

Peranan dan pengaturan ketergantungan psikis opioid oleh tipe reseptor opioid

Arif Nurrochmad

Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik
Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada
Yogyakarta

ABSTRACT

Arif Nurrochmad - *Role and psychological dependence arrangement of opioid by type of receptor opioid*

Opioid receptor can be classified as μ , δ , and κ -opioid receptor that widely expressed in the CNS. The development of selective receptor agonist and cloning of each receptor have contributed greatly to our increasing knowledge of the neuropharmacological profile of each opioid receptor type. This review focuses on the functional interaction among these opioid receptor types that contribute to opioid dependence especially in psychological dependence. Several lines of evidence provide arguments to support substantial roles for μ -opioid receptors and the possible involvement of δ -opioid receptors in the development of physical and psychological dependence on morphine. Many studies have pointed to the mesolimbic dopaminergic system projecting from the ventral tegmental area to the nucleus accumbens as a critical site for the initiation of psychological dependence on opioids. It is important to note as the broad existence of opposing interaction between μ/δ - and κ -receptors in the central nervous system. The activation of κ -opioid receptors leads to the suppression of unpleasant μ - or δ -mediated side effects such as withdrawal and rewarding effect. Considering the functional interaction among opioid receptor types, the co-administration of morphine-like compounds with κ -receptor agonists lead suppressing the side effects of μ -opioid receptor agonist that benefit for the pain management.

Key words: Opioid receptor – receptor types – psychological dependence – morphine

ABSTRAK

Arif Nurrochmad - *Peranan dan pengaturan ketergantungan psikis opioid oleh tipe reseptor opioid*

Opioid reseptor dapat diklasifikasikan menjadi reseptor μ , δ , dan κ -opioid yang tersebar di dalam susunan saraf pusat. Perkembangan agonis selektif terhadap reseptor dan kloning masing-masing tipe reseptor tersebut telah memberi kontribusi yang besar dalam memahami profil neurofarmakologi reseptor opioid tersebut. Kajian pustaka ini memfokuskan pada interaksi fungsional antar masing-masing tipe reseptor tersebut yang terlibat di dalam ketergantungan opioid terutama ketergantungan psikis. Beberapa bukti memberi argumen yang mendukung peranan reseptor μ -opioid dan kemungkinan reseptor δ -opioid di dalam pengembangan ketergantungan jasmani dan psikis morfin. Berbagai studi menunjukkan bahwa sistem mesolimbik dopaminergik yang terproyeksi dari *ventral tegmental area* ke nucleus accumbens merupakan daerah yang kritis untuk memulai terjadinya ketergantungan psikis opioid. Hal yang perlu dicatat adalah interaksi yang berlawanan antara μ/δ - dan κ -reseptor di dalam sistem susunan saraf pusat. Aktivasi reseptor κ -opioid menyebabkan penekanan efek samping yang kurang menguntungkan μ - atau reseptor δ -opioid seperti *withdrawal* dan ketergantungan psikis. Mempertimbangkan berbagai interaksi fungsional antar tipe reseptor opioid tersebut, pemberian bersama senyawa seperti morfin dan agonis κ -reseptor akan menekan efek samping yang ditimbulkan oleh μ -opioid reseptor agonis yang bermanfaat untuk tatalaksana terapi nyeri.

(B.I.Ked. Vol. 36, No.4: 233-239, 2004)

PENGANTAR

Berbagai tipe reseptor dibentuk dari berbagai macam subpopulasi reseptor yang memperantarai berbagai efek farmakologi tertentu. Studi kloning reseptor telah memberi bukti akan keberadaan berbagai tipe reseptor opioid yang merupakan bukti berharga bagi pengetahuan kita akan berbagai aksi reseptor opioid sampai tingkat molekular. Tiga tipe reseptor opioid telah berhasil dikloning dan diketahui urutan asam aminonya. Pada akhir tahun 1992, δ -*opioid receptor* merupakan gen pertama yang berhasil dikloning oleh dua kelompok peneliti yang berbeda, Evans *et al.*¹ and Kieffer *et al.*² Setelah keberhasilan kloning δ -*opioid receptor*, μ - and κ -*opioid receptor* juga berhasil dikloning beberapa tahun berikutnya^{3,4,5,6,7,8,9,10}. Klon cDNA yang mengkode sebuah reseptor yang secara struktur

berkaitan dengan asam amino dilaporkan mempunyai kemiripan dengan gen tiga tipe reseptor tersebut lebih dari 65%^{11,12}.

Meskipun ketiga tipe reseptor opioid tersebut menunjukkan aksi analgesik, profil ikatan masing-masing reseptor dan aktivitas farmakologinya dapat dibedakan secara jelas antara satu dengan lainnya. Agonis dengan selektivitas tinggi dengan label tipe reseptornya telah tersedia dan dirangkum dalam TABEL 1. Opioid morfin yang berasal dari kuncup mentah buah *Papaver somniferum* merupakan prototipe μ -*opioid analgesics* yang merupakan obat standar terhadap semua obat analgesik yang dibandingkan potensinya terhadap morfin. Morfin telah direkomendasikan sebagai obat pilihan di dalam penatalaksanaan pasien dengan nyeri kronik kanker oleh Badan Kesehatan Dunia (WHO)¹³.

Tabel 1. Agonis reseptor opioid yang terkait

Tipe reseptor	Agonis endogen	Agonis eksogen	Antagonis
μ	β -endofin	Morfin	β -FNA (μ_1, μ_2)
	Endomorfin-1	DAMGO	CTOP (μ_1, μ_2)
	Endomorfin-2		Naloxonazine (μ_1)
δ	Enkefalin	DPDPE (δ_1)	NTI (δ_1, δ_2)
		DELT (δ_2)	DALCE (δ_1)
		DSLET (δ_2)	NTB (δ_2)
			5'-NTII (δ_2)
κ	Dynorfin	U-50.488H (κ_1)	Nor-BNI (κ_1, κ_2)
		Bremazocine (κ_2)	(-)JUPHIT (κ_1)
		NalBzoH (κ_3)	Quadazocine (κ_2)

DAMGO, [D-Ala², MePhe⁴, Gly-ol⁶]enkephaline; DALCE, [D-Ala², Leu⁵, Cys⁶]enkephaline; DELT, [D-Ala²]deltorphine II; DSLET, [D-Ser², Leu⁵]enkephaline-Thr; NalBzoH, naloxone benzoylhydrazone; β -FNA, β -funalterxamine; CTOP, D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Phe-Thr-NH₂; NTB, naltriben; NTI, naltrindole; 5'-NTII, naltrindole 5'-isothiocyanate; nor-BNI, nor-binaltorphimine; (-)JUPHIT, 1S,2S-trans-2-isothiocyanato-4,5-dichloro-N-methyl-N-[2-(1-pyrrolidiny)cyclohexyl]benzene acetamide; U-50,488H, 3,4-dichoro-N-methyl-N-[2-(1-pyrrolidiny)cyclohexyl]-benzeneacetamide.

Bagaimanapun juga di samping menimbulkan efek analgetik, morfin juga dapat menimbulkan efek yang tidak diinginkan seperti ketergantungan secara jasmani dan psikis. Agonis opioid dapat menimbulkan *euphoria* pada manusia dan memacu fungsi positif pada berbagai spesies hewan. Ketergantungan psikis terhadap obat-obat opioid memberi petunjuk akan timbulnya stimuli positif dan tingkah laku, dan melalui berbagai proses memacu terjadi-

nya *drug seeking* dan ketergantungan^{14,15}. Berbagai metode seperti teknik *self administration* dan *conditioned place preference* telah banyak digunakan untuk meneliti ketergantungan psikis pada opioid.

Berdasarkan berbagai laporan telah diketahui dengan jelas bahwa berbagai tipe reseptor opioid terlibat dalam timbulnya ketergantungan jasmani dan psikis. Karena itu, hal ini sangat bermanfaat

untuk meneliti peranan masing-masing tipe reseptor dan interaksi fungsional di antara mereka dalam menimbulkan ketergantungan psikis opioid. Review ini akan lebih difokuskan untuk mengetahui interaksi antar tipe-tipe reseptor opioid tersebut dalam timbulnya ketergantungan psikis opioid.

Ketergantungan psikis dari opioid

1. Model yang digunakan untuk penelitian efek motivasional yang ditimbulkan oleh opioid

Seperti obat-obat yang sering disalahgunakan lainnya (*drug abused*), μ -opioid receptor agonist seperti morfin, heroin, dan metadon beraksi menimbulkan rangsang penghargaan (*rewarding stimuli*) ketika diberikan kepada hewan. Sebagai contoh, monyet menunjukkan tingkah laku memilih heroin daripada saline ketika diberikan pilihan pada *intravenous self-administration*. Selanjutnya, μ -opioid receptor agonist dapat menurunkan ambang arus listrik untuk intrakranial elektrik pada *self-stimulation*, mengindikasikan kemampuan opioid memfasilitasi mekanisme penghargaan pada susunan saraf pusat. Aksi motivasional positif dari opioid ini mengindikasikan sifat penghargaan dan merupakan dasar untuk melihat kecenderungannya dalam menimbulkan ketergantungan psikis pada manusia.

Prosedur *place-conditioning* digunakan untuk mengevaluasi sifat motivasional seperti *rewarding* dan *aversion* suatu obat. Prosedur tersebut dikenal sekitar tahun 1980 untuk mengatasi kesulitan secara metodologi dan interpretasi yang berkaitan dengan teknik *self-administration*, sebagai metode konvensional untuk mengukur sifat ketergantungan obat¹⁶. *Place conditioning (conditioned place preference)* menjadi metoda yang sering digunakan dan dilaporkan lebih sering digunakan dibandingkan *self-administration*¹⁷. Pada prosedur ini peralatan tes terdiri dari paling tidak dua kompartemen (dalam bentuk kotak) yang berwarna sehingga hewan uji dapat mengenali satu kompartemen setelah diinjeksi dengan obat. Pada sesi berikutnya hewan uji diinjeksi dengan *saline* atau bahan pembawa dan ditempatkan ke dalam kompartemen yang lain. Prosedur ini diulang beberapa kali sehingga hewan uji dapat belajar mengenali salah satu kompartemen waktu hewan uji diinjeksi obat dan menguji efeknya.

Sehari setelah *conditioning session*, hewan uji ditempatkan pada alat uji kompartemen tanpa penghalang. Hewan uji akan mempunyai kesempatan untuk bergerak bebas dari satu kompartemen ke kompartemen yang lain dan waktu yang dihabiskan pada masing-masing kompartemen dapat dihitung. Teknik ini hanya memerlukan keluaran hasil yang sederhana dengan melihat kecenderungan hewan uji untuk mendekati atau menjauhi tempat pemberian obat. Jika pengalaman obat memberi efek positif, dalam hal ini diasumsikan bahwa hewan uji akan meluangkan waktu lebih banyak di tempat yang berkaitan dengan pengalaman injeksi obat. Hewan uji akan lebih suka meluangkan waktunya pada lingkungan tempat obat diberikan, yang selanjutnya diklasifikasikan sebagai agen pemerkuat positif (*positive reinforcers*). Di samping itu evaluasi sifat penghargaan (*rewarding properties*), prosedur *place-conditioning* juga dapat untuk mendeteksi sifat *aversion* (pembalikan) dari obat (*negative-reinforcing*) yang secara khusus digunakan untuk meneliti efek opioid. Searah dengan studi *place conditioning*, secara neurokimia efek opioid pada tingkat molekular dapat diteliti dengan cara *in vivo microdialysis* yang dapat digunakan untuk melihat keterkaitan dan korelasi antara studi *behavioral* dan parameter secara biokimia.

2. Efek motivasional yang dihasilkan oleh agonist selective μ -, δ -, atau κ -opioid receptor

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa efek penguatan dari agonist μ -opioid receptor dapat dievaluasi menggunakan prosedur *conditioned place preference (CPP)*^{15,17,18}. Morfin menghasilkan *place-preference* pada dosis 0,08-10 mg/kg pada tikus. Reseptor agonis μ -opioid lainnya seperti kodein, dihidrokodein, dan sulfentanyl juga menghasilkan *place-preference* tergantung dosis pada tikus. Selanjutnya, pemberian *intracerebroventricular (i.c.v.)* agonist *specific μ -opioid receptor* [D-Ala², MePhe⁴, Gly-ol⁵] enkephaline (DAMGO) dan agonist selective δ -opioid receptor [D-Phen^{2,5}]enkephalin (DPDPE) juga menghasilkan *rewarding effect* dengan metode CPP pada tikus. Pada mencit pemberian *i.c.v.* morfin dan DAMGO juga menunjukkan efek *place preference*¹⁷. Mencit yang disuntik *i.c.v.* dengan agonist

selective δ_1 -opioid receptor DPDPE atau *agonist selective δ_2 -opioid receptor* [D-Ala²] deltophin II menunjukkan efek *place preference* dengan metode CPP¹⁹. Hasil ini menunjukkan bahwa di samping reseptor μ -opioid, reseptor δ -opioid juga dapat memerantarai timbulnya *rewarding effect* atau ketergantungan psikis.

Sebaliknya, *agonis κ -opioid receptor* seperti 3,4-dichloro-N-methyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexyl] benzene acetamide (U-50,488H) and peptida mirip dynorphin [N-methyl-Try¹,N- α -methyl-Arg⁷,D-Leu⁸]dynorphin (E-2078), dapat menginduksi timbulnya *place aversion* pada tikus. Bals-Kubik *et al*²⁰ dan Funada *et al*²¹ juga melaporkan hal yang sama, pemberian *agonist κ -opioid receptor* U-50,488H atau E-2078 menimbulkan *place aversion* pada metode CPP.

3. Implikasi keterlibatan sistem mesolimbik dopaminergik dalam ketergantungan psikis yang diinduksi oleh morfin

Berbagai studi menunjukkan adanya keterlibatan sistem mesolimbik dopaminergik pada ketergantungan psikis yang ditimbulkan oleh agonis opioid. Studi elektrofisis menunjukkan bahwa pemberian sistemik morfin dapat memacu peningkatan kecepatan penghantaran saraf dopaminergik pada *ventral tegmental area* (VTA).²² Studi lebih lanjut menunjukkan bahwa agonis opioid dapat meningkatkan pelepasan dopamin dan metabolit dopamin pada terminal mesolimbik dopaminergik.^{23,24,25,26} Menggunakan metode CPP, pemberian morfin secara intra VTA dapat menimbulkan ketergantungan psikis, dan efek ini dapat dihambat oleh naloxone secara sistemik²⁷ atau injeksi intra VTA naloxone methiodide²⁸. Ketergantungan psikis yang ditimbulkan oleh morfin atau DAMGO dapat diblok oleh antagonis dopamin atau perusakan neurokimia daerah nucleus accumbens (N.Acc)^{29,30}. Di samping itu injeksi intra-VTA m-antagonis D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Phe-Thr-NH₂ (CTOP) atau naloxone menginduksi timbulnya *place aversion* yang dapat dihambat dengan perusakan N.Acc menggunakan *6-hydroxydopamine*¹⁴. Hasil tersebut menunjukkan fakta bahwa saraf yang mengandung dopamin dari *midbrain* VTA merupakan area yang kaya reseptor μ -opioid dan memainkan peranan yang sangat penting dalam timbulnya

ketergantungan psikis ataupun *aversive effect* dari opioid. Pernyataan ini didukung oleh penemuan bahwa peningkatan pelepasan dopamin pada daerah *limbic forebrain* yang meliputi N.Acc yang diinduksi oleh morfin terkait dengan efek *place preference* maupun *place aversion*.²¹

Aksi langsung morfin pada sistem saraf adalah *inhibitory* (penghambatan), dan adanya efek *excitatory* (eksitasi) morfin pada VTA terjadi melalui mekanisme yang tidak langsung. Banyak studi melaporkan bahwa aktivitas neuronal dopamin pada VTA di modulasi oleh asam γ -aminobutirat (GABA) yang meliputi penghambatan antar neuron^{14,18,31}. Studi secara elektrofisiologi menunjukkan bahwa morfin dan DAMGO menghambat frekuensi penembakan sel non-dopamin pada VTA^{22,32} yang hal ini mengindikasikan efek eksitasi morfin pada VTA secara tidak langsung yang kemungkinan melalui penghambatan input tonik GABAergik. Pada studi mikrodialisis injeksi intra-VTA DAMGO menghasilkan peningkatan kadar ekstraselular GABA dalam VTA. Hasil ini menunjukkan bahwa efek utama perangsangan reseptor μ -opioid pada VTA adalah penghambatan pada pelepasan GABA. Pada studi *in vivo* mikroinjeksi agonis reseptor GABA_B baclofen pada VTA menekan morfin dalam menimbulkan *place preference*. Efek ini dapat dikembalikan lagi dengan injeksi antagonis reseptor GABA_B *2-hydroxysaclofen* dan bukan dengan antagonis reseptor GABA_A bicuculine.³³ Berdasarkan berbagai hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa *agonist μ -opioid receptor* dapat meningkatkan aktivitas sistem mesolimbik dopaminergik melalui penghambatan neurotransmisi reseptor GABA_B pada VTA yang akhirnya menimbulkan efek *place preference*. Berbagai studi masih meragukan akan keterlibatan reseptor μ -opioid pada N.Acc mengenai efek motivasi agonis μ -opioid. Hal ini ditunjukkan dengan kegagalan berbagai studi untuk membuktikan keterlibatan reseptor μ -opioid pada N.Acc pada timbulnya efek *place preference* oleh agonis μ -opioid.²⁸

4. Keterlibatan sub tipe reseptor μ -opioid pada ketergantungan psikis terinduksi oleh morfin

Praperlakuan dengan naloxonazine mengurangi efek analgesik morfin, sebaliknya tidak mengubah

place preference terinduksi morfin.³⁴ Pada mencit defisiensi CXBK μ , morfin menyebabkan *place preference* yang tergantung dosis. Efek *place preference* pada mencit CXBK tidak berbeda bermakna dengan mencit C57BL/6.³⁴ *Place preference* terinduksi morfin pada mencit CXBK dihambat secara total dengan praperlakuan β -FNA. Hasil ini menunjukkan bahwa *place preference* terinduksi morfin mungkin diperantarai reseptor μ_2 -opioid yang insensitif naloxonazine. Secara lebih lanjut, fakta ini mendukung hipotesis bahwa μ_2 -reseptor opioid merupakan jalur kritis pada efek farmakologi yang terkait dengan dopamin yang diinduksi oleh morfin.³⁵

5. Keterlibatan sub tipe reseptor δ -opioid pada ketergantungan psikis terinduksi morfin

Reduksi selektif terhadap fungsi reseptor δ -opioid secara sentral dengan injeksi i.c.v. *antisense oligodeoxynucleotide* (AS-ODN) pada reseptor mRNA δ -opioid menurunkan *place preference* terinduksi morfin.³⁶ Hasil ini menunjukkan secara molekular bahwa reseptor δ -opioid paling tidak terlibat di dalam menimbulkan ketergantungan psikis akibat pemberian morfin. Injeksi *agonist δ_1 -opioid receptor* DPDPE maupun *agonist δ_2 -opioid receptor* [D-Ala²]deltorphin II menghasilkan efek *place preference*.¹⁹ Hal ini mengindikasikan bahwa reseptor δ_1 - maupun δ_2 -opioid terlibat dalam menimbulkan ketergantungan psikis. Injeksi DPDPE pada dosis yang menyebabkan *place preference* menghasilkan peningkatan yang signifikan pada *turnover* dopamin pada limbik forbrain mencit, dan efek ini dihambat oleh praperlakuan δ_1 -antagonis 7-benzylidenenaltrexone (BNTX) bukan dengan δ_2 -antagonis naltriben (NTB)³⁷. Ada hal yang menarik untuk dicatat bahwa injeksi [D-Ala²]deltorphin II pada dosis yang menyebabkan hambatan terhadap NTB, gagal menyebabkan peningkatan *turnover* dopamin pada limbik forbrain mencit.³⁷ Hal ini menunjukkan bahwa hiperlokomosi dan ketergantungan psikis oleh injeksi intra-N.Acc opioid merupakan mekanisme yang tidak tergantung dopamin.^{25,38} Meskipun penelitian lebih lanjut masih diperlukan, paling tidak penemuan ini memberi petunjuk bahwa aktivasi reseptor δ_1 -opioid menyebabkan ketergantungan psikis yang tergantung

transmisi dopamin, sebaliknya secara post sinaptik mekanisme yang tidak tergantung dopamin pada N.Acc mempunyai peran paling tidak terhadap ekspresi timbulnya ketergantungan psikis oleh *agonist δ_2 -opioid receptor*.

Efek *place preference* terinduksi morfin secara signifikan diblok oleh semua antagonis nonpeptida selektif tinggi reseptor δ -opioid, yang meliputi naltrindole (NTI) untuk δ -, BNTX untuk δ_1 - dan NTB untuk reseptor δ_2 -opioid. Pemberian antagonis tersebut secara tunggal tidak memberi efek *place preference* maupun *place aversion*.³⁷ Hasil ini menunjukkan bahwa reseptor δ_1 - dan δ_2 -opioid mungkin terlibat, paling tidak di dalam menimbulkan ketergantungan psikis akibat pemberian morfin.

6. Keterlibatan sub tipe reseptor κ -opioid pada ketergantungan psikis terinduksi morfin: interaksi antara reseptor μ - dan κ -opioid

Blokade selektif reseptor κ -opioid dengan nor-BNI mampu menghilangkan efek *place aversion* yang terinduksi oleh *agonist κ -opioid receptor*, sebaliknya pemberian nor-binaltorphimine (nor-BNI) tidak mempengaruhi efek *place preference* terinduksi morfin²¹. Pada studi pemetaan reseptor terdokumentasi bahwa distribusi reseptor μ - dan κ -opioid, dilihat dari mRNA-nya menunjukkan *overlap* pada berbagai daerah di otak.³⁹ Ada studi yang menarik bahwa beberapa *agonist κ -opioid receptor* secara konsisten mampu menghambat reseptor μ_2 - dan δ -opioid dalam menimbulkan efek farmakologi, seperti hiperlokomosi yang terkait dopamin.³⁵ Efek penghambatan *agonist κ -opioid receptor* secara sempurna dikembalikan oleh pemberian κ -opioid reseptor antagonis nor-BNI.²¹

Praperlakuan *κ -opioid receptor agonist* mampu mengurangi pelepasan dopamin akibat pemberian morfin pada limbik forbrain.⁴⁰ Peningkatan pelepasan dopamin akibat pemberian morfin (dosis efek *place preference*) mampu diblok secara total oleh pemberian agonis κ -opioid reseptor²¹. Penghambatan pelepasan dopamin oleh agonis κ -opioid kelihatannya terjadi di dalam N.Acc, bukan pada VTA. Hal ini mengindikasikan mekanisme presinaptik reseptor κ -opioid pada ujung terminal sistem dopa-

minergik memberi petunjuk adanya lokalisasi yang berbeda antara reseptor μ - dan κ dan hal ini penting untuk memodulasi efek yang berlawanan pada sistem dopaminergik dalam menimbulkan *place preference* maupun *aversion*.²⁴ Berbagai penelitian tersebut memberi informasi penting adanya penekanan ketergantungan psikis morfin oleh pemberian κ -opioid receptor agonist. Di samping itu aktivasi reseptor κ -opioid mampu menghambat perkembangan toleransi analgesia dan ketergantungan fisik oleh agonis μ -opioid.⁴⁰ Memperhatikan adanya interaksi yang berlawanan antara reseptor μ/δ - dan κ yang kita diskusikan di atas terdapat suatu petunjuk penggunaan bersama senyawa seperti morfin dan κ -opioid receptor agonist. Pemberian bersama senyawa seperti morfin dan agonis κ -opioid reseptor akan memberi efek analgesia dan meminimalkan efek samping seperti toleransi dan ketergantungan psikis.

SIMPULAN

Adanya ketergantungan psikis telah membatasi penggunaan morfin untuk pengobatan nyeri. Sejumlah penelitian telah memberi gambaran keterlibatan μ -opioid receptor agonist seperti morfin dalam menimbulkan ketergantungan psikis. Berbagai studi *in vivo* dan studi neurobiologi telah memberi petunjuk penting akan keterlibatan sistem dopaminergik yang dimulai dari ventral tegmental area (VTA) sampai nucleus accumbens (N.Acc), sebagai tempat yang kritis dalam menimbulkan ketergantungan psikis. Di samping itu berbagai laporan menyebutkan pemberian agonis κ -opioid reseptor menyebabkan efek *place aversion*, dan pemberian tersebut mampu menghambat efek *place preference* yang diakibatkan karena pemberian morfin. Diskusi dalam review ini telah memberi pengetahuan adanya interaksi yang berlawanan antara tipe reseptor opioid yaitu reseptor μ/δ - dan κ -opioid. Hal ini memberi petunjuk bahwa efek samping yang tidak bermanfaat seperti toleransi analgesik dan ketergantungan psikis dapat dihambat dengan pemberian κ -opioid receptor agonist. Selanjutnya studi secara molekular dan interaksi intraselular antar berbagai tipe reseptor opioid pada kondisi normal dan ketergantungan akan memberi pandangan baru untuk mengetahui mekanisme secara lebih mendalam.

UCAPAN TERIMAKASIH

Kami sampaikan ucapan terima kasih kepada 1. Prof. Dr. Tsutomu Suzuki, Dept. of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Tokyo Jepang; 2. Prof. Dr. Masahiro Funada, Division of Drug Dependence Research and Section of Addictive Drug Research, National Institute of Mental Health, National Center of Neurobiology and Psychiatry, Ichikama, Chiba Jepang; 3. Ass. Prof. Dr. Narita Minoru, Dept. of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Tokyo Jepang yang telah banyak membantu artikel dan memberikan kesempatan belajar di Dept. of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Tokyo, Jepang.

KEPUSTAKAAN

1. Evans CJ, Keith DE, Morrison H, Magendzo K, Edward RH. Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. Science, 1992; 258: 1952-55.
2. Kieffer BL, Befort K, Gavériaux-Ruff C, Hirth CG. The delta opioid receptor: isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization. Proc Natl Acad Sci USA, 1992; 89: 12048-52.
3. Chen Y, Mestek A, Liu J, Yu L. Molecular cloning and functional expression of a μ -opioid receptor from the rat brain. Mol Pharmacol, 1993; 44: 8-12.
4. Li S, Zhu J, Chen C, Chen YW, Deriel JK, Ashby B, Liu-Chen LY. Molecular cloning and expression of a rat κ -opioid receptor. Biochem J, 1993; 295: 629-33.
5. Meng F, Xie GX, Thompson RC, Mansour A, Goldstein A, Watson SJ, Akil H. Cloning and pharmacological characterization of a rat κ -opioid receptor. Proc Natl Acad Sci USA, 1993; 90: 9954-58.
6. Nishi M, Takeshima H, Fukuda K, Kato S, Mori K. cDNA cloning and pharmacological characterization of an opioid receptor with high affinities for κ -subtype-selective ligands. FEBS Lett, 1993; 330: 77-80.
7. Yasuda K, Raynor K, Kong H, Breder CD, Takeda J, Reisine T, Bell GI. Cloning and functional comparison of κ and δ opioid receptors from mouse brain. Proc Natl Acad Sci USA, 1993; 90: 6736-40.
8. Fukuda K, Kato S, Mori K, Nishi M, Takeshima H. Primary structure and expression from cDNAs of rat opioid receptor δ - and μ -subtype. FEBS Lett, 1993; 327: 311-14.
9. Wang JB, Imai Y, Eppler CM, Gregor P, Spivak CE, Uhl GR. 1993, μ opioid receptor: cDNA cloning and expression. Proc Natl Acad Sci USA, 1993; 90: 10230-34.
10. Zastawny RL, George SR, Nguyen T, Cheng R, Tsatsos J, Briones-Urbina R, et al. Cloning, characterization and distribution of a μ opioid receptor in rat brain. J Neurochemistry, 1994; 62: 2099-105.

11. Bunzow JR, Saez C, Mortrud M, Bouvier C, Williams JT, Low M, Grandy DK. Molecular cloning and tissue distribution of a putative member of the rat opioid receptor gene family that is not a μ , δ , and κ opioid receptor type. *FEBS Lett*, 1994; 374: 284-88.
12. Chen Y, Fan Y, Liu J, Mestek A, Tian M, Kozak CA, et al. Molecular cloning, tissue distribution and chromosomal localization of a novel member of the opioid receptor gene family. *FEBS Lett*, 1994; 347: 279-83.
13. Ventafridda V, Figliuzzi M, Tamburini M, Gori E, Parclaro D, Sala M. Clinical observation on analgesia elicited by intrathecal morphine in cancer patients. *Adv Pain Res Ther*, 1979; 3: 559-65.
14. Koob G. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology, and function of reward pathways. *Trends Pharmacol*, 1992; 13: 177-84.
15. Van Ree JM, Gerrits MAFM, Vanderschuren LJMJ. Opioids, reward and addiction: an encounter of biology, psychology and medicine. *Pharmacol Rev*, 1999; 51: 342-96. (2 kali).
16. Schuster CR, and Johanson CE. An Analysis of drug seeking behavior in animals. *Neurosci Biobehav Rev*, 1981; 5:315-23.
17. Suzuki T. Conditioned place preference in mice. *Methods Finds Exp Ckin Pharmacol*, 1996; 18: 75-83.
18. Herz A. Opioid reward mechanisms: a key role in drug abuse? *J Physiol Pharmacol*, 1998; 76: 252-58.
19. Suzuki T, Yoshiike M, Mizoguchi M, Kamei J, Misawa M, and Nagase H. Blockade of δ -opioid receptors prevents morphine-induced place preference in mice. *Jpn J Pharmacol*, 1994; 66: 131-37.
20. Bals-Kubik R, Herz A, and Shippenberg TS. Evidence that the aversive effects of opioid antagonists and κ -opioid agonists are centrally mediated. *Psychopharmacology*, 1989; 98: 203-6.
21. Funada M, Suzuki T, Narita M, Misawa M, Nagase H. Blockade of morphine reward through the activation of κ -opioid receptors in mice. *Neuropharmacology*, 1993; 32: 1315-25.
22. Matthews RT, German DC. Electrophysiological evidence for the excitation of rat ventral tegmental area dopamine neurons by morphine. *Neuroscience*, 1984; 3: 617-25.
23. Cador M, Rivet JM, Kelley AE, Le Moal M, Stinus L. Substance P, neurotensin and enkephalin injections into the ventral tegmental area: comparative study on dopamine turnover in several forebrain structures. *Brain Res*, 1989; 489: 357-63.
24. Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine release in the nucleus accumbens and dorsal caudate of freely moving rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 1988; 244: 1067-80.
25. Kalivas PW, Wilderlov E, Stanley D, Brees G, Prange AJ. Enkephalin action on the mesolimbic dopamine system: a dopamine-dependent and a dopamine-independent increase in locomotor activity. *J Pharmacol Exp Ther*, 1983; 227: 229-37.
26. Narita M, Suzuki T, Funada M, Misawa M, Nagase H. Blockade of the morphine-induced increase in turnover of dopamine on the mesolimbic dopaminergic system by κ -opioid receptor activation in mice. *Life Sci*, 1993; 52: 397-404.
27. Philips AG, LePiane FG. Reinforcing effects of morphine microinjection into the ventral tegmental area. *Pharmacol Biochem Behav*, 1982; 12: 965-68.
28. Olmstead MC, Franklin KB. The development of a conditioned place preference to morphine: effects of microinjections into various CNS sites. *Behav Neurosci*, 1997; 111: 1324-34.
29. Philips AG, LePiane FG, Fibiger HC. Dopaminergic mediation of reward produced by direct injection of enkephalin into the ventral tegmental area of the rat. *Life Sci*, 1983; 33: 2505-11.
30. Shippenberg TS, Bals-Kubik R, Herz A. Examination of the neurochemical substrates mediating the motivational effects of opioid: role of the mesolimbic dopamine system and D-1 vs. S-2 dopamine receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993; 265: 53-59.
31. Kalivas PW, Duffy P, Eberhardt H. Modulation of A10 dopamine neurons by γ -aminobutyric agonists. *J Pharmacol Exp Ther*, 1990; 253: 858-66.
32. Johnson SW, North RA. Two types of neurone in the ventral tegmental area and their synaptic inputs. *J. Physiol*, 1992; 450: 455-68.
33. Tsuji M, Nakagawa Y, Ishibashi Y, Yoshii T, Takashima T, Shimada M, et al. Activation of ventral tegmental GABA_B receptors inhibits morphin-induced place preference in rats. *Eur J Pharmacol*, 1996; 313: 169-73.
34. Suzuki T, Funada M, Narita M, Misawa M, Nagase H. Morphine-induced place preference in the CXBK mouse: characteristics of μ -opioid receptor subtypes. *Brain Res*, 1993; 602: 45-52.
35. Narita M, Takahashi Y, Takamori K, Funada M, Suzuki T, Misawa M, et al. Effects of κ -agonist on the antinociception and locomotor enhancing action induced by morphine in mice. *Jpn J Pharmacol*, 1993; 62: 15-24.
36. Suzuki T, Ikeda H, Tsuji M, Misawa M, Narita M, Nagase H. Antisense oligodeoxynucleotide to δ opioid receptors attenuates morphine dependence in mice. *Life Sci*, 1997; 61: PL165-PL170.
37. Suzuki T, Tsuji M, Mori T, Ikeda H, Misawa M, Nagase H. Involvement of dopamine-dependent and -independent mechanisms in the rewarding effects mediated by delta opioid receptor subtypes in mice. *Brain Res*, 1997; 744: 327-34.
38. Amalric M, Koob GF. Low doses of methylnaloxonium in the nucleus accumbens antagonize hyperactivity induced by heroin in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*, 1985; 23: 411-15.
39. Mansour A, Fox CA, Akil H, Watson SJ. Opioid-receptor mRNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications. *Trens Neurosci*, 1995; 18: 22-29.
40. Suzuki T, Narita M, Takahashi Y, Misawa M, Nagase H. Effects of nor-binaltorphimine on the development of analgesic tolerance to and physical dependence on morphine. *Eur J Pharmacol*, 1992; 213: 91-97.