

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Merokok saat ini masih menjadi masalah kesehatan utama di seluruh dunia dan merupakan salah satu penyebab kematian yang sebenarnya dapat dicegah. Pada tahun 2016, penggunaan rokok menyebabkan lebih dari 7,1 juta kematian di seluruh dunia (Drope *et al.*, 2018). Pengguna rokok di seluruh dunia mencapai angka 1,1 milyar orang dan 10% perokok dari total perokok di dunia berasal dari negara di kawasan Asia Tenggara. Indonesia menduduki peringkat pertama sebagai negara dengan prevalensi merokok paling tinggi di ASEAN dengan persentase 53,39% dari total perokok dewasa di ASEAN, sedangkan Filipina menempati peringkat kedua dengan persentase 13,51% (Lian dan Dorotheo, 2018). Prevalensi perokok pria dewasa di Indonesia pada tahun 2016 sebesar 68,1% dan mengalami peningkatan dari tahun 2013 sebanyak 2% (Zheng *et al.*, 2016). Hal ini menunjukkan kecenderungan tinggi dalam hal konsumsi rokok yang akan berdampak pada semakin tingginya beban penyakit dan kematian akibat merokok (Kemenkes, 2018). Asap rokok mengandung ribuan senyawa yang menyebabkan berbagai penyakit diantaranya kanker, penyakit kardiovaskuler, dan penyakit paru-paru yang dapat berujung pada kematian (Benowitz, 2008).

Adiksi merupakan kelainan kronis pada otak yang sering kambuh yang ditandai dengan keinginan yang kuat untuk mencari dan mengkonsumsi obat, kehilangan kendali dalam membatasi penggunaan, dan munculnya keadaan emosi negatif (*disforia*, kecemasan, dan *irritability*) ketika konsumsi obat dihentikan yang dapat diamati melalui

komponen somatik dan afektif. Banyak senyawa yang dapat menyebabkan adiksi, diantaranya adalah kokain, heroin, alkohol, dan stimulan lainnya (Koob *et al.*, 2014). Rokok mengandung lebih dari 4000 senyawa kimia dan nikotin merupakan komponen terbesar dalam rokok yang berperan sebagai zat psikoaktif pada proses terjadinya adiksi (Benowitz, 2009). Pemberian nikotin dapat meningkatkan fungsi *reward* dan menyebabkan neuroplastisitas pada area mesokortikolimbik yang berperan dalam memediasi efek *reward* dan motivasi (Froeliger *et al.*, 2017; Bruijneel, 2016).

Nikotin memiliki efek penguatan positif antara lain euforia, meningkatkan semangat, dan mengurangi rasa cemas dan stres. Efek penguatan positif inilah yang menjadi faktor kritis penyebab individu akan merokok terus menerus (Koob *et al.*, 2014). Nikotin dalam asap rokok yang terhirup akan masuk ke sirkulasi dan menuju otak dengan cepat. Nikotin akan berikatan dengan reseptor asetilkolin nikotinic (nAChR) dan akan mengaktifasi sistem dopamin mesokortikolimbik yang diproyeksikan dari *ventral tegmental area* (VTA) ke *nucleus accumbens* (NAcc). Pelepasan dopamin pada NAcc dapat melalui 3 aksi, yaitu aksi langsung pada neuron dopamin, aktivasi neuron glutamat, dan penurunan inhibisi GABA (Koob *et al.*, 2014). Pelepasan dopamin ke area NAcc akan menghasilkan efek *reward* atau perasaan menyenangkan (Benowitz, 2009). Efek *reward* inilah yang dianggap penting untuk mengawali dan mempertahankan konsumsi rokok terus menerus dan menyebabkan adiksi (Koob *et al.*, 2014). Paparan nikotin secara berulang akan menyebabkan desensitisasi reseptor dan ketika penggunaannya dihentikan maka terjadi penurunan kadar dopamin dan serotonin pada NAcc serta terjadi peningkatan neurotransmitter *corticotropin-releasing factor* (CRF) dan norepinefrin yang akan menimbulkan keadaan emosi negatif seperti disforia, gangguan tidur, dan kecemasan (*withdrawal*). Keadaan emosi negatif selama periode

penghentian konsumsi obat dapat menyebabkan kekambuhan atau *relapse* (Bruijneel, 2012). Kombinasi dari penurunan fungsi *reward* yang ditunjukkan dengan penurunan *firing* neuron dopamin pada saat *withdrawal* dan adanya stres selama periode penghentian obat merupakan pemicu yang kuat terjadinya kekambuhan dalam merokok (Koob *et al.*, 2016).

Permasalahan utama dalam mengatasi adiksi obat adalah tingginya angka kekambuhan setelah tidak mengkonsumsi obat baik itu secara sukarela atau terpaksa (Venniro *et al.*, 2016). Pada hewan coba, perlakuan stres seperti *footshock*, *restraint stress*, dan *social stress* selama periode tidak mengkonsumsi obat (*abstinence*) dapat memicu kekambuhan atau *stress-induced reinstatement* (Koob *et al.*, 2014). Terdapat lebih dari 70% perokok yang berusaha berhenti merokok mengalami kesulitan dan berujung pada kekambuhan. Terjadinya kekambuhan ini dapat disebabkan karena adanya stres (Mantsch *et al.*, 2016; Lee *et al.*, 2019). Stres didefinisikan sebagai respon tubuh terhadap tuntutan yang biasanya merugikan. *Corticotropin-Releasing Factor* (CRF) merupakan neuroendokrin yang terlibat dalam aktivitas merespon stres (Koob *et al.*, 2009). Stres tidak hanya meningkatkan level glukokortikoid namun juga menstimulasi pelepasan CRF pada ekstrapitotalamik seperti VTA dan amygdala yang menyebabkan keadaan emosi negatif (Wanat *et al.*, 2008).

Stres merupakan faktor penting yang berkontribusi dalam kekambuhan dan mempertahankan penggunaan psikostimulan (Taslimi *et al.*, 2018). Pada penelitian, paparan terhadap stres dapat meningkatkan *self-administration* dan memicu kekambuhan pada berbagai psikostimulan seperti kokain, amfetamin, dan nikotin pada hewan coba (Conrad *et al.*, 2010). Pemberian stres secara berulang selama fase *extinction* dapat mempercepat tercapainya *extinction* dan menyebabkan kekambuhan pada mencit yang diinduksi metamfetamin yang diukur efek *reward* nya dengan

metode CPP. *Extinction* pada metode CPP mewakili periode penghentian obat. Fase ini merupakan keadaan dimana hewan coba dipapar berulang dengan kompartemen tanpa adanya pemberian obat, dimana terjadi penurunan waktu yang dihabiskan pada kompartemen yang dipasangkan dengan obat. Ketika *extinction* tercapai maka efek *reward* yang ditimbulkan oleh karena pemberian obat tidak bertahan lama dan pada fase *reinstatement* hewan coba akan mengalami kekambuhan apabila diinjeksi kembali dengan obat yang ditunjukkan dengan peningkatan nilai CPP setelah terjadi *extinction* (Mueller dan De Wit, 2011; Bardo *et al.*, 2015; Taslimi *et al.*, 2018). Dengan demikian kekambuhan yang disebabkan karena adanya paparan stres menunjukkan bahwa ingatan pada saat *conditioning* tetap bertahan walaupun setelah melalui tahap *extinction* yang diukur dengan metode CPP (Mueller dan De Wit, 2011). Efek stres pada jalur *reward* selama periode penghentian obat berhubungan dengan tumpulnya transmisi dopamin pada NAcc sehingga menurunkan sensitivitas fungsi *reward* (Ironside *et al.*, 2018). Adanya paparan stres berulang juga akan meningkatkan level CRF dan GABA serta menurunkan pelepasan dopamin (Sotomayor-Zarate *et al.*, 2015). Paparan stres secara berulang mempengaruhi jalur *reward* karena stres memiliki pengaruh aversif pada kehidupan sehari-hari sehingga individu akan mengatasi stres dengan meningkatkan konsumsi obat (Taslimi *et al.*, 2018).

Pada penelitian preklinik nikotin digunakan untuk menggambarkan adiksi pada rokok karena nikotin merupakan zat yang paling banyak terkandung dalam rokok. Komponen pada rokok yaitu tembakau mengandung 95-97% dari total alkaloid dan beberapa alkaloid minor seperti anabasin, nornikotin, dan tabagisin yang memiliki struktur serupa dengan nikotin dapat meningkatkan pelepasan dopamin striatal pada tikus. Untuk memperoleh efek adiksi rokok pada hewan coba mencit dapat menggunakan metode *cigarette smoke extract* (CSE). Metode CSE dapat

melarutkan komponen volatil larut air yang umumnya terhirup bersama asap rokok. Berdasarkan penelitian, kandungan selain nikotin yang terdapat dalam CSE antara lain norharman dan harman yang memiliki aktivitas penghambat enzim *monoamine oxidase*, yaitu enzim yang memetabolisme dopamin. Dengan adanya aktivitas penghambat MAO pada rokok, maka kadar neurotransmitter dopamin akan meningkat dan memperlama efek *reward* yang dihasilkan (Khalki *et al.*, 2013; Costello *et al.*, 2014; Koob *et al.*, 2014).

Dalam penelitian ini hewan coba yang digunakan adalah mencit jantan galur Balb/c dengan perlakuan stres menggunakan metode *water immersion restraint stress* (WIRS). Perlakuan stres ini dipilih karena dapat menghasilkan stres yang mutlak dengan tingkat adaptasi yang rendah (Campos *et al.*, 2013). Dalam penelitian ini menggunakan nikotin dan CSE. Nikotin digunakan sebagai kontrol positif karena pada dosis 0,5 mg/kgBB dapat menyebabkan efek *reward* sedangkan CSE digunakan untuk mengetahui apakah ada komponen lain dalam rokok yang akan mempengaruhi perlakuan stres terhadap efek *reward* yang ditimbulkan oleh nikotin. Dosis nikotin yang digunakan sebesar 0,5mg/kgBB dan dosis CSE yang digunakan adalah 0,5mg/kgBB yang dihitung berdasarkan kadar nikotin yang diperoleh dari larutan CSE yang dibuat. Dosis ini dipilih karena menunjukkan efikasi dalam menimbulkan efek *reward* (Kota *et al.*, 2007).

Berdasarkan latar belakang di atas, dilakukan penelitian pengaruh paparan stres terhadap nikotin pada fase *extinction* dan *reinstatement* dengan metode *Conditioned Place Preference* (CPP). CPP merupakan metode untuk menilai efek *reward* dari suatu obat yang sederhana dan mudah (Bardo *et al.*, 2015). Terdapat 3 fase dalam metode CPP, yaitu fase *acquisition*, *extinction*, dan *reinstatement*. Fase *acquisition* merupakan fase dimana hewan coba dipapar dengan obat selama proses *conditioning*.

Selanjutnya pada fase *extinction* pemberian obat dihentikan dan dapat dilihat lamanya efek *reward* akan bertahan. Pada fase *reinstatement* dapat dilihat terjadinya kekambuhan ketika hewan dipapar dengan pemicu berupa obat atau stres. Metode CPP merupakan salah satu metode yang dapat digunakan untuk menilai adanya kekambuhan yang dapat dilihat dari adanya peningkatan respon kembali ketika hewan coba diinjeksi dengan obat atau dipapar dengan stres setelah melewati *extinction* (keadaan bebas obat). Respon kekambuhan dapat dilihat dari peningkatan waktu yang dihabiskan hewan coba dalam kompartemen yang dipasangkan dengan obat (Koob dan Volkow, 2010; Mueller dan De Wit, 2011).

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana pengaruh paparan *water immersion restraint stress* pada fase *extinction* dan *reinstatement* terhadap efek *reward* nikotin pada hewan coba mencit dengan metode CPP?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Mengkaji pengaruh paparan *water immersion restraint stress* pada fase *extinction* dan *reinstatement* terhadap efek *reward* nikotin pada hewan coba mencit dengan metode CPP.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai pengaruh paparan *water immersion restraint stress* pada fase *extinction* dan *reinstatement* terhadap efek *reward* nikotin.