

Peran Opioid dalam Tata Laksana Dispnea pada Pasien Paliatif

Riska A Ambarwati¹, Rudy Putranto²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

²Divisi Psikosomatis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

PENDAHULUAN

Perawatan paliatif adalah pendekatan medis yang bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dan keluarga yang sedang menghadapi penyakit yang mengancam nyawa melalui pencegahan dan mengurangi penderitaan dengan identifikasi dini, penilaian masalah yang tepat, serta pengelolaan nyeri dan masalah fisik lain, psikososial, dan spiritual.¹ Pelayanan ini dimulai ketika pasien terdiagnosis dan diberikan bersamaan dengan terapi spesifik.²

Konsensus *American Thoracic Society* (ATS) mendefinisikan dispnea sebagai pengalaman subjektif berupa rasa tidak nyaman yang terdiri atas sensasi kualitatif yang bervariasi intensitasnya. Dispnea adalah salah satu dari gejala yang paling sering dijumpai pada pasien dengan kanker paru stadium lanjut, fibrosis kistik, fibrosis interstisial, maupun penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) yang mengakibatkan hendaya dan relatif sulit diatasi.^{2,4}

Makalah ini akan membahas mengenai penggunaan opioid sebagai salah satu cara untuk mengurangi dispnea pada pasien paliatif terutama pasien yang refrakter terhadap terapi primer. Meskipun banyak klinisi yang mempertimbangkan mengenai keamanan penggunaan opioid pada pasien karena efek depresi pernapasan yang dapat terjadi, penggunaan opioid secara tepat relatif aman.⁵⁻⁷

Dispnea

Dispnea berasal dari bahasa Yunani yang terdiri dari *dys* yang berarti sulit dan *pneuma* yang berarti napas sehingga secara harfiah diartikan sebagai kesulitan bernapas. Dispnea menurut definisi ATS didefinisikan sebagai pengalaman subyektif ketidaknyamanan dalam bernapas yang terdiri dari berbagai sensasi yang bervariasi dalam intensitas secara kualitatif.¹³ Pengalaman kompleks antara pikiran dan tubuh yang berkaitan dengan interaksi antara faktor fisiologis, psikologis, sosial, dan lingkungan.¹¹ Dispnea dapat timbul secara konstan atau episodik. Dispnea insidental (*breakthrough dyspnea*) dilaporkan terjadi pada 80% pasien dimana terjadi serangan dispnea yang memberat pada saat bebas gejala dalam hitungan detik atau jam, sedangkan dispnea kontinu terjadi pada 39% pasien. Secara umum, episode dispnea insidental terjadi sebanyak 5-6 kali per hari dan berlangsung selama kurang dari 5 menit. Hal ini mengindikasikan perlunya paradigma tatalaksana bahwa diperlukan aksi cepat untuk mentatalaksana dispnea tersebut.^{8,13}

Korespondensi:
dr. Rudy Putranto SpPD-KPsi
Email:
putraroed@yahoo.co.id

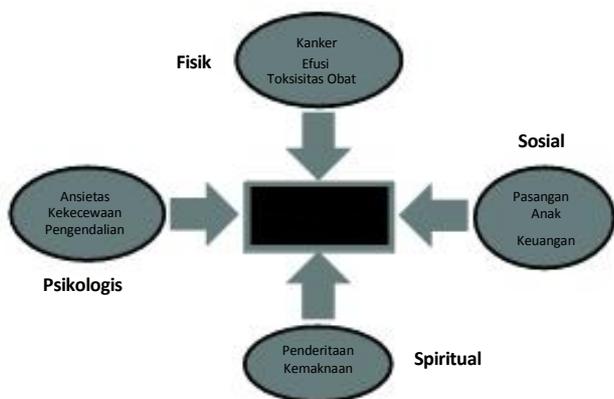
Indonesian Journal of

CHEST

Critical and Emergency Medicine
Vol. 3, No. 2
Apr - Jun 2016

Dispnea dapat ditemukan sebagai suatu komponen dari perjalanan penyakit atau tahap akhir berbagai etiologi yang menyebabkan hendaya dan mortalitas di Amerika Serikat. Berdasarkan suatu studi, sebanyak 88.6% mengalami dispnea saat perawatan akhir kehidupan¹³ Dispnea sering dijumpai pada fibrosis interstitial, kanker paru, fibrosis kistik, dan penyakit paru obstruktif kronik.⁴ Prevalensi dispnea berat pada pasien terminal dilaporkan sebanyak 65% pada gagal jantung, 70% pada kanker paru, dan 90% pada PPOK.¹³ Dispnea juga dapat ditemukan pada pasien demensia, usia lanjut, dan HIV.¹² Dispnea seringkali dirasakan sebagai kondisi kronik yang memberat dalam proses kematian yang mampu menurunkan kualitas hidup, keadaan psikologis, dan fungsi sosial pasien.^{4,10,11,15,16} Oleh karena itu, dispnea merupakan salah satu target intervensi utama dalam tatalaksana paliatif.

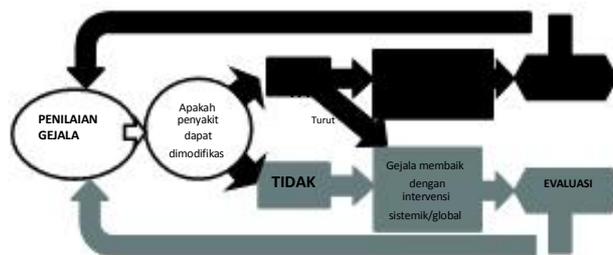
Dispnea meliputi empat domain utama yaitu fisik, psikologis, sosial, dan spiritual yang disebut sebagai dispnea total. Dispnea total menggambarkan pengalaman pasien dari berbagai perspektif yang dapat menyebabkan dispnea. Berdasarkan konsep ini, diperlukan tatalaksana multidisiplin dalam pelayanan paliatif (gambar 1).¹³



Gambar 1 Elemen model biopsikososial dari dispnea total¹³

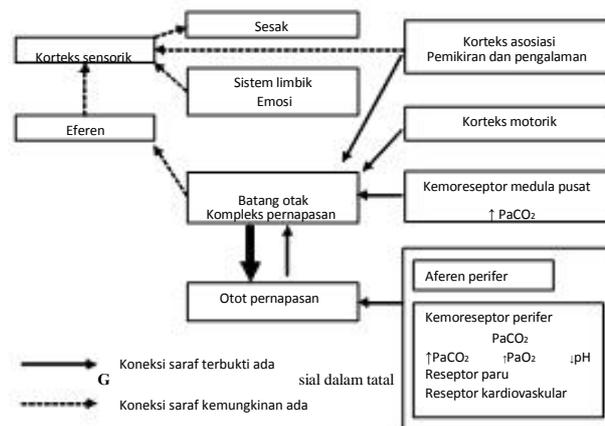
Dispnea merupakan gejala yang sering dijumpai dan tidak menyenangkan bagi pasien kanker karena bersifat progresif dan seringkali dicetuskan oleh penyebab lain yang membuat dilema dalam pengambilan keputusan.^{4,15,16} Meskipun sering dijumpai pada keadaan paliatif, tatalaksana optimal dispnea masih belum jelas.¹⁸ Penyebab dan perjalanan dispnea masih belum dapat didefinisikan secara jelas sehingga tatalaksana definitif sangat sulit.¹¹ Tatalaksana farmakologi terkini dalam

mengatasi dispnea antara lain penggunaan opioid, obat psikotropika, inhalasi furosemid, Heliox 28, dan oksigen.¹¹



Gambar 2 Model biopsikososial dalam tatalaksana dispnea¹⁸

Dispnea pada pasien dengan penyakit terminal dapat diatatalaksana secara efektif dengan mengatasi penyebab dasar dispnea tersebut misalnya pada efusi pleura atau anemia. Akan tetapi, pada beberapa kasus, tidak ada tatalaksana khusus untuk mengatasi penyebab tersebut atau tindakan tidak dapat dilakukan karena pasien dalam kondisi buruk. Tatalaksana simptomatik meliputi nonfarmakologis seperti teknik relaksasi dan farmakologis seperti penggunaan opioid, benzodiazepin, fenotiazin, dan kanabinoid. Opioid sebagai salah satu tatalaksana farmakologis untuk dispnea pada pasien paliatif dapat digunakan⁶. Pada pasien PPOK yang masih mengalami dispnea meskipun telah mendapatkan terapi simptomatik konvensional optimal, pemberian opioid dapat dipertimbangkan.^{14,20}



Gambar 3 Model biopsikososial dalam tatalaksana dispnea¹⁵

Evaluasi Dispnea

Perlu dilakukan evaluasi dispnea dalam hal karakteristik, derajat dispnea termasuk efeknya terhadap fungsi, dan diagnosis yang mendasari. Anamnesis diperlukan untuk mengklarifikasi pemicu,

apa yang memperburuk, dan apa yang memperbaiki serta membedakan dispnea dengan gejala lainnya seperti nyeri, kelelahan, dan kelemahan.⁴

Intensitas gejala harus dinilai pada semua pasien. Intensitas gejala pada pasien nonkomunikatif yang memiliki sisa hidup dalam hitungan hari atau minggu harus dinilai menggunakan penanda dispnea lainnya. Selanjutnya, penyebab yang mendasari atau kondisi komorbid sebaiknya diterapi dengan radiasi atau kemoterapi; prosedur terapeutik untuk jantung, pleura, atau cairan abdomen; bronkoskopi; atau bronkodilator, diuretik, steroid, antibiotika, transfusi, atau antikoagulan untuk emboli paru.² Penyebab dan kondisi sesak berdasarkan mekanismenya dirangkum pada tabel 1.¹⁵

Tata Laksana Dispnea

Tatalaksana dispnea pada pasien dapat bersifat farmakologis dan nonfarmakologis, sebagaimana terlihat pada Tabel 1.¹² Intervensi farmakologi dan nonfarmakologi telah dinilai untuk manajemen dispnea pada pasien. Telaah kritis terbaru menyimpulkan bahwa terdapat sedikit data definitif yang mengevaluasi mengenai efektivitas intervensi dispnea yang ada dan uji acak terkontrol dibutuhkan. Telah kritis lainnya mengatakan bahwa terdapat data yang cukup untuk membuat suatu rekomendasi. Intervensi farmakologis termasuk mengikutsertakan opioid dengan atau tanpa penggunaan benzodiazepin. Benzodiazepin dapat

digunakan untuk tatalaksana dispnea jika terkait dengan ansietas. Efek menguntungkan benzodiazepin pada dispnea pada pasien dengan kanker stadium lanjut adalah kecil.^{2,18,25}

Tabel 1. Berbagai Kondisi dan Penyebab Dispnea Berdasarkan Mekanisme Fisiologi²⁴

Peningkatan Rangsang Pernapasan (peningkatan asupan aferen terhadap pusat pernapasan)	
1.	Stimulasi reseptor paru (iritan, mekanik, vaskular)
2.	Penyakit paru interstisial
3.	Efusi pleura (atelektasis kompresif)
4.	Gagal jantung kongestif
5.	Stimulasi kemoreseptor <ul style="list-style-type: none"> □ Kondisi yang mengakibatkan hipoksemia akut, hiperkapnia, dan/atau asidemia
6.	Gangguan pertukaran udara (asma, emboli paru, pneumonia, gagal jantung)
7.	Hipoksemia lingkungan (ketinggian, ruangan tertutup dengan api)
8.	Kondisi yang mengakibatkan peningkatan ruang mati dan/atau hiperkapnia akut
9.	Gangguan pertukaran gas (asma akut, asma berat, eksaserbasi PPOK, edema paru berat)
10.	Gangguan pompa ventilasi (kelemahan otot, obstruksi aliran udara)
11.	Asidosis metabolik <ul style="list-style-type: none"> □ Gangguan ginjal (gagal ginjal, asidosis tubular ginjal)
12.	Penurunan kapasitas pembawa oksigen (anemia)
13.	Penurunan pelepasan oksigen ke jaringan (hemoglobinopati)
14.	Penurunan curah jantung
15.	Kehamilan
16.	Faktor perilaku <ul style="list-style-type: none"> □ Sindroma hiperventilasi, ansietas, panik
Gangguan mekanik ventilasi (penurunan umpan balik aferen)	
1.	Obstruksi aliran udara <ul style="list-style-type: none"> □ Asma, PPOK, laringospasme, aspirasi benda asing, bronkitis
2.	Kelemahan otot <ul style="list-style-type: none"> □ Myastenia gravis, sindroma Guillen-Barre, miopati, sindroma post myelitis, trauma medulla spinalis
3.	Penurunan <i>compliance</i> dinding dada <ul style="list-style-type: none"> □ Kifoskoliosis berat, obesitas, efusi pleura

Tabel 2. Terapi Simptomatik Dispnea pada Pasien Akhir Kehidupan

Nonfarmakologis	Farmakologis
<ul style="list-style-type: none"> • Menyediakan sirkulasi udara yang baik • Suhu udara sejuk yang dapat ditolerir oleh pasien • Menjelaskan kepada keluarga bahwa tanda-tanda eksternal (misalnya takipnea) tidak selalu mengindikasikan ketidaknyamanan pasien • Humidifikasi udara yang dihirup pasien • Meminimalisir stres dengan mendorong keluarga untuk menghindari perselisihan dengan pasien • Meminimalisasi pergerakan dengan menyediakan toilet di sisi tempat tidur dan menggunakan kursi roda untuk pergerakan; hindari pajanan panas, udara lembaba, dan suhu ekstrim • Drainase postural • Berikan pijat dan alihkan perhatian pasien dengan musik atau membaca dengan keras • Berikan oksigen dan kipas di kamar pasien • Kunjungi pasien • Konsultasi dengan tim paliatif 	<ul style="list-style-type: none"> • Opioid <ul style="list-style-type: none"> o Dispnea ringan <ul style="list-style-type: none"> □ Hidrokodon, 5 mg tiap 4 jam po □ Asetaminofen-kodein (325-30 mg), 1 tablet tiap 4 jam o Dispnea berat <ul style="list-style-type: none"> □ Morfin, 5 mg po; titrasi dosis tiap 4 jam □ Oksikodon, 5 mg po; titrasi dosis tiap 4 jam □ Hidromorfon, 0.-2 mg po; titrasi dosis tiap 4 jam • Benzodiazepine, titrasi dosis untuk mengurangi komponen ansietas • Bronkodilator

Tabel 3. Reseptor opioid: subtipe, fungsi, dan afinitas terhadap peptida endogen²⁹

Tipe Reseptor	Fungsi	Afinitas terhadap Peptida Opioid
μ (mu)	Analgesia supraspinal dan spinal; sedasi; inhibisi respirasi; perlambatan transit gastrointestinal; modulasi pelepasan hormon dan neurotransmitter	Endorfin > enkefalin > dinorfin
δ (delta)	Analgesia supraspinal dan spinal; modulasi pelepasan hormon dan neurotransmitter	Enkefalin > endorfin dan dinorfin
κ (kappa)	Analgesia supraspinal dan spinal; efek psikomimetik; perlambatan transit gastrontestinal	Dinorfin >> endorfin dan enkefalin

Opioid

Opium didapatkan dari tanaman candu *Papaver somniferum* dan *Papaver album* yang mengandung lebih dari 20 jenis alkaloid. Salah satu alkaloid adalah morfin dengan konsentrasi sekitar 10%. Opioid adalah senyawa alami, semisintetik, atau sintetik yang bekerja pada reseptor opioid dan menghasilkan efek seperti morfin. Semua opioid bekerja dengan berikatan pada reseptor opioid di sistem saraf pusat sehingga menghasilkan efek serupa dengan neurotransmitter peptida endogen (endorfin, enkefalin, dinorfin).²⁶⁻³¹ Terdapat tiga reseptor opioid yang diketahui yaitu reseptor μ (mu), δ (delta), dan κ (kappa) yang masing-masing memiliki fungsi dan afinitas berbeda terhadap peptida endogen.²⁹⁻³¹ Jumlah dan sub tipe reseptor ini berbeda antar individu bergantung kepada genetika.⁸

Opioid dapat diabsorpsi baik dengan pemberian subkutan, intramuskular, dan oral. Opioid lipofilik dapat diserap baik dengan pemberian mukosa nasal atau bukal. Opioid dengan kelarutan lemak yang tinggi dapat diabsorpsi transdermal. Akan tetapi, karena efek metabolisme lintas pertama, maka dibutuhkan dosis oral opioid yang lebih tinggi dibandingkan dengan dosis parenteral untuk menimbulkan efek terapeutik. Ketika diberikan secara intravena, opioid bekerja dengan segera. Akan tetapi, senyawa opioid yang lebih larut lemak yaitu fentanil bekerja lebih cepat jika diberikan secara subkutan dibandingkan dengan morfin karena perbedaan laju absorpsi ke susunan saraf pusat. Sepertiga opioid berikatan dengan protein plasma dengan afinitas yang bervariasi dan dengan cepat meninggalkan darah untuk selanjutnya terkonsentrasi terutama pada jaringan dengan perfusi baik seperti otak, paru, hati, ginjal, dan limpa.^{29,31}

Jalur utama metabolisme opioid adalah berkonjugasi dengan asam glukuronat. Opioid dikonversi menjadi metabolit polar yang kemudian diekskresikan ke ginjal. Sebagai contoh adalah morfin yang dikonversi menjadi *morphine-3-glucuronide* (M3G) yaitu senyawa dengan fungsi neuroeksitasi dan *morphine-6-glucuronide* (M6G) sebanyak 10% yaitu senyawa aktif yang memiliki potensi analgesik lebih poten sebanyak 4 sampai 6 kali dibandingkan dengan senyawa asalnya. M6G memiliki potensi dua kali lipat dibandingkan dengan morfin dan dengan pemberian kronik berperan sebagai antianalgesik.^{29,31}

Mekanisme Kerja Opioid dalam Dispnea

Hipotesis mekanisme kerja opioid dalam dispnea terfokus pada sistem saraf pusat, yaitu :

1. Menurunkan kebutuhan metabolisme dan ventilasi
2. Menurunkan sensitivitas meduler terhadap hiperkarbia atau hipoksia
3. Menumpulkan respons meduler terhadap hiperkarbia atau hipoksia
4. Perubahan neurotransmisi pada pusat pernapasan meduler
5. Sedasi kortikal (menurunkan kesadaran untuk bernapas)
6. Analgesia - mengurangi nyeri yang merangsang pernapasan
7. Efek ansiolitik
8. Menumpulkan transmisi aferen dari mekanoreseptor paru ke sistem saraf pusat (SSP)
9. Vasodilatasi (meningkatkan fungsi jantung)³²

Pemilihan Opioid

Dari semua opioid, morfin telah menjalani serangkaian penelitian untuk mengatasi dispnea pada pasien kanker, tetapi studi terbaru juga mengikutsertakan opioid lain seperti fentanil dan oksikodon.² Sejak akhir abad ke-19, opioid telah digunakan untuk mengatasi sesak pada pasien asma, pneumotoraks, emfisema, dan PPOK.¹⁹ Penggunaan opioid terutama morfin selama ini diberikan pada pasien dispnea refrakter. Meskipun demikian, masih terdapat keengganan untuk memberikan opioid pada stadium akhir suatu penyakit. Hal ini mungkin disebabkan oleh kurangnya panduan praktis maupun konsensus oleh komunitas profesional dengan pertimbangan efek depresi pernapasan pada penggunaan opioid.^{8,18} Akan tetapi, studi dari Currow dkk tahun 2011 menunjukkan bahwa pemberian opioid secara bijak tidak menimbulkan depresi pernapasan.³³

Suatu telaah sistematis yang dipublikasikan oleh Cochrane tahun 2002 menunjukkan bahwa opioid oral dan parenteral terbukti dapat memperbaiki dispnea pada pasien terminal. Akan tetapi, penggunaan opioid nebulisasi masih membutuhkan penelitian lebih lanjut.⁷

Inhalasi fentanil sitrat dalam beberapa studi telah menunjukkan potensi dalam memperbaiki dispnea dan toleransi ketika aktivitas melalui beberapa mekanisme yaitu memperbaiki intensitas sensorik dan/atau afektif, mengurangi rangsang napas pusat, mengubah impuls aferen pada reseptor opioid di jalan

napas dan paru, efek bronkodilatasi, mengubah proses sistem saraf pusat dari stimulus dispneogenik perifer, dan kombinasi diantara mekanisme tersebut.^{20,34}

Sitrat fentanil merupakan senyawa lipofilik kerja cepat yang mudah diserap dengan efek bronkospasme yang lebih ringan.^{11,17} Coyne dkk tahun 2002 melakukan studi terhadap penggunaan inhalasi 25 mikrogram sitrat fentanil yang dicampur dengan 2 mL saline pada pasien kanker dengan mengobservasi laju napas, saturasi oksigen, dan persepsi pasien. Dari studi ini didapatkan perbaikan secara signifikan pada ketiga parameter tersebut tanpa ditemukan efek samping.¹⁹ Selain itu, keuntungan fentanil inhalasi dibandingkan preparat lainnya adalah waktu kerja yang relatif cepat bila dibandingkan dengan opioid oral yang membutuhkan waktu lebih lama dan pemberian intravena yang membutuhkan intervensi invasif. Perbaikan laju napas dan saturasi oksigen pada inhalasi fentanil terjadi dalam 5 menit dan efek ini dapat bertahan selama 1 jam. Pemberian opioid inhalasi dengan *nebulizer* merupakan hal yang menarik karena murah, mudah digunakan, dan mudah didapatkan.¹⁹

Suatu studi observasi yang melibatkan 136 pasien kanker terminal juga menunjukkan bahwa infus kontinu oksikodon subkutan mampu meredakan dispnea disamping mengatasi nyeri pada pasien.¹ Studi oleh Gauna dkk tahun 2008 menunjukkan bahwa OTFC (*oral transmucosal fentanyl ctrate*) terbukti aman dan efektif dalam pasien terminal, akan tetapi penelitian tersebut terbatas pada empat pasien.³⁴

Lebih dari 80% pasien yang mengalami dispnea melaporkan episode dispnea insidental (*breakthrough dyspnea*) yang dipicu oleh berbagai macam faktor seperti aktivitas atau stress emosional. Pada pasien ini, dua pertiga mengalami episode sebanyak 5 kali atau lebih per hari, dan sebagian besar episode berlangsung kurang dari 10 menit.¹⁷ Studi dari Hui dkk tahun 2014 melaporkan penggunaan fentanil subkutan dosis 15-25% dari dosis harian ekuivalen morfin pada pasien kanker dengan dispnea insidental dengan parameter uji jalan 6 menit, fisiologis, dan efek samping. Dalam studi ini, fentanil profilaksis terbukti aman dan mampu memperbaiki dispnea, kelelahan, jarak tempuh berjalan, dan laju napas. Akan tetapi, didapatkan juga efek plasebo yang besar. Ketika diberikan secara subkutan, fentanil mencapai konsentrasi puncak median pada 15 menit (dengan rentang 10 - 30 menit).¹⁷

Studi Simon dkk tahun 2012 mengenai penggunaan opioid pada pasien PPOK, kanker paru, gagal jantung kongestif, dan penyakit neuron motorik pada episode akut menggunakan pemberian oral, inhalasi, sublingual, intranasal, bukal, dan transmukosal menunjukkan bahwa inhalasi merupakan jalur yang lebih diterima dan disukai. Akan tetapi, tidak ada jalur yang dapat diterima oleh semua pasien. Oleh karena itu, diperlukan preferensi pasien sebelum meresepkan obat agar tercipta ketaatan dan kenyamanan.³⁶

Meskipun demikian, studi yang dilakukan oleh Goodridge dkk tahun 2010 menunjukkan bahwa penggunaan opioid pada 7 hari dan 30 hari terakhir pasien PPOK menunjukkan bahwa morfin, hidromorfon, dan fentanil transdermal hanya diresepkan pada sebagian kecil proporsi pasien. Hal ini tidak sejalan dengan rekomendasi ahli pada panduan mengenai penggunaan opioid pada pasien paliatif yang mungkin disebabkan oleh kekhawatiran klinis terhadap efek samping opioid.^{5,24} Nyatanya, penggunaan opioid dalam dosis tepat tidak menimbulkan depresi pernapasan.³⁷

Penggunaan opioid pada pasien dispnea sering dilaporkan. Akan tetapi, sampai saat ini masih belum didapatkan data yang mendukung untuk dosis awal terapi serta pemilihan opioid yang terbaik sehingga perlu dilakukan studi-studi lebih lanjut. Akan tetapi, semua laporan yang ada mengenai penggunaan opioid tidak mendapatkan peningkatan mortalitas dalam tatalaksana pasien dispnea.¹⁵

SIMPULAN

Salah satu gejala yang sering dialami pasien paliatif adalah dispnea. Dispnea dapat diakibatkan oleh penyakit paru primer maupun sekunder. Ketika terjadi dispnea, sedapat mungkin perlu diidentifikasi penyebabnya agar dapat ditatalaksana sesuai sasaran sehingga dapat meringankan gejala yang ada. Akan tetapi, pada beberapa pasien terminal dimana tatalaksana definitif tidak dapat dilakukan karena kondisi terlalu berat atau berbagai upaya nonfarmakologis maupun farmakologis telah dilakukan secara maksimal sedangkan pasien masih mengalami ketidaknyamanan tersebut, maka perlu dipertimbangkan pemberian opioid pada pasien-pasien tersebut. Terdapat keengganan pada beberapa klinisi untuk menggunakan opioid karena kekhawatiran terhadap depresi pernapasan yang

dapat terjadi pada pemberian opioid kuat. Akan tetapi, hal tersebut sebetulnya dapat dihindari dengan titrasi dosis adekuat dan pengawasan terhadap parameter fungsi napas yang baik. Masih belum ditemukan kesepakatan mengenai jalur pemberian, dosis rekomendasi, serta durasi pemberian opioid untuk mencapai efek terapi maksimal dengan efek samping yang minimal. Oleh karena itu, dibutuhkan penilaian klinisi mengenai individualisasi penggunaan opioid. Meskipun demikian, studi yang ada mampu membuktikan bahwa opioid dapat mengurangi dispnea pada pasien paliatif dan hal ini dapat meringankan gejala tanpa perlu mengkhawatirkan efek samping yang dapat terjadi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Connor SR, Bermedo MCS. WPCA and WHO Global Atlas of Palliative Care at the End of Life. 2014.
2. Levy MH, Smith T, Alvarez-Perez A, Back A, Baker JN, Block S, et al. Palliative care, version 2. JNCCN. 2015.
3. Kementerian Kesehatan Indonesia. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2013.
4. Luce JM, Luce JA. Perspectives on care at the close of life. Management of dyspnea in patients with far-advanced lung disease: "once I lose it, it's kind of hard to catch it." JAMA. 2001; 285(10): 1331-7.
5. Goodridge D, Lawson J, Rucker G, Marciniuk D, Rennie D. Factors associated with opioid dispensation for patients with COPD and lung cancer in the last year of life: a retrospective analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2010; 5: 99-105.
6. Gallagher R. Killing the symptom without killing the patient. Can Fam Physician. 2010; 56(6): 544-6.
7. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. Thorax. 2002; 57(11): 939-44.
8. Gelot S, Nakhla E, Tuch H. Review of opioid use in palliative care patients with refractory dyspnea. Austin J Pharmacol Ther. 2013; 1(1): 1002.
9. Anderson WG, Flint LA, Horton JR, Johnson K, Mourad M, Sharpe BA. Update in hospital palliative care. J Hosp Med. 2013; 8(12): 715-20.
10. Clemens KE, Klaschik E. Symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids and its effect on ventilation in palliative care patients. J Pain Symptom Manage. 2007; 33(4): 473-81.
11. Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, Clark K, Herndon JE 2nd, Marcello J, et al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2010; 376(9743): 784-93.
12. Ross DD, Alexander CS. Management of common symptoms in terminally ill patients: part II. constipation, delirium and dyspnea. Am Fam Physician. 2001; 64(6): 1019-26.
13. Kamal AH, Maguire JM, Wheeler JL, Currow DC, Abernethy AP. Dyspnea review for the palliative care professional: assessment, burdens, and etiologies. J Palliat Med. 2011; 14(10): 1167-72.
14. Mahler DA, Selecky PA, Harrod CG, Benditt JO, Carrieri-Kohlman V, Curtis JR, et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease. Chest. 2010; 137(3): 674-91.
15. Booth S, Moosavi SH, Higginson IJ. The etiology and management of intractable breathlessness in patients with advanced cancer: a systematic review of pharmacological therapy. Nat Clin Pract Oncol. 2008; 5(2): 90-100.
16. Rucker G. Palliation of dyspnea. Chron Respir Dis. 2012; 9(1): 49-50.
17. Hui D, Xu A, Frisbee-Hume S, Chisholm G, Morgado M, Reddy S, et al. Effects of prophylactic subcutaneous fentanyl on exercise-induced breakthrough dyspnea in cancer patients: a preliminary double-blind, randomized, controlled trial. J Pain Symptom Manage. 2014; 47(2): 209-17.
18. Kamal AH, Maguire JM, Wheeler JL, Currow DC, Abernethy AP. Dyspnea review for the palliative care professional: treatment goals and therapeutic options. J Palliat Med. 2012; 15(1): 106-14.
19. Coyne PJ, Viswanathan R, Smith TJ. Nebulized fentanyl citrate improves patients' perception of breathing, respiratory rate, and oxygen saturation in dyspnea. J Pain Symptom Manage. 2002; 23(2): 157-60.
20. Jensen D, Alshail A, Viola R, Dudgeon DJ, Webb KA, O'Donnell DE. Inhaled fentanyl citrate improves exercise endurance during high-intensity constant work rate cycle exercise in chronic obstructive pulmonary disease. J Pain Symptom Manage. 2012; 43(4): 706-19.
21. Kallet RH. The role of inhaled opioids and furosemide for the treatment of dyspnea. Respir Care. 2007; 52(7): 900-10.
22. Peiffer C. Morphine-induced relief of dyspnea: what are the mechanisms? Am J Respir Crit Care Med. 2011; 184(8): 867-9.
23. Nishino T. Dyspnoea: underlying mechanisms and treatment. Brit J Anaesth. 2011; 106(4): 463-74.
24. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 185(4): 435-52.
25. Gomutbutra P, O'Riordan DL, Pantilat SZ. Management of moderate-to-severe dyspnea in hospitalized patients receiving palliative care. J Pain Symptom Manage. 2013; 45(5): 885-91.
26. Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics and Opioid Analgesics: Clinical Implications. Int J Genomics. 2015; 2015: 368979.
27. Holzer P. Pharmacology of opioids and their effects on gastrointestinal function. Am J Gastroenterol Suppl. 2014; 2(1): 9-16.
28. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. Brit J Pain. 2012; 6(1): 11-6.
29. Schumacher MA, Basbaum AI, Naide RK. Opioids Agonists & Antagonists. Dalam: Katzung BG, Trevor AJ, penyunting. Basic & Clinical Pharmacology. Ed 13. New York: McGraw Hill; 2015.
30. Li RM. Opioid. Dalam: Whalen K, Finkel R, Panavelli TA, penyunting. Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology. Edisi ke-6. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. hal. 191-204.
31. Yaksh TL, Wallace MS. Opioids, Analgesia, and Pain Management. Dalam: Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC, penyunting. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Ed 12. New York: Mc Graw Hill; 2011.
32. Zebraski SE, Kochenash SM, Raffa RB. Lung opioid receptors: pharmacology and possible target for nebulized morphine in dyspnea. Life Sci 2000; 66: 2221.
33. Currow DC, McDonald C, Oaten S, Kenny B, Allcroft P, Frith P, et al. Once-daily opioids for chronic dyspnea: a dose increment and pharmacovigilance study. J Pain Symptom Manage. 2011; 42(3): 388-99.
34. Mahler DA. Opioids for refractory dyspnea. Expert Rev Respir Med. 2013; 7(2): 123-34.
35. Gauna AA, Kang SK, Triano ML, Swatko ER, Vanston VJ. Oral transmucosal fentanyl citrate for dyspnea in terminally ill patients: an observational case series. J Palliat Med. 2008; 11(4): 643-8.
36. Simon ST, Niemand AM, Benalia H, Voltz R, Higginson IJ, Bausewein C. Acceptability and preferences of six different routes of drug application for acute breathlessness: a comparison study between the United Kingdom and Germany. J Palliat Med. 2012; 15(12): 1374-81.
37. Gallagher R. The use of opioids for dyspnea in advanced disease. CMAJ. 2011; 183(10): 1170.

