

RINGKASAN

PENGARUH STRES DAN NYERI TERHADAP RESIKO ADIKSI MORFIN PADA HEWAN COBA MENCIT (*Mus musculus*)**Marina Andrea Tanamal**

Adiksi merupakan gangguan pada otak sebagai akibat dari paparan berulang suatu substansi atau pengulangan aktivitas tertentu yang dapat meningkatkan pelepasan *neurotransmitter* dopamin pada sirkuit dopaminergik mesokortikolimbik sehingga menimbulkan efek *reward*. Peningkatan pelepasan dopamin secara abnormal secara berulang mendorong terjadinya neuroadaptasi yang mengubah fungsi sirkuit tersebut yang termanifestasi dalam bentuk perilaku kompulsif yang khas pada kondisi adiksi. Nyeri kronis dan stres diketahui merupakan faktor resiko dalam kerentanan akan terjadinya adiksi.

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji bagaimana pengaruh nyeri dan stres terhadap resiko adiksi pada hewan coba mencit. Terdapat tiga kelompok mencit jantan galur Balb/C yang digunakan dalam penelitian ini. Tingkat kecemasan hewan coba sebelum induksi diukur dengan menggunakan instrumen *elevated plus maze* (EPM) yang selanjutnya digunakan sebagai *baseline*. Induksi nyeri dilakukan melalui prosedur operasi *sciatic nerve ligation* (SNL), sedangkan induksi nyeri kronis dilakukan dengan metode *restraining* selama dua jam per hari dan dilakukan tujuh hari berturut-turut. Setelah induksi dilakukan kembali pengamatan tingkat kecemasan yang hasilnya dibandingkan dengan nilai *baseline* untuk mengetahui perubahan tingkat kecemasan. Indikator keberhasilan induksi nyeri dan stres adalah terjadinya peningkatan kecemasan pada hewan. Hasil pengamatan jumlah waktu yang dihabiskan hewan dalam lengan terbuka pada ketiga kelompok menunjukkan penurunan yang signifikan, baik pada kelompok *sham-operated* ($p=0.0012$), kelompok *pain-induced anxiety* ($p=0.0002$) maupun kelompok *stress-induced anxiety* ($p=0.0300$).

Pengaruh nyeri dan stres terhadap terjadinya adiksi diamati dengan menggunakan metode *conditioned place preference* (CPP). *Conditioning* dilakukan dengan metode *unbiased* menggunakan morfin dengan dosis 10 mg/kg BB dan *saline* 1 mL/kg BB secara bergantian selama enam hari berturut-turut. Uji *post-conditioning* menunjukkan rerata waktu yang dihabiskan mencit dalam *morphine-paired chamber*, yakni selama (164.3 ± 32.84) detik pada kelompok *sham-operated*, (226.8 ± 18.97) detik pada kelompok *pain-induced anxiety* dan (213.0 ± 24.38) detik pada

kelompok *stress-induced anxiety*. Analisis statistik antar ketiga kelompok tersebut menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antar ketiganya.

Uji *extinction* dilakukan selama tujuh hari berturut-turut tanpa pemberian morfin maupun *saline*. Hasil analisis statistik pada kelompok *sham-operated* menunjukkan *extinction* terjadi pada hari ke-4 ($p=0.0004$) dan berlanjut hingga hari ke-5 ($p=0.0028$, namun pada hari ke-6 dan ke-7, preferensi hewan terhadap *morphine-paired chamber* kembali mengalami peningkatan, sedangkan pada uji *reinstatement* yang didahului dengan pemberian morfin, tidak terjadi *relapse* apabila dibandingkan dengan hasil uji *extinction* hari ke-7. Pada kelompok *pain-induced anxiety* dan *stress-induced anxiety* tidak terlihat perbedaan signifikan pada ketujuh hasil uji *extinction*, profil yang terlihat pada grafik cenderung tetap. Hal ini mengindikasikan terlambatnya proses *extinction*.

Uji *reinstatement* pada ketiga kelompok menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna dalam hal waktu yang dihabiskan mencit dalam *morphine-paired chamber* setelah induksi *reinstatement* dengan injeksi morfin kembali antara kelompok *sham-operated* dengan *pain-induced anxiety* ($p=0.7705$), kelompok *sham-operated* dengan kelompok *stress-induced anxiety* ($p=0.6234$), maupun antara kelompok *pain-induced anxiety* dengan kelompok *stress-induced anxiety* ($p=0.4906$).

Berdasarkan hasil yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa kondisi nyeri kronis dan stres kronis meningkatkan kecenderungan terjadinya adiksi dan menunda proses *extinction* efek *reward* yang diinduksi oleh morfin.

ABSTRACT**THE EFFECT OF PAIN AND STRESS ON THE RISK OF MORPHINE ADDICTION IN MICE (*Mus musculus*)****Marina Andrea Tanamal**

Addiction is a brain disorder caused by chronic exposure of an addictive substance that triggered the release of dopamine neurotransmitter in mesocorticolimbic dopaminergic circuit that produced the reward effect. The repetition of abnormally increase of dopamine release promotes neuroadaptation that changed the function of that circuit and thus manifested on some complex behavior that typical in addiction. The chronic pain and stress are known as a risk factor of vulnerability to addiction.

This research aimed to investigate the effect of pain and stress on the risk of developing addiction. This research used 24 male Balb/C. The anxiety level of the mice before the induction was measured with elevated plus maze instrument. Chronic pain induced by sciatic nerve ligation procedure, whereas the chronic stress induced by restraining method for seven consecutive days. Before and after the induction, anxiety level was measured and compared. Statistical analysis showed that there was a significant increase in the time spent in open arm in sham-operated group ($p=0.0012$), pain-induced anxiety group ($p=0.0002$) and stress-induced anxiety group ($p=0.0300$).

The effect of pain and stress on the risk of addiction was observed used the conditioned place preference paradigm. Statistical analysis showed that there was no significant difference in the expression of CPP on the whole groups. In the period of extinction training, sham-operated group showed the extinction of reward effect on day 4 ($p=0.0004$), whereas in the other two groups, the extinction was delayed. In reinstatement test, the whole groups showed no reinstatement of the reward effect after prime injection with morphine.

Keywords : addiction, morphine, pain, stress, conditioned place preference.