

TINJAUAN PUSTAKA

EFEK IMUNOLOGI PADA PENGGUNAAN OPIOID AKUT DAN KRONIS

Sri Rahardjo, Yunita Widyastuti, Triaji Mudo Rumpoko*

Konsultan Anestesiologi dan Terapi Intensif FKMK UGM/RSUP Dr.Sardjito Yogyakarta

*Peserta PPDS I Anestesiologi dan Terapi Intensif FKMK UGM/RSUP Dr.Sardjito Yogyakarta

ABSTRAK

Opioid telah menjadi agen andalan perawatan perioperatif modern dan manajemen nyeri. Kata opium modern berasal dari bahasa Yunani opion ("jus poppy") atau opium poppy (*Papaver somniferum*) adalah sumber dari 20 alkaloid yang berbeda. Studi terbaru menunjukkan bahwa peran reseptor opioid terhadap fungsi kekebalan tubuh merupakan hal yang rumit, ternyata mereka bekerja melalui berbagai mekanisme yang berbeda. Pemberian opioid yang beragam menunjukkan berbagai efek yang berbeda pula pada sistem kekebalan tubuh: immunosupresif, imunostimulator, ataupun efek ganda keduanya. Sebelumnya diyakini bahwa sebagian besar opioid menekan sistem kekebalan tubuh, tetapi penelitian terbaru menunjukkan mereka mungkin memiliki efek ganda. Namun, mekanisme bagaimana opioid dan reseptor opioid bekerja dalam sistem kekebalan masih belum dipahami dengan jelas.

Kata kunci: opioid, reseptor, sistem kekebalan tubuh

ABSTRACT

Opioids have become the flagship agents of modern perioperative care and pain management. The word opium comes from the Greek opion ("juice poppy") or opium poppy (*Papaver somniferum*) is the source of 20 different alkaloids. Recent studies have shown that the role of opioid receptors on immune function is complicated, but they work through a variety of different mechanisms. Administration of various opioids shows different effects on the immune system: immunosuppressive, immunostimulatory, or both. Previously it was believed that most opioids suppress the immune system, but recent research suggests they may have a dual effect. However, the mechanism by which opioids and opioid receptors work in the immune system is still not clearly understood.

Keywords: opioid, reseptor, immune system

PENDAHULUAN

Obat analgesik, terutama opioid, telah menjadi fokus utama penelitian medis karena peran penting mereka dalam manajemen nyeri. Sekitar sepertiga dari orang dewasa di Amerika Serikat menderita nyeri kronis tertentu setiap tahun, dan lebih banyak memiliki nyeri akut yang terkait dengan trauma atau operasi. Opioid adalah analgesik sentral tipikal,

yang menghasilkan analgesia kuat yang efektif dalam mengobati nyeri hebat. Terlepas dari efek analgesiknya, opioid telah terbukti mempengaruhi banyak organ dan sistem termasuk sistem kekebalan melalui berbagai mekanisme.¹

Gagasan lama tentang efek penggunaan opioid adalah immunosupresif. Studi terbaru menunjukkan bahwa peran reseptor opioid terhadap

fungsi kekebalan tubuh merupakan hal yang rumit, ternyata mereka bekerja melalui berbagai mekanisme yang berbeda. Pemberian opioid yang beragam menunjukkan berbagai efek yang berbeda pula pada sistem kekebalan tubuh: immunosupresif, immunostimulator, ataupun efek ganda keduanya. Penting untuk menjelaskan hubungan antara opioid dan fungsi kekebalan tubuh, karena sistem kekebalan tubuh memainkan peranan penting dalam berbagai proses fisiologis dan patofisiologis, termasuk peradangan, pertumbuhan tumor dan metastasis, penyalahgunaan obat, dan sebagainya.²

Opioid berinteraksi dengan reseptor opioid pada membran sel dan memainkan peran penting dalam proses fisiologis dan patofisiologis. Keluarga reseptor opioid terdiri dari tiga reseptor klasik: μ , δ dan κ reseptor opioid, yang semuanya termasuk keluarga G-protein coupled receptor (GPCR) keluarga dengan tujuh domain transmembran. Mereka diekspresikan tidak hanya dalam sistem saraf pusat tetapi juga pada terminal saraf sensorik perifer. Reseptor opioid memiliki sifat biologis dan farmakologis yang kompleks. Mereka tidak hanya memainkan peran penting dalam analgesia, toleransi obat, kecanduan, depresi, dan depresi pernapasan, tetapi juga dalam sistem kardiovaskular dan kekebalan tubuh.

Masing-masing dari tiga jenis reseptor paling klasik memiliki ligan endogen sendiri dan fungsi unik. Endorphin, ligan endogen untuk reseptor μ , memiliki dampak signifikan pada analgesia, penghambatan pernapasan, dan penurunan denyut jantung. Meskipun Enkephalin, ligan endogen 'reseptor', tidak memiliki efek analgesik yang signifikan, dan terlibat dalam perlindungan iskemia miokard. Dynorphin, ligan endogen untuk reseptor κ , memiliki sifat analgesik dan dapat memicu kecemasan dengan efek penghambatan pernapasan yang sangat lemah.³

Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa ada hubungan erat antara neuroendokrin dan sistem kekebalan. Ada banyak reseptor opioid pada berbagai jenis sel imun menurut penelitian. Sistem saraf dapat melepaskan peptida opioid yang dapat bergabung dengan reseptor opioid pada membran immunosit untuk mengatur fungsi kekebalan

tubuh. Selain itu, immunosit dapat mengatur fungsi kekebalan dengan mengeluarkan peptida opioid yang dapat menyesuaikan sistem neuroendokrin. Sebelumnya diyakini bahwa sebagian besar opioid menekan sistem kekebalan tubuh, tetapi penelitian terbaru menunjukkan opioid mungkin memainkan efek ganda. Namun, mekanisme bagaimana opioid dan reseptor opioid bekerja dalam sistem kekebalan masih belum dipahami dengan jelas. Dalam referat ini, akan dibahas hubungan antara opioid dan sistem kekebalan tubuh.³

TINJAUAN PUSTAKA

A. Definisi Opioid

Opioid telah menjadi agen andalan perawatan perioperatif modern dan manajemen nyeri. Kata opium modern berasal dari bahasa Yunani opion ("jus poppy") atau opium poppy (*Papaver somniferum*) adalah sumber dari 20 alkaloid yang berbeda. Penggunaan obat jus poppy untuk medis dilakukan setidaknya pada 300 SM, meskipun penggunaan secara religius kemungkinan besar akan jauh lebih jauh lagi dari saat itu. Obat yang diturunkan dari opium tersebut disebut sebagai opiat. Morfin adalah opiat yang paling terkenal, diisolasi pada tahun 1803, diikuti oleh kodein pada tahun 1832, dan papaverin pada tahun 1848. Morphine dapat disintesis tetapi lebih mudah diturunkan dari opium. Istilah narkotika berasal dari bahasa Yunani kata untuk pingsan dan secara umum telah digunakan untuk merujuk analgesik seperti morfin kuat dengan potensi untuk menghasilkan ketergantungan fisik. Pengembangan dari obat-obatan sintetis dengan sifat sama seperti morfin membuat istilah "opioid" untuk merujuk pada semua zat eksogen, alami dan sintetis, yang mengikat secara khusus ke salah satu dari beberapa subpopulasi reseptor opioid dan menghasilkan setidaknya beberapa efek agonis (seperti morfin). Opioid sangat unik dalam menghasilkan analgesia tanpa kehilangan sentuhan, proprioseptif, atau kesadaran.³

B. Efek Opioid Pada Sel Imun

1. Limfosit T

Limfosit T adalah sel utama imunitas seluler manusia, mereka juga mengatur aktivitas limfosit, monosit, dan sel pembunuh alami lainnya melalui

mekanisme neuroendokrin atau sitokin. Tahun 1979, penelitian Wybran melaporkan modulasi pembentukan roset limfosit T manusia oleh opioid. Sejak itu banyak efek imunomodulator dari opioid pada limfosit T telah dilaporkan dan ditinjau.¹

Pada tahun 1988, Sibinga dan Goldstein menerbitkan ulasan pertama yang membahas apakah sel-sel dari sistem kekebalan mengekspresikan reseptor opioid. Sejak saat itu, semakin banyak bukti menunjukkan bahwa limfosit T mengekspresikan ketiga jenis reseptor opioid.¹

Reseptor μ telah dipelajari secara intensif dalam sel T. Morfin, agonis reseptor μ klasik, dapat mengatur berbagai aspek fungsi limfosit T. Salah satu efek opioid adalah modulasi keseimbangan sel T-helper. Dilaporkan bahwa beberapa opioid dapat menginduksi interleukin (IL)-4 untuk memediasi efek anti inflamasi parsial. Fentanyl, methadone, loperamide dan beta-endorphin menginduksi produksi IL-4 yang luar biasa pada limfosit T manusia. Sebaliknya, morfin dan buprenorfin menghasilkan kadar IL-4 mRNA dan protein yang diturunkan secara signifikan. Fenomena bias ligan ini mungkin disebabkan oleh agonis yang berbeda pada reseptor μ dalam sel T yang menginduksi jalur pensinyalan yang berbeda atau mengaktifkan jalur pensinyalan tertentu ke perpanjangan yang berbeda secara signifikan. Ini akan membantu mengelola efek samping opioid yang potensial secara lebih efisien.¹

Demi mengidentifikasi efek morfin pada respon imun, sebagian besar pekerjaan telah difokuskan pada analisis efek akut obat. Tetapi opioid tampaknya menunjukkan efek yang berbeda pada sistem kekebalan dengan pemberian kronis. Para peneliti membandingkan sampel darah tepi dari pasien yang menderita nyeri kronis yang tidak ganas dengan sukarelawan sehat. Setelah dua belas bulan pengobatan dengan morfin intratekal pada kelompok pasien, terjadi peningkatan kadar mRNA reseptor opioid (MOR) pada limfosit T (juga pada limfosit B). Bahkan tingkat yang lebih tinggi diamati pada pasien yang diobati dengan pemberian bersama morfin dan bupivakain. Peningkatan kadar mRNA MOR dikonfirmasi pada pasien setelah dua puluh empat bulan pengobatan. Mekanisme ini tidak jelas,

sel-sel kekebalan yang mengandung dan melepaskan peptida opioid dapat menumpuk di jaringan yang meradang secara kronis dan bertindak sebagai sitokin untuk memediasi morfin yang diinduksi upregulasi MOR mungkin merupakan penjelasan yang masuk akal. Cornwell pertama melaporkan efek paparan morfin kronis pada dinamika sel T yang beredar. Dengan memeriksa efek paparan morfin jangka panjang pada dinamika populasi sel T yang bersirkulasi di kera rhesus, ia menemukan bahwa jumlah sel Treg yang bersirkulasi dan aktivitas fungsional sel Th17, meningkat secara signifikan dengan pemberian morfin kronis. Apakah peningkatan fungsi Tregs dan Th17 yang beredar oleh administrasi morfin kronis terkait dengan penekanan kekebalan yang paling tinggi perlu diselidiki.¹

Met-enkephalin (MENK), suatu ligan endogen untuk reseptor,, sendirian atau dikombinasikan dengan IL-2 atau IFN- γ , dapat meningkatkan regulasi ekspansi sel T CD4 + dan ekspresi molekul CD4 secara in vivo dan in vitro. Selain itu dapat meningkatkan produksi sel T CD4 + 11. Namun, sebaliknya, beberapa penelitian lain menemukan bahwa enkephalin membantu sel-sel kanker untuk melarikan diri dari kekebalan antikanker inang melalui menghambat ekspresi limfosit T, terutama yang milik bagian CD4 + pada pasien karsinoma kolorektal.

Dalam beberapa tahun terakhir, studi tentang reseptor κ meningkat. U50.488H, agonis reseptor κ , menekan enterotoksin staphylococcal B yang menginduksi proliferasi limfosit T dan produksi IL-2 in vitro. Efek tersebut dapat dibalik dengan nor-BIN dan nalokson. Namun, dalam kondisi in vivo, U50.488H merangsang proliferasi limfosit T, yang distimulasi oleh lektin. Meskipun hasilnya bervariasi, data yang terakumulasi dalam penyelidikan pengaruh agonis reseptor κ pada limfosit T menunjukkan signifikansi mereka dalam mengatur limfosit T. Temuan saat ini menunjukkan bahwa pensinyalan melalui reseptor opioid yang berbeda dalam sel T mengarah pada efek imun yang berbeda, mekanisme kerja ini dimana produksi sitokin atau jalur sinyal belum diklarifikasi. Studi selanjutnya harus dilakukan untuk menyelidiki masalah ini.¹

2. Limfosit B

Limfosit B terlibat dalam imunitas humoral terutama dengan memproduksi antibodi dan sel memori. Mereka juga mengekspresikan reseptor opioid μ , δ , dan κ . Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa konsentrasi zat opioid yang tepat seperti morfin dapat menyebabkan peningkatan sekresi IL-2, IL-6 pada limfosit T. IL-2 dapat merangsang diferensiasi limfosit B dan meningkatkan fungsi memproduksi antibodi, sehingga meningkatkan imunitas humoral. Tetapi implantasi pelet morfin pelepasan lambat 75mg mengurangi respons mitogenik sel B limpa terhadap bakteri lipopolisakarida dan ini telah dikonfirmasi menggunakan rejimen dosis injeksi.¹

Morfin dapat menurunkan suhu tubuh yang menjelaskan penurunan proliferasi limfosit mitogenik, atau penekanan respon imunologis ini mungkin adalah efek sekunder dari mobilisasi glukokortikoid dari morfin.¹

Agonis reseptor μ dan δ opioid menginduksi produksi antibodi IgM dan IgG dalam darah perifer dan limpa dibandingkan. μ Agonis reseptor opioid mempromosikan peningkatan reaksi imun IgM dan IgG, sedangkan δ agonis reseptor opioid menunjukkan efek sebaliknya.¹

Menurut tinjauan literatur, opioid memang memiliki pengaruh pada sel B. Namun, pembentukan respon antibodi selalu membutuhkan interaksi makrofag, sel T, dan sel B. Dengan demikian, depresi pada kapasitas untuk memproduksi antibodi tidak selalu berarti bahwa efek obat pada sel B, pertanyaan adalah, apakah ada efek langsung morfin pada sel yang terlibat dalam pembentukan antibodi, atau apakah efek ini juga dimediasi.¹

3. Sel pembunuh alami (NK)

Sel NK adalah limfosit sitotoksik spesifik dan merupakan komponen utama dari sistem kekebalan tubuh bawaan. Efek opioid pada sel NK bersifat ambigu. Mekanisme yang mendasari perubahan yang diinduksi opioid terhadap sel NK manusia in vivo belum diselidiki dengan baik.¹

Literatur terbaru menunjukkan bahwa penghambatan aktivitas sel NK yang diinduksi morfin tidak berhubungan dengan interaksi langsung opioid

dengan sel NK, tetapi mungkin sebagai salah satu konsekuensi dari aktivasi reseptor opioid dalam sistem saraf pusat. Pengaturan aktivitas sel NK tampaknya terkait dengan dosis opioid. Dosis morfin yang tinggi menunjukkan kemampuan menghambat aktivitas sel NK. Misalnya, pemberian morfin intratekal menurun secara signifikan dalam aktivitas sel NK. Namun, dosis rendah morfin meningkatkan sitotoksitas sel NK. Dalam percobaan pada hewan, morfin menginduksi perubahan dosis dan tergantung waktu dalam aktivitas sel NK. Morfin dalam dosis 0,5mg / kg menginduksi peningkatan 4 kali lipat aktivitas sel NK. Dosis morfin yang lebih tinggi (1,0, 5,0 mg / kg) menginduksi peningkatan awal diikuti oleh penurunan sitotoksitas. Beberapa penulis percaya bahwa ligan reseptor κ tidak terkait dengan regulasi aktivitas sel NK. Injeksi Dynorphin A ke dalam CNS in vivo tidak memiliki pengaruh pada aktivitas sel NK. Selain itu, antibodi terhadap dinorfin A tidak memiliki pengaruh pada fungsi NK, sedangkan antibodi terhadap β -endorfin menonaktifkan aktivitas sel-sel ini. Sebuah penelitian pada manusia yang menggunakan flow cytometry untuk menganalisis intensitas ekspresi permukaan CD56 dari sel NK dalam limfosit darah perifer menunjukkan bahwa sel NK dari pasien yang diobati dengan opioid tidak menunjukkan tanda-tanda impresasi sel NK.¹

4. Monosit / Makrofag

Dalam sistem imun bawaan, makrofag adalah garis pertahanan pertama melawan patogen yang menyerang. Fagositosis dan kemotaksis mereka memainkan peran penting dalam proses pemindahan patogen. Disfungsi makrofag berbahaya bagi host.¹ Morfin telah terbukti mengubah sejumlah fungsi makrofag pada manusia, ini termasuk fagositosis, aktivitas tumoricidal, produksi oksida nitrat (NO), oleh karena itu, merusak kemampuan inang untuk memerangi patogen yang menyerang. Tetapi IFN-secara kuat dapat sangat merangsang makrofag untuk mengekspresikan reseptor opioid κ pada level transkripsi dan protein. Sama seperti IL-1 β , IL-4, IL-6 dan TNF- α , mereka semua berpartisipasi dalam pengaturan reseptor opioid μ pada makrofag.¹

Penelitian in vitro menunjukkan bahwa opioid menghambat fagositosis yang dimediasi reseptor-

Fc. Efek opioid semacam ini pada fagositosis oleh makrofag peritoneum murine dimediasi oleh reseptor μ dan δ , tetapi tidak oleh reseptor opioid κ . Dalam respon inflamasi akut yang khas, monosit darah masuk ke jaringan yang terinfeksi dan berdiferensiasi menjadi makrofag segera setelah perekrutan neutrofil. Baru-baru ini ada model tikus baru pengobatan morfin jangka panjang diikuti oleh infeksi pernapasan dengan *Diplococcus pneumonia* untuk mengevaluasi hubungan antara opioid dan imunosit. Pengobatan morfin secara signifikan menunda masuknya neutrofil ke dalam septum alveolar, menyebabkan neutrofil secara signifikan lebih sedikit di jaringan paru-paru dan cairan lavage alveolar bronkial pada tahap awal infeksi. Menurut beberapa laporan, ligan endogen memiliki efek berbeda pada makrofag. β -endorphin dan dynorphin dapat menstimulasi monosit / makrofag melepaskan ion superoksida O_2^- untuk berpartisipasi dalam proses desinfeksi oksidatif, tetapi Met-enkephalins atau Leu-enkephalins menghambat efek tersebut.¹

Semakin banyak penelitian menunjukkan bahwa ada hubungan tergantung dosis antara opioid dan makrofag. Satu studi telah mencatat bahwa morfin memainkan efek biphasic tergantung dosis pada tikus yang terinfeksi *Leishmania*. Dalam rentang 10–11–10–9M, morfin dapat mencegah infeksi *Leishmania*. Sedangkan dalam rentang 10–5M, ia menambah pertumbuhan parasit intramacrophage. Reseptor κ agonis dynorphin A secara signifikan dan tergantung dosis meningkatkan fagositosis pada makrofag peritoneum. Efek dynorphin A pada aktivitas fagosit sel lebih kuat daripada efek enkephalins, dynorphin B, dan fragmen terpisah dari molekul dynorphin A. Namun, dalam model monyet, chemokine menginduksi migrasi monosit dan neutrofil dalam darah perifer ditekan oleh agonis κ -opioid U50, 488H. Sejumlah besar penelitian telah dilakukan pada efek imunomodulator opioid terhadap monosit / makrofag, tetapi hasilnya beragam, mekanisme yang tepat perlu diselidiki.¹

5. Sel dendritik

Sel dendritik adalah sel penyaji antigen yang paling poten yang ditemukan oleh sarjana Kanada

Steinman pada tahun 1973. Sel ini memainkan peran penting dalam sistem imun bawaan dan adaptif sebagai penginduksi dan regulator penting dalam respons imun.¹

Makarenkova et al. telah melaporkan ekspresi reseptor δ -dan μ pada sel dendritik. Sel-sel dendritik yang diaktifkan dapat diatur oleh opioid endogen melalui reseptor μ -nya. Aktivasi reseptor oleh endomorphin mengarah pada aktivasi IL-10 dan IL-12 dan supresi IL-235. Dalam sumsum tulang manusia, reseptor Ropioid mRNA diekspresikan pada level rendah dalam sel dendritik imatur, sebaliknya, pada level tinggi dalam sel dendritik dewasa. Beberapa penelitian juga menemukan bahwa MENK dapat secara signifikan mempromosikan pematangan sel dendritik dan meningkatkan fungsinya. Ini memoderasi hubungan antara sel dendritik dan sel T CD_4^+ , dan menyesuaikan fungsi kekebalannya secara positif. Selain itu, MENK pada konsentrasi fisiologis menggunakan imunoregulasi positif pada berbagai jenis sel imun, seperti menambah interaksi antara sel dendritik dan sel CD_4^+ Th_1 , yang menginduksi diferensiasi / pematangan fenotipik dan fungsional / pematangan sel-sel ini dengan presentasi antigen yang meningkat. Beberapa data juga menunjukkan bahwa sel dendritik mengekspresikan reseptor opioid fungsional dan bahwa agonis spesifik memberikan efek langsung pada sel-sel ini. Aspek dasar fungsi sel dendritik adalah kapasitasnya untuk mengaktifkan sel T. Agonis κ -reseptor selektif dynorphin A dapat langsung memodulasi fungsi sel dendritik melalui reseptornya, sehingga menekan proliferasi sel T dengan mengubah regulasi keseimbangan Th_1 - Th_2 , tetapi tidak mempengaruhi fungsi penyajian antigen atau proses pematangan. Temuan ini menunjukkan bahwa opioid dari kelas yang berbeda mungkin memiliki efek berlawanan pada sel dendritik sehubungan dengan kemampuan mereka untuk mengaktifkan sel T. Pada sel dendritik, opioid menunjukkan efek yang sama dengan mediator sistem neuroendokrin, oleh karena itu, sel dendritik mungkin terlibat dalam persilangan antara sistem saraf dan sistem kekebalan tubuh.¹

C. Penemuan Dini Bahwa Opioid Adalah Imunosupresif

Pada tahun 1979, sebuah makalah diterbitkan dalam *Journal of Immunology* oleh Wybran et al., Yang memiliki dampak besar pada pemahaman kita tentang efek fisiologis opioid pada sistem kekebalan tubuh (1). Dilaporkan bahwa morfin menghambat rosetting sel T darah tepi manusia dengan sel darah merah domba (SRBC). Sebelum penggunaan sitometri aliran yang tersebar luas, kemampuan SRBCs yang kebetulan untuk melekat pada sel T manusia, tetapi bukan sel B, digunakan sebagai teknik untuk membedakan jumlah dua populasi sel ini dalam sampel darah. Apa yang diamati Wybran adalah bahwa penghambatan rosetting yang diinduksi morfin dapat dihalangi dengan pretreatment dengan nalokson, antagonis pada reseptor opioid (Gambar 1). Selanjutnya, ditunjukkan bahwa opioid peptida endogen, met-enkefalin, meningkatkan rosetting sel darah merah, sebuah fenomena yang juga dihambat oleh nalokson.

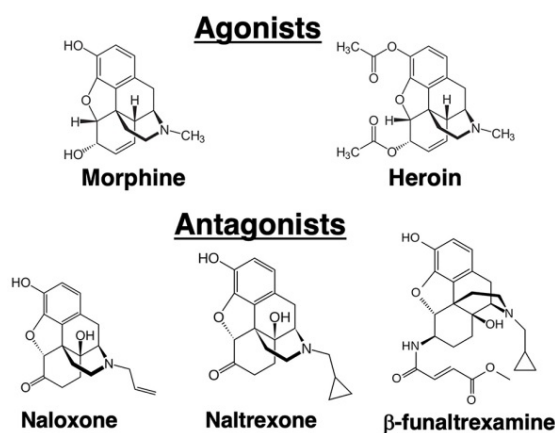
Makalah Wybran mengatur panggung untuk pemahaman masa depan kita tentang kelas luas interaksi alami antara sistem saraf dan kekebalan tubuh, sebagaimana dijelaskan dalam kutipan dari makalah ini, "Temuan reseptor pada limfosit T untuk obat dan zat yang diketahui mengikat sel-sel saraf dapat memberikan wawasan lebih lanjut tentang hubungan antara sistem kekebalan tubuh dan sistem saraf pusat (SSP). Tautan semacam itu mungkin sangat penting di berbagai kondisi penyakit seperti infeksi virus lambat, sklerosis multipel, dan mungkin gangguan neurotik dan psikotik di mana mekanisme kekebalan mungkin terlibat." Pada skala yang lebih besar, kata-kata ini telah menjadi nubuat. Yang menarik segera adalah implikasi dari pengamatan ini, yaitu bahwa leukosit mengekspresikan reseptor opioid. Pada tahun 1982 epidemi AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) muncul. Diakui bahwa pasien menderita depresi berat dalam jumlah sel T, tetapi penyebab virus tidak teridentifikasi sampai tahun 1986. Pada awal wabah, bukti epidemiologis menunjukkan bahwa sepertiga dari pasien AIDS adalah penyalahguna obat intravena, terutama heroin (heroin). 2). Berdasarkan makalah

Wybran, muncul pertanyaan apakah opioid dalam beberapa cara memediasi penekanan kekebalan yang diamati pada pasien AIDS. National Institute on Drug Abuse memperkenalkan sebuah inisiatif untuk mendanai penelitian tentang efek opioid pada sistem kekebalan tubuh. Makalah yang berkaitan dengan efek opioid pada respon imun dirangkum dalam Tabel 1.²

Tabel 1. efek opioid pada respon imun³

Function	Species	References
Suppression of natural killer cell activity	Mouse <i>in vivo</i>	(20)*, (21)
	Rat <i>in vivo</i>	(10-18)
	Human <i>in vivo</i>	(22)
Suppression of cellular responses to mitogens <i>ex vivo</i>	Mouse	(20)*, (23, 25)
	Rat	(26-28)
	Human	(30)
Depression of antibody production	Mouse <i>in vivo</i>	(21, 23, 31, 33-35)**, (36-38, 40)
	Mouse <i>in vitro</i>	(42)***, (43)
Depression of T cell mediated adaptive immune responses	Mouse <i>in vivo</i>	(44, 45)
Depression of cellularity	Mouse <i>in vivo</i>	(21, 23, 47)
Induction of apoptosis	Mouse <i>in vivo</i>	(50)
	Mouse <i>in vitro</i>	(50)
	Human <i>in vitro</i>	(48, 49)
Inhibition of cell growth	Mouse <i>in vivo</i>	(15, 53, 55)
	Mouse <i>in vitro</i>	(20, 51)
	Human <i>in vitro</i>	(52, 56)
	Monkey <i>in vivo</i>	(54)
Suppression of phagocytosis	Mouse <i>in vivo</i>	(58, 59)
	Mouse <i>in vitro</i>	(60-64)
Down-regulation of cytokines and other inflammatory associated mediators	Mouse <i>in vivo</i>	(20, 84-86)
	Mouse <i>in vitro</i>	(34, 75, 79-81, 83, 88)
	Rats <i>in vivo</i>	(73, 74, 78, 89)
	Human <i>in vitro</i>	(67, 69-72, 82)

*Also used hydromorphone, codeine and oxycodone. **Also used U50,488H and daltorphin II. ***Used DAMGO.



Gambar 1. Struktur alkaloid agonis dan antagonis opioid.²

Sebagian besar penelitian yang tersedia tentang sifat imunologi opioid merujuk pada morfin. Meskipun morfin tetap menjadi "molekul referensi," opioid semisintetik dan sintetik lainnya sering digunakan dalam pengobatan nyeri pada pasien. Oleh karena itu penting untuk mencapai analisis yang cermat dari berbagai obat opioid untuk memahami apakah mereka semua menunjukkan sifat immunosupresif. Meskipun sebagian besar data berasal dari studi praklinis, muncul bahwa opioid yang berbeda tidak memiliki efek immunosupresif yang sama.^{5,6,7}

a. Fentanyl

Fentanyl adalah agonis penuh sintesis yang kuat dari reseptor opioid mu (MOR). Ini memiliki paruh yang sangat singkat dan untuk alasan ini telah selama bertahun-tahun digunakan terutama untuk manajemen rasa sakit selama prosedur operasi. Hanya baru-baru ini ketersediaan perangkat transdermal memungkinkan penggunaannya untuk nyeri kronis. Efek fentanyl pada beberapa parameter kekebalan telah dieksplorasi dalam penelitian pada hewan dan manusia setelah perawatan akut dan kronis.^{5,6,8}

Mempertimbangkan penggunaan opioid ini secara luas pada periode perioperatif, beberapa penelitian berfokus pada efek immunomodulator pada saat ini. Periode pasca operasi ini disertai dengan penekanan kekebalan karena interaksi beberapa faktor termasuk analgesik yang digunakan untuk pengobatan nyeri.^{4,9,10}

Sifat immunosupresif fentanyl telah secara konsisten diamati juga pada manusia. Obat tersebut memengaruhi respons imun seluler dan produksi sitokin pada pasien dan sukarelawan sehat dengan cara yang berhubungan dengan dosis.^{5,6}

Sebagian besar penelitian berhubungan dengan perawatan akut fentanyl selama atau setelah operasi. Efek dari dosis tinggi (75-100 µg / kg) atau rendah (1-5 µg / kg) dosis fentanyl pada sitotoksitas sel pembunuh alami (NKCC) dinilai pada 40 pasien pada periode perioperatif. Studi ini menunjukkan bahwa kedua dosis menginduksi penghambatan sitotoksitas NK pada hari pertama pasca operasi; Namun, pasien dengan dosis rendah pulih lebih

cepat, sementara pasien dengan dosis yang lebih tinggi masih menunjukkan pengurangan parameter imun 48 jam setelah operasi. Hasil ini dikonfirmasi oleh Yardeni et al, yang mempelajari efek tinggi (70-100 µg / kg), sedang (23-30 µg / kg), dan dosis fentanyl (2-4 µg / kg) yang rendah (2-4 µg / kg) pada respon imun selama periode pasca operasi 60 pasien. Fentanyl dosis tinggi dan menengah secara signifikan menekan tingkat sitokin proinflamasi IL-1 dan IL-6 dibandingkan dengan pasien dengan dosis rendah.⁴

b. Metadone

Metadon adalah opioid 3,3-difenilpropilamin sintetik dengan profil farmakologis yang unik. Ini terutama bertindak di MOR tetapi juga mengaktifkan reseptor kappa (KOR) dan delta (DOR).

Studi Manusia secara *in vitro*, Metadon dimasukkan dalam penelitian yang membandingkan efek dari beberapa opioid yang ditambahkan secara *in vitro* ke sel manusia dan yang mengevaluasi respons fagositosis neutrofil dan monosit serta burst burst oksidatif, sitotoksitas sel NK dan aktivasi sel T *in vitro*. Mengkonfirmasi apa yang diamati dalam percobaan hewan, berbeda dengan efek morfin dan fentanyl, metadon *in vitro* tidak memengaruhi fagositosis monosit dan neutrofil. Tak satu pun dari obat yang diuji memodifikasi aktivitas NK, tetapi metadon secara signifikan menurunkan produksi IL-6 oleh limfosit T. Seperti yang telah dilaporkan di atas, percobaan *in vitro* hanya sebagian mewakili efek opioid *in vivo*, karena fakta bahwa beberapa efek dimediasi oleh aktivasi MOR dalam sistem saraf pusat.⁴

Sebuah uji klinis acak melaporkan bahwa beralih ke pengobatan metadon atau buprenorfin mengembalikan fungsi kekebalan tubuh yang ditekan oleh heroin pada orang yang kecanduan. Selain itu, terapi metadon atau buprenorfin yang terkontrol juga menormalkan keseimbangan Th1 / Th2 yang secara signifikan tidak seimbang selama penggunaan heroin kronis. Efek menguntungkan dari pemeliharaan metadon pada respon sistem kekebalan tubuh terhadap penyalahgunaan heroin telah secara konsisten dilaporkan juga baru-baru ini.^{11,12,13}

c. Oxycodone

Opisid oksikodon semisintetik adalah salah satu yang paling diresepkan di Eropa dan Amerika Serikat untuk nyeri akut dan kronis dan baru-baru ini dikenal sebagai obat yang disalahgunakan. Oksikodon adalah agonis MOR yang relatif selektif, afinitasnya terhadap MOR kurang dari morfin atau metadon tetapi memberikan efek antinoseptif yang serupa.⁴

Mempertimbangkan peningkatan jumlah pasien yang telah menerima oksikodon, sangat mengherankan kurangnya penelitian mengenai efek imunomodulasi obat ini. Namun, penelitian yang diterbitkan secara konsisten melaporkan bahwa molekul ini hanya memiliki dampak minimal pada kekebalan, yang dalam semua kasus jauh lebih rendah daripada morfin atau fentanil.⁴

Suzuki et al.¹⁴ melakukan penelitian retrospektif yang menganalisis korelasi antara pemberian morfin atau oksikodon dan adanya infeksi pada pasien dengan nyeri kanker. Dalam Studi ini mendaftarkan 841 pasien yang menerima satu opioid terus menerus selama lebih dari 10 hari. Sejumlah besar pasien yang diobati dengan morfin mengalami infeksi lebih dibandingkan dengan pasien oxycodone. Hasil ini secara tidak langsung menunjukkan bahwa immunosupresi yang diinduksi morfin dapat berpartisipasi pada infeksi pada pasien dengan nyeri kanker. Baru-baru ini, sebuah studi klinis mengevaluasi efek injeksi oksikodon hidroklorida pada respon imun pasien yang menjalani reseksi kanker dubur dengan anestesi umum.¹⁵ Pada akhir operasi, pasien disuntik dengan 5 mg oksikodon atau dengan 5 mg morfin dan jumlah himpunan sel T dan sel NK dinilai dengan alat ukur flow cytometry. Kedua opioid memberikan efek penghambatan pada fungsi kekebalan tetapi oksikodon memiliki efek yang lebih kecil daripada morfin dan penekanan imun berlangsung singkat, karena respon dinormalisasi oleh 6 jam setelah pengobatan.

Kesimpulan dari studi yang langka menyimpulkan efek immunosupresif oksikodon, meskipun ada, tampaknya selalu lebih lemah dari pada morfin dan fentanyl.⁴

d. Remifentanil

Adalah agonis MOR ultra-aksi pendek yang digunakan dalam anestesi umum karena ia secara efektif dan cepat mengendalikan respons otonom, hemodinamik, dan somatik terhadap rangsangan berbahaya. Karena struktur molekulnya, esterase darah menghidrolisisnya, menghasilkan metabolisme yang cepat, dan penurunan konsentrasi serum setelah gangguan infus. Definisi sifat imunomodulasi pada periode perioperatif dapat menjadi perhatian khusus.⁴

Sesuai dengan apa yang diamati pada tikus, penambahan remifentanil in vitro ke neutrofil manusia dari sukarelawan yang sehat menginduksi pengurangan tergantung dosis produksi sitokin proinflamasi. Sebaliknya, dosis rendah (0,02-0,04 µg/kg/menit) infus remifentanil pada sukarelawan sehat tidak menyebabkan perubahan signifikan dalam jumlah maupun sitotoksitas sel NK setelah infus 8 jam. Hasil ini sekali lagi menunjukkan bahwa tergantung pada jenis sel, parameter dan administrasi in vivo atau in vitro, efek opioid terhadap kekebalan mungkin sangat berbeda. Akhirnya, sekresi sitokin dilaporkan berkurang oleh remifentanil juga pada pasien yang menjalani operasi cangkok bypass arteri koroner.⁴

e. Tramadol

Adalah obat opioid dengan karakteristik farmakodinamik berbeda dengan opioid klasik. Ini adalah opioid yang lemah yang juga menghambat serotonin dan noradrenalin. Metabolit tramadol M1 mengikat MOR dengan afinitas rendah, sedangkan molekul orangtua menghambat serotonin dan penyerapan noradrenalin yang menyebabkan aktivasi jalur penghambatan monoaminergik penghambatan yang menurun.¹⁶

Dampak morfin atau tramadol pada fungsi kekebalan dipelajari pada pasien yang menjalani operasi dan dirawat untuk rasa sakit pasca operasi. Pada pasien yang diobati dengan morfin, penurunan fungsi imun yang berkepanjangan diukur. Sebaliknya, pasien yang diobati dengan tramadol pada dosis equianalgesik dengan morfin menunjukkan

pemulihan yang lebih cepat dan parameter imun yang tertekan dengan pembedahan. Profil yang baik dari tramadol pada kekebalan dilaporkan dalam percobaan yang berbeda di mana morfin dan tramadol kembali diberikan untuk memberikan analgesia setelah operasi.⁴

f. Buprenorfin

Adalah turunan semisintetik thebaine yang bertindak sebagai agonis parsial MOR, agonis penuh ORL-1 dan antagonis KOR dan DOR. Buprenorfin memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor opioid, efikasi intrinsik yang rendah dan ditandai dengan kinetika pengikatan reseptor lambat. Karena profil kompleks molekul ini pada reseptor opioid, profil farmakologisnya sering berbeda dari agonis opioid lainnya. Molekul dalam patch transdermal digunakan untuk pengobatan nyeri kronis. Selain itu, dalam beberapa tahun terakhir ini semakin banyak digunakan untuk perawatan pemeliharaan kecanduan heroin sebagai alternatif untuk metadon.¹⁷

Sangat sedikit penelitian yang membahas dampak buprenorfin terhadap parameter kekebalan pada manusia. Dalam percobaan in-vitro menggunakan sel-sel dari sukarelawan manusia, buprenorfin hanya memiliki efek terbatas pada neutrofil, fagositosis monosit dan ledakan oksidatif dan tidak mengubah produksi sitokin.⁴ Baru-baru ini dua penelitian elegan menunjukkan kemampuan buprenorfin untuk mengurangi kemotaksis yang diinduksi CCL2 dan transmigrasi ke otak subkelas monosit, monosit CD14 + CD16 + yang memainkan peran penting dalam peradangan saraf yang berkelanjutan pada pasien AIDS. Dalam makalah ini penulis juga menunjukkan kehadiran MOR fungsional dan KOR pada subtipe monosit ini. Relevansi klinis dari hasil ini dibahas secara positif oleh penulis, yang menyarankan kemungkinan bahwa pada pasien yang kecanduan opioid, perawatan pemeliharaan buprenorfin dapat membantu mencegah peradangan saraf dan disfungsi neurologis yang diamati pada pasien AIDS.^{18,19}

Table 2. Ringkasan efek obat-obat opioid terhadap imunitas.⁴

	Studi Preklinik		Studi Manusia	
	in vitro	in vivo	in vitro	in vivo
Fentanyl	n.d.	↓	↔↓	↓[POP] ↑[h.v.]
Methadone	↓ ↔	↓ ↔	↓ ↔	↔ [MMT]
Oxycodone	↓	↔	n.d.	↓[POP] ↔ [POP and cancer pain]
Buprenorphine	n.d.	↔	↓↔	↔ [BMT]
Remifentanil	n.d.	↓	n.d.	↓ [POP] ↔ [POP]
Tramadol	n.d.	↑	↔	↔↑[POP]

- ↓ *significant penurunan paling tidak salah satu dari immune parameter.*
- ↑ *significant peningkatan paling tidak salah satu dari immune parameter.*
- ↔ *tidak ada efek.*
- ↓↔ *different efek yang berbeda pada immune parameters.*
- n.d., *not determined.*
- POP, *peri-operative period.*
- h.v., *healthy volunteers.*
- MMT, *methadone maintenance treatment of opioid addicts.*
- BMT, *buprenorphine maintenance treatment of opioid addicts.*

D. Reseptor Opioid dan Peradangan

Nyeri inflamasi terutama disebabkan oleh aktivasi neuron nosiseptif tertentu akibat dari aksi langsung mediator inflamasi. Di bawah keadaan ini, ada dua strategi farmakologis utama dari nyeri inflamasi di perifer. Pertama, aplikasi obat antiinflamasi non-steroid menghambat produksi prostaglandin yang diturunkan dari siklooksigenase, dan sebagai hasilnya, mengurangi sensitivasi nociceptor. Efek ini pada akhirnya mencegah perkembangan hiperalgesia pada manusia dan hewan. Strategi kedua dicontohkan oleh beberapa obat analgesik seperti opioid yang secara langsung dapat memblokir sensitivasi nosiseptor konstan melalui tindakan perifer.¹

Sel imun dapat bermigrasi ke jaringan inflamasi dan memengaruhi perkembangan inflamasi dengan mekanisme berbeda.¹

Siklus peradangan, rasa sakit, dan pelepasan zat P oleh stimulasi morfin dalam model kanker tikus telah dijelaskan. Sel mast dipicu oleh pengobatan morfin pada tumor. Sel mast yang diaktifkan teraktivasi dan kemudian melepaskan zat P dan tryptase yang dapat memperkuat aktivasi saraf perifer atau intra-tumoral yang menyebabkan rasa sakit. Serabut saraf yang distimulasi dapat memicu pelepasan zat P berlebih secara berurutan, sehingga meningkatkan peradangan saraf dan mendorong siklus "lingkaran setan" aktivasi sel mast, peradangan, perkembangan penyakit, dan nyeri.¹

Di tengah semua reseptor opioid, reseptor κ menjadi perhatian utama sebagai target untuk opioid yang bekerja secara perifer baru karena aktivasi mereka tidak terkait dengan efek samping perifer yang dikaitkan dengan agonis μ . Dua parameter penting peradangan, yaitu ekstrasvasi plasma, dan migrasi neutrofil, digunakan untuk mengevaluasi efek antiinflamasi dan antinociceptive dari opioid. Aktivasi lokal reseptor opioid κ menurunkan kedua parameter hiposiagonartritis dalam ketergantungan dosis dan antagonis-reversibel pada tikus, bersamaan dengan itu membuat efek antinociceptive yang manjur. Gagasan saat ini telah menyarankan bahwa aktivasi reseptor κ perifer secara langsung menghambat hiperalgesia inflamasi melalui stimulasi jalur pensinyalan nNOS / NO. Satu

hasil telah menunjukkan bahwa aktivasi perifer dari reseptor κ oleh agonis parsial secara langsung menghambat hiperalgesia inflamasi yang diinduksi oleh PGE₂ dalam hewan pengerat, melepaskan efek samping sentral. Efek ini tampaknya tergantung pada aktivasi reseptor κ yang diekspresikan oleh neuron nosiseptif primer, yang memicu gamma phosphoinositide 3-kinase (PI3K) / AKT, yang mungkin bertanggung jawab untuk stimulasi jalur pensinyalan nNOS.¹

Penyakit radang usus (IBD) adalah penyakit radang kronis pada saluran pencernaan dengan etiologi yang tidak jelas. Salah satu fitur kunci dari penyakit semacam ini adalah pengaturan reseptor opioid di jaringan saluran pencernaan, baik tingkat mRNA dan protein. Penggunaan opioid, terutama agonis reseptor μ , seperti morfin untuk pengobatan medis penyakit radang usus dibatasi oleh efek samping pusat dan perifer. Namun, penerapan ligan reseptor κ parsial, bertindak secara eksklusif di situs perifer, mungkin menjadi alternatif yang menggembirakan. Salvinorin A (SA) adalah komponen aktif utama tanaman Meksiko *Salvia Divinorum*, yang pengaruhnya dimediasi terutama melalui reseptor κ perifer. Model tikus kolitis diobati dengan SA, dan efeknya dievaluasi dalam empat aspek, skor makroskopik, aktivitas myeloperoksidase, perubahan panjang usus besar dan tingkat ulkus. Hasilnya menunjukkan bahwa SA dapat menampilkan aktivitas anti-inflamasi pada model tikus kolitis eksperimental. Sementara itu, ia menghasilkan analgesia pada peradangan usus akut.¹

Reseptor opioid memiliki efek imunomodulator, tetapi tidak ada yang diketahui tentang sifat antivirusnya. Beberapa peneliti menyelidiki peran reseptor opioid dalam peradangan saluran pernapasan virus. Sebagai hasil yang menginspirasi, reseptor opioid mungkin menawarkan target farmakologis baru yang kuat untuk memperbaiki peradangan saluran pernapasan virus dan mencegah prognosis jangka panjangnya.¹

E. Reseptor Opioid dan Kekebalan Terhadap Kanker

Sistem imun bawaan dan adaptif memberikan perlindungan vital terhadap kanker.

Immunosurveillance kanker melibatkan imunosit seperti sel pembunuh alami, limfosit. Opioid adalah analgesik yang paling efektif dan banyak digunakan untuk terapi nyeri kanker parah. Namun, sejumlah besar penelitian telah secara meyakinkan menunjukkan bahwa opioid, terutama morfin dan turunannya, bersifat immunosupresif. Ini dapat menyebabkan efek samping yang tidak terduga selama penatalaksanaan nyeri, khususnya pada orang yang menderita kanker, yang sistem kekebalannya telah rusak. Pemberian morfin mengubah status kekebalan termasuk penekanan aktivitas sel pembunuh alami, proliferasi limfosit T dan B yang diinduksi mitogen, pembentukan antibodi, dan produksi sitokin.¹

Beberapa pasien diberikan opioid selama beberapa bulan dan yang lain diberikan opioid dalam waktu singkat, seperti pasien yang baru saja menjalani operasi. Semakin banyak penelitian menunjukkan konsekuensi imunologis opioid cenderung sangat berbeda pada pasien dengan nyeri kanker kronis. Pada pasien dengan kanker metastasis, tidak ada perubahan signifikan yang ditemukan pada kadar sitokin apa pun setelah delapan hari pengobatan dengan morfin. Namun, penelitian awal menunjukkan bahwa sintesis dan sekresi IL-2 oleh limfosit meningkat secara signifikan setelah empat minggu pengobatan morfin pada pasien dengan kondisi nyeri yang sama. Ini mungkin menunjukkan bahwa efek akut opioid pada sistem kekebalan berbeda dari paparan kronis. Pada pasien kanker lanjut, dampak opioid pada fungsi kekebalan berkorelasi dengan waktu pemberian opioid. Ada korelasi negatif antara kadar metabolit morfin dan kadar imunoglobulin yang bersirkulasi pada pasien yang baru saja mulai menggunakan morfin. Namun, efek seperti itu tidak diamati pada pasien yang telah diberi morfin selama lebih dari satu bulan. Beberapa peneliti lain merangkum efek ligan reseptor κ -opioid dalam perkembangan pembuluh darah pada tumor. Ini menunjukkan bahwa ligan reseptor κ -opioid sebagai faktor anti-angiogenik, yang menghambat perkembangan vaskular dengan menghambat ekspresi reseptor faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF). Oleh karena itu diharapkan bahwa pengaturan respons terhadap ligan reseptor

κ -opioid, yang dapat berguna untuk mengelola pembentukan pembuluh darah dalam kondisi fisiologis atau patologis, menawarkan manfaat medis di luar rasa sakit.¹

Peningkatan penelitian mengungkapkan bahwa pengobatan opioid dapat mempengaruhi hasil kanker. Model kanker tikus digunakan untuk memverifikasi apakah morfin dapat mempengaruhi perkembangan tumor. Penemuan menunjukkan bahwa morfin tidak memengaruhi perkembangan tumor ketika diberikan sebelum permulaan penampilan tumor, tetapi ia mempromosikan perkembangan tumor yang sudah mapan dengan meningkatnya ekspresi reseptor opioid dan mengurangi kelangsungan hidup hewan. Terlebih lagi, dalam sebuah penelitian pada manusia, ekspresi reseptor opioid meningkat secara signifikan pada sampel kanker dari pasien dengan kanker paru-paru dibandingkan dengan jaringan normal yang berdekatan. Kemudian tampak bahwa ekspresi tinggi dari reseptor μ -opioid dalam jaringan tumor adalah bukti langsung bahwa opioid dapat mempengaruhi perkembangan tumor dan antagonis opioid mungkin menjadi pilihan terapi baru untuk pengobatan tumor. Selain itu, setelah perawatan in vivo atau in vitro dengan MENK, hasilnya secara signifikan meningkatkan kelangsungan hidup tikus yang mengandung tumor dan mengecilkan pertumbuhan tumor. Para ilmuwan menghubungkan fenomena ini dengan pengobatan MENK, yang dapat mengatur persentase sel T CD8⁺ dan menginduksi aktivitas sitotoksik, sehingga melawan sel tumor dan meningkatkan sekresi INF- γ .¹

F. Opioid dan Kekebalan Tubuh Terkait Dengan Kecanduan dan Penyalahgunaan Obat

Pada awal 1986, para ilmuwan menyinari kecanduan morfin tikus dengan sinar gamma dan menemukan bahwa kehancuran sel-sel kekebalan pada tikus dapat mengubah fenomena penarikan opiat. Dalam percobaan itu, radiasi, baik sebelum atau setelah pengobatan morfin kronis, secara signifikan mengurangi sindrom penarikan opiat oleh nalokson. Oleh karena itu, diperkirakan bahwa kecanduan opiat sebagian terkait dengan sistem kekebalan tubuh. Penyalahgunaan narkoba telah

menghasilkan masalah kesehatan masyarakat yang penting dan masalah sosial yang kontroversial. Heroin, morfin, dan analgesik opiat lainnya masih sering disalahgunakan di dunia.¹

Pelaku opiat kebanyakan mengalami kegagalan organ multipel. Gangguan fungsi kekebalan adalah bagian dari komplikasi yang paling parah dan sering terjadi. Baik studi *in vitro* dengan sel-sel imun bawaan dari model hewan dan manusia atau studi *in vivo* pada hewan percobaan, penyalahgunaan opium melukai imunitas bawaan dan bertanggung jawab atas peningkatan pertanggungjawaban terhadap infeksi bakteri.¹

Banyak peneliti dan praktisi klinis mengabdikan diri untuk mencari agen terapi baru yang bermanfaat untuk mengurangi efek samping opioid dan mencegah kecanduan atau toleransi opioid. Untuk mengelola ketergantungan heroin, pengobatan pemeliharaan metadon (MMT) diperkenalkan pada pertengahan 1960-an. Ini telah menjadi metode yang efektif untuk merawat pasien yang tergantung pada heroin dan telah banyak digunakan selama bertahun-tahun. Di Italia, sebuah penelitian adalah untuk menyelidiki fungsi sistem kekebalan tubuh antara pasien kecanduan heroin yang telah menerima perawatan pemeliharaan metadon atau buprenorfin selama enam bulan dan pecandu heroin yang tidak diobati. Ada temuan yang menggembirakan bahwa kelainan sistem kekebalan pada pasien yang kecanduan heroin dapat dikembalikan ke nilai yang hampir normal dengan pengobatan rasional dengan metadon dan buprenorfin.¹

Namun, MMT jangka panjang atau dosis metadon yang lebih tinggi dapat mempengaruhi fungsi sistem kekebalan tubuh, sehingga memperburuk konsekuensi peradangan sistemik dan menyebabkan peradangan dan kerusakan neuronal berikutnya. Pada kelompok pasien jangka panjang yang dirawat dengan metadon, sitokin proinflamasi IL-1 β , IL-6 dan IL-8 secara signifikan lebih tinggi daripada orang sehat. IL-1 β secara signifikan berkorelasi dengan durasi perawatan pemeliharaan metadon, dan plasma TNF- α dan IL-6 secara signifikan berkorelasi dengan dosis metadon harian yang diberikan.¹

KESIMPULAN

Meskipun penelitian telah menunjukkan bahwa opioid dapat memiliki efek diferensial pada sistem kekebalan tubuh dan interaksi diferensial dalam imunosit, kesimpulannya sangat bervariasi. Tidak semua obat opioid memiliki profil kekebalan yang sama, beberapa opioid tampaknya tidak memiliki efek pada fungsi kekebalan, sedangkan yang lain cenderung immunosupresif atau immunostimulator. Hal ini mungkin disebabkan oleh efek langsung kombinasi obat opioid pada imunosit, efek tidak langsung secara "*in vivo*" yang melibatkan mekanisme sentral dan oleh karena produksi sistemik dan pelepasan mediator-mediator immunomodulator.

Penelitian-penelitian menunjukkan bahwa opioid dapat mempengaruhi sistem kekebalan tubuh dengan banyak cara berbeda. Pemberian opioid jangka pendek (akut) / dosis rendah tampaknya berdampak positif pada sistem kekebalan tubuh. Relatif, pemberian jangka panjang (kronis) / dosis tinggi memiliki dampak negatif. Jelas bahwa kemungkinan untuk dapat mencapai kontrol nyeri yang cukup, memilih obat opioid yang tepat dan cara pemberian obat opioid yang sesuai merupakan poin penting untuk dipertimbangkan dalam terapi opioid masa depan.

Selain itu, opioid memiliki berbagai peran berbeda dalam proses peradangan, proses kanker dan kecanduan karena efeknya yang berbeda-beda pada sistem kekebalan tubuh. Di satu sisi, mereka dapat mencegah peradangan, menghambat pertumbuhan tumor dan memperbaiki kecanduan. Mereka dapat juga memperburuk reaksi inflamasi, membantu tumor keluar dari kekebalan kekebalan tubuh, memicu kecanduan dan meningkatkan tingkat infeksi.

Singkatnya, sejak opioid dan reseptor opioid ditemukan, mereka telah menjadi salah satu hotspot penelitian sains kehidupan. Untuk memperjelas mekanisme analgesia, toleransi, kecanduan opioid, hubungan antara opioid, peradangan dan kanker membutuhkan penelitian lanjut. Pengembangan obat opioid jenis baru, tergantung pada mekanisme yang mendasari reseptor opioid dan protein terkait. Cara menggunakan efek immunomodulator dari opioid untuk mendapatkan terapi klinis yang optimal

tanpa efek samping berlebihan, diharapkan dapat dimanfaatkan ke praktik klinis.

DAFTAR PUSTAKA

- Xuan Liang, MD, MS,^{1,2} Renyu Liu, MD, PhD,¹ Chunhua Chen, MD, PhD,¹ Fang Ji, MD, PhD, and Tianzuo Li, MD, PhD. Opioid System Modulates the Immune Function: A Review. *Transl Perioper Pain Med.* 2016; 1(1): 5–13.
- Toby K. Eisenstein. The Role of Opioid Receptors in Immune System Function. Center for Substance Abuse Research, Lewis Katz School of Medicine at Temple University, Philadelphia, PA, United States. 20 December 2019 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02904>
- Pamela Flood, James Rathmell, Steven Shafer. *Stoelting's Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice Edition 5.* Wolters Kluwer. 2014; II: 217-256.
- Silvia Franchi, Giorgia Moschetti, Giada Amodeo, and Paola Sacerdote. Do All Opioid Drugs Share the Same Immunomodulatory Properties? A Review From Animal and Human Studies. 12 Desember 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6920107/>
- Sacerdote P, Franchi S, Panerai AE. Non-analgesic effects of opioids: mechanisms and potential clinical relevance of opioid-induced immunodepression. *Curr Pharm Design.* (2012) 18:6034.
- Boland JW, Pockley AG. Influence of opioids on immune function in patients with cancer pain: from bench to bedside. *Br J Pharmacol.* (2018) 175:2726.
- Al-Hashimi M, Scott SW, Thompson JP, Lambert DG. Opioids and immune modulation: more questions than answers. *Br J Anaesth.* (2013) 111:80.
- Boland JW, McWilliams K, Ahmedzai SH, Pockley AG. Effects of opioids on immunologic parameters that are relevant to antitumour immune potential in patients with cancer: a systematic literature review. *Br J Cancer.* (2014) 111:866.
- Amodeo G, Bugada D, Franchi S, Moschetti G, Grimaldi S, Panerai A, et al. Immune function after major surgical interventions: the effect of postoperative pain treatment. *J Pain Res.* (2018)111:1297.
- O'Dwyer MJ, Owen HC, Torrance HDT. The perioperative immune response. *Curr Opin Crit Care.* (2015) 21:336.
- Nolan S, Dias Lima V, Fairbairn N, Kerr T, Montaner J, Grebely J, et al. . The impact of methadone maintenance therapy on hepatitis c incidence among illicit drug users. *Addiction.* (2014) 109:2053.
- Akbaria A, Mosayebib G, Samieid AR, Ghazavia A. Methadone therapy modulate the dendritic cells of heroin addicts. *Int Immunopharmacol.* (2019) 66:330.
- Meijerink H, Indrati A, Utami F, Soedarmo F, Alisjahbana B, Netea MG, et al. . Heroin use is associated with suppressed pro-inflammatory cytokine response after LPS exposure in HIV-infected individuals. *PLoS ONE.* (2015) 10:e0122822.
- Suzuki M, Sakurada T, Gotoh K, Watanabe S, Satoh N. Correlation between the administration of morphine or oxycodone and the development of infections in patients with cancer pain. *Am J Hospice Palliat Med.* (2012) 30:712.
- Cui JH, Jiang WW, Liao YJ, Wang QH, Xu M, Li Y. Effects of oxycodone on immune function in patients undergoing radical resection of rectal cancer under general anesthesia. *Medicine.* (2017) 96:31.
- Bravo L, Mico JA, Berrocoso E. Discovery and development of tramadol for the treatment of pain. *Expert Opin Drug Discov.* (2017) 12:1281.
- Ayanga D, Shorter D, Kosten TR. Update on pharmacotherapy for treatment of opioid use disorder. *Expert Opin Pharmacother.* (2016) 17:2307.
- Carvallo L, Lopez L, Che FY, Lim J, Eugenin EA, Williams DW, et al. Buprenorphine decreases the CCL2-mediated chemotactic response of monocytes. *J Immunol.* (2015) 194:3246.
- Jauregui-Berry-Bravo M, Lopez L, Berman JW. Frontline science: buprenorphine decreases CCL2-mediated migration of CD14(+) CD16(+) monocytes. *J Leukoc Biol.* (2018) 104:1049.