

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Merokok merupakan salah satu penyebab utama kematian secara global di dunia dengan kasus 5 juta kematian per tahunnya. Dari 70% kematian akibat merokok, banyak terjadi di negara berkembang, salah satunya Indonesia World Health Organization (2021). Merokok berdampak buruk terhadap kesehatan karena dapat menyebabkan penyakit komplikasi medis seperti meningkatkan resiko diabetes, kanker payudara, penyakit paru-paru, komplikasi jantung, penyakit ginjal dan lain sebagainya (Mishra *et al.*, 2021).

Menurut World Health Organization (2021), rokok merupakan produk tembakau dengan kandungan nikotin yang merupakan alkaloid psikostimulan penyebab *nicotine addiction*. Nikotin bekerja pada sistem saraf pusat dan berikatan dengan reseptor asetilkolin nikotinik (nAChR) di Ventral Tegmental Area (VTA), sehingga merangsang terjadinya pelepasan neurotransmitter DA oleh neuron DA di *nucleus accumbens* yang menyebabkan munculnya efek *reward nicotine* seperti euphoria (Prochaska dan Benowitz, 2019).

Penghentian nikotin pada perokok kronik menyebabkan gejala *nicotine withdrawal* yang meliputi perubahan somatik, afektif serta kognitif. Perubahan afektif berhubungan dengan emosional seperti kecemasan, anhedonia, depresi, disforia, hiperalgesia, dan iritabilitas. Perubahan somatik merupakan perubahan fisik seperti tremor, bradikardia, dan peningkatan nafsu makan, sedangkan perubahan kognitif meliputi kesulitan berkonsentrasi dan gangguan memori pasca putus nikotin kronik (McLaughlin *et al.*, 2015).

Menurut Patricia *et al.*, (2020) ekspresi mRNA *Pro-opiomelanocortin* (POMC) di *nucleus arcuata* (ARC) hipotalamus meningkat akibat aktivasi $\alpha 3\beta 4$ nAChR oleh nikotin. POMC merupakan peptide prekursor dari neuropeptida *anorexigenic* yaitu α -*Melanocortin Stimulating Hormone* (α -MSH) yang berikatan dan mengaktifkan *melanocortin 4 receptor* (MC4R) di *Paraventricular nucleus* (PVN) hipotalamus. Oleh karena itu, pada kondisi *nicotine withdrawal*, penurunan POMC menyebabkan rilis α -MSH berkurang dan fungsi MC4R di PVN menurun. Peningkatan berat badan juga dipengaruhi oleh peran *Agouti-Related Protein* (AgRP) di ARC hipotalamus yang merupakan antagonis endogen dari MC4R (Di Bonaventura *et al.*, 2020). Fenomena terjadinya peningkatan berat badan pada

nicotine withdrawal dipengaruhi oleh MC4R, POMC dan AgRP yang merupakan sistem melanocortin di hipotalamus yang berperan dalam regulasi homeostasis energi seperti *food intake* dan *energy expenditure* (Zhou *et al.*, 2018).

Epigallocatechin gallate (EGCG) merupakan senyawa golongan polifenol katekin yang banyak terdapat di teh hijau (*Camellia sinensis*). Kandungan EGCG diketahui sebesar 59% dari total semua katekin pada teh hijau (Rady *et. al.*, 2017). EGCG memiliki efek farmakologi sebagai antioksidan, antiinflamasi, antikanker dan antiobesitas (Zhou *et al.*, 2018; Mullins *et al.*, 2020). Menurut Li *et al.*, (2016) EGCG dapat menurunkan ekspresi mRNA AgRP di hipotalamus mencit yang diinduksi *high fat diet*. Selain itu, Menurut Liu dan Sayama (2018) EGCG dapat menurunkan *food intake* dengan meningkatkan ekspresi mRNA POMC di ARC hipotalamus. Berdasarkan penelitian sebelumnya, Rahmadi (2022, *accepted*) EGCG dosis 50 mg/kgBB dapat menurunkan efek *reward*/adiksi nikotin pada mencit. Namun hingga saat ini, belum ada penelitian mengenai efek EGCG pada *nicotine withdrawal*, sehingga perlu dilakukan penelitian lanjutan mengenai hal tersebut.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah kenaikan berat badan pada *nicotine withdrawal* disebabkan oleh penurunan ekspresi mRNA MC4R dan POMC serta peningkatan ekspresi mRNA AgRP?
2. Bagaimanakah EGCG menghambat peningkatan berat badan *nicotine withdrawal*?
3. Apakah EGCG dapat meningkatkan ekspresi mRNA MC4R dan POMC serta menurunkan ekspresi mRNA AgRP pada *nicotine withdrawal*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengkaji kenaikan berat badan pada *nicotine withdrawal* yang disebabkan oleh penurunan ekspresi mRNA MC4R dan POMC serta peningkatan AgRP.
2. Mengkaji efek EGCG dalam menghambat peningkatan berat badan pada *nicotine withdrawal*.
3. Mengkaji efek EGCG dalam meningkatkan ekspresi mRNA MC4R dan POMC serta menurunkan AgRP pada *nicotine withdrawal*.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membuka wawasan baru dan memberikan informasi terkait efek *Epigallocatechin gallate* (EGCG) dalam mengatasi gejala *nicotine withdrawal* melalui mekanismenya pada sistem melanocortin di hipotalamus.