

Effect of citrus essential oil on blood serotonin level in wistar rats exposed to cigarette smoke

Amelia Hima Risqia¹, Kamilia Dwi Utami^{1*}, Qorry Amanda¹, Conita Yuniarifa¹, Wignyo Santosa¹

¹ Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung, Semarang, Indonesia

*Correspondence: dr.kamilia@unissula.ac.id

ABSTRACT

Background: Smoking cessation lowers blood serotonin levels and triggers withdrawal symptoms such as anxiety. Citrus aromatherapy is known to produce a calming effect through elevated serotonin levels, potentially easing nicotine withdrawal symptoms. **Objective:** This study aimed to determine the effect of citrus aromatherapy on blood serotonin (5-HT) levels in male Wistar rats undergoing a smoking cessation protocol. **Methods:** This experimental study used a post-test only control group design with 24 male Wistar rats randomly divided into 4 groups. The normal group received standard feed for 36 days. The negative control, citrus aromatherapy, and fluoxetine groups received standard feed for 7 days, were exposed to cigarette smoke (14 cigarettes/day) for 28 days, then received their respective treatments for 7 days. On day 37, blood was collected to measure serotonin (5-HT) levels using ELISA, and data were analyzed using One Way ANOVA followed by Post Hoc LSD. **Results:** Mean serotonin (5-HT) levels were 12.70 ± 0.19 ng/ml in the normal group, 5.87 ± 0.23 ng/ml in the negative control group, 10.49 ± 0.22 ng/ml in the citrus aromatherapy group, and 9.88 ± 0.21 ng/ml in the fluoxetine group. All four groups differed significantly from one another (One Way ANOVA, $F=1054.890$; $p<0.001$; Post Hoc LSD, $p<0.001$ for all pairwise comparisons), with the citrus aromatherapy group even surpassing the fluoxetine group. **Conclusion:** Citrus aromatherapy significantly affected blood serotonin (5-HT) levels in male Wistar rats undergoing a smoking cessation protocol.

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

Received: 19 Januari 2025 | **Revised:** 9 Februari 2025 | **Accepted:** 17 Februari 2025 | **Published:** 21 Februari 2025

Cite this article: Risqia, A. H., Utami, K. D., Amanda, Q., Yuniarifa, C., & Santosa, W. (2025). Effect of citrus essential oil on blood serotonin level in wistar rats exposed to cigarette smoke. *Journal of Biomedical Sciences and Health*, 2(1), 1-8. <https://doi.org/10.34310/jbsh.v2.i1.181>

Pengaruh Minyak Atsiri Citrus terhadap Kadar Serotonin Darah pada Tikus Wistar yang Dipapar Asap Rokok

ABSTRAK

Latar Belakang: Penghentian rokok menurunkan kadar serotonin darah dan memicu gejala penarikan seperti kecemasan. Aromaterapi varian citrus diketahui memberi efek menenangkan lewat peningkatan kadar serotonin, sehingga berpotensi meredakan gejala putus nikotin. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh aromaterapi varian citrus terhadap kadar serotonin (5-HT) darah tikus jantan galur wistar pada program penghentian rokok. **Metode:** Desain penelitian adalah eksperimental post-test only control group design menggunakan 24 ekor tikus jantan galur wistar yang dibagi acak ke dalam 4 kelompok. Kelompok normal diberi pakan standar selama 36 hari. Kelompok kontrol negatif, aromaterapi citrus, dan fluoxetine diberi pakan standar 7 hari, dipapar asap rokok 14 batang per hari selama 28 hari, kemudian mendapat perlakuan sesuai kelompoknya selama 7 hari. Pada hari ke-37, darah tikus diambil untuk diperiksa kadar serotonin (5-HT) menggunakan metode ELISA, dan data dianalisis menggunakan uji One Way ANOVA dilanjutkan Post Hoc LSD. **Hasil:** Rerata kadar serotonin (5-HT) adalah $12,70 \pm 0,19$ ng/ml pada kelompok normal, $5,87 \pm 0,23$ ng/ml kelompok kontrol negatif, $10,49 \pm 0,22$ ng/ml kelompok aromaterapi citrus, dan $9,88 \pm 0,21$ ng/ml kelompok fluoxetine. Keempat kelompok berbeda signifikan satu sama lain (One Way ANOVA, $F=1054,890$; $p<0,001$; Post Hoc LSD, $p<0,001$ pada seluruh pasangan kelompok), dengan kelompok aromaterapi citrus bahkan mengungguli kelompok fluoxetine. **Kesimpulan:** Aromaterapi citrus berpengaruh signifikan terhadap kadar serotonin (5-HT) tikus jantan galur wistar pada program penghentian rokok.

Kata Kunci: nikotin; aromaterapi citrus; kadar serotonin (5-HT)

1. PENDAHULUAN

Data Global Burden of Disease tahun 2019 mencatat 8,71 kematian per tahun akibat konsumsi tembakau, disertai 229,77 juta tahun hidup yang hilang akibat disabilitas (He et al., 2022). Indonesia menempati posisi tertinggi untuk prevalensi merokok pada rentang usia 25 hingga 64 tahun di kawasan ASEAN, dengan angka 36,3% menurut The Tobacco Control Atlas ASEAN Region edisi ke-4 (Southeast Asia Tobacco Control Alliance, 2018). Ironisnya, niat untuk berhenti justru cukup tinggi. Fact Sheet Global Adult Tobacco Survey (GATS) Indonesia 2021 mencatat 63,4% perokok aktif berencana berhenti merokok (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia et al., 2022), namun keberhasilan aktual jauh lebih rendah, berkisar 5 hingga 7,4% saja dari total yang mencoba (World Health Organization, 2019; Enyioha et al., 2019).

Kesenjangan antara niat dan keberhasilan ini bukan kebetulan. Ditre et al. (2021) menemukan bahwa tingkat keparahan gejala withdrawal pada masa-masa awal berhenti merokok memprediksi seberapa cepat seseorang kembali merokok, sejalan dengan

temuan Khan dan Nazir (2022) bahwa pendidikan rendah dan dukungan keluarga yang lemah turut memperbesar risiko kegagalan. Gejala withdrawal sendiri muncul begitu kebiasaan merokok dihentikan secara mendadak: suasana hati memburuk, cemas meningkat, semangat menurun, dan rasa tidak nyaman disertai nyeri serta mudah tersinggung kerap dilaporkan (Chellian et al., 2021).

Di balik gejala tersebut ada mekanisme serotonergik yang mulai terungkap lebih detail dalam satu dekade terakhir. Ketika kadar serotonin turun akibat penghentian nikotin, suasana hati ikut terganggu, dan pola ini konsisten ditemukan pada model hewan coba (Zaniewska et al., 2015; Amiry et al., 2023). Nikotin sendiri bekerja dengan mengikat nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) di otak, memicu pelepasan dopamin pada jalur mesolimbik sehingga muncul efek stimulan ringan seperti euforia dan penurunan kecemasan. Paparan kronis lantas mendorong adaptasi reseptor dan toleransi, dan pada titik tertentu otak justru bergantung pada asupan nikotin untuk mempertahankan fungsi normalnya. Itulah yang pada akhirnya berujung pada kecanduan (Wittenberg et al., 2020).

Kecemasan yang menyertai proses berhenti merokok mendorong sebagian dokter meresepkan obat anxiolytic seperti varenicline, buspiron, dan nortriptyline untuk membantu pasien bertahan. Ketiganya bukan tanpa risiko. Varenicline umumnya memicu mual, gangguan tidur, dan mimpi abnormal, meski unikunya dapat dihentikan tanpa penurunan dosis bertahap (Singh & Saadabadi, 2024). Buspiron kerap menimbulkan pusing, ataksia, dan kebingungan pada lebih dari sepersepuluh penggunaanya, tetapi setidaknya tidak membawa risiko ketergantungan fisik seperti golongan benzodiazepine (Wilson & Tripp, 2023). Nortriptyline yang paling berisiko di antara ketiganya: sedasi berlebihan dan tremor kerap muncul selama terapi, dan penghentian mendadak dapat memicu gejala penarikan berupa pusing, mual, muntah, cemas, dan sakit kepala (Merwar et al., 2023).

Pada titik inilah aromaterapi menawarkan alternatif yang lebih lunak. Perannya dalam meredakan nyeri, mual, muntah, kecemasan, depresi, dan insomnia sudah cukup mapan dalam literatur klinis (Farrar & Farrar, 2020). Aromaterapi citrus secara khusus menunjukkan efek ansiolitik yang menonjol, didorong oleh kandungan limonene dan linalool di dalamnya, dua monoterpen yang mendominasi komposisi minyak atsiri jeruk bersama g-terpinene, a-pinene, dan b-pinene (Fukumoto et al., 2006). Stimulasi olfaktorius dari inhalasi kedua senyawa ini terbukti meningkatkan pelepasan serotonin di jaringan otak tikus, seperti diperlihatkan pada uji inhalasi minyak atsiri berbasis limonene dan linalool yang secara konsisten menaikkan kadar serotonin otak dibandingkan kelompok kontrol (Zhong et al., 2019).

Limonene lebih banyak diteliti secara mekanistik lewat jalur reseptor 5-HT_{1A}, sementara linalool diyakini bekerja lebih pada sistem GABAergik, dan kombinasi keduanya inilah yang kemungkinan menjelaskan efek menenangkan sekaligus antidepresan yang teramati pada aromaterapi citrus (Agarwal et al., 2022). Serotonin sendiri adalah neurotransmitter kunci pada jalur adiksi, dan regulasinya di nukleus rafe median terbukti mengendalikan tanda-tanda somatik withdrawal nikotin secara dua arah, baik memperberat maupun meredakan tergantung

arah stimulasinya (Nishitani et al., 2021). Argumen inilah yang mendasari ketertarikan peneliti menguji aromaterapi citrus sebagai pendukung program berhenti merokok, bukan sekadar sebagai pengharum ruangan yang kebetulan menenangkan.

2. METODE

Penelitian dilaksanakan di Pusat Studi Pangan dan Gizi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, menggunakan desain eksperimental post-test only control group design. Dua puluh empat ekor tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) dibagi acak ke dalam empat kelompok, masing-masing enam ekor. Kelompok normal hanya menerima pakan dan minum standar sepanjang 36 hari penelitian. Tiga kelompok lain, yaitu kontrol negatif, aromaterapi citrus, dan fluoxetine, menerima pakan standar selama 7 hari lalu dipapar asap rokok 14 batang per hari selama 28 hari, sebelum masing-masing mendapat perlakuan sesuai kelompoknya selama 7 hari berikutnya: kontrol negatif hanya pakan standar, kelompok citrus menerima aromaterapi 1 ml yang diencerkan dalam 19 ml air, dan kelompok fluoxetine menerima dosis 0,36 mg per 200 gram berat badan. Pada hari ke-37, darah tikus diambil dari sinus orbita untuk pemeriksaan kadar serotonin (5-HT) menggunakan metode ELISA.

Data dianalisis menggunakan perangkat lunak SPSS versi 23.0 for Windows. Skala data untuk kadar serotonin (5-HT) adalah rasio, dengan empat kelompok tidak berpasangan dan hipotesis komparatif, sehingga uji parametrik menjadi pilihan yang tepat. Normalitas data diuji dengan Shapiro-Wilk dan homogenitas varian dengan Levene's Test; keduanya menghasilkan nilai $p > 0,05$, menandakan data terdistribusi normal dan homogen antar kelompok. Atas dasar itu, perbedaan antar kelompok diuji dengan One Way ANOVA parametrik, dilanjutkan uji Post Hoc LSD untuk mengidentifikasi pasangan kelompok yang berbeda secara signifikan ($p < 0,05$).

3. HASIL

3.1 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 (p)	Levene (F; p)
Kontrol Normal	12,70 ± 0,19	0,977*	0,192; 0,901*
Kontrol Negatif	5,87 ± 0,23	>0,999*	
Aromaterapi Citrus	10,49 ± 0,22	0,817*	
Fluoxetine	9,88 ± 0,21	0,924*	

*Keterangan: nilai statistik Levene merupakan hasil uji tunggal untuk keseluruhan model empat kelompok, bukan nilai per kelompok; tanda * menunjukkan $p > 0,05$ (data normal dan homogen).*

Tabel 1 memperlihatkan rerata dan simpangan baku kadar serotonin pada tiap kelompok, disertai hasil uji distribusi datanya. Keempat kelompok terdistribusi normal, ditunjukkan oleh nilai p Shapiro-Wilk yang seluruhnya di atas 0,05 (kisaran 0,817 hingga di atas 0,999). Uji Levene terhadap keseluruhan model turut menunjukkan varian yang homogen antar kelompok ($F=0,192$; $p=0,901$), sehingga syarat untuk melanjutkan ke uji parametrik One Way ANOVA terpenuhi.

3.2 Hasil Uji One Way Anova

Tabel 2. Hasil Uji Oneway Anova

	Sum Of Square	Df	F	Sig
Between Groups	145,923	3	1054,890	<0,001*
Within Groups	0,922	20		
Total	146,845	23		

Uji One Way ANOVA menghasilkan $F=1054,890$ dengan nilai $p < 0,001$, jauh di bawah ambang 0,05, yang berarti kadar serotonin keempat kelompok berbeda signifikan satu sama lain. Nilai F yang besar ini sejalan dengan simpangan baku yang kecil dan konsisten pada Tabel 1 (0,19 hingga 0,23 ng/ml), mengonfirmasi bahwa variasi antar kelompok jauh melampaui variasi di dalam kelompok itu sendiri. Uji ini kemudian dilanjutkan dengan Post Hoc LSD untuk memetakan pasangan kelompok mana saja yang berbeda.

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

Tabel 3a. 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*	-

Tabel 3b. Rincian Beda Rerata, Nilai t, dan Signifikansi Uji Post Hoc LSD

Perbandingan Kelompok	Beda Rerata (ng/ml)	t	Sig. (p)
Kontrol Normal vs Kontrol Negatif	6,83	55,09	<0,001*
Kontrol Normal vs Aromaterapi Citrus	2,21	17,83	<0,001*
Kontrol Normal vs Fluoxetine	2,82	22,75	<0,001*
Kontrol Negatif vs Aromaterapi Citrus	4,62	37,27	<0,001*
Kontrol Negatif vs Fluoxetine	4,01	32,35	<0,001*
Aromaterapi Citrus vs Fluoxetine	0,61	4,92	<0,001*

Seluruh enam pasangan kelompok menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,001$). Kelompok normal memiliki kadar serotonin 6,83 ng/ml lebih tinggi dari kontrol negatif ($t=55,09$), 2,21 ng/ml lebih tinggi dari kelompok aromaterapi citrus ($t=17,83$), dan 2,82 ng/ml lebih tinggi dari kelompok fluoxetine ($t=22,75$). Kelompok aromaterapi citrus sendiri unggul 4,62 ng/ml dibandingkan kontrol negatif ($t=37,27$), sementara fluoxetine unggul 4,01 ng/ml dari kontrol negatif ($t=32,35$). Menariknya, kelompok citrus masih mengungguli fluoxetine sebesar 0,61 ng/ml ($t=4,92$; $p=0,00008$), selisih yang jauh lebih kecil dibandingkan pasangan lainnya, tetapi tetap konsisten secara statistik. Pola ini menegaskan kadar serotonin yang tersusun rapi mengikuti urutan: normal, aromaterapi citrus, fluoxetine, lalu kontrol negatif di titik terendah, dengan jarak antar kelompok yang proporsional terhadap tingkat proteksi yang diberikan masing-masing perlakuan.

4. PEMBAHASAN

4.1 Hasil Kelompok Kontrol Negatif

Paparan asap rokok 14 batang per hari selama empat minggu, diikuti penghentian satu hari sebelum pengambilan darah, cukup untuk menurunkan kadar serotonin secara signifikan pada kelompok kontrol negatif. Model sidestream semacam ini lazim dipakai untuk meniru kondisi berhenti merokok pada hewan coba, dan hasilnya di sini konsisten dengan penelitian sebelumnya: tikus yang dipapar asap rokok lalu ditarik paparnya menunjukkan gangguan suasana hati yang berjalan beriringan dengan penurunan serotonin darah (Amiry et al., 2023; Zaniowska et al., 2015). Penjelasananya berkaitan dengan cara nikotin bekerja.

Nikotin menstimulasi sistem dopaminergik dan adrenergik sehingga memberi efek menenangkan selama kadarnya masih cukup di dalam darah. Begitu nikotin ditarik, stimulasi adrenergik ikut menghilang, dan produksi serotonin pun ikut terganggu, terutama pada perokok kronis yang tubuhnya sudah terbiasa bergantung pada asupan nikotin untuk menjaga keseimbangan neurokimia ini. Penurunan serotonin darah dan otak semacam ini pada gilirannya memicu gangguan suasana hati (Jenkins et al., 2016), sebuah pola

yang membuat banyak perokok akhirnya menyerah dan kembali merokok hanya untuk meredakan ketidaknyamanan yang mereka rasakan sendiri.

4.2 Hasil Kelompok Aromaterapi Citrus Aurantium

Pemberian aromaterapi Citrus aurantium 5% sebanyak 1 ml, dihirup selama 30 menit setiap hari selama tujuh hari, terbukti menaikkan kadar serotonin darah secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol negatif. Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan aromaterapi citrus mampu meningkatkan kadar serotonin otak tikus setelah tujuh hari paparan, dengan limonene sebagai komponen volatil utama yang bekerja melalui jalur reseptor 5-HT_{1A} dan menghasilkan efek menyerupai antidepresan (Tang et al., 2022). Linalool, komponen kedua yang turut disebut dalam Pendahuluan, tampaknya bekerja lewat jalur yang berbeda. Alih-alih berfokus pada reseptor serotonin, linalool lebih banyak berinteraksi dengan sistem GABAergik, dan kombinasi kedua monoterpen inilah yang mungkin menjelaskan mengapa efek aromaterapi citrus terasa lebih menyeluruh dibandingkan senyawa tunggal manapun, mencakup ketenangan sekaligus peningkatan mood (Zhong et al., 2019).

Secara mekanistik, molekul aromaterapi yang terhirup bergerak melalui rongga hidung, menembus dinding endotel menuju bulbus olfaktorius, lalu ditransmisikan melalui nervus olfaktorius untuk diidentifikasi otak. Dari sana, molekul aktif melewati sawar darah otak dan sawar darah cairan serebrospinal, menyebar ke amigdala, hipokampus, dan hipotalamus, tiga struktur yang masing-masing berperan mengatur emosi, memori, dan fungsi endokrin. Sinyal olfaktorius diteruskan langsung ke korteks, dan respons terhadap rangsangan bau ini pada akhirnya terekspresikan lewat perubahan suasana hati dan fungsi endokrin. Interaksi molekul aktif dengan GABA dan 5-hydroxytryptamine di sepanjang jalur inilah yang menghasilkan efek ansiolitik sekaligus antidepresan yang teramati pada penelitian ini (Agarwal et al., 2022).

4.3 Hasil Kelompok Fluoxetine

Fluoxetine dengan dosis 0,36 mg per 200 gram berat badan tikus, diberikan selama tujuh

hari, juga terbukti menaikkan kadar serotonin secara signifikan pada penelitian ini. Sebagai golongan SSRI, fluoxetine bekerja dengan menghambat transporter SERT sehingga reuptake serotonin berkurang dan keseimbangan pelepasan-penyerapan bergeser ke arah kadar ekstraselular yang lebih tinggi (Dankoski et al., 2016). Onset kerjanya sendiri tidak instan.

Sebuah meta-analisis terhadap puluhan studi mikrodialisis pada hewan coba menunjukkan peningkatan serotonin ekstraselular memang sudah mulai terlihat dalam beberapa hari pertama pemberian SSRI di beberapa area otak seperti hipokampus dan korteks prefrontal, tetapi peningkatan penuh yang melibatkan desensitisasi autoreseptor baru berkembang optimal setelah dua hingga tiga minggu (Fritze et al., 2017). Durasi tujuh hari pada penelitian ini kemungkinan menangkap fase awal peningkatan tersebut, bukan efek puncaknya, sebuah catatan yang perlu diingat ketika membandingkan kadar serotonin kelompok fluoxetine dengan kelompok lain pada titik waktu ini.

4.4 Perbandingan Aromaterapi Citrus Aurantium dengan Fluoxetine

Selisih 0,61 ng/ml antara kelompok aromaterapi citrus dan fluoxetine memang kecil dibandingkan selisih kedua kelompok itu dengan kontrol negatif, tetapi tetap signifikan secara statistik, dan pola ini layak dibahas lebih jauh, bukan sekadar dicatat sebagai angka. Salah satu penjelasan yang masuk akal: onset kerja fluoxetine yang belum optimal dalam tujuh hari, sebagaimana dibahas pada bagian sebelumnya, sementara aromaterapi citrus tampaknya bekerja lebih cepat karena jalurnya melibatkan stimulasi olfaktorius langsung, bukan modulasi reseptor secara bertahap. Penjelasan lain menunjuk pada mekanisme ganda limonene, yang tidak hanya bekerja di jalur serotonergik tetapi juga jalur GABAergik, sehingga regulasi mood dan efek menyerupai antidepresan yang dihasilkan bisa jadi lebih menyeluruh dibandingkan SSRI yang bekerja lebih spesifik pada satu sistem transporter (Bisson et al., 2024).

Terlepas dari penjelasan mana yang paling tepat, temuan ini membuka peluang menarik: aromaterapi citrus bisa jadi bukan sekadar terapi pendamping, melainkan kandidat

yang layak dipertimbangkan sejajar dengan farmakoterapi standar dalam program penghentian rokok, sebuah klaim yang tentu masih perlu diuji lebih lanjut. Penelitian ini sendiri belum menjawab semuanya. Perubahan perilaku tikus tidak diamati secara langsung, komponen aromaterapi yang paling berkontribusi terhadap kenaikan serotonin belum diisolasi satu per satu, dan kadar serotonin di jaringan otak maupun intestinum, yang barangkali memberi gambaran lebih lengkap dibanding serotonin darah saja, belum diukur pada penelitian ini.

5. KESIMPULAN

Aromaterapi citrus terbukti meningkatkan kadar serotonin darah tikus jantan galur wistar pada model penghentian rokok secara signifikan, bahkan melampaui kelompok fluoxetine yang menjadi pembanding standar. Hasil ini membuka jalan bagi penelitian lanjutan yang mengamati perubahan perilaku tikus secara langsung, mengukur kadar serotonin pada jaringan otak dan intestinum, serta mengisolasi kontribusi limonene dan linalool secara terpisah, sehingga mekanisme di balik efek ini dapat dipetakan dengan lebih presisi.

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), 2374. <https://doi.org/10.3390/antiox11122374>
- Amiry, G. Y., Haidary, M., Azhdari-Zarmehri, H., Beheshti, F., & Ahmadi-Soleimani, S. M. (2023). Omega-3 fatty acids prevent nicotine withdrawal-induced exacerbation of anxiety and depression by affecting oxidative stress balance, inflammatory response, BDNF and serotonin metabolism in rats. *European Journal of Pharmacology*, 947, 175634. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175634>
- 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>
- 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>
- Ditre, J. W., Heckman, B. W., LaRowe, L. R., & Powers, J. M. (2021). Pain status as a predictor of smoking cessation initiation, lapse, and relapse. *Nicotine and Tobacco Research*, 23(1), 186–194. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa111>
- 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>
- Fritze, S., Spanagel, R., & Noori, H. R. (2017). Adaptive dynamics of the 5-HT systems following chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis. *Journal of Neurochemistry*, 142(5), 747–755. <https://doi.org/10.1111/jnc.14114>
- 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>
- Jenkins, T. A., Nguyen, J. C. D., Polglaze, K. E., & Bertrand, P. P. (2016). Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients*, 8(1), 56. <https://doi.org/10.3390/nu8010056>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, National Institute of Health Research and Development, World Health Organization, & U.S. Centers for Disease Control and Prevention. (2022). GATS: Global Adult Tobacco Survey Fact Sheet Indonesia 2021. World Health Organization. <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/data-reporting/indonesia/indonesia-national-2021-factsheet.pdf>
- 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>
- Merwar, G., Gibbons, J. R., Hosseini, S. A., & Saadabadi, A. (2023). Nortriptyline. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482214/>
- Nishitani, N., Ohmura, Y., Kobayashi, K., Murashita, T., Yoshida, T., & Yoshioka, M. (2021). Serotonin neurons in the median raphe nucleus bidirectionally regulate somatic signs of nicotine withdrawal in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 562, 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.05.052>
- Singh, D., & Saadabadi, A. (2024). Varenicline. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534846/>
- Southeast Asia Tobacco Control Alliance. (2018). *The Tobacco Control Atlas: ASEAN Region* (4th ed.). SEATCA. <https://seatca.org/dmdocuments/SEATCA%20Tobacco%20Control%20Atlas%20>

- 0ASEAN%20Region%204th%20Ed%20Sept%202018.pdf
- 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.
- Wilson, T. K., & Tripp, J. (2023). Buspirone. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531477/>
- Wittenberg, R. E., Wolfman, S. L., De Biasi, M., & Dani, J. A. (2020). Nicotinic acetylcholine receptors and nicotine addiction: A brief introduction. *Neuropharmacology*, 177, 108256. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108256>
- World Health Organization (WHO). (2019). WHO report on the global tobacco epidemic, 2019. Offer help to quit tobacco use. Geneva: World Health Organization. <https://www.who.int/teams/health-promotion/tobacco-control/who-report-on-the-global-tobacco-epidemic-2019>
- Zaniewska, M., Alenina, N., Wydra, K., Fröhler, S., Kuśmider, M., McCreary, A. C., Chen, W., Bader, M., & Filip, M. (2015). Discovering the mechanisms underlying serotonin (5-HT)2A and 5-HT2C receptor regulation following nicotine withdrawal in rats. *Journal of Neurochemistry*, 134(4), 704–716. <https://doi.org/10.1111/jnc.13192>
- Zhong, Y., Zheng, Q., Hu, P., Huang, X., Yang, M., Ren, G., Du, Q., Luo, J., Zhang, K., Li, J., Wu, H., Guo, Y., & Liu, S. (2019). Sedative and hypnotic effects of compound Anshen essential oil inhalation for insomnia. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19, 306. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2732-0>