

RINGKASAN

**POTENSI SELEKTIF AGONIS OPIOID KAPPA (κ) U-50,488H
PADA PENURUNAN EFEK *DRUG CRAVING* TERHADAP
MENCIT (*Mus Musculus*) YANG MENGALAMI
KETERGANTUNGAN MORFIN**

Mela Dwi Wulandari

Penyalahgunaan obat adalah penggunaan obat bukan untuk tujuan medis/pengobatan atau tidak sesuai dengan indikasinya dengan konsekuensi negatif yang ditimbulkannya meliputi masalah kompleks dari segi farmakologi, psikologi maupun sosioekonomi. Dalam kurun waktu 10-20 tahun terakhir tingkat kasus penyalahgunaan narkotika cenderung meningkat. Data WHO internasional pada tahun 2002 menunjukkan sekitar 185 juta orang yaitu 3,1% dari total populasi penduduk dunia menggunakan obat-obat terlarang, dimana 2,8% dari total populasi merupakan penyalahgunaan golongan opioid.

Salah satu karakteristik yang nampak pada penggunaan golongan opioid adalah timbulnya efek penghargaan terhadap obat (*drug reward*) akibat adanya efek menenangkan dan menyenangkan (euforia) yang ditimbulkan. Efek tersebut selanjutnya dapat menyebabkan timbulnya gejala ketergantungan psikis berupa perilaku mencari obat (*drug craving/drug seeking*). Mekanisme farmakologi yang mendasari hal ini adalah adanya keterlibatan sistem interseluler neuron dopaminergik di daerah mesolimbik (*Ventral Tegmentum Area* (VTA) & *Nucleus Accumbens* (NAc)), dimana golongan opioid dalam ikatannya dengan reseptor opioid tipe mu akan menstimulasi pelepasan dopamin melalui jalur interseluler tersebut. Studi farmakologi menunjukkan bahwa kedua reseptor opioid (tipe kappa dan tipe mu) meski mempunyai *overlapping* distribusi letak anatominya di otak, kedua tipe reseptor ini mempunyai *properties* yang berbeda dimana aktivasi keduanya akan memberikan efek yang berlawanan (*opposing effect*). Stimulasi reseptor mu akan menimbulkan efek penguatan (*reinforce*), peningkatan lokomotor, euphoria, dan keinginan mendapatkan obat kembali (*drug craving*), sementara aktivasi reseptor kappa oleh agonisnya menunjukkan efek *disphoria*, sedatif dan penolakan terhadap obat (*drug aversion*).

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui potensi selektif agonis opioid kappa U-50,488H terhadap penurunan gejala *drug craving* pada hewan coba mencit. Efek *drug craving* dievaluasi dengan metode *conditioning place preference* (CPP). Hasil penelitian menunjukkan bahwa perlakuan pemberian morfin meningkatkan efek *drug craving* pada hewan coba. Peningkatan efek ini secara signifikan terjadi pada pemberian morfin dosis 3 mg/kg dengan aktifitas *place preference* meningkat dari 22 menjadi 300.29 skor CPP ($F_{(5,40)}=2.990$; $p<0.05$). Peningkatan aktifitas ini secara bermakna dapat diturunkan (bersifat *dose-dependent manner*) dengan pemberian pra-perlakuan injeksi U-50,488H (0.1 mg/kg; 1.0 mg/kg; 3.0 mg/kg). Penurunan aktivitas *place preference* secara efektif didapatkan pada pemberian pra-perlakuan U-50,488H pada dosis 1.0 mg/kg ($F_{(3, 27)}=3.642$; $p<0.05$) yakni mampu menurunkan efek *drug craving* yang disebabkan oleh morfin dari 300.29 menjadi -14.25 skor CPP. Pada penelitian ini

juga dilakukan penentuan pengaruh pemberian morfin dan agonis kappa U-50,488H terhadap efek sedatif yang ditimbulkan pada hewan coba. Dengan menggunakan alat Rotarod, menunjukkan bahwa pada pemberian baik morfin maupun U-50,488H tidak memberikan pengaruh secara bermakna terhadap efek sedatif pada hewan coba.

Berdasarkan data-data tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian pra-perlakuan U-50,488H dapat secara efektif menurunkan gejala *drug craving* yang ditimbulkan oleh pemberian morfin.



ABSTRACT

Effects of a selective κ -opioid receptor agonist U-50,488H on the development of drug craving behavioral in morphine-conditioning place preference

It has been widely accepted that administration of opiate substance leads to the development of drug craving behaviour and relapse to addiction. The aims of this study was to investigate the effect of administration of a selective κ -opioid receptor agonist (1S-trans)-3,4-dichloro-N-methyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)-cyclohexyl]-benzeneacetamide hydrochloride [(-)U-50,488H] on rewarding effect associated with morphine in mice. A conditioned place preference paradigm was then used to evaluated the rewarding effects of morphine on these animals. Male Balb/C mice (weighing 25-30 g) was adapted into three consecutive phases of CPP procedure. On day 1, mice (with no injections) were allowed to freely explore all of the apparatus for a 900-sec period. On second day, these animals alternately received a single injection of saline or morphine (0.1 mg/kg; 1.0 mg/kg; 3.0 mg/kg; 5.6 mg/kg; 10.0 mg/kg, s.c) once a day for a 6 consecutive days (3 day saline and 3 day morphine) and were confined to the compartment for 60-min. On day 8, test day was evaluated to determine compartment preferences. The data showed that morphine-treated group resulted in enhance of drug craving to morphine at all dose tested than saline-treated group, and had a significant effect at the dose 3 mg/kg ($F_{(5,40)} = 2.990$; $p=0.05$). Morphine at dose of 3 mg/kg was selected for further studies. In contrast, the rewarding effect of morphine was dose-dependent manner suppressed by pretreatment of U-50,488H (0.1mg/kg; 1.0 mg/kg; 3.0 mg/kg, s.c) with morphine and was significantly attenuated at dose 1 mg/kg respectively ($F_{(3, 27)} = 3.642$; $p =0.05$). In this study, using a RotaRod apparatus also was measured sedative effect for a 60-sec period of administration morphine and U-50,488H. Moreover, both U-50,488H and morphine had no significant difference on sedative effect in mice. In conclusion, the present study clearly demonstrate that κ -opioid receptor agonist U-50,488H might be a value in the treatment and prevention of relapse to drug craving behaviour associated with morphine.

Keywords: morphine; conditioned place preference; Balb/C mice; drug craving; U-50,488H