

SKRIPSI

**PENGARUH PEMBERIAN *CIGARETTE SMOKE
EXTRACT* (CSE) TERHADAP RISIKO ADIKSI
NIKOTIN PADA HEWAN COBA MENCIT**



DANIK MAHFIROTUL HAYATI

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

DEPARTEMEN FARMASI KLINIK

SURABAYA

2019

SKRIPSI

**PENGARUH PEMBERIAN *CIGARETTE SMOKE
EXTRACT* (CSE) TERHADAP RISIKO ADIKSI
NIKOTIN PADA HEWAN COBA MENCIT**

DANIK MAHFIROTUL HAYATI

051511133098

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

DEPARTEMEN FARMASI KLINIK

SURABAYA

2019

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi Perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul :

**PENGARUH PEMBERIAN *CIGARETTE SMOKE*
EXTRACT (CSE) TERHADAP RISIKO ADIKSI
NIKOTIN PADA HEWAN COBA MENCIT**

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lainnya yaitu *Digital Library* Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 15 Agustus 2019



Danik Mahfirotul Hayati

NIM : 051511133098

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Danik Mahfirotul Hayati

NIM : 051511133098

Fakultas : Farmasi

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir yang saya tulis dengan judul :

**PENGARUH PEMBERIAN *CIGARETTE SMOKE*
EXTRACT (CSE) TERHADAP RISIKO ADIKSI
NIKOTIN PADA HEWAN COBA MENCIT**

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 15 Agustus 2019



Danik Mahfirotul Hayati

NIM : 051511133098

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH PEMBERIAN CIGARETTE SMOKE
EXTRACT (CSE) TERHADAP RISIKO ADIKSI
NIKOTIN PADA HEWAN COBA MENCIT**

SKRIPSI

Dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2019


Oleh:

DANIK MAHFIROTUL HAYATI
NIM: 051511133098

Skripsi ini telah disetujui
pada tanggal 15 Agustus 2019 oleh:

Pembimbing Utama

Pembimbing Serta


Mahardian Rahmadi, M.Sc., Ph.D., Apt
NIP. 198103142005011002


Arina Dery PS, S.Farm., M.Farm.Klin., Apt.
NIP. 198504212015042002

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT yang dengan rahmat dan kasih sayangnya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“PENGARUH PEMBERIAN *CIGARETTE SMOKE EXTRACT* (CSE) TERHADAP RISIKO ADIKSI NIKOTIN PADA HEWAN COBA MENCIT”** guna mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Penyusunan dan penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih kepada :

1. Bapak Mahardian Rahmadi, S.Si., M.Sc., Ph.D., Apt. dan Ibu Arina Dery PS, S.Farm., M.Farm.Klin., Apt. selaku dosen pembimbing atas segala dukungan, bimbingan, arahan dan kesabaran yang telah diberikan hingga terselesaikannya skripsi ini.
2. Bapak Drs. Didik Hasmono, MS, Apt. dan Ibu Samirah, S.Si., Apt., Sp.FRS selaku dosen penguji atas kritik dan saran yang bermanfaat untuk perbaikan skripsi ini.
3. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak., CMA. selaku Rektor Universitas Airlangga Surabaya.
4. Prof. Dr. Hj. Umi Athijah, M.S., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya.
5. Ibu Yuni Priyandani, S.Si., Apt., Sp.FRS selaku dosen wali yang telah banyak memberikan bimbingan dan bantuan selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
6. Para Bapak dan Ibu dosen yang telah mendidik serta mengajarkan ilmu pengetahuan, serta seluruh staf dan pegawai di lingkungan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang banyak membantu

memfasilitasi selama proses belajar.

7. Ayahanda Handoko dan Ibu Siti Kalimah selaku orang tua, yang senantiasa selalu memberikan semangat, doa dan dukungan, serta sebagai sumber motivasi dalam menyelesaikan skripsi dan menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Kakak tercinta Khoirun Ninggar Hidayati, S.Si. yang selalu menjadi penyemangat dalam menyelesaikan studi.
8. Seluruh teman Fakultas Farmasi angkatan 2015 (Decadryl) dan kelas B yang telah memberikan pengalaman, inspirasi, dan motivasi selama menempuh pendidikan sarjana.
9. Teman Juread tim Lutvia, Indri, Diah, Ardisa, Puji, Pertiwi, Anggita, Fini, Tazkiyah, Ruswien, Reni, Hudiyah, Rama, Margareta, Romani, Farah, Ajeng, mbak Putri, dan mbak Ira atas dukungan dan semangat yang diberikan selama proses penyelesaian skripsi.
10. Keluarga kos tujuh tercinta Anggry, Ifadatul, mbak Hana, mbak Yeyen, mbak Ima, dan mbak Mustika yang selalu senantiasa membantu, menghibur, memberi saran, dan semangat.
11. Serta semua pihak yang telah memberikan bantuan, dukungan, serta doa yang tidak bisa disebutkan satu persatu.

Semoga Allah SWT senantiasa memberikan rahmat dan karunia-Nya. Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dari skripsi ini, karenanya penulis mengharapkan masukan demi perbaikan skripsi ini. Semoga skripsi ini bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang kefarmasian.

Surabaya, 15 Agustus 2019

Penulis

RINGKASAN

PENGARUH PEMBERIAN *CIGARETTE SMOKE EXTRACT* (CSE) TERHADAP RISIKO ADIKSI NIKOTIN PADA HEWAN COBA MENCIT

Danik Mahfirotul Hayati

Adiksi nikotin merupakan kelainan otak yang disebabkan oleh paparan nikotin secara berulang mengakibatkan meningkatnya pelepasan neurotransmitter dopamin di *nucleus accumbens* (NAcc). Pada tahapan siklus adiksi, peningkatan rilis dopamin secara abnormal dapat memicu terjadinya neuroadaptasi yang mengubah struktur dan fungsi sirkuit saraf sehingga menimbulkan *reward effect*. Sebagian besar penelitian adiksi nikotin pada hewan coba sebelumnya digunakan nikotin yang merupakan *reinforcer* lemah dibandingkan rokok yang mengandung ribuan senyawa kimia.

Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis pengaruh pemberian *cigarette smoke extract* (CSE) terhadap tingkat adiksi nikotin dengan metode *conditioned place preference* (CPP) pada fase *acquisition*, *extinction* dan *reinstatement* pada hewan coba mencit. *Reward effect* yang menjadi indikator terjadinya adiksi diamati melalui CPP menggunakan *biased design*, dengan melakukan uji *pre-conditioning*. Pada fase *conditioning*, hewan diinjeksi subkutan nikotin, CSE atau saline sebelum dipasangkan dengan kompartemen tertentu selama enam hari berturut-turut. Pada fase *post-conditioning* dan *extinction*, hewan secara bebas mengakses kompartemen selama 15 menit tanpa injeksi obat. Kemudian diberikan paparan obat ulang pada *reinstatement*. Data dianalisis menggunakan *one-way ANOVA* dilanjutkan dengan uji *post-hoc* Tukey untuk mengetahui nilai data yang signifikan.

Rerata nilai skor CPP kelompok nikotin 0,5 mg/kg dan CSE 0,5 mg/kg ($p < 0,01$), serta CSE 0,1 mg/kg ($p < 0,05$) secara signifikan mampu menyebabkan *reward effect* dibandingkan dengan kelompok kontrol. Disisi lain dosis nikotin 0,1 mg/kg tidak mampu menyebabkan *reward effect* yang signifikan dengan nilai skor CPP ($146,7 \pm 106,4$; $p > 0,05$). Fase *extinction* pada kelompok nikotin 0,1 mg/kg dan CSE 0,1 mg/kg tidak menunjukkan adanya penurunan waktu antara nilai uji *post-conditioning* dengan hasil *extinction* hari ke-7. Kelompok Nikotin 0,5 mg/kg menunjukkan adanya penurunan waktu yang signifikan ($p < 0,05$) antara uji *post-conditioning*

dengan *extinction* hari ke-7. Sedangkan pada kelompok CSE 0,5 mg/kg menunjukkan adanya penurunan yang tidak signifikan antara nilai uji *post-conditioning* dengan hasil *extinction* hari ke-7. Hasil ini dapat dimaknai bahwa kelompok CSE 0,5 mg/kg mengalami *reward effect* yang setara dengan kelompok nikotin 0,5 mg/kg pada fase *acquisition*, namun lebih tinggi pada fase *extinction* karena lebih lama mengalami penurunan waktu yang dihabiskan dalam *drug paired chamber*.

Fase *reinstatement* pada penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok nikotin 0,1 mg/kg dan CSE 0,1 mg/kg tidak ada peningkatan waktu yang dihabiskan mencit dalam *drug paired chamber*. Pada kelompok Nikotin 0,5 mg/kg ($p < 0,05$) dan kelompok CSE 0,5 mg/kg ($p < 0,01$) menunjukkan adanya peningkatan waktu yang signifikan antara nilai uji *reinstatement* apabila dibandingkan dengan hasil *extinction* hari ke-7. Sehingga dapat dikatakan kelompok hewan ini mengalami kondisi *relapse*.

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa pada fase *acquisition*, pemberian nikotin dosis 0,5 mg/kg, CSE dosis 0,1 mg/kg dan CSE dosis 0,5 mg/kg dapat menyebabkan potensi adiksi nikotin. Pada fase *extinction*, pemberian nikotin dosis 0,5 mg/kg menunjukkan adanya penurunan *reward effect* namun tidak pada CSE dosis 0,5 mg/kg. Sedangkan pada fase *reinstatement* pemberian nikotin dosis 0,5 mg/kg dan CSE dosis 0,5 mg/kg keduanya menunjukkan terjadinya *relapse* (kekambuhan) setelah diberikan injeksi ulang obat.

ABSTRACT

THE EFFECT OF CIGARETTE SMOKE EXTRACT (CSE) ON THE RISK OF NICOTINE ADDICTION IN MICE

Danik Mahfirotul Hayati

Tobacco dependence is a brain disorder caused by chronic exposure of addictive substance in cigarette and difficult to treat. Previous experimental studies in animals showed that cigarette smoke extract (CSE) could produce higher reinforcing effect comparison with nicotine alone. The CSE method is used to dissolve all compounds in cigarette smoke including minor alkaloid compounds. This study aim to asses CSE and pure nicotine exposures in other aspect of drug addiction using conditioned place preference (CPP) in mice.

Thirty male Balb/c mice (20-30 g) were divided into five groups. The initial preferences were determined using an biased design. In conditioning phase, each group received a subcutaneous injection of nicotine (0,1 mg/kg ; 0,5 mg/kg), and CSE (0,1 mg/kg ; 0,5 mg/kg) before being place in non-preference side (three days) alternate with saline (1 ml/kg) before being place in preference side (three days). Control group had saline injection in both paired sides. CPP score or rewarding effect was generate by counting the time in drug paired chamber.

This study showed that at dose 0,5 mg/kg nicotine, dose 0,1 mg/kg CSE, and 0,5 mg/kg CSE significantly induced rewarding effect but not at dose 0,1 mg/kg nicotine. In the periode of extinction training, only the nicotine 0,5 mg/kg group that showed significantly decrease time spent in drug paired chamber, not in another group. In reinstatement test, the nicotine 0,5 mg/kg and CSE 0,5 mg/kg groups showed significantly increase time spent in drug paired chamber.

Keyword : cigarette smoke extract, nicotine, addiction, conditioned place preference

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PERSETUJUAN	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
RINGKASAN	vii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tinjauan Adiksi	6
2.1.1 Pengertian Adiksi	6
2.1.2 Penggolongan Adiksi	6
2.1.3 Adiksi Nikotin	7
2.1.4 Prevalensi dan Dampak	9
2.1.5 Siklus Adiksi	10
2.2 Farmakoterapi <i>Smoking Cessation</i>	15
2.3 Tinjauan Nikotin	16

2.3.1 Asal dan Kimiawi.....	16
2.3.2 Farmakokinetika	16
2.3.3 Farmakodinamika.....	18
2.3.4 <i>Cigarette Smoke Extract</i> (CSE)	23
2.3.5 Efek Farmakologi CSE	25
2.4 Tinjauan Conditional Place Preference (CPP)	27
2.4.1 Definisi.....	27
2.4.2 Instrumen	28
2.4.3 Metode	28
2.5 Tinjauan Hewan Coba	31
BAB III. KERANGKA KONSEPTUAL.....	33
3.1 Uraian Kerangka Konseptual.....	33
3.2 Skema Kerangka Konseptual.....	36
3.3 Hipotesis	37
BAB IV. METODE PENELITIAN	38
4.1 Jenis Penelitian	38
4.2 Alat Penelitian	38
4.3 Bahan Penelitian	38
4.4 Subjek Penelitian	39
4.5 Protokol Penelitian.....	40
4.5.1 Rancangan Penelitian.....	40
4.5.2 Pengelompokan Hewan Coba	40
4.5.3 Kerangka Operasional.....	41
4.6 Variabel Penelitian	42
4.7 Definisi Operasional Variabel	42
4.8 Prosedur Penelitian	44
4.8.1 Penanganan Hewan Coba.....	44
4.8.2 Prosedur Kerja	44
4.9 Prosedur Pengambilan Data.....	48

4.10 Analisis Data.....	48
BAB V. HASIL PENELITIAN	49
5.1 Pengamatan perilaku <i>place preference</i> menggunakan metode <i>Conditioned Place Preference (CPP)</i>	49
BAB VI. PEMBAHASAN	54
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	60
7.1 Kesimpulan	60
7.2 Saran	60

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
II.1 Parameter Biologis Mencit.....	32
V.1 Rerata skor CPP pada kelompok perlakuan	50
V.2 Rerata total waktu yang dihabiskan mencit dalam <i>drug paired chamber</i> pada uji <i>post-conditioning</i> , <i>extinction</i> , dan uji <i>reinstatement</i>	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Sirkuit Saraf dalam Adiksi Nikotin.....	9
2.2 Area Otak yang Terlibat Siklus Adiksi	11
2.3 Struktur Nikotin	16
2.4 Skema Struktur reseptor nAChRs	19
2.5 Interaksi Neuron Glutamat, Asetilkolin, dan Dopamin di Otak Tengah yang dipengaruhi oleh Nikotin.....	23
2.6 Alat (<i>Bubble Smoke</i>) CSE	25
2.7 Contoh gambar instrumen CPP.....	31
3.1 Skema Kerangka Konseptual	37
4.1 Skema Kerangka Operasional.....	41
4.2 Skema Rancangan Prosedur Kerja.....	47
5.1 Perbedaan nilai skor CPP tiap kelompok perlakuan	50
5.2 Grafik perbandingan perilaku <i>place preference</i>	51

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Sertifikat Kelaikan Etik	67
2 Data Hasil Pengamatan <i>Place Preference</i>	68
3 Analisis <i>one-way</i> ANOVA pada parameter Uji CPP	69

DAFTAR SINGKATAN

3HC	: <i>Trans-3'-Hydroxycotinine</i>
5-HT	: <i>5-Hydroxytryptamine</i>
AMPA	: <i>α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid</i>
ANOVA	: <i>One-way analysis of variance</i>
BNST	: <i>Bed Nucleus of the Stria Terminalis</i>
CeA	: <i>Central Nucleus of the Amygdala</i>
CPA	: <i>Conditioned Place Aversion</i>
CPP	: <i>Conditioned Place Preference</i>
CR	: <i>Conditioned Response</i>
CREB	: <i>cAMP-Response-Element Binding Protein</i>
CRF	: <i>Corticotropin-Releasing Factor</i>
CS	: <i>Conditioned Stimulus</i>
CSE	: <i>Cigarette Smoke Extract</i>
CYP	: <i>Cytochrome</i>
DAT	: <i>Dopamine Transporter</i>
ERK	: <i>Extracellular Signal-Regulated Kinase</i>
GABA	: <i>Gamma-Aminobutyric Acid</i>
GDP	: <i>Gross Domestic Product</i>
MAO	: <i>Monoamine Oxidase</i>
MDMA	: <i>3,4-Methylenedioxymethamphetamine</i>
NAcc	: <i>Nucleus Accumbens</i>
nAChRs	: <i>Nicotinic Acetylcholine Receptor</i>
NE	: <i>Norepinephrine</i>
NMDA	: <i>N-Methyl-D-Aspartate</i>
NRT	: <i>Nicotine Replacement Therapy</i>

PET	: <i>Positron Emission Tomography</i>
PFC	: <i>Prefrontal Cortex</i>
SEM	: <i>Standard error of the mean</i>
UGT	: <i>UDP-Glukuroniltransferase</i>
US	: <i>Unconditioned Stimulus</i>
VTA	: <i>Ventral Tegmental Area</i>