

SKRIPSI

GRACCY MARTHA ROSALIA

**POTENSI MORFIN DALAM MENURUNKAN
PERILAKU STRES MENCIT (*Mus musculus*) YANG
DIINDUKSI DENGAN *FOOT SHOCK METHOD***



**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMASI KLINIS
SURABAYA**

2011

RINGKASAN

POTENSI MORFIN DALAM MENURUNKAN PERILAKU STRES PADA MENCIT (*Mus Musculus*) YANG DIINDUKSI *FOOTSHOCK*

Graccy Martha Rosalia

Hasil studi Badan Kesehatan Dunia (*World Health Organization*) tahun 2007 menyebutkan dalam kurun waktu hanya tiga tahun, sejak 2005 hingga 2007, diketahui sedikitnya 50.000 orang Indonesia bunuh diri karena stres. Dari hasil survei yang dilakukan *American Psychological Association* tahun 2004 menemukan 5-10% perempuan yang terkena stres dua kali lebih banyak dibandingkan pria. 55%-nya orang dewasa dan 45% anak-anak. Selain terkait dengan gangguan kejiwaan, stres juga berdampak pada kesehatan fisik. Penelitian menunjukkan stres mempengaruhi peningkatan mortalitas juga morbiditas pada pasien penyakit *stroke*, *diabetes mellitus*, dan penyakit kardiovaskular. Stres juga meningkatkan risiko bunuh diri, hampir 90% dari pasien stres mengalami gangguan taraf sedang sampai berat dalam pekerjaan, rumah tangga atau pergaulan sosialnya (Schuster, 2001).

Stres ialah suatu keadaan dimana terjadi gangguan keseimbangan atau homeostasis dalam tubuh. Tubuh berusaha menjaga keseimbangan ini dengan berbagai respon fisik dan behavioral sebagai bentuk adaptasi terhadap stresor. Hormon-hormon neuroendokrin memegang peranan penting dalam regulasi ini, baik dalam homeostasis basal maupun respon terhadap stresor. Disaat stres, HPA axis teraktifkan, sehingga sekresi hormon ACTH dan kortisol meningkat, hormon inilah yang berperan membantu tubuh dalam mengumpulkan energi untuk respon *fight or flight* dan juga mempengaruhi otak (Stahl, 2008). Pada penelitian ini telah dilakukan pengamatan efek pemberian pra-perlakuan anti depresan, morfin, terhadap perubahan perilaku behavioral pada hewan coba yang diinduksi stres. Berdasarkan pendekatan secara neurofarmakologi diketahui bahwa pemakaian morfin dapat mempengaruhi sistem HPA berupa penurunan sekresi ACTH akibat menurunnya sekresi CRF yang menyebabkan menurunnya aktivitas kortikoadrenal sehingga menyebabkan efek euforia sehingga stres pun dapat teratasi.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui potensi morfin, dalam menurunkan perilaku stres pada mencit yang diinduksi *foot shock* dan pengaruhnya pada histopatologi neuron proyeksi HPA axis akibat induksi stres dan treatment morfin. Perubahan perilaku stres dievaluasi dengan menggunakan parameter *conditioning place preference* (CPP) dan *elevated plus maze* (EPM). Dengan *foot shock method* didapatkan hasil skor perilaku stres dari parameter EPM, dari 38,6 meningkat jadi -296,8. Dari skor CPP, juga didapatkan peningkatan skor perilaku stres dari 51,8 menjadi -245,6. Dan setelah mendapatkan treatment morfin dengan rute subkutan (dosis 1; 3; 10mg/KgBB) dapat menurunkan perilaku stres pada hewan coba. Dengan parameter EPM, penurunan skor perilaku stres secara efektif didapat pada pemberian pra-perlakuan morfin dosis 10mg/KgBB yakni dari -296,80 menurun jadi 45,00. Dan parameter CPP juga menunjukkan penurunan skor perilaku stres yang efektif dari morfin dosis 10mg/KgBB, yakni menurun dari -245,60 menjadi 54,20.

Dari data histologi didapatkan hasil bahwa mencit yang terinduksi stres dan pemberian morfin pada mencit yang terinduksi stres dapat menyebabkan terjadinya perubahan sel-sel saraf pada daerah *hypothalamus* dan *basolateral amygdala* (BLA) yang merupakan daerah proyeksi HPA axis, sebagai pusat utama mediator stres. Perubahan pada BLA meliputi penurunan ukuran sel, penurunan jumlah ukuran sel, pembesaran inti sel, inti menjadi lebih nampak (prominent). Pada daerah *hypothalamus* juga terjadi perubahan yang sama. Adanya perubahan ini disebabkan induksi stres menyebabkan inti sel mengalami penurunan aktivitas karena mendapat rangsangan (stresor) sehingga ukurannya menjadi lebih besar dan jelas. Dengan pra-perlakuan morfin maka didapatkan hasil adanya hambatan terhadap proses pembesaran inti sel pada keadaan stres, sehingga keadaannya mendekati normal. Berdasarkan data-data yang didapatkan, maka disimpulkan bahwa morfin memiliki potensi untuk menurunkan perilaku stres pada hewan coba yang diinduksi stres dengan *foot shock method*.



ABSTRACT

Effects of morphine on stress behavioral and morphological change of hypothalamus and basolateral amygdala neurons in stressed mice by footshock method

Organisms must maintain a complex dynamic equilibrium or homeostasis which is constantly challenged by internal or external adverse forces termed stressors. Stress occurs when homeostasis is threatened, it is re-established by various physiological and behavioral adaptive responses. Neuroendocrine hormones have major roles in it, ACTH (*adrenocorticotrophic hormone*) is increase during the stress state. Morphine as anti depressant has effect to decrease ACTH to overcome stress. Purpose of the study was designed to investigate the effect of administration morphine on stressed mice induced with footshock. In this case, as subject, 25 male balb-c mice were randomly divided into five groups which are control (normal), stress, and treatment morphine in stress condition (1; 3; 10mg/KgBB). Mice were inducted stress with footshock at 0,6 mA 60 volt which given daily for 10 minutes with intervals 30 seconds during 7 consecutive days. Morphine was injected 2 hours before footshock because morphine reaches its maximum concentration in about 2 hours so it can gave totally effect. For stress behavioral parameters were used conditioned place preference (CPP) and elevated plus maze (EPM). Stress behavioral was measured both before and after treatment so that the result could be compared to analyze the effects of morphine on stress behavioral.

The result of administration morphine on stress behavioral parameter of EPM was significantly decreased. For morphine 1mg/KgBB ($F_{(3,20)} = 37,796$, $p < 0,05$) ; morphine 3mg/KgBB ($F_{(3,20)} = 37,796$; $p < 0,05$) and morphine 10mg/KgBB ($F_{(3,20)} = 37,796$; $p < 0,05$). CPP has similar result, treatment with morphine were significantly decreased stress behavioral at 1mg/KgBB ($F_{(3, 18)} = 61, 814$; $p < 0,05$) ; morphine 3mg/KgBB ($F_{(3, 18)} = 61, 814$; $p < 0,05$) and morphine 10mg/KgBB ($F_{(3, 18)} = 61, 814$; $p < 0,05$). Administration of morphine resulted structural changes at the region include reduction of cell size and quantity of the neuronal cells. Neurons in mice with morphine treatment were also more prominent and had smaller nucleolus than neurons in stressed mice. Taken on the data, it was concluded that treatment morphine in variation doses could be decreased stress behavioral which was associated with morphological change of basolateral amygdala and hypothalamus.

Keyword : stress, footshock, morphine, mice, neurons, basolateral amygdala, hypothalamus