

PENGARUH STRES TERHADAP *CRAVING* PADA INDIVIDU PENYALAHGUNAAN NAPZA

Insan Firdaus¹, Yekhonya Vannesa², Kemala Rahmadika³

¹Fakultas Psikologi – Center of Behaviour Research Universitas Kebangsaan,
Indonesia

^{2,3}Fakultas Psikologi – Universitas Tarumanagara, Indonesia
insancbt@gmail.com

Abstrak:

Stres merupakan suatu kondisi atau perasaan yang dialami individu ketika memiliki tuntutan-tuntutan melebihi sumber daya sosial dan kemampuan personal. Tingkat stres yang dialami oleh individu memiliki peran penting dalam penyalahgunaan zat dan *relapse*. Stres yang dialami individu akan meningkatkan *cortisol* berespon lebih cepat dan berpengaruh dengan pelepasan dopamin di *ventral striatum*, dopamin tersebut merupakan hal-hal yang berkaitan dengan kesenangan. Saat individu mengalami stres maka akan mengaktifkan otak bagian limbik CRF yang akan meningkatkan dopamin. Paper ini bertujuan untuk menjelaskan lebih lanjut mengenai pengaruh stres terhadap *craving* pada individu penyalahgunaan NAPZA berdasarkan studi literatur dari berbagai penelitian empirik.

Kata kunci: Stres, *Craving*, Penyalahgunaan Zat

PENDAHULUAN

Substance abuse disorder (SUD) atau penyalahgunaan zat menjadi masalah yang sangat serius di Indonesia. Pada individu yang mengalami penyalahgunaan zat biasanya ditandai dengan adanya masalah klinis, seperti ketidakmampuan individu dalam menjalankan perannya di lingkungan, gangguan pada fisik, dan membawa seseorang pada masalah hukum. Individu yang mengalami penyalahgunaan zat, biasanya akan terus menggunakan zat tersebut walaupun mengalami masalah sosial di lingkungannya. Berdasarkan laporan dari Badan Narkotika Nasional (BNN) pada tahun 2015, penyalahgunaan zat mencapai 5,1 juta orang, diantaranya 3,9 juta laki-laki dan 1,2 juta perempuan. Menurut penemuan di lapangan, zat yang digunakan biasanya adalah: amphetamine 40%, alkohol 31%, MDMA 3%, heroin 2%, ganja 20%, dan daftar G (seperti tramadol, *pain killer*, obat untuk penderita parkinson dan somadryl) 4%.

Penggunaan zat terlarang biasanya dilakukan untuk mengatasi masalah psikologis, contohnya ketidak seimbangan psikologis seperti depresi (Brown, Glassner-Edwards, Tate, McQuaid, Chalekian & Granholm, 2006). Penyalahgunaan zat pada individu dapat berdampak pada kondisi fisik serta akan mempengaruhi stres pada individu (McHugh, Hearon & Otto, 2010). Kondisi stres pada individu dapat mencetuskan *craving*. *Craving* adalah keinginan kuat yang muncul pada individu untuk kembali menggunakan zat terlarang, hal tersebut biasanya distimulasi oleh objek atau situasi yang tidak menyenangkan (marah atau cemas) atau yang dikenal juga sebagai situasi yang beresiko tinggi. Pada intinya, *craving* yang terjadi pada individu dapat membuat seseorang kembali menggunakan zat terlarang (Marlatt, 1985; Horvatt, 1988). Apabila individu pengguna zat tidak dapat mengatasi *craving*,

hal tersebut dapat membuat individu menggunakan kembali zat tersebut. Stres tidak hanya dapat menjadi pencetus penggunaan zat, tapi juga sebagai penyebab utama *relapse* atau kambuh pada saat masa *abstinence* (Ungless, Argilli & Bonci, 2010).

Definisi stres

Stres merupakan kondisi atau perasaan yang dialami seseorang, ketika seseorang menganggap bahwa tuntutan-tuntutan melebihi sumber daya sosial dan personal yang mampu dikerahkan seseorang (Lazarus, 1984). Hal-hal atau kejadian yang dapat membuat seseorang menjadi stres biasanya akan menimbulkan satu atau lebih reaksi emosional, seperti rasa ketakutan, kegelisahan, kemarahan, kesenangan, dan kesedihan. Menurut McEwen dan Stellar (1993) reaksi emosional tersebut tergantung dengan bagaimana situasi yang dihadapi individu dan bagaimana individu mengatasi stres tersebut. Reaksi dan persepsi tersebut juga bergantung pada sirkuit pengolahan informasi di otak, seperti *primary sensory projections* dan *sensory association cortices*. Saat seseorang sedang mengalami stres maka otak bagian limbik *Corticotropin Releasing Factor (CRF)* akan aktif khususnya pada *Hypothalamo-Pituitary-Adrenal (HPA) axis* (Stratakis dan Chrousos, 1995). HPA axis diaktifkan oleh sekresi Corticotropin lalu melepaskan hormon yang berasal dari Hypothalamus (Sarnyai et al., 2001; Turnbull and Rivier, 1997; Goeders, 2002). Pengaktifan dibagian HPA Axis akan memengaruhi bagian *mesolimbic* yang bertugas sebagai pemberian *reward* pada pecandu.

Penyalahgunaan NAPZA (adiksi)

Kata narkotika sendiri merujuk kepada bahasa Yunani, yaitu “narko” yang berarti berbagai zat yang digunakan dalam dunia medis dan kedokteran (Suci, 2015). Jika ditelaah dari sudut pandang medis, maka narkotika bukanlah zat yang berbahaya bagi kesehatan manusia karena pada jumlah tertentu pengaruh dari narkotika tidak berbahaya bagi tubuh manusia. Terminologi “penyalahgunaan narkotika” yang sering diberitakan di media massa merujuk kepada pemakaian narkotika dalam jumlah yang tidak sesuai dengan ketentuan sehingga mengakibatkan berbagai konsekuensi biologis yang disebut dengan *addiction* atau kecanduan.

Teori adiksi

The Opponent Process Theory

Salomo dan Corbit (1974) mengatakan bahwa hedonis, afektif, atau keadaan emosi yang ada pada individu, didasari oleh sistem saraf sentral dan terdapat dua hasil dari proses tersebut berupa efek hedonis positif dan hedonis negatif. Pada umumnya setelah pemberian stimulus berupa penggunaan obat, maka proses A menghasilkan efek hedonis yang positif dan B menghasilkan efek hedonis yang negatif. Ketika proses B lebih besar dibandingkan dengan proses A, maka individu tersebut mengalami keadaan *dysphoric* atau emosi yang negatif ketika dilakukan pencegahan pada pemakaian obat atau narkoba. Teori ini merupakan dasar perkembangan dari teori alostasis.

The Allostasis Theory

Teori ini didasari oleh *opponent process theory*, pada *allostasis theory* membahas tentang bagaimana kemampuan individu untuk mencapai kestabilan dan kemampuan untuk beradaptasi pada lingkungan ketika mengalami situasi yang tidak sesuai atau tidak normal (misalnya saat stres). Terdapat tiga faktor yang akan memberikan jalan pada sistem *reward* di otak, yaitu: 1) keinginan untuk mengambil atau menggunakan obat (*craving*), 2) mengkonsumsi obat dalam jumlah besar pada periode singkat

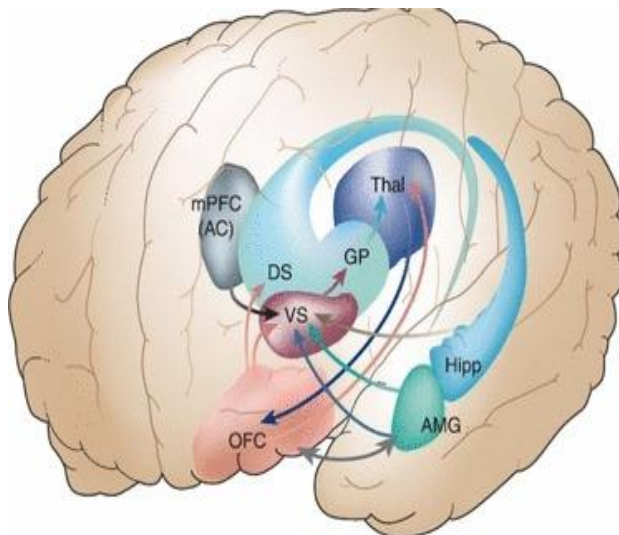
(*binge*), dan 3) menghasilkan emosi yang negatif pada saat dilakukannya pemberhentian penggunaan narkoba. Peran hipotesis dari berbagai sistem neuroendokrin merupakan komponen penting pada permasalahan kecanduan, karena pada saat pemberhentian penggunaan obat akan memengaruhi keadaan emosi pada individu. Pemberhentian penggunaan obat akan mengaktifkan sistem pada respon stres di otak secara berlebihan. Khususnya pada pengaktifan sumbu *hypothalamo-pituitary-adrenocortical* (HPA axis), dan hal tersebut merupakan faktor terjadinya pelepasan *corticotropin* (CRF) dan *neuropeptide Y*. Penggunaan obat yang dilakukan secara berulang, akan mengakibatkan terus berkembangnya atau terjadinya proses pada *neuroadaptive*. Siklus yang terjadi akibat penggunaan obat yang dilakukan terus menerus, maka akan memberikan gangguan pada emosional individu dan juga hal tersebut dapat membuat *relapse* pada individu.

The Incentive Sensitization Theory

Menurut *incentive sensitization theory*, *reward* merupakan konstruksi komposit yang memiliki efek hedonis atau komponen “menyukai” dan “pembelajaran”. Hal tersebut mengacu pada keinginan yang kuat untuk menggunakan obat. Pada teori ini, menyatakan bahwa setelah penggunaan obat secara berulang, maka terjadi peningkatan pada sistem mesolimbik *dopaminergic*. Hal tersebut merupakan proyeksi dari VTA ke NAC, yang diwujudkan oleh peningkatan dalam penggunaan obat. Oleh karena itu, penggunaan obat secara berulang akan meningkatkan respon pada sistem saraf mesolimbik. Peningkatan ini akan menghasilkan meningkatnya nafsu makan dan *craving* pada obat, apabila hal tersebut terjadi secara terus menerus maka akan mengakibatkan *relapse* pada individu.

Neurocircuitry adiksi

Penggunaan zat akan memengaruhi kemampuan otak, karena pada pemakaian berulang akan membuat proses pengkondisian untuk memperkuat beberapa sirkuit atau bagian otak dan melemahkan bagian yang lainnya. Sehingga hal tersebut dapat memicu perubahan plastisitas jangka pendek dan panjang pada otak. Pada perubahan plastisitas jangka pendek, akan melibatkan perubahan fungsional dalam efektivitas pada koneksi sinaptik. Sedangkan pada plastisitas jangka panjang, akan melibatkan perubahan morfologi atau struktural pada sinaps. Pada saat individu menggunakan narkoba, maka akan mengaktifkan jalur *reward* pada otak yang memicu meningkatnya *dopamine* (DA) di *neuro associative conditioning* (NAC). NAC merupakan bagian dari striatum, dimana striatum sendiri dibagi menjadi dua bagian, yaitu NAC dan dorsal. Pada striatum bagian dorsal memiliki fungsi sebagai motorik otomatis atau yang biasa disebut dengan *habit*, dan pada individu pengguna zat akan meningkatkan pelepasan DA di striatum dorsal. Sehingga hal tersebut yang membuat individu untuk menggunakan obat secara otomatis (Orejarena, 2010).



Gambar 1. *Neurocircuitry* adiksi (Everitt & Robbins, 2005.)

Ketika DA meningkat di NAC maka hal tersebut akan memberikan respon pada bagian NAC dan menghasilkan stimulus pada *orbitofrontal cortex* (OFC) dan amigdala, khususnya pada bagian *basolateral amygdala* (BLA) (Everitt dan Robbins, 2005). *Basolateral amygdala* (BLA) merupakan bagian pengontrol emosi pada suatu stimulus atau pengalaman yang dimiliki oleh individu (LeDoux, 2007). Contohnya pada saat individu selesai direhabilitasi lalu kembali pada lingkungan tempat dia menggunakan zat tersebut, maka hal tersebut akan memicu aktifnya NAC, BLA, dan OFC sehingga dapat terjadi relapse pada individu.

Peran Dopamine dalam Reward

Segala bentuk rangsangan *reward*, termasuk penyalahgunaan zat terlarang, akan meningkatkan *dopamine* di *nucleus accumbens*. Tingkat *dopamine* berpengaruh dalam adiksi pada penyalahgunaan zat (Garret, 2015). Dari berbagai macam hipotesis mengenai peran *dopamine* terhadap *reward*, terdapat dua hipotesis yang paling banyak memiliki pengaruh secara biologis, yaitu *hedonic hypothesis*, dan *learning hypothesis*. Dalam *hedonic hypothesis* dikatakan bahwa *dopamine* dalam *nucleus accumbens* meningkat sebagai fungsi dari nilai hedonik yang dirasakan dari stimulus yang diberikan. *Reward* yang menyenangkan akan meningkatkan *dopamine* dalam *nucleus accumbens* (Wise, 1987). Saat individu menggunakan *drugs* dan menimbulkan rasa bahagia dari stimulus tersebut, maka *dopamine* dalam *nucleus accumbens* meningkat. Sehingga menimbulkan rasa kenyamanan saat ia menggunakan stimulus tersebut (*drugs*).

Dalam *learning hypothesis*, dikatakan bahwa *conditioning* merupakan bentuk pembelajaran asosiatif yang paling mendasar. *Conditioning* akan menentukan perilaku seseorang karena dari *conditioning* seseorang telah belajar menyesuaikan diri dari apa yang sudah dikondisikan. *Conditioning* akan memunculkan perilaku adaptif, di mana suatu perilaku muncul karena adanya stimulus yang menjadi penentu sebuah perilaku. Maka *conditioning* dapat menjadi faktor individu dalam melakukan suatu perilaku normal ataupun *maladaptive*, seperti penyalahgunaan zat (Kelley, 2004). Pada percobaan Pavlov, *conditioning* dibagi menjadi dua jenis, yaitu *classical conditioning* dan *operant conditioning*. Menurut Pavlovian *Conditioning*, kebutuhan biologis, seperti makan, air, dan seksual dinamakan sebagai *Unconditioned Stimulus* (US) karena hal-hal tersebut dapat membangkitkan respon yang tidak disadari seperti air liur. Zat-zat terlarang juga dapat menjadi

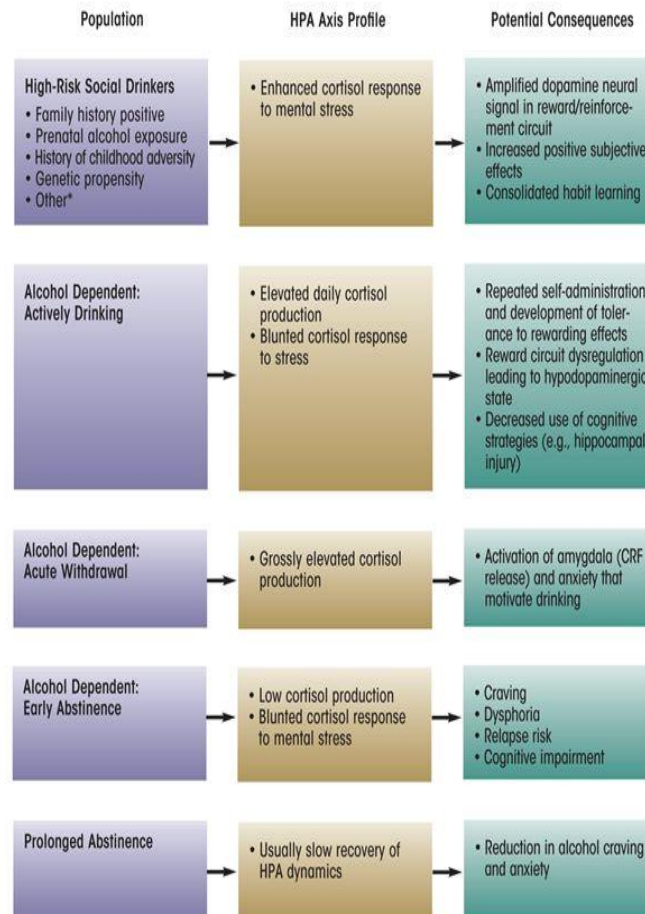
Unconditioned Stimulus, hal tersebut dapat terjadi jika individu sudah terbiasa menggunakan zat-zat terlarang. Zat-zat terlarang yang sudah biasa digunakan seseorang akan membentuk *reward* dan hal tersebut menjadi penyebab meningkatnya *dopamine* seseorang.

Hubungan antara stress dan penyalahgunaan NAPZA

Pada saat individu mengalami stres, maka kondisi tersebut akan mengaktifkan limbik *corticotropin releasing factor* (CRF) khususnya pada *Hypothalamo-Pituitary-Adrenal* (HPA Axis) (Stratakis dan Chrousos, 1995). Pada HPA axis akan diaktifkan melalui hasil sekresi *corticotropin* yang akan melepaskan hormon pada kelenjar adrenal yang berasal dari *hypothalamus* (Sarnyai et al., 2001; Turnbull and Rivier, 1997; Goeders, 2002). Pengaktifan dibagian HPA Axis akan memengaruhi bagian *mesolimbic* yang bertugas sebagai pemberian *reward* pada pecandu. Pecandu yang mengalami stres, bila dilihat melalui anatominya maka akan ditemukan peningkatan sekresi pada CRF yang akan memengaruhi *dopamine* di *ventral terminal area* (VTA), dan akan terjadi peningkatan sekresi *dopamine* pada *nucleus accumbens* (Nacc) (Wanat et al, 2008; Lodge & Grace, 2005). Studi lain menunjukkan bahwa stres yang terjadi pada individu akan membuat *cortisol* merespon dengan cepat, hal tersebut akan melepaskan lebih banyak dopamin di *ventral striatum* (Pruessner et al, 2004). Dopamin merupakan pencetus suatu keinginan atau dorongan untuk kesenangan. Stres dapat diasumsikan sebagai sesuatu yang memengaruhi terjadinya *craving* pada pecandu. Penggunaan zat terlarang, seperti mengkonsumsi alkohol secara berlebihan akan meningkatkan aktivitas pada *synaptic dopamine* yang mungkin akan memotivasi individu yang candu akan alkohol untuk mengembalikan tingkat neurotransmitter yang normal. Pada penelitian lainnya menemukan bahwa besarnya stres yang diinduksi dari pelepasan cortisol berkaitan dengan pelepasan *mesolimbic dopamine* di *ventral striatum* (Pruessner. Et al, 2004).

Penelitian yang dilakukan oleh Hu et al (2005) menjelaskan terdapat berbagai faktor yang dapat mencetuskan individu mengalami penyalahgunaan zat, yaitu faktor genetik dan faktor stres. Penelitian ini menggunakan subyek sebanyak 85 pria yang mengalami masalah penyalahgunaan zat. Hasilnya ditemukan hubungan yang signifikan pada *alleles* HTTLPR dengan LR. *alleles* HTTLPR merupakan *serotonin gene transporter* atau enzim yang membantu jalannya serotonin. Apabila penggunaan narkoba dalam waktu jangka panjang, maka hal tersebut akan memengaruhi neurotransmitter yang ada di otak, sehingga akan merubah bentuknya. Hal tersebut dikarenakan terlalu banyak pengeluaran pada serotonin, sehingga gen yang membawa masuk serotonin ke dalam sel otak akan memperpendek dan merubah bentuknya. Hal tersebut yang akan mencetuskan *craving* pada individu. Hal lain yang dapat mencetuskan *craving* pada individu adalah stres, karena pada saat individu stres akan mengaktifkan kortisol dan akan mengeluarkan atau mengaktifkan otak bagian limbik CRF yang dapat memicu meningkatnya dopamin. Pada saat terjadinya rangsangan *reward* pada otak, hal tersebut akan mencetuskan *craving* pada individu. Terjadinya peningkatan kortisol pada pecandu yang stres akan mempengaruhi bagian *hippocampus* di otak. Maka hal tersebut akan membuat pecandu mengalami gangguan kognitif yang akan membuat pecandu mengalami *withdrawal*. Pada saat *withdrawal* terjadi, hal tersebut akan mengaktifkan produksi yang tinggi pada kortisol. Sehingga mengaktifkan bagian amigdala yang melepaskan CRF yang dapat mencetuskan *craving* pada individu. Terdapat dua hal yang akan dialami oleh individu ketika pemberhentian penggunaan zat dilakukan. Pada awal

pemberhentian zat dilakukan akan menghasilkan produksi yang rendah pada kortisol, sehingga menyebabkan *craving*, *dysphori* atau emosi negatif, risiko *relapse*, dan gangguan kognitif pada pecandu. Namun, pada pemberhentian jangka panjang akan mengakibatkan lambatnya pemulihan pada HPA aksis individu dan mengatasi atau mengurangi kecanduan pada individu.



Gambar 2. Ringkasan aktivitas sumbu HPA pada penggunaan alkohol (Hu et al, 2005)

Penelitian lain tentang hubungan stres dan penyalahgunaan zat dilakukan oleh Hassanbeigi et al (2013). Studi tersebut membahas tentang tingkat stres yang dimiliki oleh individu, dan juga bagaimana strategi individu dalam mengatasi stres. Penelitian tersebut melakukan pengujian pada dua kelompok berbeda yaitu, pada kelompok pecandu opium dan kelompok individu yang bukan pecandu. Hasil dari penelitian yang dilakukan, menunjukkan bahwa kelompok pecandu mengalami stres lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok bukan pecandu. Studi ini juga menunjukkan kelompok pecandu secara signifikan kurang memiliki kemampuan untuk dapat mengatasi stressornya seperti *active coping*, *problem focus coping*, dan mencari bantuan sosial (*social support*) dibandingkan dengan kelompok non pecandu. Hasil dari penelitian ini mendukung studi sebelumnya tentang hubungan gangguan stres dengan penyalahgunaan zat (Kiluk, Nich, & Carroll, 2011; Valentino, Lucki & Van Bockstaele, 2010; Sinha, 2009; Wills & Hirsky, 1996; Wagner, Myers & McIninch, 1999).

DISKUSI

Stres dapat menjadi ukuran awal seorang pecandu dapat beresiko untuk *relapse* atau tidak. Hal tersebut terjadi dikarenakan pengaktifan dibagian HPA Axis akan mempengaruhi bagian *mesolimbic* yang bertugas sebagai pemberian *reward* pada pecandu. Secara anatomi, peningkatan sekresi CRF akan memengaruhi *dopamine neuron* di *Ventral Tegmental Area (VTA)* dan peningkatan sekresi dopamin pada *nucleus accumbens (Nacc)*, hal tersebut distimulasi oleh obat dan mungkin diakibatkan oleh stres. Hal tersebut dapat diukur dengan menggunakan saliva untuk melihat tingkat *cortisol* seseorang. Pengukuran *cortisol* untuk mengetahui tingkat stres seorang pecandu, hasil dari pengukuran *cortisol* tersebut dapat menjadi informasi adanya gejala awal dari *craving* yang disebabkan oleh stres, hal tersebut juga dapat mencegah terjadinya *relapse* pada pecandu karena dapat segera ditangani secara dini. Kemampuan pecandu dalam mengatasi stresnya dapat menjadi bagian yang penting dalam protokol treatment pada pecandu.

DAFTAR PUSTAKA

- Brown SA, Glassner-Edwards SV, Tate SR, McQuaid JR, Chalekian J & Granholm E. Integrated cognitive behavioral therapy versus twelve-step facilitation therapy for substance-dependent adults with depressive disorders. *J- Psychoactive drug* 2006 Dec;38(4):449-60.
- Everitt, B. J. and Robbins, T. W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci*, 8(11):1481–9.
- Goeders, N.E., Clampitt, D.M. (2002). Potential role for the HPA axis in the conditioned reinforcer-induced reinstatement of extinguished cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology* 161, 222– 232.
- Hassanbeigi, A., Askari, J., Hassanbeigi, D., & Pourmovahed, Z. (2013). The relationship between stress and addiction. *Procedia-social and behavioural sciences* 84 1333-1340.
- Horvath, AT. (1988). Cognitive therapy and the addiction. *International Cognitive Therapy Newsletter*, 4, 6-7.
- Hu, X. Et al. (2005). An expanded evaluation of the relationship of four alleles to the level of response to alcohol and the alcoholism risk. *Alcoholism: clinical and experimental research*. 29(1): 8-16.
- Kelley, A. (2004). Memory and addiction: shared neural circuitry and molecular mechanisms. *Neuron.*, 44(1):161–179.
- Kiluk, B. D., Nich, C., Carroll, K. M. (2011). Relationship of cognitive function and the acquisition of coping skills in computer assisted
- Lazarus, R. S., Folkman. (1984). *Stress, appraisal, and coping*. Springer: New York.
- Lodge DJ, Grace AA. (2005). Acute and chronic corticotropin- releasing factor 1 receptor blockade inhibits cocaine-induced dopamine release: correlation with dopamine neuron activity. *J Pharmacol Exp Ther* 314:201–206.
- Marlatt, G. A., & Gordon, J. R. (1985). *Relapse prevention: Maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors*. NY: Guildford.
- McEwen, B.S., & Stellar, E. (1993). Stress and the individual: Mechanisms leading to disease. *Arch Int Med* 153:2093-2101.

- Mchugh, R.K., Hearon, BA., & Otto, M.W. (2010). Cognitive behavioural therapy for substance use disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2010 September ; 33(3): 511–525
- Orejarena. M. J. (2010). Neuroiological mechanisms involved in MDMA – seeking behavior and relapse. (h. 13-21).
- Pruessner JC, Champagne F, Meaney MJ, Dagher A. Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using [11C]raclopride. *J Neurosci* 2004;24:2825–2831.
- Sarnyai, Z., Shaham, Y., Heinrichs, S.C., 2001. The role of corticotropin-releasing factor in drug addiction. *Pharmacol. Rev.* 53, 209– 243.
- Salomon, R. L. & Corbit, J. D. (1974). An opponent-process theory of motivation. i. Temporal dynamics of affect. *Psychol Rev*, 81(2): 119-145.
- Sinha, R. (2009). Stress and Addiction: A Dynamic Interplay of Genes, Environment, and Drug Intake, *Biological Psychiatry*, 66, 100-101.
- Stratakis, C.A., Chrousos, G.P. (1995). Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 771, 1– 18 treatment for substance use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 114, 169-176.
- Turnbull, A.V., Rivier, C. (1997). Corticotropin-releasing factor (CRF) and endocrine responses to stress: CRF receptors, binding protein, and related peptides. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 215, 1 –10.
- Ungless, M. A., Argilli, E., Bonci, A. (2010). Effects of stress and aversion on dopamine neurons: Implications for addiction, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35, 151-156.
- Valentino, R. J., Lucki, I., Van Bockstaele, E. (2010). Corticotropin-releasing factor in the dorsal raphe nucleus: Linking stress coping and addiction, *Brain Research*, 1314, 29-37.
- Wagner, E. F., Myers, M. G., McIninch, J. L. (1999). Stress-coping and temptation-coping as predictors of adolescent substance use, *Addictive Behaviors*, 24, 6, 769-779.
- Wanat MJ, Hopf FW, Stuber GD, Philips PE, Bonci A. Corticotropin Releasing Factor increases mouse ventral tegmental area dopamine neuron firing through a protein kinase C-dependent enhancement of Ih, *J Physiol* 2008;586:2157-2170.
- Wills, T. A., & Hirky, A. E. (1996). Coping and substance abuse: A theoretical model and review of the evidence. In M. Zeichner & N. S. Eudler (Eds.), *Handbook of coping: Theory research, and applications* (pp. 279-302). New York: Wiley.
- Wise, R. A. (1987). The role of reward pathways in the development of drug dependence. *Pharmacol Ther*, 35(1-2):227–63.