



EFFECT OF CITRUS ESSENTIAL OIL ON BLOOD SEROTONIN LEVEL IN WISTAR RATS EXPOSED TO CIGARETTE SMOKE

Pengaruh Aromaterapi Varian Citrus Terhadap Kadar Serotonin Darah (Studi Eksperimental Pada Tikus Jantan Galur Wistar Pada Program Penghentian Rokok)

Amelia Hima Risqia¹, Kamilia Dwi Utami^{2*}, Qorry Amanda³, Conita Yuniarifa⁴, Wignyo Santosa⁵.

¹Prodi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang

^{2,3}Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung, Semarang

⁴Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung, Semarang ⁵Bagian Anestesi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung, Semarang

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 19 Januari 2025

Revise : 9 Februari 2025

Accepted : 17 Februari 2025

*Corresponding authors :

Kamilia Dwi Utami
Universitas Islam
Sultan Agung Semarang
Email:
dr.kamilia@unissula.ac.id

ABSTRACT

Penghentian rokok, menurunkan kadar serotonin darah yang menimbulkan gejala penarikan seperti kecemasan. Aromaterapi varian citrus memberikan ketenangan dari peningkatan kadar serotonin sehingga menurunkan gejala putus nikotin. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh aromaterapi varian citrus terhadap kadar serotonin (5-HT) darah tikus jantan galur wistar program penghentian rokok. Penelitian ini adalah penelitian eksperimental post only control group design menggunakan 24 tikus jantan galur wistar yang dibagi 4 kelompok random. Kelompok normal diberi pakan standar 36 hari. Kelompok kontrol, aromaterapi citrus, dan fluoxetine diberikan pakan standar 7 hari dipapar asap rokok 14 batang/hari selama 28 hari, perlakuan sesuai kelompok selama 7 hari. Hari ke-37 tikus diambil darah untuk diperiksa kadar serotonin (5-HT) menggunakan metode ELISA. Data dianalisis menggunakan uji One Way Anova. Rerata kadar serotonin (5-HT) $12,70 \pm 13,17$ ng/ml pada kelompok normal, $5,87 \pm 6,20$ ng/ml kelompok kontrol, $10,49 \pm 11,16$ ng/ml kelompok aromaterapi citrus, dan $9,88 \pm 10,17$ ng/ml kelompok fluoxetine. Rerata kadar serotonin (5-HT) berbeda signifikan antar kelompoknya melalui uji One Way Anova ($p < 0,05$) dilanjutkan uji Post Hoc LSD ($p < 0,05$) menunjukkan perbedaan bermakna. Hasil penelitian ini disimpulkan bahwa aromaterapi citrus berpengaruh terhadap kadar serotonin (5-HT) tikus jantan galur wistar program penghentian rokok.

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

ABSTRACT

Smoking cessation, lowers blood serotonin levels which causes withdrawal symptoms such as anxiety. Aromatherapy citrus variants provide calmness from increased serotonin levels thereby reducing nicotine withdrawal symptoms. This study aims to determine the effect of aromatherapy citrus variants on blood serotonin (5-HT) levels in male wistar rats in a smoking cessation program. This study is an experimental study post only control group design using 24 male wistar rats divided into 4 random groups. The normal group was given standard feed for 36 days. The control group, citrus aromatherapy, and fluoxetine were given standard feed for 7 days exposed to cigarette smoke 14 cigarettes/day for 28 days, treatment according to group for 7 days. On the 37th day, blood was taken from the rats to examine serotonin (5-HT) levels using the ELISA method. Data were analyzed using the One Way Anova test. The mean serotonin (5-HT) levels were 12.70 ± 13.17 ng/ml in the normal group, 5.87 ± 6.20 ng/ml in the control group, 10.49 ± 11.16 ng/ml in the citrus aromatherapy group, and 9.88 ± 10.17 ng/ml in the fluoxetine group. The mean serotonin (5-HT) levels differed significantly between groups through the One Way Anova test ($p < 0.05$) followed by the Post Hoc LSD test ($p < 0.05$) showing a significant difference. The results of this study concluded that citrus aromatherapy had an effect on serotonin (5-HT) levels in male Wistar rats on a smoking cessation program.

Keywords: nicotine, citrus aromatherapy, serotonin (5-HT) levels



PENDAHULUAN

Data Global Burden of Disease tahun 2019 menunjukkan sebanyak 8,71 kematian tiap tahun dan 229,77 juta dengan disabilitas akibat penggunaan tembakau (He et al., 2022). 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 The Tobacco Control Atlas ASEAN Region 4th Edition. Sebanyak 63,4% perokok aktif berencana berhenti merokok (GATS, 2021). Sebanyak lebih dari 60% menunjukkan niat berhenti dan 40% sisanya telah mencoba berhenti, dengan keberhasilan 5-7,4% saja (World Health Organization (WHO), 2019)(Enyioha et al., 2019). Insidensi kegagalan berhenti merokok dipengaruhi beberapa faktor seperti tingkat pendidikan yang rendah karena cenderung tidak melakukan upaya berhenti, tingkat tekanan keluarga untuk berhenti merokok yang rendah, dan efek withdrawal yang dirasakan menimbulkan keinginan untuk kembali merokok (Khan & Nazir, 2022)(Hendricks et al., 2014). Efek withdrawal terjadi ketika kebiasaan merokok dihentikan tiba-tiba dan 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). Nicotine memiliki zat adiktif kimia, ketika dihirup akan menuju otak berikatan dengan nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs), menyebabkan pelepasan dopamine di 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 berkontribusi dalam peningkatan kebiasaan merokok dan gejala penarikan berhenti merokok sehingga terdapat obat-obatan anxiolytic yang membantu perokok mencoba berhenti diantaranya varenicline, buspiron, dan nortriptyline. Namun, obat-obatan anxiolytic dapat memberikan efek samping 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). Aromaterapi diketahui menjadi manajemen gejala nyeri, mual, muntah, kecemasan, depresi, insomnia (Farrar & Farrar, 2020). Efek anticemas yang signifikan didapatkan pada aromaterapi citrus karena kandungan limonene dan linalool didalamnya. Peneliti tertarik menggunakan metode aromaterapi citrus dalam program berhenti rokok. Aromaterapi citrus sebagian besar terdiri dari monoterpen, aldehyd dan alcohol dimana Monoterpen R-Limonene, g-terpinene, a-pinene, dan b-pinene merupakan komponen utama. Aromaterapi citrus, berpusat pada efek yang dihasilkan dari stimulasi penciuman terkait penghirupan dimana mempengaruhi status fisiologis dan psikologis (Fukumoto et al., 2006). Aromaterapi memberikan efek ansiolitik, antidepresan, antikonvulsan, analgesik, dan menenangkan serta mempengaruhi perilaku emosional. Citrus memberikan efek menyenangkan pada seseorang yang sedang depresi. Jalur molekuler pada patofisiologi depresi yang terlibat salah satunya adalah di jalur serotoninergik (5-HT) (Agarwal et al., 2022). Efek-efek yang dihasilkan memberikan efek positif terhadap program pemberhentian rokok dikarenakan serotonin merupakan neurotransmitter yang berperan pada adiksi dan gejala putus nikotin (Tripathi & Mazumder, 2022).

METODE

Penelitian dilaksanakan di Pusat Studi Pangan dan Gizi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Penelitian ini dilakukan secara eksperimental menggunakan hewan coba di laboratorium dengan desain penelitian posttest only control group design terhadap 24 ekor tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang dibagi 4 kelompok perlakuan yaitu kelompok normal (hanya diberi pakan standar serta minum dari awal hingga akhir penelitian), kelompok kontrol negatif (diberi paparan rokok dan pakan

standar serta minum), kelompok aromaterapi citrus (diberi paparan rokok dan aromaterapi citrus 1ml diencerkan 19ml air), kelompok fluoxetine (diberi paparan rokok dan fluoxetine 0,36mg/200grBB). Kadar serotonin darah dianalisis menggunakan metode ELISA, dengan pengambilan sample darah sinus orbita tikus.

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 dan kadar serotonin (5-HT) adalah rasio, terdapat empat kelompok tidak berpasangan dan hipotesis menggunakan komparatif sehingga dilakukan uji parametrik. Uji normalitas data menggunakan uji Shapiro Wilk 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.

HASIL

1. Hasil Uji Statistik Rerata Kadar Serotonin 5-HT

Table. 1 Hasil Uji Statistik Rerata Kadar Serotonin 5-HT

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

Tabel 1 menunjukkan hasil analisis distribusi dan varian data dengan uji Shapiro-Wilk dan uji Lavene. Data tersebut 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.

2. Hasil Uji One Way Anova

Tabel 2. Hasil Uji Oneway Anova

	Sum Of Square	Df	F	Sig
Between Groups	149,970	3	1013,571	<0,001*
Within Groups	0,986	20		
Total	150,957	23		

Pada tabel 2, 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.

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

Tabel 3. Hasil Uji Post Hoc LSD terhadap Kadar Serotonin (5-HT) pada keempat kelompok

Kelompok	Kontrol Normal	Kontrol Negatif	Aromaterapi Citrus	Fluoxetin
Kontrol Normal	-	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Kontrol Negatif	<0,001*	-	<0,001*	<0,001*
Aromaterapi Citrus	<0,001*	<0,001*	-	<0,001*
Fluoxetin	<0,001*	<0,001*	<0,001*	-

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.

PEMBAHASAN

1. Hasil Kelompok Kontrol Negatif

Hasil penelitian menunjukkan paparan rokok 14 batang/hari selama 4 minggu dan dihentikan 1 hari menunjukkan penurunan kadar serotonin darah (5-HT) signifikan, sehingga digunakan sebagai model berhenti merokok pada hewan coba dengan menggunakan sidestream. Dilihat dari kadar serotonin kelompok kontrol negatif yang lebih rendah signifikan daripada kelompok kontrol normal, sejalan dengan penelitian sebelumnya dimana tikus yang diberikan paparan asap rokok dan dihentikan setelah 24 jam menyebabkan gangguan suasana hati dengan adanya penurunan kadar serotonin darah (Mannucci et al., 2011)(Zaniewska et al., 2010). Nikotin memberikan efek ketenangan akibat stimulasi sistem dopaminergik dan adrenergik. Ketika terjadi penghentian rokok, nikotin dalam darah turun sehingga sistem adrenergik tidak terstimulasi dan kadar serotonin berkurang. Perokok kronis akan mengalami disregulasi serotonin di mana tubuh 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).

2. Hasil Kelompok Aromaterapi Citrus Aurantium

Pada penelitian ini menunjukkan pengaruh aromaterapi 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 7 hari pada tikus meningkatkan kadar serotonin darah dengan adanya komponen mudah menguap terutama limonene yang terkandung di dalamnya berkaitan erat dengan jalur 5-HT terutama jalur reseptor 5-HT-1A yang memberikan efek antidepresan (Tang et al., 2022). Aromaterapi setelah dihirup bergerak di dalam nasal cavity, kemudian menembus dinding endotel menuju olfactory bulb

yang ditransmisikan menuju nervus olfactory dan diidentifikasi. Molekul aktif aromaterapi 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).

3. Hasil Kelompok Fluoxetine

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

4. Perbandingan Aromaterapi Citrus Aurantium dengan Fluoxetine

Penelitian ini menunjukkan citrus aurantium meningkatkan serotonin lebih tinggi dibandingkan fluoxetine. Pemberian fluoxetine akut yakni kurang dari 3 minggu dapat meningkatkan kadar serotonin, tetapi peningkatan serotonin yang signifikan membutuhkan waktu 3-6 minggu (Dankoski et al., 2016). Kadar serotonin kelompok 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). Aromaterapi citrus berpotensi dikembangkan dalam terapi penghentian merokok, akan tetapi penelitian ini masih memiliki keterbatasan karena tidak meneliti perubahan perilaku tikus, tidak meneliti langsung komponen aromaterapi yang meningkatkan serotonin, dan tidak mengukur kadar serotonin jaringan otak maupun intestinum.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, aromaterapi varian citrus berpengaruh signifikan terhadap kadar serotonin darah tikus jantan galur wistar pada program penghentian rokok. Penelitian model berhenti merokok pada tikus dapat dilanjutkan dengan penelitian terkait perubahan perilaku tikus, serta mengukur kadar serotonin pada jaringan otak maupun intestinum

REFERENCES

- 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>
- 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/Pryor, W. A. \(1997\). Cigarette smoke](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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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.
- 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>
- 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>
- 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>
- Liem, A. (2010). Pengaruh Nikotin Terhadap Aktivitas Dan Fungsi Otak Serta Hubungannya Dengan Gangguan Psikologis Pada Pecandu Rokok. *Buletin Psikologi*, 18(2), 37–50.
- 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>
- 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.
- 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>
- 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>

**JBSH****Journal Of Biomedical Sciences and Health****Volume 2 Nomor 1 Bulan Februari Tahun 2025****ISSN : 3047 – 7182****P – ISSN : 3062 – 6854**

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>