenakan obat ini mengurangi fungsi kerja transporter SERT yang akan menghambat *reuptake* serotonin ke otak dimana akan mencegah neuron prasinaptik menyerap kembali serotonin yang telah dilepaskan ke celah sinaps. Hal ini diketahui dapat membantu memperbaiki gangguan suasana hati (Dankoski et al., 2016).



Fluoxetine

Gambar 2.6. Gugus Kimia Fluoxetine
(Harnagel *et al.*, 2015)

2.4. Hubungan Aromaterapi Varian Citrus Aurantium terhadap kadar Serotonin pada tikus program berhenti rokok

Asap rokok dapat menimbulkan ketidakseimbangan antara *oksidan* dan *antioksidan* yang berakibat menjadi *stress oksidatif* dimana berpotensi terhadap penyakit vaskular. Saat tubuh mengalami kadar *antioksidan* yang rendah namun kadar radikal bebasnya lebih banyak maka akan berakibat pada kerusakan sel. Hal ini menunjukkan bahwa diperlukannya antioksidan pada perokok untuk mengatasi ketidakseimbangan yang terjadi. Selain itu, terdapat efek pada rokok yang berkontribusi besar terhadap ketergantungan, yaitu karena kinerja *kognitif* diatas tingkat normal perokok dan juga gangguan *kognitif* akibat penghentian nikotin. Apabila seseorang sudah mengkonsumsi jangka panjang, maka tubuh akan mengkompensasi dengan memenuhi kebutuhan kadar yang terus meningkat atau *withdrawal effect*. Studi menunjukkan bahwa terdapat peningkatan serotonin selama 6 bulan pada perokok dan terjadi penurunan serotonin pada penghentian rokok yang berpotensi berkontribusi terhadap gejala depresi dan diketahui (Lee, 2020).

Efek withdrawal ini akan membuat berhenti merokok menjadi sulit karena gangguan yang dialami, salah satunya adalah gangguan suasana hati seperti cemas, mudah tersinggung, dan depresi yang berkaitan dengan neurotransmitter salah satunya adalah serotonin (Campos *et al.*, 2016). *Selective Serotonine Reuptake Inhibitor* (SSRI) dalam hal ini *Fluoxetine*, adalah obat yang paling sering digunakan sebagai antidepresan karena adanya kekurangan neurotransmisi serotonin (5-HT) (Kesić *et al.*, 2021). Pemberian obat ini, diketahui dapat meningkatkan serotonin mulai dari hari ke 3 pemakaian (Smith *et al.*, 2000)(Yue & Liu, 2005)

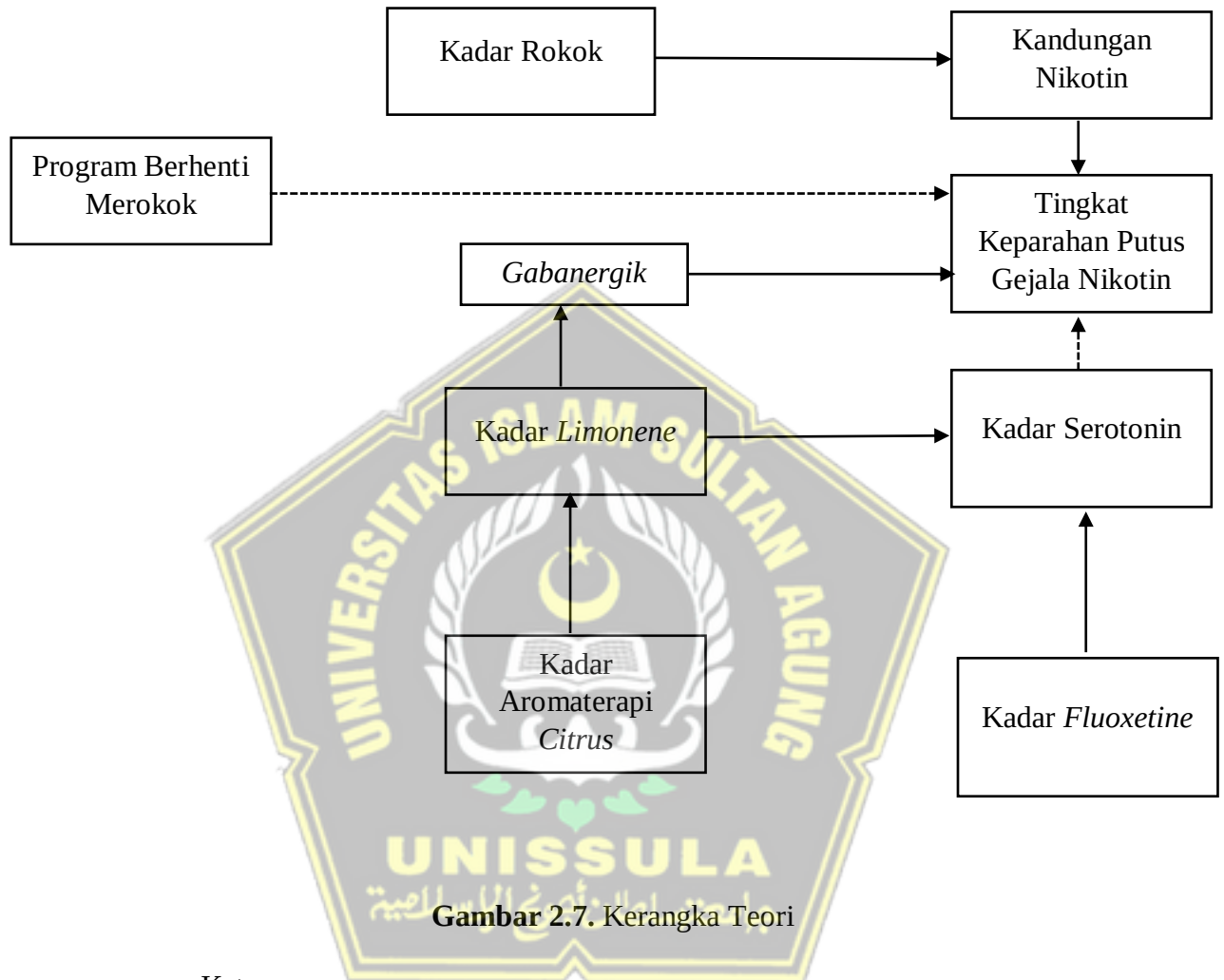
Aromaterapi varian citrus diketahui berperan terhadap *antioksidan*, *antiinflamasi*, *antialergi*, *antivirus*, *antriproliferatif*, *antimutagenik*, dan *antikarsinogenik* dalam komponen alami citrus yaitu *flavonoid* (Lopes Campelo *et al.*, 2011). Selain itu, dengan adanya komponen yang mudah menguap pada aromaterapi ini diketahui memberikan efek terhadap kadar serotonin dalam darah yang akan merangsang suasana hati sehingga dapat mengatasi cemas, mudah tersinggung, depresi dan bahkan dapat memberikan ketenangan (Agarwal *et al.*, 2022).

Metode penggunaan *Nicotine Replacement Therapy* (NRT) dan aromaterapi menjadi bentuk inisiasi penghentian rokok dalam mengatasi efek *withdrawal* yang dirasakan. Berbagai jenis aromaterapi ditemukan efektif dalam menginduksi rasa cemas dalam efek *withdrawal* ini (Lee *et al.*, 2011). Terapi pada penghentian rokok ini diperlukan dalam mencegah penyakit maupun kematian dini. Aromaterapi, diketahui dapat menjadi alternatif yang

lebih terjangkau dan mudah didapatkan dibandingkan dengan NRT. Gejala seperti nyeri tubuh, mual, muntah, kecemasan, depresi, stress, insomnia dapat diredakan dengan pemberian aromaterapi (Agarwal *et al.*, 2022). Salah satu dari aromaterapi tersebut yang sudah digunakan pada zaman dahulu sebagai metode pengobatan adalah varian citrus, dimana varian ini dalam studi sebelumnya disebutkan bahwa dapat menginduksi perubahan signifikan terhadap kecemasan, rasa sakit, dan respons jalur persarafan.



2.5. Kerangka Teori



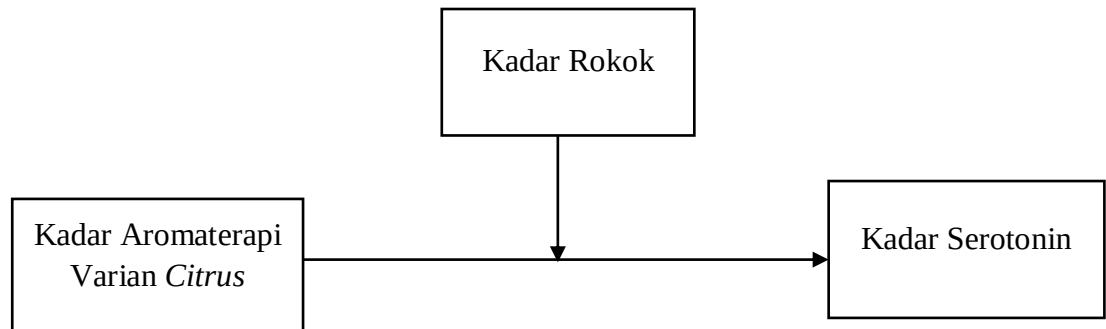
Gambar 2.7. Kerangka Teori

Keterangan:

————— : Menyebabkan

- - - - - : Menghambat

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2.8. Kerangka Konsep

2.7. Hipotesis

Terdapat pengaruh aromaterapi terhadap kadar serotonin (5-HT) pada tikus jantan galur wistar program berhenti merokok.

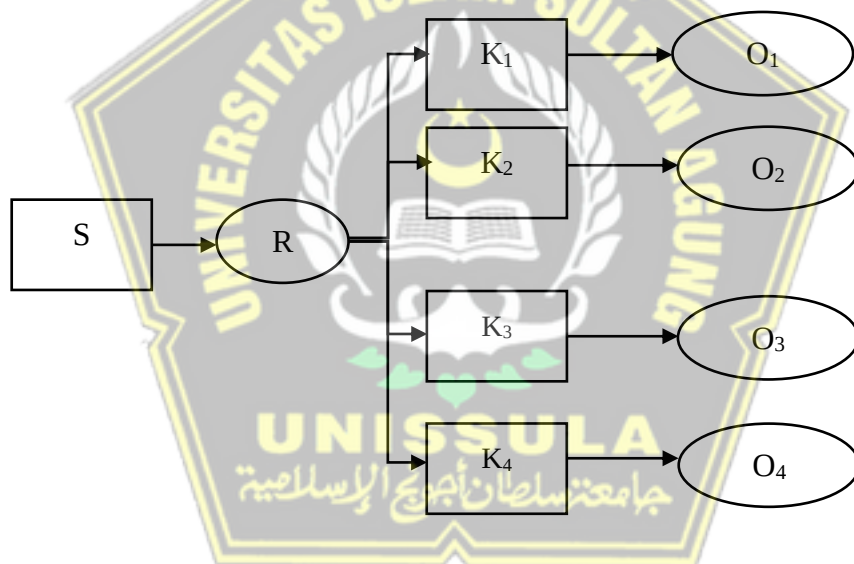


BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental menggunakan hewan coba di laboratorium dengan desain penelitian *posttest only control group design* terhadap 24 ekor tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang kemudian dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan seperti tertera pada gambar 3.1



Gambar 3.1. Skema Rancangan Penelitian

Keterangan:

S = Sampel berupa tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) sejumlah 24 ekor.

R = Randomisasi.

K1 = Kelompok I terdiri atas 6 ekor tikus sebagai kelompok normal.

- K2 = Kelompok II terdiri atas 6 ekor tikus yang diberi paparan asap rokok selama 4 minggu dan dilanjutkan pemberian makan dan minum selama 1 minggu.
- K3 = Kelompok III terdiri atas 6 ekor tikus yang diberikan paparan asap rokok selama 4 minggu dan dilanjutkan pemberian aromaterapi varian citrus sebanyak 1ml diencerkan dengan 19ml air selama 1 minggu.
- K4 = Kelompok IV terdiri atas 6 ekor tikus yang diberikan paparan asap rokok selama 4 minggu dan dilanjutkan pemberian SSRI 1 minggu.
- O1 = Observasi kelompok I. Tikus hanya diberikan pakan standar dan aquades.
- O2 = Observasi kelompok II. Tikus yang diberikan paparan asap rokok selama 4 minggu dan dilanjutkan pemberian makan dan minum selama 1 minggu.
- O3 = Observasi kelompok III. Tikus yang diberikan paparan asap rokok selama 4 minggu dan dilanjutkan pemberian aromaterapi varian citrus sebanyak 1ml diencerkan dengan 19ml air selama 1 minggu.
- O4 = Observasi kelompok IV. Tikus yang diberikan paparan asap rokok selama 4 minggu dan dilanjutkan pemberian SSRI selama 1 minggu.

3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas

Pemberian aromaterapi varian citrus.

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Kadar serotonin (5-HT) dalam darah.

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Pemberian aromaterapi varian citrus

Pemberian aromaterapi varian citrus merk (Happy Green) dengan *Limonene*, *Myrcene*, β -*Pinene* adalah aromaterapi citrus yang diberikan perhari dengan cara melalui inhalasi selama 30 menit di waktu pagi pukul 08.00 – 08.30 dalam kurun waktu 1 minggu menggunakan *air diffuser* yang dihubungkan ke kandang tikus (Khakpour *et al.*, 2014)(Park *et al.*, 2015)(Chen *et al.*, 2008).

Kadar aromaterapi yang diberikan untuk mendapatkan 5% adalah sebanyak 1ml diencerkan dengan 19ml air satu kali sehari (Pharmacological Aspects of Essential Oils).

Skala: Rasio

3.2.2.2. Kadar serotonin (5-HT)

Kadar serotonin adalah parameter aromaterapi citrus dalam mengendalikan terjadinya peningkatan keparahan gejala putus nikotin dalam satuan ng/ml, kadar ini dapat diperiksa menggunakan metode *ELISA* dengan *kit ELISA invitrogen*. Sampel serotonin ini diambil dari mata (sinus orbitalis) (Kesić *et al.*, 2021)(Teilmann *et al.*, 2014).

Skala: Rasio

3.3. Subjek Uji

Penelitian ini menggunakan subjek uji tikus *Rattus norvegicus*. Sampel dalam penelitian ini menggunakan tikus sebanyak 24 ekor dan terdapat 4 kelompok perlakuan setiap kelompok terdapat 6 ekor hewan uji dalam penelitian ini.

Besar sampel yang dihitung menggunakan rumus *Federer* sebagai berikut:

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

$$(4-1)(n-1) \geq 15$$

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

$$3n \geq 18$$

$$n \geq 6$$

Keterangan:

t : Jumlah kelompok uji

n : Besar sampel per kelompok

Besar sampel ideal menurut perhitungan dengan rumus *Federer* diatas adalah 6 ekor tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*). Dengan demikian, jumlah kelompok uji secara keseluruhan adalah 24 ekor.

3.3.1. Kriteria Inklusi

1. Tikus jantan galur wistar
2. Tikus yang sehat dan aktif bergerak
3. Tikus dengan berat 150-200 gram
4. Tikus berumur 2 bulan
5. Tidak ada kelainan anatomis

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen Penelitian

1. Timbangan analitik
2. Gelas beker
3. Gelas ukur
4. Kandang tikus lengkap dengan tempat pakan dan minum
5. *Smoke Chamber*
6. *Microplate reader* panjang gelombang 450 nm
7. Tabung sentrifuge
8. Tabung hematokrit
9. Spuit 1 cc
10. Alat sentrifuge
11. Mikropipet
12. *ELISA kit Invitrogen*
13. *air diffuser*

3.4.2. Bahan Penelitian

1. 5 ml serum darah tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*)
2. Aromaterapi varian citrus
3. Pakan standar pellet BR-II
4. Aquades
5. 70 bungkus rokok
6. Obat Fluoxetin (SSRI)

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Penyiapan Hewan Coba

Tikus jantan galur wistar dipilih secara acak 24 ekor, kemudian hewan coba diadaptasi selama 7 hari dengan lingkungan dan diberi pakan standar serta aquades agar tidak mengalami stress. Hewan coba kemudian diacak menjadi 4 kelompok, setiap kelompok terdiri dari 6 ekor. Setiap kelompok yang diberi perlakuan paparan asap rokok (akut), dipapar menggunakan rokok kretek selama 4 minggu (*sidestream*) dengan diberikan paparan selama 5 hari per minggunya. Rokok dinyalakan sebanyak 2 batang sebelum memasukkan tikus dan selang 2 jam pemaparan diberikan 12 batang rokok. Batang rokok dimasukkan kedalam *smoke chamber* yang sudah diberi lubang sebagai tempat rokok (Hammad *et al.*, 2023).

3.5.2. Pembuatan Obat SSRI

SSRI (*Selective Serotonine Reuptake Inhibitor*), Fluoxetin dengan dosis yang diperlukan untuk manusia dewasa (70kg) adalah 20 mg. Konversi dosis untuk tikus dengan bobot 200 gram adalah 0,018 sehingga dosis fluoxetine yang diberikan ke tikus adalah 0,36 mg/200grBB.

3.5.3. Perlakuan Hewan Coba

3.5.3.1. Kelompok I

Tikus jantan galur wistar diberi pakan standar BR-II dan aquades hingga hari ke-42. Pada hari ke 42 dilakukan pengambilan darah untuk pengukuran kadar serotonin (5-HT).

3.5.3.2. Kelompok II

Tikus jantan galur wistar diberi pakan standar BR-II dan aquades selama 1 minggu, kemudian dipapar asap rokok selama 4 minggu dengan 2 jam sebelum penempatan tikus sudah diberi paparan 2 batang rokok dan selang 2 jam setelahnya diberi 12 batang rokok. Hari ke 29 paparan rokok dihentikan. Hari ke 30 mulai diberikan makan dan minum selama 1 minggu. Hari ke 36 dilakukan pengambilan darah untuk pengukuran kadar serotonin.

3.5.3.3. Kelompok III

Tikus jantan galur wistar diberi pakan standar BR-II dan aquades selama 1 minggu, kemudian dipapar asap rokok selama 4 minggu dengan 2 jam sebelum penempatan tikus sudah diberi paparan 2 batang rokok selama 4 minggu dengan 2 jam setelahnya diberi 12 batang rokok. Hari ke 29 paparan rokok dihentikan. Hari ke 30 mulai diberikan aromaterapi varian citrus sebanyak 1ml diencerkan dengan

19ml air. Aromaterapi diberikan secara inhalasi 30 menit menggunakan *air diffuser* selama 1 minggu. Hari ke 36 dilakukan pengambilan darah untuk pengukuran kadar serotonin (5-HT).

3.5.3.4. Kelompok IV

Tikus jantan galur wistar diberi pakan standar BR-II dan aquades selama 1 minggu, kemudian dipapar asap rokok selama 4 minggu yaitu 2 jam sebelum penempatan tikus sudah diberi paparan 2 batang rokok dan 2 jam setelahnya diberi paparan 12 batang rokok. Hari ke 29 paparan rokok dihentikan. Hari ke 30 mulai diberikan fluoxetine 0,36 mg. Fluoxetin diberikan secara per oral menggunakan mikropipet selama 1 minggu. Hari ke 36 dilakukan pengambilan darah untuk pengukuran kadar serotonin (5-HT).

3.5.4. Cara Pengukuran Kadar Serotonin (5-HT)

Pengambilan darah dilakukan menggunakan mikrohematokrit melalui tusukan ke bagian medial dari mata (sinus orbitalis) hewan uji. Darah yang didapat disimpan pada suhu ruang selama 2 jam kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 1000xg (g-force) selama 20 menit, lalu ambil supernatan untuk segera dideteksi. Serum darah dianalisis dengan *ELISA kit* (FineTest, 2022).

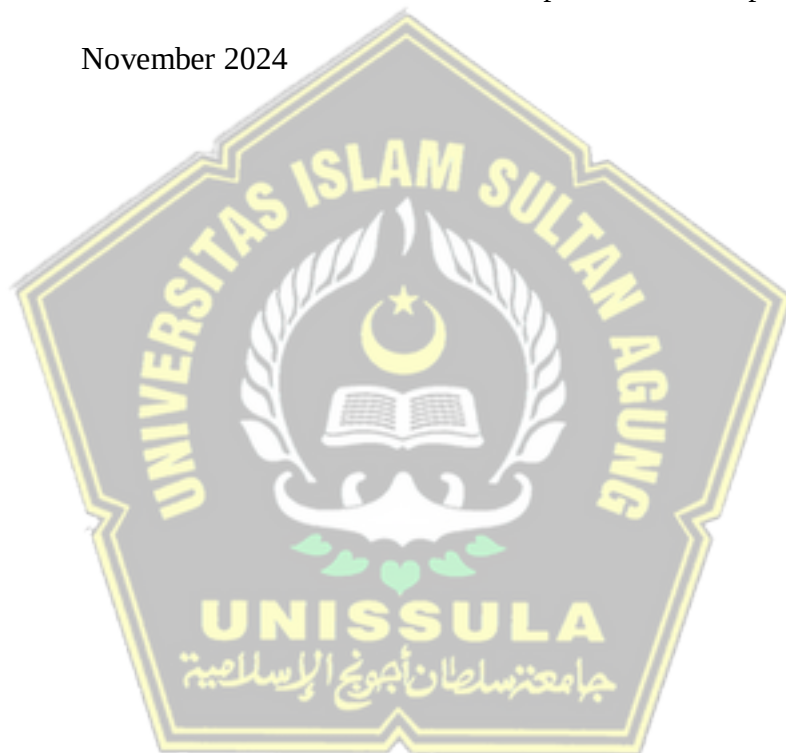
3.6. Tempat dan Waktu Penelitian

3.6.1. Tempat Penelitian

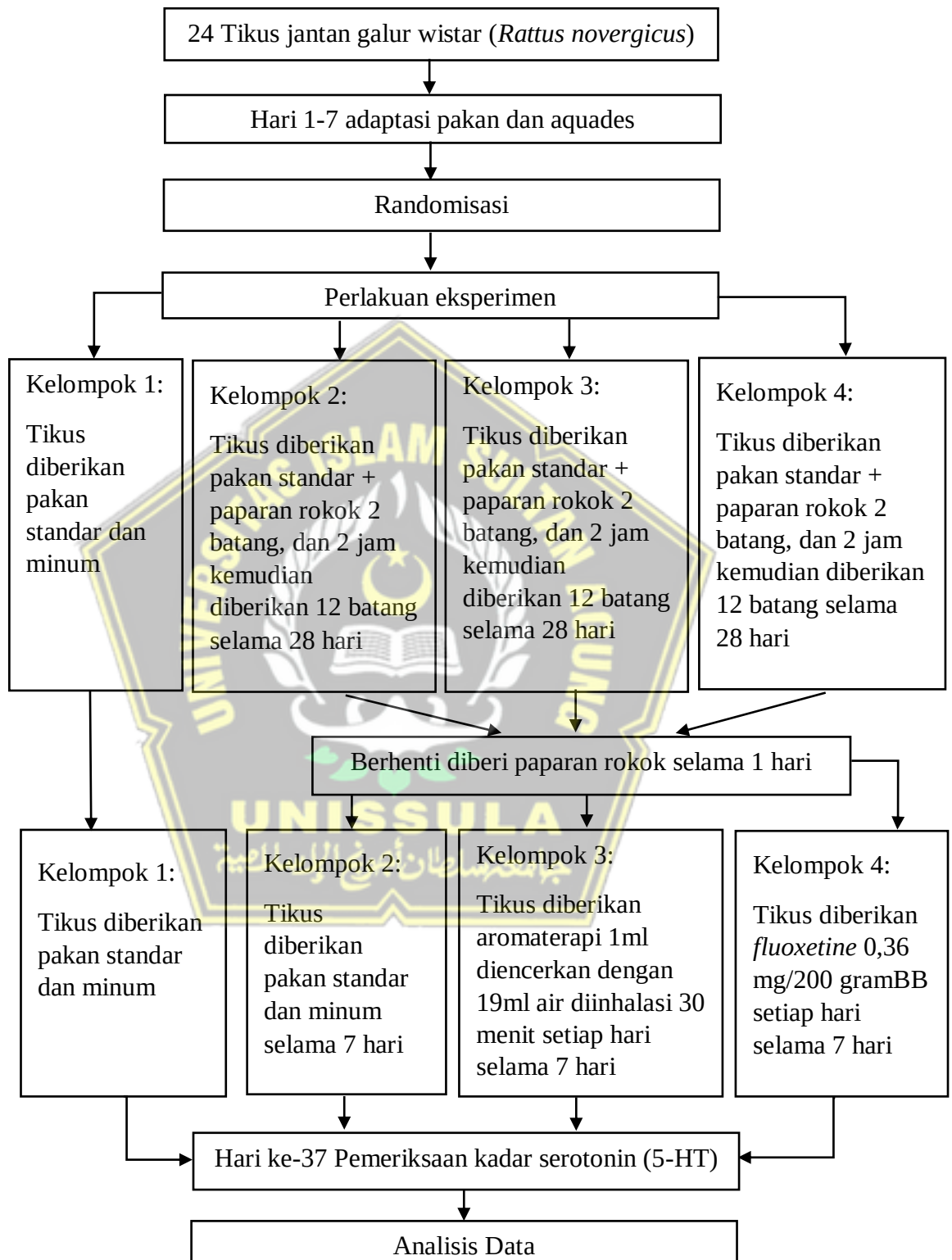
Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada

3.6.2. Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September 2024 - November 2024



3.7. Alur Penelitian



Gambar 3.2. Alur Penelitian

3.8. Analisis Hasil

Analisis data menggunakan *software* SPSS E.23.0 *for Windows*. Data kadar serotonin (5-HT) sesudah perlakuan (*Post test only control group design*). Skala data variabel kadar aromaterapi adalah rasio dan kadar serotonin (5-HT) adalah rasio, terdapat empat kelompok tidak berpasangan dan hipotesis menggunakan komparatif sehingga dilakukan uji parametrik distribusi data normal dan varian data homogen. Uji normalitas data menggunakan uji *Shapiro Wilk* (sampel < 30) dan uji homogenitas menggunakan *Lavene's Test*. Uji *Shapiro-Wilk* dan uji *Lavene's Test* didapatkan hasil $p > 0,05$ maka data normal dan homogen, sehingga uji beda antar kelompok menggunakan uji parametrik *One Way Anova*. Uji *Post-hoc LSD* dilakukan untuk mengetahui kelompok mana saja yang memiliki perbedaan dan didapatkan hasil $p < 0,05$ maka pasangan kelompok menunjukkan perbedaan kadar serotonin yang signifikan.

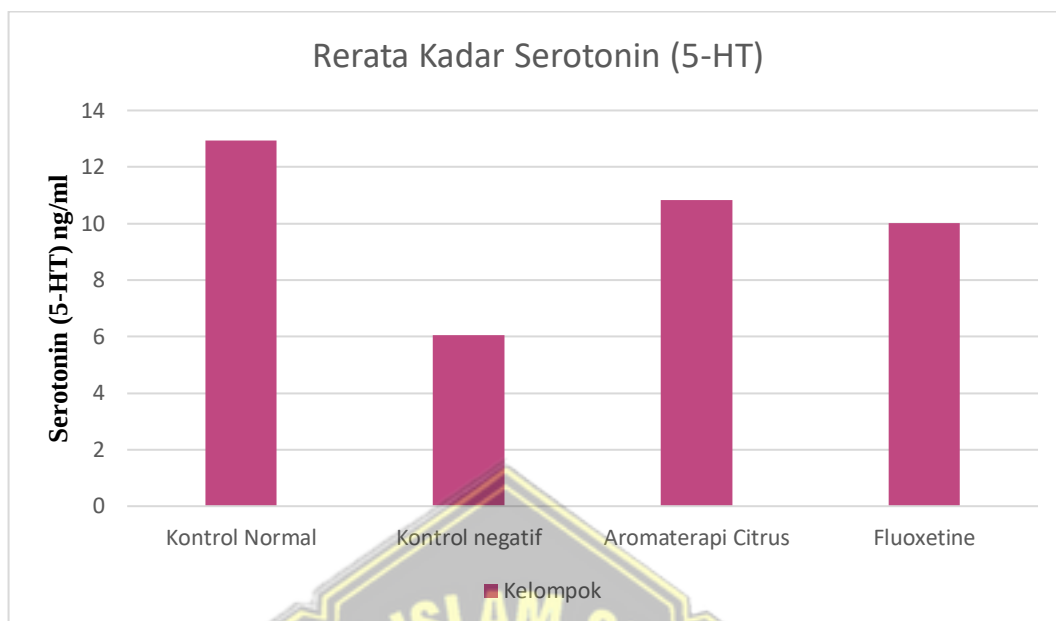
BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian mengenai pengaruh aromaterapi varian citrus terhadap kadar serotonin (5-HT) pada tikus jantan galur wistar pada program penghentian rokok telah dilakukan terhadap 24 ekor tikus yang dibagi menjadi 4 kelompok uji. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada Yogyakarta pada tanggal 16 September 2024 sampai 16 Oktober 2024.

Seluruh tikus jantan galur wistar dalam penelitian ini dilakukan adaptasi terlebih dahulu selama 1 minggu dengan pemberian pakan standar dan aquades. Tikus selanjutnya dirandomisasi dan dibagi ke dalam 4 kelompok, kelompok kontrol normal (hanya diberikan pakan standar dan minum dari awal hingga akhir penelitian), kelompok kontrol negatif (diberikan paparan asap rokok dan dilanjutkan pemberian pakan standar dan minum), kelompok perlakuan (diberikan paparan asap rokok dan dilanjutkan pemberian aromaterapi varian citrus), kelompok kontrol positif (diberikan paparan asap rokok dilanjutkan pemberian SSRI). Proses paparan asap rokok dilakukan selama 4 minggu kemudian diberhentikan 1 hari dan dilanjutkan proses perlakuan sesuai kelompok selama 1 minggu. Pengambilan sampel darah dilakukan pada hari ke-36 perlakuan. Kadar serotonin keempat kelompok kemudian diperiksa pada hari ke-37. Deskripsi hasil pengukuran kadar serotonin (5-HT) ditunjukkan pada gambar 4.1



Gambar 4.1. Diagram Batang Rerata Kadar Serotonin (5-HT) pada Semua Kelompok

Berdasarkan data pada gambar 4.1 didapatkan rerata kadar serotonin (5-HT) pada kelompok aromaterapi varian citrus ($10,49 \pm 11,16$ ng/ml) lebih tinggi dibandingkan rerata kelompok kontrol negatif ($5,87 \pm 6,20$ ng/ml) dan kelompok fluoxetine ($9,88 \pm 10,17$ ng/ml), namun tetap lebih rendah dibandingkan dengan rerata kelompok kontrol normal ($12,70 \pm 13,17$ ng/ml). Rerata kadar serotonin (5-HT) pada kelompok fluoxetine ($9,88 \pm 10,17$ ng/ml) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif ($5,87 \pm 6,20$ ng/ml) tetapi lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol normal ($12,70 \pm 13,17$ ng/ml) dan kelompok aromaterapi citrus ($10,49 \pm 11,16$ ng/ml). Data kadar serotonin (5-HT) selanjutnya dilakukan analisis distribusi dan varian data menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan uji *Levene*. Hasil analisis distribusi dan varian data terdapat pada table 4.1 sebagai berikut.

Tabel 4.1. Hasil Uji Statistik Rerata Kadar Serotonin (5-HT)

Kelompok	Rerata Kadar 5-HT (ng/ml)	<i>Shapiro-Wilk</i>	<i>Levene Statistic</i>
Kontrol normal	12,70 ± 13,17	0,978*	0.068*
Kontrol negatif	5,87 ± 6,20	0,921*	
Aromaterapi Citrus	10,49 ± 11,16	0,478*	
Fluoxetine	9,88 ± 10,17	0,293*	

* $p > 0,05$ dinyatakan terdistribusi normal dan homogen

Tabel 4.1 diatas menunjukkan bahwa dari keempat kelompok uji terdistribusi normal dengan nilai $p > 0,05$ pada uji *Shapiro-Wilk* dan varian data homogen dengan nilai p sebesar 0,068 ($p > 0,05$) pada uji *Levene*. Berdasarkan hasil uji distribusi dan varian data yang normal dan homogen, selanjutnya dilakukan uji *Oneway Anova*. Hasil uji *Oneway Anova* ditunjukkan pada tabel 4.2 sebagai berikut.

Tabel 4.2. Hasil Uji Oneway Anova

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	149,970	3	49,990	1013,571	<0,001*
Within Groups	0,986	20	0,49		
Total	150,957	23			

Hasil uji *Oneway Anova* pada tabel didapatkan nilai $p < 0,001$ ($p < 0,05$) sehingga dapat diartikan bahwa kadar serotonin antar keempat kelompok uji terdapat perbedaan yang signifikan. Hasil uji *Oneway Anova* dilanjutkan dengan uji *Post Hoc LSD* untuk mengetahui perbedaan rerata antar dua kelompok yang ditunjukkan pada tabel 4.3.

Tabel 4.3. Hasil Uji *Post Hoc* LSD terhadap Kadar Serotonin (5-HT) pada keempat kelompok

Kelompok	Kontrol normal	Kontrol negatif	Aromaterapi Citrus	Fluoxetine
Kontrol normal	-	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Kontrol negatif	<0,001*	-	<0,001*	<0,001*
Aromaterapi Citrus	<0,001*	<0,001*	-	<0,001*
Fluoxetine	<0,001*	<0,001*	<0,001*	-

*p<0,05 dinyatakan beda signifikan

Uji *Post Hoc* LSD didapatkan hasil $p < 0,05$ yang diartikan bahwa ada perbedaan yang bermakna antara rerata kadar serotonin (5-HT) pada kelompok pakan standar dengan kontrol ($p < 0,001$); pakan standar dengan aromaterapi citrus ($p < 0,001$); pakan standar dengan fluoxetine ($p < 0,001$); kontrol dengan aromaterapi citrus ($p < 0,001$); kontrol dengan fluoxetine ($p < 0,001$); aromaterapi citrus dengan fluoxetine ($p < 0,001$). Kadar serotonin (5-HT) antar kelompok didapatkan perbedaan yang signifikan berdasarkan hasil uji *Post Hoc* LSD pada tabel di atas.

4.2. Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa paparan asap rokok sebanyak 14 batang/hari selama 4 minggu dan dihentikan selama 1 hari menunjukkan penurunan kadar serotonin darah (5-HT) secara signifikan, sehingga dapat digunakan sebagai model berhenti merokok pada hewan coba dengan menggunakan *sidestream*. Hal ini dapat dilihat dari kadar serotonin kelompok kontrol negatif yang lebih rendah signifikan daripada kelompok kontrol normal. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian sebelumnya dimana tikus yang diberikan paparan asap rokok dan dihentikan setelah 24 jam dapat menyebabkan gangguan suasana hati dengan adanya penurunan kadar

serotonin darah (Mannucci *et al.*, 2011)(Zaniewska *et al.*, 2010). Nikotin memberikan efek ketenangan yang ditimbulkan akibat stimulasi sistem dopaminergik dan adrenergik. Ketika terjadi penghentian rokok, nikotin dalam darah turun sehingga sistem adrenergik tidak terstimulasi dan kadar serotonin akan berkurang. Pada perokok kronis akan terjadi disregulasi serotonin di mana tubuh akan mengalami kesulitan produksi serotonin jika kadar nikotin tidak tercukupi. Apabila terjadi penurunan kadar serotonin darah dan otak akan menimbulkan gangguan suasana hati (Khairul Afif *et al.*, 2017). Hal inilah yang menyebabkan perokok sulit dalam berhenti kecanduan merokok (Mannucci *et al.*, 2011).

Pada hasil penelitian ini juga menunjukkan adanya pengaruh aromaterapi varian citrus aurantium 5% yaitu sebanyak 1 ml selama 7 hari dengan inhalasi 30 menit terhadap kadar serotonin (5-HT) pada tikus jantan galur wistar program penghentian rokok yang dibuktikan dengan perbedaan rerata kadar serotonin (5-HT) pada kelompok aromaterapi citrus yang lebih tinggi signifikan dibandingkan kelompok kontrol negatif. Sejalan dengan penelitian sebelumnya bahwa pemberian aromaterapi citrus sp yang diteliti selama 7 hari pada tikus dapat meningkatkan kadar serotonin darah dengan adanya komponen mudah menguap terutama *limonene* yang terkandung di dalamnya berkaitan erat dengan jalur 5-HT terutama melalui jalur reseptor 5-HT-1A yang memberikan efek antidepresan (Tang *et al.*, 2022). Aromaterapi setelah dihirup akan bergerak di dalam *nasal cavity*, kemudian akan menembus dinding endotel dan menuju *olfactory bulb* yang selanjutnya akan

ditransmisikan menuju *nervus olfactory* dan akan diidentifikasi. Molekul aktif aromaterapi akan masuk melewati sawar darah otak dan sawar darah cairan serebrospinal untuk menyebar di berbagai daerah di otak yaitu amigdala, hipokampus (mengatur emosi), dan hipotalamus. Sinyal olfaktorius secara langsung ditransmisi ke korteks dan respon terhadap rangsangan diekspresikan dalam hal bau, memori, emosi dan fungsi endokrin. Molekul aktif aromaterapi akan berinteraksi dengan neurotransmitter diantaranya GABA dan 5-hydroxytryptamine yang menghasilkan efek ansiolitik dan antidepresan (Agarwal *et al.*, 2022).

Penelitian ini juga menunjukkan adanya pengaruh pemberian fluoxetine 0,36 mg/200grBB tikus selama 7 hari terhadap serotonin. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya, bahwa fluoxetine sebagai SSRI dapat meningkatkan kadar serotonin darah dengan cara mengurangi fungsi kerja transporter SERT yang akan menyebabkan penurunan reuptake serotonin akibat pergeseran fungsional dalam keseimbangan pelepasan dan penyerapan serotonin (Dankoski *et al.*, 2016). Pada penelitian sebelumnya membuktikan bahwa fluoxetine dapat mulai meningkatkan kadar serotonin darah di hari ke 3 (Smith *et al.*, 2000).

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa citrus aurantium dapat meningkatkan serotonin lebih tinggi dibandingkan fluoxetine. Pemberian fluoxetine secara akut yakni kurang dari 3 minggu dapat meningkatkan kadar serotonin, akan tetapi peningkatan serotonin yang signifikan membutuhkan waktu 3-6 minggu (Dankoski *et al.*, 2016). Kadar serotonin pada kelompok

perlakuan aromaterapi citrus lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok fluoxetine, diduga karena kandungan limonene pada citrus aurantium tidak hanya bekerja pada jalur serotonergik saja, akan tetapi bekerja pada jalur gabanergik sehingga meregulasi mood dan mempunyai efek antidepresan (Bisson *et al.*, 2024).

Pada hasil penelitian ini memberikan makna bahwa aromaterapi varian citrus dapat digunakan sebagai terapi alternatif pada program penghentian rokok dengan adanya peningkatan kadar serotonin (5-HT) akibat ikatan komponen *limonene* dengan reseptor 5-HT-1A. Pemberian perlakuan aromaterapi varian citrus pada program penghentian rokok ini menunjukkan efektivitas yang mendekati kelompok kontrol normal.

Namun, pada penelitian ini masih terdapat keterbatasan dikarenakan tidak dilakukannya penelitian secara langsung mengenai komponen-komponen apa saja yang terkandung dalam aromaterapi yang berpengaruh terhadap kadar serotonin darah. Penelitian ini tidak mengamati adanya perubahan perilaku pada tikus seperti agitasi, ptosis, dan keaktifan tikus selama penelitian berlangsung. Pada penelitian ini juga tidak mengamati kadar serotonin dengan mengambil sample dari organ otak tikus, dimana hal ini dapat menjadi konfirmasi bahwa aromaterapi varian citrus dapat mempengaruhi perubahan mood.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat diambil Kesimpulan bahwa:

- 5.1.1. Pemberian aromaterapi varian citrus memiliki pengaruh terhadap kadar serotonin (5-HT) pada tikus jantan galur wistar program penghentian rokok
- 5.1.2. Rerata kadar serotonin (5-HT) pada tikus jantan galur wistar yang diberi pakan standar adalah $12,70 \pm 13,17$ ng/ml.
- 5.1.3. Rerata kadar serotonin (5-HT) pada tikus jantan galur wistar program penghentian rokok yang hanya diberi pakan standar adalah $5,87 \pm 6,20$ ng/ml.
- 5.1.4. Rerata kadar serotonin (5-HT) pada tikus jantan galur wistar program penghentian rokok yang diberi aromaterapi citrus adalah $10,49 \pm 11,16$ ng/ml.
- 5.1.5. Rerata kadar serotonin (5-HT) pada tikus jantan galur wistar program penghentian rokok yang diberi fluoxetine adalah $9,88 \pm 10,17$ ng/ml.

5.2. Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, saran terkait dengan keterbatasan penelitian ini adalah:

- 5.2.1. Perlu penelitian lanjutan terkait komponen yang terkandung dalam aromaterapi varian citrus
- 5.2.2. Perlu diteliti mengenai perubahan perilaku tikus seperti agitasi, ptosis, keaktifan selama program penghentian rokok.
- 5.2.3. Perlu penelitian lanjutan terkait kadar serotonin yang terdapat pada otak tikus.



DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, P., Sebghatollahi, Z., Kamal, M., Dhyani, A., Shrivastava, A., Singh, K. K., Sinha, M., Mahato, N., Mishra, A. K., & Baek, K. H. (2022). Citrus Essential Oils in Aromatherapy: Therapeutic Effects and Mechanisms. *Antioxidants*, 11(12). <https://doi.org/10.3390/antiox11122374>
- Al-Zalabani, A. H. (2023). Silver Spike Point Therapy in smoking cessation. *Saudi Medical Journal*, 44(6), 537–543. <https://doi.org/10.15537/smj.2023.44.6.20220848>
- Bisson, G. S., Silva, F. R. O. da, & Girão, D. K. F. B. (2024). The Anxiolytic Potential of Citrus Aurantium Essential Oil: A focused critical review. *Brazilian Journal of Health Aromatherapy and Essential Oil*, 1(1), bjhae11. <https://doi.org/10.62435/2965-7253.bjhae.2024.bjhae11>
- Bounds CG, Patel P. Benzodiazepines. [Updated 2024 Jan 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470159/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470159/Pryor, W. A. (1997). Cigarette smoke radicals and the role of free radicals in chemical carcinogenicity. Environmental Health Perspectives, 105(SUPPL. 4), 875–882. https://doi.org/10.1289/ehp.97105s4875)
- Campos, M. W., Serebrisky, D., & Castaldelli-Maia, J. M. (2016). Smoking and Cognition. *Current Drug Abuse Reviews*, 9(2), 76–79. <https://doi.org/10.2174/1874473709666160803101633>
- Chellian, R., Behnood-Rod, A., Bruijnzeel, D. M., Wilson, R., Pandey, V., & Bruijnzeel, A. W. (2021). Rodent models for nicotine withdrawal. *Journal of Psychopharmacology*, 35(10), 1169–1187. <https://doi.org/10.1177/02698811211005629>
- Chen, Y. J., Cheng, F., Shih, Y., Chang, T. M., Wang, M. F., & Lan, S. Sen. (2008). Inhalation of neroli essential oil and its anxiolytic effects. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 5(1). <https://doi.org/10.2202/1553-3840.1143>
- Collaboration, A., & Green, G. (2015). *Medicine by the Numbers Nicotine Replacement Therapy for Smoking Cessation*.
- Cui, J., Li, M., Wei, Y., Li, H., He, X., Yang, Q., Li, Z., Duan, J., Wu, Z., Chen, Q., Chen, B., Li, G., Ming, X., Xiong, L., & Qin, D. (2022). Inhalation Aromatherapy via Brain-Targeted Nasal Delivery: Natural Volatiles or Essential Oils on Mood Disorders. *Frontiers in Pharmacology*, 13(April), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.860043>

- Dankoski, E. C., Carroll, S., & Wightman, R. M. (2016). Acute selective serotonin reuptake inhibitors regulate the dorsal raphe nucleus causing amplification of terminal serotonin release. *Journal of Neurochemistry*, 136(6), 1131–1141. <https://doi.org/10.1111/jnc.13528>
- Ditri, E. L. Z. and J. W. (2017). HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, 176(1), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2021.108365>. Relationships
- Enyioha, C., Meernik, C., Ranney, L., Goldstein, A., Sellman, K., & Kistler, C. (2019). Willingness-to-try various tobacco cessation methods among US adult cigarette smokers. *Tobacco Prevention & Cessation*, 5(May), 1–9. <https://doi.org/10.18332/tpc/108555>
- Farrar, A. J., & Farrar, F. C. (2020). Clinical Aromatherapy. *Nursing Clinics of North America*, 55(4), 489–504. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2020.06.015>
- Febyan, F., Wijaya, S. H., Tannika, A., & Hudyono, J. (2020). Peranan Sitokin pada Keadaan Stres sebagai Pencetus Depresi. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 6(4), 210. <https://doi.org/10.7454/jpdi.v6i4.285>
- Filip, M., Smaga, I., & Przegaliński, E. (2020). The role of serotonin in nicotine abuse and addiction. *Handbook of Behavioral Neuroscience*, 31, 829–841. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64125-0.00042-6>
- FineTest. (2022). *FineTest® Rat Aanat(Serotonin N-acetyltransferase) ELISA Kit* (pp. 1–15). <https://www.fn-test.com/protocols/elisa-sample-preparation-protocol/>
- Fukumoto, S., Sawasaki, E., Okuyama, S., Miyake, Y., & Yokogoshi, H. (2006). Flavor components of monoterpenes in citrus essential oils enhance the release of monoamines from rat brain slices. *Nutritional Neuroscience*, 9(1–2), 73–80. <https://doi.org/10.1080/10284150600573660>
- GATS. (2021). Gats|Global Adult Tobacco Survey Fact Sheet Indonesia 2021 Gats Objectives. *Fact Sheet Indonesia*, 1–2.
- Grossman, E., Nadler, M., Sharabi, Y., Thaler, M., Shachar, A., & Shamiss, A. (2005). Antianxiety treatment in patients with excessive hypertension. *American Journal of Hypertension*, 18(9), 1174–1177. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.03.728>
- Hammad, A. M., Alhusban, A. A., Alzaghari, L. F., Alasmari, F., & Sari, Y. (2023). Effect of Cigarette Smoke Exposure and Aspirin Treatment on Neurotransmitters' Tissue Content in Rats' Hippocampus and Amygdala. *Metabolites*, 13(4). <https://doi.org/10.3390/metabo13040515>
- Harnagel, A., Reilly, M., Solis, A., & Paul, S. (2015). *Three Step Synthesis of Azo*

Dye. 2.

- He, H., Pan, Z., Wu, J., Hu, C., Bai, L., & Lyu, J. (2022). Health Effects of Tobacco at the Global, Regional, and National Levels: Results From the 2019 Global Burden of Disease Study. *Nicotine & Tobacco Research*, 24(6), 864–870. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntab265>
- Hendricks, P. S., Delucchi, K. L., Benowitz, N. L., & Hall, S. M. (2014). Clinical significance of early smoking withdrawal and their relationships with nicotine metabolism: Preliminary results from a pilot study. *Nicotine and Tobacco Research*, 16(5), 615–620. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntt204>
- Hensler, J. G. (2011). Serotonin. *Basic Neurochemistry: Principles of Molecular, Cellular, and Medical Neurobiology: Eighth Edition*, 300–322. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374947-5.00015-8>
- Jones, L. A., Sun, E. W., Martin, A. M., & Keating, D. J. (2020). The ever-changing roles of serotonin. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 125(November2019), 105776. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105776>
- Kesić, M., Mokrović, G., Tvrdeić, A., Miše, B., Štefulj, J., & Čičin-Šain, L. (2021). Constitutive Serotonin Tone Modulates Molecular and Behavioral Response to Chronic Fluoxetine Treatment: A Study on Genetic Rat Model. *Frontiers in Psychiatry*, 12(October), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.741222>
- Khairul Afif, M., . I., & Sis Indrawanto, I. (2017). Korelasi Beratnya Kebiasaan Merokok Dengan Derajat Gangguan Obsesif Kompulsif Merokok Pada Mahasiswa Universitas Muhammadiyah Malang. *Saintika Medika*, 8(2), 78–84. <https://doi.org/10.22219/sm.v8i2.4107>
- Khakpour, S., Khosravi, M., Mashayekhipour, Z., & Jahromy, M. H. (2014). Effect of <i>Citrus aurantium</i> L. Essential Oil and Haloperidol on Anxiety in Male Mice. *World Journal of Neuroscience*, 04(05), 427–433. <https://doi.org/10.4236/wjns.2014.45047>
- Khan, Z. A., & Nazir, M. (2022). Factors associated with smoking quit attempts among tobacco smokers. *EUREKA: Health Sciences*, 5, 39–45. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2022.002657>
- Le Foll, B., Piper, M. E., Fowler, C. D., Tonstad, S., Bierut, L., Lu, L., Jha, P., & Hall, W. D. (2022). Tobacco and nicotine use. *Nature Reviews Disease Primers*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00346-w>
- Lee, E. J. (2020). Long-Term Effects of Smoking Cessation on Depressive Symptoms, Resilience, Coping Skills, and Serotonin. *Psychiatric*

- Quarterly*, 91(2), 263–271. <https://doi.org/10.1007/s11126-019-09689-2>
- Liem, A. (2010). Pengaruh Nikotin Terhadap Aktivitas Dan Fungsi Otak Serta Hubungannya Dengan Gangguan Psikologis Pada Pecandu Rokok. *Buletin Psikologi*, 18(2), 37–50.
- Lopes Campêlo, L. M., Moura Gonçalves, F. C., Feitosa, C. M., & De Freitas, R. M. (2011). Antioxidant activity of Citrus limon essential oil in mouse hippocampus. *Pharmaceutical Biology*, 49(7), 709–715. <https://doi.org/10.3109/13880209.2010.541924>
- Mannucci, C., Navarra, M., Pieratti, A., Russo, G. A., Caputi, A. P., & Calapai, G. (2011). Interactions between endocannabinoid and serotonergic systems in mood disorders caused by nicotine withdrawal. *Nicotine and Tobacco Research*, 13(4), 239–247. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntq242>
- M. Dumanauw, J., Maramis, R. N., Rindengan, E. R., & Gansalangi, G. (2022). Formulasi Lilin Aromaterapi Minyak Lavender (*Oleum Lavandulae*) dan Minyak Mawar (*Oleum Rosae*). *Prosiding Seminar Nasional Kefarmasian*, 8–11.
- Nurbaiti, H., Priyono, D., & Harlia Putri, T. (2021). Aroma Terapi Menurunkan Intensitas Dismenorea Primer Pada Remaja Putri: Literature Review. *Tanjungpura Journal of Nursing Practice and Education*, 3, 25–39.
- Park, H. J., Lim, E. J., Zhao, R. J., Oh, S. R., Jung, J. W., Ahn, E. M., Lee, E. S., Koo, J. S., Kim, H. Y., Chang, S., Shim, H. S., Kim, K. J., Gwak, Y. S., & Yang, C. H. (2015). Effect of the fragrance inhalation of essential oil from *Asarum heterotropoides* on depression-like behaviors in mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0571-1>
- Ridha, A. F., Komalasari, K., & Sina, C. I. (2023). Pengaruh Aromaterapi Bergamot (*Citrus Bergamia*) terhadap Tingkat Depresi Post Partum di RS Blud Kota Tanjungpinang. *Malahayati Nursing Journal*, 5(3), 756–773. <https://doi.org/10.33024/mnj.v5i3.8114>
- Sharada, Nalla., Upendarrao, Golla., Sujatha, Palatheeya., Eswar, Kumar, Aouta. (2023). Aromatherapy. 120-125. doi: 10.1201/9781003389774-8
- Smith, T. D., Kuczenski, R., George-Friedman, K., Malley, J. D., & Foote, S. L. (2000). In vivo microdialysis assessment of extracellular serotonin and dopamine levels in awake monkeys during sustained fluoxetine administration. *Synapse*, 38(4), 460–470. [https://doi.org/10.1002/1098-2396\(20001215\)38:4<460::AID-SYN11>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1098-2396(20001215)38:4<460::AID-SYN11>3.0.CO;2-D)
- Tang, M., Ai, Y., Zhu, S., Song, N., Xu, X., Liang, L., Rong, B., Zheng, X., Zhang,

- L., & He, T. (2022). Antidepressant-Like Effect of Essential Oils From *Citrus reticulata* in Reserpine-Induced Depressive Mouse. *Natural Product Communications*, 17(5), 1–12. <https://doi.org/10.1177/1934578X221093916>
- Teilmann, A. C., Madsen, A. N., Holst, B., Hau, J., Rozell, B., & Abelson, K. S. P. (2014). Physiological and pathological impact of blood sampling by retrobulbar sinus puncture and facial vein phlebotomy in laboratory mice. *PLoS ONE*, 9(11), 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113225>
- Tripathi, S., & Mazumder, P. M. (2022). Neuroprotective Efficacy of Apple Cider Vinegar on Zinc-High Fat Diet-Induced Mono Amine Oxidase Alteration in Murine Model of AD. *Journal of the American Nutrition Association*, 41(7), 658–667. <https://doi.org/10.1080/07315724.2021.1948933>
- Wang, G., Mohammadtursun, N., Sun, J., Lv, Y., Jin, H., Lin, J., Kong, L., Zhao, Z., Zhang, H., & Dong, J. (2018). Establishment and evaluation of a rat model of sidestream cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. *Frontiers in Physiology*, 9(FEB). <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00058>
- World Health Organization. (2021). Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS) are addictive and not. *Health Promotion*. <https://www.who.int/teams/health-promotion/tobacco-control/global-tobacco-report-2021>
- World Health Organization (WHO). (2019). WHO report on the global tobacco epidemic, 2019. Offer help to quit tobacco use. In *Geneva: World Health Organization*. <https://www.who.int/teams/health-promotion/tobacco-control/who-report-on-the-global-tobacco-epidemic-2019>
- Yu, L. X., Dzikovski, B. G., & Freed, J. H. (2012). A protocol for detecting and scavenging Gas-phase free radicals in mainstream cigarette smoke. *Journal of Visualized Experiments*, 59, 1–5. <https://doi.org/10.3791/3406>
- Yue, C. T., & Liu, Y. L. (2005). Fluoxetine increases extracellular levels of 3-methoxy-4- hydroxyphenylglycol in cultured COLO320 DM cells. *Cell Biochemistry and Function*, 23(2), 109–114. <https://doi.org/10.1002/cbf.1193>
- Zahra, T., Voloshyna, D., Bseiso, A., Shaik, T. A., Ferman, H. G., Sathish, M., Al Barznji, S., Saleem, F., & Ghaffari, M. A. Z. (2022). Bupropion-Induced Dystonia: A Case Report. *Cureus*, 14(10), 10–12. <https://doi.org/10.7759/cureus.29857>
- Zaniewska, M., McCreary, A. C., Wydra, K., & Filip, M. (2010). Effects of serotonin (5-HT)₂ receptor ligands on depression-like behavior during

nicotine withdrawal. *Neuropharmacology*,58(7),1140–1146.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.02.006>

https://www.elabscience.com/post_5_ht_serotonin_5_hydroxytryptamine_elisa_kit-17594.html (Diunduh pada bulan Juni 2024)

