 DOI : 10.35311/jmpi.v10i1.535

Efektivitas Ekstrak Kratom (*Mitragyna speciosa*) pada Inhibisi *Withdrawal Syndrome* Model Adiksi Morfin

Niken Indriyanti^{1*}, Hajrah¹, Mukti Priastomo¹, Erwin Samsul¹, Wisnu Cahyo Prabowo², Fajar Prasetya¹¹KBI Farmakologi, Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman²Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman

Sitasi: Indriyanti, N., Hajrah, Priastomo, M., Samsul, E., Prabowo, W. C., & Prasetya, F. (2024). Efektivitas Ekstrak Kratom (*Mitragyna speciosa*) pada Inhibisi *Withdrawal Syndrome* Model Adiksi Morfin. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 10(1), 145-150. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v10i1.535>

Submitted: 19 Maret 2024

Accepted: 23 Mei 2024

Published: 30 Juni 2024

*Penulis Korespondensi:

Niken Indriyanti

Email:

niken.indriyanti@gmail.com



Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

ABSTRAK

Kratom (*Mitragyna speciosa*) secara empiris banyak digunakan di area Kalimantan untuk berbagai keluhan yang berkaitan dengan nyeri. Banyak hasil penelitian bahwa tanaman ini mampu mengatasi kecanduan narkotik, dan sebaliknya. Maka, penelitian ini mengukur potensi kratom pada penanganan gejala *withdrawal syndrome* adiksi morfin. Pengujian dilakukan secara in vivo pada model mencit yang diinduksi adiksi morfin. Hasil yang didapatkan berupa aktivitas penekanan gejala adiksi pada parameter perilaku psikomotorik, sensitivitas saraf pendengaran, dan sensitivitas saraf mata terhadap cahaya. Pemberian bahan uji aman pada parameter bilirubin dan urobilinogen, serta parameter ginjal. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menelusuri efek terhadap organ otak dan limpa. Ekstrak kratom memiliki *multiple compounds* yang memungkinkan adanya penekanan aktivitas adiksi. Maka disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol kratom dengan dosis 4 mg/kgBB mencit mampu menekan gejala *withdrawal syndrome* pada model adiksi morfin.

Kata Kunci: Adiksi, Kratom, Mencit, Saraf

ABSTRAK

Kratom (*Mitragyna speciosa*) is widely used empirically in the Kalimantan area for various complaints related to pain. There are many research results that this plant is able to overcome narcotic addiction, and some results in contrary. So, this study measures the potential of kratom in treating withdrawal syndrome symptoms of morphine addiction. The test was carried out in vivo in a mouse model induced by morphine. The results obtained were in the form of activities to suppress addiction symptoms in psychomotor behavioral parameters, auditory nerve sensitivity and eye nerve sensitivity to light. Kratom exhibit safety on bilirubin and urobilinogen parameters, and kidney parameters. Further research is needed to explore the effects on the brain and spleen. Kratom extract has multiple compounds that enable suppression of addictive activity. However, it was concluded that giving ethanol extract of kratom at a dose of 4 mg/kgBB to mice was able to suppress the symptoms of withdrawal syndrome in the morphine addiction model.

Keywords: Addiction, Kratom, Mice, Nerve

PENDAHULUAN

Adiksi morfin merupakan permasalahan seluruh negara. Rehabilitasi kecanduan morfin dilakukan berkelanjutan dan komprehensif dalam waktu cukup lama. Pemberian metadon memerlukan waktu sampai tahunan untuk mendapatkan hasil yang diinginkan. Penggunaan nalokson, buprenorfin, dan obat sejenisnya juga memerlukan waktu beberapa bulan sampai kondisi persarafan kembali seperti semula (Yuan et al., 2024). Morfin dan metadon merupakan agonis opiat. Morfin menimbulkan efek adiksi, sedangkan metadon tidak menimbulkan efek adiksi meskipun berada pada target kerja yang sama (Ball & Featherstone, 2022). Senyawa mitraginin yang ada pada tanaman Kratom (*Mitragyna speciosa*) juga masuk dalam golongan opiat (You et al., 2022).

Mitraginin tunggal mampu mengatasi gejala adiksi morfin pada dosis yang sangat tinggi yaitu sampai 30 mg/kgBB (Hassan et al., 2020). Dosis ini

sangat tinggi untuk ukuran senyawa tunggal. Informasi mengenai senyawa lain dalam kratom yang berpotensi menekan efek adiksi masih sangat terbatas (Weiss & Douglas, 2021) sehingga penelitian ini berfokus pada efektivitas *multicompounds* pada ekstrak etanol kratom pada model mencit adiksi morfin. Diharapkan hasil penelitian ini menjadi dasar penelitian lebih lanjut obat yang mampu menangani adiksi morfin secara efektif dan aman.

METODE PENELITIAN

Alat

Buchi rotary evaporator, UPLC-qTOF-MS tandem system AB Sciex 4000 (Angler Biochemlab), Pharmacology test equipments, Light microscope Olympus CX31RTSF dikombinasi dengan Universal Infinity System (UIS) optical system, dan strip test urinalisa Verify.

Bahan

Lima kilogram daun Kratom dibeli dari petani di Kotabangun, Kalimantan Timur. Mencit jantan galur DDY dibeli dari LPPT UGM, Yogyakarta.

Prosedur

Daun kratom dipanen kemudian dilakukan sortasi basah. Klasifikasi tanaman telah diidentifikasi di Laboratorium Dendrologi dan Ekologi Fakultas Kehutanan Universitas Mulawarman, dengan nomer 17/UN17.4.3.08/LL/2018. Pengamatan fragmen daun kratom dilakukan menggunakan mikroskop dengan perbesaran 40 kali dan 100 kali.

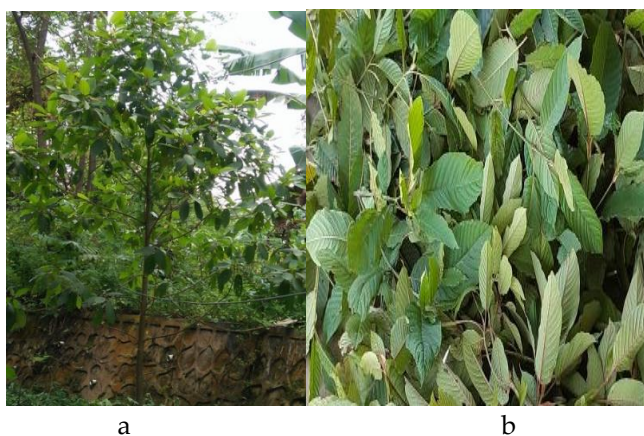
Daun kratom diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%. Ekstrak dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* kemudian diuji bebas etanol. Ekstrak pekat disimpan di dalam desikator. Rendemen dihitung. kemudian dianalisis menggunakan LC-q-TOF-MS. Data kromatogram dan spektrum massa dianalisis.

Pengujian *in vivo* dilakukan dengan membuat model mencit adiksi morfin (Berrios-Cárcamo et al., 2022; Ozdemir et al., 2024; Tran et al., 2021) selama 2 minggu. Ada 3 kelompok uji pada

penelitian ini, yaitu Kelompok 1 (normal, tanpa induksi, diberi placebo); Kelompok 2 (mencit adiksi yang diberi ekstrak kratom 4 mg/kgBB); dan Kelompok 3 (mencit adiksi yang diberi placebo). Setiap kelompok terdiri dari 5 ekor mencit. Pemberian treatment dilakukan selama 14 hari. Pada hari ke-15 dilakukan pengujian *psycomotoric test*, *ear nerves sensitivity test*, *curiosity test*, *coordination test*, dan *light sensitivity test*. Data dikumpulkan kemudian dianalisis.

HASIL DAN PEMBAHASAN

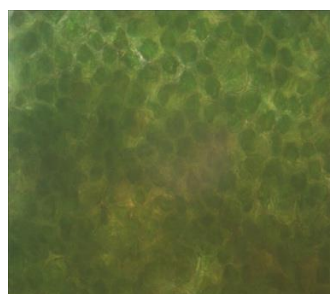
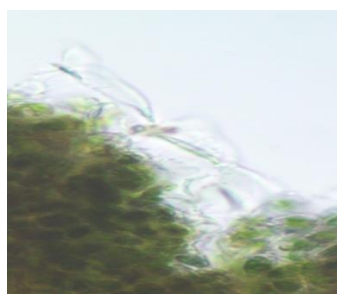
Tanaman kratom di desa Kotabangun semula tumbuh liar di daerah aliran sungai Mahakam (Gambar 1). Tanaman ini secara empiris digunakan untuk pengobatan sederhana oleh masyarakat salah satunya sebagai obat sakit gigi. Penggunaan sederhana dilakukan dengan menyeduh daun kratom seperti teh, kemudian ditambah dengan madu untuk menutupi rasa pahit (Ahmad et al., 2022; Novindriani et al., 2021). Daun kratom yang digunakan adalah daun tua namun belum menguning. Penelitian ini juga menggunakan daun serupa, dengan perhitungan 3 daun sebelum ujung ranting dan berwarna hijau tua.

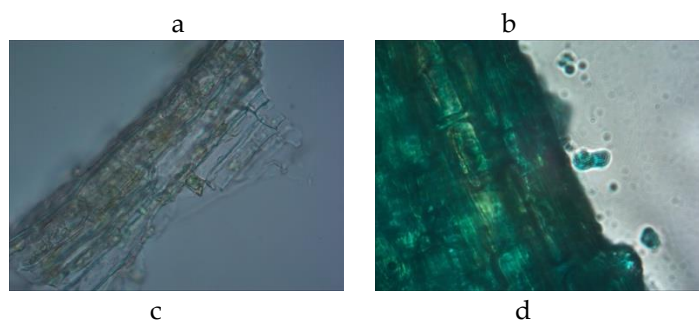


Gambar 1. Tanaman Kratom (a) dan daun Kratom (b)

Hasil determinasi tanaman kratom yang digunakan pada penelitian ini adalah Kingdom Plantae; divisi Spermatophytae; subdivisi Angiospermae, kelas Dicotyledonae; subkelas Sympetalae; ordo Rubiales; famili Rubiaceae; genus

Mitragyna; spesies *Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil.; sinonim *Nauclea korthalsii* Steud, *Nauclea luzoniensis* Blanco, *Nauclea speciose* (Korth.) Miq. and *Stephegyne speciose* Korth.; nama lokal **Kratom**.





Gambar 2. Fragmen mikroskopik daun Kratom dengan perbesaran 40x (a,c) dan 100 x (b,d)

Pada pengujian bahan baku tanaman obat, fragmen spesifik diamati untuk memastikan kebenaran dan tingkat kemurnian bahan (Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan, 2017). Pada penelitian ini didapatkan gambaran unik fragmen pada area stomata (a dan c); dan pada sel parenkim (b dan d).

Ekstraksi secara maserasi menggunakan etanol 96% menghasilkan rendemen tinggi, yaitu 9,545%. Ekstrak yang didapat berwarna hijau pekat, kental, bau khas ekstrak. Pengujian bebas etanol telah dilakukan dengan reaksi esterifikasi, dan menghasilkan hasil negatif. Hasil ini penting untuk memastikan bahwa pengujian selanjutnya tidak bias

akibat adanya sisa pelarut. Ekstrak Kratom bersifat higroskopis sehingga penyimpanan botol ekstrak dilakukan di dalam desikator. Botol diselubungi aluminium foil untuk mencegah kerusakan senyawa akibat paparan cahaya. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa senyawa utama dengan jumlah terbanyak adalah mitraginin (Chear et al., 2021; Khamooshi et al., 2024). Selain senyawa tersebut, pada penelitian ini terdeteksi 3 senyawa lain yang juga menempati proporsi yang cukup tinggi. Alat uji belum dilengkapi *database* referensi senyawa sehingga hasil ini masih menampilkan potensi rumus kimia senyawa.

Tabel 1. Hasil penelusuran senyawa dalam ekstrak Kratom menggunakan UPLC-qTOF-MS

No.	RT	Prediksi senyawa	Kromatogram	Spektrum massa
1	1,29	$C_{10}H_{23}N_2O_4^{+}$		
2	5,78	$C_{29}H_{28}N_5O_4^{+}$		
3	9,53	$C_{35}H_{58}N_{11}O_{17}^{1+}$		
4	10,20	$C_{19}H_{27}N_5O_4^{+}$		

Terdapat ada satu puncak tajam pada waktu retensi 1,29 menit. Pada waktu retensi 5,78 menit terdapat 1 puncak dominan dan sangat banyak puncak kecil di sekitarnya. Pada waktu retensi 9,53 menit, terdapat 4 puncak tidak spesifik. Spektrum massa di sampingnya hanya berfokus pada 1 senyawa dengan puncak tertinggi. Pada waktu retensi 10,20 menit terdapat puncak yang tidak

spesifik pula dengan beberapa puncak kecil di sekitarnya. Hasil ini perlu dipertegas lagi pada penelitian selanjutnya supaya bisa memetakan senyawa atau gabungan senyawa yang mampu menekan efek adiksi morfin.

Ekstrak kratom diuji aktivitasnya pada mencit yang telah diinduksi adiksi morfin. Induksi morfin dilakukan pada mencit dengan dosis tinggi

selama 2 minggu. Dilakukan pengamatan perilaku setiap 4 hari, dan didapatkan perubahan perilaku yang signifikan setelah 14 hari induksi. Pada hari ke 15, pemberian morfin langsung dihentikan dan berlanjut dengan pemberian ekstrak kratom pada

kelompok 2. Kelompok 3 menggunakan plasebo. Kelompok 1 tidak diinduksi sebagai kontrol normal pengamatan variabel penelitian. Setelah 2 minggu masa *treatment*, didapatkan hasil yang disajikan pada Tabel 2, 3 dan 4.

Tabel 2. Hasil pengujian efek ekstrak kratom pada perilaku mencit adiksi morfin

No.	Kelompok	Psychomotoric test (rerata±SD) (detik)	Ear nerves sensitivity test (rerata±SD) (detik)	Curiosity test (rerata±SD) (detik)	Coordination behavior ±SD) (detik)	Light sensitivity test (rerata±SD) (detik)
1	1 (normal)	14,67±0,58	220,67±15,98	3,00±1,73	6,00±3,00	66,00±33,87
2	2 (adiksi+ekstrak kratom)	12,33±4,61	226,00±75,01	7,00±5,57	2,67±2,08	82,50±102,53
3	3 (adiksi+plasebo)	10,73±7,39	304,00±79,19	8,00±8,49	2,00±0,00	201,00±23,76

Gejala *withdrawal syndrome* atau gejala putus obat mempengaruhi perilaku hewan coba. Pada aktivitas psikomotorik, terdapat ada peningkatan kecepatan aktivitas psikomotorik pada kelompok yang diinduksi morfin (Kelompok 3). Kecepatan aktivitas ini sedikit menurun pada kelompok adiksi yang diberi ekstrak kratom. Hasil ini menunjukkan bahwa ada aktivitas ekstrak kratom pada pengendalian aktivitas psikomotorik akibat adiksi morfin. Hasil ini sejalan dengan penelitian You et al., (2022) bahwa mitraginin mampu meningkatkan *cognitive performance*.

Sensitivitas saraf telinga menurun pada Kelompok 3. Penurunan ini tidak terjadi pada kelompok 2. Hasil ini mengarahkan dugaan bahwa ekstrak kratom mampu mengurangi perlambatan transmisi neurotransmitter pada area saraf pendengaran. Gangguan pada saraf pendengaran diakibatkan oleh adiksi morfin (Ramírez et al., 2020). Gangguan ini bersifat temporal (Elnabtity et al., 2023).

Curiosity test menampilkan hasil perilaku hewan coba normal dan adiksi. Sifat keingintahuan hewan coba sangat menurun pada Kelompok 2 dan 3. Pemberian ekstrak kratom pada Kelompok 2

sangat sedikit menekan perilaku ini, namun belum mendekati kondisi normal. Hasil ini mengarahkan dugaan ekstrak kratom tidak bekerja pada saraf yang mengendalikan perilaku ini.

Pada uji fungsi koordinasi, didapatkan hasil bahwa fungsi koordinasi muncul lebih cepat pada Kelompok 2 dan 3 dibandingkan kondisi normal. Kesigapan dan kepekaan pada kondisi bahaya sangat terlihat pada kelompok adiksi morfin, dan tidak berbeda pula pada kelompok yang diberi ekstrak kratom. Pada pengujian ini, hasil mengarahkan pada fungsi koordinasi (Kupnicka et al., 2020) tidak dapat ditekan oleh bahan aktif ekstrak kratom.

Hasil pengujian sensitivitas mata terhadap cahaya (Proulx & Tousignant, 2021) menunjukkan adanya perbedaan yang sangat besar. Kepekaan Kelompok 3 menurun 3x lipat dari Kelompok 1 (normal). Kepekaan ini bisa dikendalikan oleh pemberian ekstrak kratom pada Kelompok 2 dengan penurunan yang bisa dipertahankan sekitar 30%. Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak kratom mampu mempertahankan sensitivitas cahaya pada saraf mata.

Tabel 3. Data indeks organ

No.	Kelompok	Indeks organ			
		Limpa	Ginjal	Otak	Hepar
1	1 (normal)	3,89±0,90	11,80±1,01	8,81±0,89	48,65±3,48
2	2 (adiksi+ekstrak kratom)	4,59±0,78	12,67±0,93	14,20±2,50	48,20±9,75
3	3 (adiksi+plasebo)	4,25±0,96	11,43±1,11	9,99±2,96	45,89±9,48

Indeks organ diperlukan untuk mengidentifikasi adanya perubahan struktur organ. Indeks organ menggunakan hitungan skor perbandingan antara berat organ dengan berat badan hewan itu sendiri. Struktur yang berubah

umumnya mengakibatkan perubahan fungsi organ. Pembengkakan organ mengindikasikan adanya efek yang tidak diinginkan pada organ tersebut. Pembengkakan bisa bersifat reversibel dan ireversibel. Pada penelitian ini, indeks organ limpa

merepresentasikan efek perlakuan pada sistem imun hewan coba. Indeks organ terlihat berbeda pada kelompok normal (1) tanpa induksi dan kelompok perlakuan (2 dan 3). Perbedaan Kelompok 2 dan 3 sangat kecil, sehingga diduga ekstrak kratom tidak atau sangat sedikit mengganggu regulasi sistem imun tubuh. Regulasi sistem imun juga terganggu akibat adanya kecanduan morfin (kelompok 3). Sedangkan pada Kelompok 1, indeks organ 1 skor lebih kecil dari Kelompok 2 dan 3. Diduga induksi morfin pada kelompok 2 dan 3 mengakibatkan pembengkakan organ limpa atau splenomegali.

Indeks organ ginjal menunjukkan adanya perbedaan antara Kelompok 2 dengan Kelompok 1 dan 3. Hal ini mengindikasikan adanya pembengkakan ringan pada kelompok yang diberi ekstrak Kratom. Potensi nefrotoksik perlu ditelusuri lagi menggunakan parameter biokimia spesifik fungsi ginjal.

Tabel 4. Hasil pengamatan parameter bilirubin, urobilinogen dan leukosit darah mencit

No.	Kelompok	Bilirubin (skor)	Urobilinogen (skor)	Leukosit (skor)	Proteinuria (skor)
1	1 (normal)	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
2	2 (adiksi+ekstrak kratom)	1,00±0,00	0,67±0,58	1,33±1,15	0,00±0,00
3	3 (adiksi+placebo)	1,00±0,00	0,67±0,57	0,33±0,57	0,00±0,00

Pengujian dilanjutkan pada parameter urin yang bisa dibaca menggunakan strip test Verify. Parameter hepar yang digunakan adalah kadar bilirubin dan urobilinogen. Hal ini mencerminkan aktivitas *first pass effect* yang dilakukan oleh hepar. Didapatkan hasil ada perbedaan antara Kelompok 1 dengan Kelompok 2 dan 3. Hal ini menunjukkan adanya peningkatan kerja hepar pada proses detoksifikasi morfin. Hasil ini mengkonfirmasi penelitian Alsarraf et al., (2019) bahwa Kadar leukosit menunjukkan adanya peningkatan respon imun akibat pemberian bahan uji. Dari hasil tersebut, diduga morfin mampu sedikit meningkatkan respon imun, sedangkan pada kelompok adiksi yang diberi ekstrak Kratom peningkatan respon imun cukup tinggi. Hasil ini mengkonfirmasi adanya peningkatan indeks organ limpa pada Kelompok 2.

Kadar protein urin digunakan untuk mengidentifikasi adanya kerusakan fungsi ginjal. Pada penelitian ini, tidak terdeteksi adanya protein dalam urin. Hal ini mengkonfirmasi hasil indeks organ yang lebih tinggi pada kelompok yang diberi ekstrak kratom, bahwa meskipun ada pembengkakan ringan namun tidak mempengaruhi fungsi ginjal. Pada penelitian ini, parameter otak

Indeks organ hepar menunjukkan angka yang relatif aman. Tidak ada perbedaan besar pada rata-rata ketiga kelompok. Hasil ini mengarahkan dugaan pada keamanan bahan uji pada hepar. Tidak ada potensi efek toksik bahan uji, baik morfin maupun ekstrak Kratom terhadap organ hepar. Maka, bahan uji berpotensi tidak menimbulkan efek hepatotoksik.

Indeks organ yang terdeteksi jauh berbeda adalah otak. Didapatkan hasil indeks organ otak Kelompok 2 lebih besar daripada Kelompok 1 dan 3. Diduga morfin dapat meningkatkan volume atau mengakibatkan pembengkakan ringan pada otak. Pemberian ekstrak Kratom menghasilkan pembengkakan yang lebih berat. Dugaan ini perlu dikonfirmasi kembali melalui pengujian molekular pada parameter biokimia otak.

belum dapat dikonfirmasi fungsinya karena memerlukan pengujian molekular spesifik dan bisa dilakukan pada penelitian selanjutnya.

KESIMPULAN

Ekstrak kratom (*Mitragyna speciosa*) pada dosis 4 mg/kgBB mencit mampu menekan gejala adiksi morfin berupa perilaku psikomotorik, sensitivitas saraf pendengaran dan saraf mata. Setidaknya ada 4 senyawa yang terlibat dalam aktivitas ini. Ekstrak kratom relatif aman terhadap parameter hati dan ginjal.

UCAPAN TERIMA KASIH

Fakultas Farmasi Unmul yang telah memfasilitasi *in kind* penelitian ini dan membiayai publikasi. Terimakasih kepada IDB Unmul yang mendanai sebagian hasil penelitian ini, dan lanjutan penelitian melalui BRIN pada pendanaan RIIM Tahun 2023.

DAFTAR PUSTAKA

Ahmad, I., Prabowo, W. C., Arifuddin, M., Fadraersada, J., Indriyanti, N., Herman, H., Purwoko, R. Y., Nainu, F., Rahmadi, A., & Paramita, S. (2022). *Mitragyna species* as pharmacological agents: From abuse to

- promising pharmaceutical products. *Life*, 12(2), 193.
- Alsarraf, E., Myers, J., Culbreth, S., & Fanikos, J. (2019). Kratom from head to toe—case reviews of adverse events and toxicities. *Current Emergency and Hospital Medicine Reports*, 7, 141–168.
- Ball, C. M., & Featherstone, P. J. (2022). Methadone and buprenorphine: The search for a non-addictive opioid. *Anaesthesia and Intensive Care*, 50(1–2), 4–7.
- Berríos-Cárcamo, P., Quezada, M., Santapau, D., Morales, P., Olivares, B., Ponce, C., Ávila, A., De Gregorio, C., Ezquer, M., & Quintanilla, M. E. (2022). A novel morphine drinking model of opioid dependence in rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3874.
- Chear, N. J.-Y., León, F., Sharma, A., Kanumuri, S. R. R., Zwolinski, G., Abboud, K. A., Singh, D., Restrepo, L. F., Patel, A., & Hiranita, T. (2021). Exploring the chemistry of alkaloids from Malaysian *Mitragyna speciosa* (Kratom) and the role of oxindoles on human opioid receptors. *Journal of Natural Products*, 84(4), 1034–1043.
- Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan. (2017). *Farmakope Herbal Indonesia* (Edisi 2). Kementerian Kesehatan RI.
- Elnabtity, N. M., Ibraheem, O. A., & Galhom, D. H. (2023). Temporal Auditory Processing, Speech Recognition, and P300 in Adults with Opioid Use Disorders Attributed to Tramadol. *Indian Journal of Otology*, 29(4), 239–245.
- Hassan, R., Pike See, C., Sreenivasan, S., Mansor, S. M., Müller, C. P., & Hassan, Z. (2020). Mitragynine attenuates morphine withdrawal effects in rats—a comparison with methadone and buprenorphine. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 411.
- Khamooshi, F., Akinawo, A. S., Doraji-Bonjar, S., & Modarresi-Alam, A. R. (2024). Mitragynine Chemistry: Extraction, Synthesis, and Clinical Effects. *Chemistry Africa*, 1–14.
- Kupnicka, P., Kojder, K., Metryka, E., Kapczuk, P., Jeżewski, D., Gutowska, I., Goschorska, M., Chlubek, D., & Baranowska-Bosiacka, I. (2020). Morphine-element interactions—The influence of selected chemical elements on neural pathways associated with addiction. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 60, 126495.
- Novindriani, D., Novindriana, D., Wijianto, B., & Andrie, M. (2021). Studies on the Sedative Effect of *Mitragyna speciosa* Korth. as an Endemic Plant in West Borneo, Indonesia. *Lett. Appl*, 3344–3349.
- Ozdemir, D., Meyer, J., Kieffer, B. L., & Darcq, E. (2024). Model of negative affect induced by withdrawal from acute and chronic morphine administration in male mice. *Scientific Reports*, 14(1), 9767.
- Proulx, V., & Tousignant, B. (2021). Drugs of abuse and ocular effects. *Clinical and Experimental Optometry*, 104(5), 567–578.
- Ramírez, T., Soto, E., & Vega, R. (2020). Opioid modulation of cochlear auditory responses in the rat inner ear. *Synapse*, 74(1), e22128.
- Tran, Y. H., Nguyen, T. T. T., Nguyen, P. T., Nguyen, K. T., Duong, C. X., & Tran, H. M. (2021). Effects of *Ganoderma Lucidum* extract on morphine-induced addiction and memory impairment in mice. *Biointerface Res Appl Chem*, 12(1).
- Weiss, S. T., & Douglas, H. E. (2021). Treatment of kratom withdrawal and dependence with buprenorphine/naloxone: a case series and systematic literature review. *J Addict Med*. 2021; 15 (2): 167–72. doi: 10.1097. *Journal of Addiction Medicine*, 15(2), 167–172.
- You, C. Y., Hassan, Z., Müller, C. P., & Suhaimi, F. W. (2022). Mitragynine improves cognitive performance in morphine-withdrawn rats. *Psychopharmacology*, 1–13.
- Yuan, S., Jiang, S.-C., Zhang, Z.-W., Li, Z.-L., & Hu, J. (2024). Substance Addiction Rehabilitation Drugs. *Pharmaceuticals*, 17(5), 615.