

## STUDI KASUS: GANGGUAN MENELAN PADA PASIEN AKALASIA ESOFAGUS

**Agianto<sup>1</sup>, Efrin Riyadi<sup>2</sup>, Aisyah<sup>3</sup>, Enny Zahratunnisa<sup>3</sup>, Mega Silvia<sup>3</sup>, Azizah Zahratun Nisa<sup>3</sup>, Mutia Nor'aina<sup>3</sup>, Muhlisoh<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Bagian Keperawatan Medikal Bedah Program Studi Ilmu Keperawatan  
Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat

<sup>2</sup>Bagian Keperawatan Medikal Bedah RSUD Ulin Banjarmasin

<sup>3</sup>Program Studi Ilmu Keperawatan Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat

Email korespondensi: agi.bjm82@yahoo.com

### ABSTRAK

Akalasia esofagus, atau dikenal juga dengan nama *simple ectasia*, kardiospasm, megaesofagus, merupakan salah satu penyakit yang jarang terjadi. Di Rumah Sakit Umum Daerah Ulin Banjarmasin sendiri kasus akalasia merupakan kasus yang langka, menurut informasi yang didapat dari ruang Penyakit Dalam Pria, kasus akalasia baru pertama kali ditemukan. Klien mengeluh tidak bisa makan dan minum sejak tiga bulan yang lalu. Klien mengeluh awalnya ditenggorokan ada rasa seret di tenggorokan. Saat klien menelan makanan langsung muntah-muntah. Karakteristik muntah yaitu apa yang klien makan dan minum. Klien mengeluh sehabis muntah klien merasa tenggorokan sakit dan merasa asam. Diagnosa keperawatan yang muncul pada klien adalah gangguan menelan berhubungan dengan (b.d) penyakit akalasia (gangguan/kerusakan pada esophagus); ketidakseimbangan nutrisi: kurang dari kebutuhan tubuh b.d faktor biologis: ketidakmampuan dalam memenuhi asupan nutrisi (gangguan/kerusakan pada esophagus); risiko kekurangan volume cairan dengan faktor risiko: kehilangan cairan berlebihan: muntah cairan/makanan; defisiensi pengetahuan berhubungan dengan kurangnya paparan informasi (akalasia esofagus), dan nyeri akut b.d agen injuri biologi (penyakit: akalasia esofagus).

**Kata-kata kunci:** gangguan menelan, akalasia esophagus.

### ABSTRACT

*Esophageal achalasia, or also known as simple ectasia, cardiospasm, mega esophageal, is one of the rare disease. In the General Hospital of Ulin Banjarmasin, this case is a rare. According to information that obtained from male internist ward, this case is the first time in there. The client complained that he could not ate and drank since three months ago. Client initially complained that he felt there was different sense in the throat. When he swallowed, he directly got vomiting. The characteristics of vomiting was what he had eaten and drank. Client also complained that after vomiting, he felt pain and sour at throat. Nursing diagnosis that appears on the client was associated with swallowing disorder related to (r/t) achalasia disease (disturbance / damage to the esophagus); imbalance nutrition: less than body requirements r/t biological factors: inability to have nutritional intake (interference / damage of esophagus); risk for lack of fluid volume with risk factors: excessive fluid loss: vomit fluid / food; deficiency of knowledge r/t the lack of information exposure (esophageal achalasia), and acute pain r/t biological injury agents (disease: esophageal achalasia).*

**Keywords:** *swallowing disorder, esophageal achalasia.*

### PENDAHULUAN

Akalasia esofagus, atau dikenal juga dengan nama *simple ectasia*, kardiospasm,

megaesofagus, dilatasi esofagus difus tanpa stenosis atau dilatasi esofagus idiopatik adalah suatu gangguan neuromuskular. Istilah akalasia berarti

“gagal untuk mengendur” dan merujuk pada ketidakmampuan dari *lower esophageal sphincter* (cincin otot antara esofagus bagian bawah dan lambung) untuk membuka dan membiarkan makanan lewat ke dalam lambung. Kegagalan relaksasi batas esofagogastrik pada proses menelan ini menyebabkan dilatasi bagian proksimal esofagus tanpa adanya gerak peristaltik. Penderita akalasia merasa perlu mendorong atau memaksa turunnya makanan dengan air atau minuman guna menyempurnakan proses menelan. Gejala lain dapat berupa rasa penuh substernal dan umumnya terjadi regurgitasi (1,2).

Akalasia mulai dikenal oleh Thomas Willis pada tahun 1672. Mula-mula diduga penyebabnya adalah sumbatan di esofagus distal, sehingga dia melakukan dilatasi dengan tulang ikan paus dan mendorong makanan masuk ke dalam lambung. Pada tahun 1908 Henry Plummer melakukan dilatasi dengan kateter balon (1,2,3). Teori-teori pun mulai bermunculan tentang penyebab dari akalasia seperti suatu proses yang melibatkan infeksi, kelainan atau yang diwariskan (genetik), sistem imun (penyakit autoimun), dan proses penuaan (proses degeneratif). Akalasia merupakan salah satu penyakit yang jarang terjadi. Prevalensi akalasia esofagus sekitar 10 kasus per 100.000 populasi di mana rasio kejadian penyakit ini sama antara laki-laki dengan perempuan. Walaupun penyakit ini jarang terjadi tetapi tetap harus bisa mengenali dan mengatasi penyakit ini karena komplikasi yang ditimbulkan dari penyakit ini sangat mengancam nyawa seperti adanya obstruksi saluran pernapasan sampai *sudden death* (4,5). Menurut penelitian, distribusi umur pada akalasia biasanya sering terjadi antara umur kelahiran sampai dekade ke-9, tapi jarang terjadi pada 2 dekade pertama (kurang dari 5% kasus didapatkan pada anak-anak). Umur rata-rata pada pasien orang dewasa adalah 25-60 tahun (3).

Di Amerika Serikat ditemukan sekitar 2000 kasus akalasia setiap tahun. Suatu penelitian internasional melaporkan

bahwa dari 28 populasi di 26 negara, angka kematian tertinggi tercatat di Selandia Baru dengan angka kematian standar 239 dan yang terendah dengan angka kematian standar 0 (nol). Angka ini diperoleh dari seluruh kasus akalasia baik primer maupun sekunder. Dari data divisi Gastroenterologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM didapatkan 48 kasus dalam kurun waktu 5 tahun (1984-1988). Kelainan akalasia tidak diturunkan dan biasanya memerlukan waktu bertahun-tahun hingga menimbulkan gejala (2).

Walaupun penyakit ini jarang terjadi tapi kita harus bisa mengenali dan mengatasi penyakit ini karena komplikasi yang ditimbulkan dari penyakit ini sangat mengancam nyawa seperti obstruksi saluran pernapasan sampai *sudden death*. Oleh karena itu, sangat penting bagi kita untuk mengetahui penegakan diagnosis akalasia esofagus. Diagnosis akalasia esofagus ditegakkan berdasarkan gejala klinis, gambaran radiologik, esofagoskopi, dan pemeriksaan manometrik. Sifat terapi pada akalasia hanyalah paliatif, karena fungsi peristaltik esofagus tidak dapat dipulihkan kembali. Terapi dapat dilakukan dengan memberi diet tinggi kalori, medikamentosa, tindakan dilatasi, psikoterapi, dan operasi esofagokardiotomi (operasi Heller) (2,3).

Di Rumah Sakit Umum Daerah Ulin Banjarmasin sendiri kasus akalasia merupakan kasus yang langka, menurut informasi yang didapat dari ruang Penyakit Dalam Pria, kasus akalasia baru pertama kali ditemukan. Berdasarkan masalah di atas, maka penulis tertarik untuk mengambil masalah akalasia ini menjadi laporan studi kasus.

## KASUS

Klien seorang laki-laki, berusia 40 tahun mengeluh tidak bisa makan dan minum sejak tiga bulan yang lalu. Klien mengeluh awalnya ditenggorokkan terasa seret. Kemudian ketika klien menelan

makanan, dia langsung muntah-muntah. Karakteristik muntahnya apa yang klien makan dan minum. Klien mengeluh sehabis muntah merasa tenggorokan sakit dan juga merasa asam. Klien juga mengeluh perutnya terasa pedih. Pedihnya juga dimulai sejak tiga bulan yang lalu. Klien melaporkan bahwa dirinya juga jarang BAB karena tidak ada asupan nutrisi yang adekuat. BAK lancar. Klien masuk rumah sakit pada bulan April 2014 dan menyatakan bahwa sudah diinfus di rumah selama tiga bulan sejak keluhan tidak bisa makan dan minum tersebut.

Istri klien mengatakan bahwa klien mempunyai riwayat sakit liver 27 tahun yang lalu. Tidak ada riwayat hipertensi, DM, dan sakit paru atau menular lainnya.

Istri klien juga mengatakan bahwa dari keluarga tidak ada riwayat sakit seperti penyakit klien saat ini, dan tidak ada riwayat hipertensi, DM, kanker, dan sakit paru atau menular lainnya.

### Pemeriksaan Fisik

Keadaan umum klien terlihat lemah dan kurang bertenaga. Klien mengeluhkan tidak bisa makan dan minum, jika makan atau minum selalu dimuntahkan. Tiga bulan sebelum dirawat di RS, klien biasanya makan tiga kali dalam sehari.

Klien biasanya mengonsumsi makanan seperti biasa saja seperti nasi dan lauk pauk. Saat sakit dan dirawat di RS, klien mengatakan susah menelan dan tidak dapat makan dan minum seperti biasa karena jika makan maupun minum akan dimuntahkan. Saat ini klien sudah bisa minum susu meskipun kadang-kadang tetap dimuntahkan. Klien minum air putih cukup, teh, dan kopi kadang-kadang pada waktu sebelum dirawat di RS. Saat dirawat di RS klien minum susu dan sedikit air putih. Klien mengatakan nafsu makan ada, tetapi ketika makan atau minum, makanan itu dengan refleks dikeluarkan lagi. Klien mengatakan tidak ada mual, tetapi ada muntah. Sejak pagi sampai siang sudah muntah sebanyak setengah ember ( $\pm$  1500

cc). Klien tidak bisa makan dan minum, jika makan atau minum akan dimuntahkan.

Berat badan (BB) saat ini 45 kg, BB dahulu 70 kg, tinggi badan (TB) 160 cm, suhu tubuh  $36^{\circ}\text{C}$ , frekuensi nadi: 85 kali per menit, tekanan darah (TD) 100/70 mmHg. Kelembaban kulit baik (lembab). Warna kulit cokelat tua, turgor kulit baik. Infus terpasang pada tangan sebelah kanan (vena radialis) dengan cairan ringer laktat (RL) sebanyak 20 tpm.

### Radiologi

Dari foto radiologi OMD tanggal 19 April 2014 (Gambar 1) didapatkan kesimpulan adanya dilatasi esophagus e.c stenosis distal esophagi, kronik gastritis.



Gambar 1. ROMD Tanggal 19 April 2014



Gambar 2. Endoscopy Tanggal 24 April 2014

Endoscopy pada tanggal 24 April 2014 dengan hasil: Esophagus 2/3 proksimal mukosa normal tampak massa pada *gastro esophageal junction*, rapuh, mudah berdarah. *Scope* tidak bisa diteruskan lumen tertutup total, kesimpulan: Massa tumor gastro esophageal junction rapuh. Mudah berdarah (curiga maligna).

## PEMBAHASAN

Akalasia adalah tidak adanya atau tidak efektifnya peristaltik esofagus distal disertai dengan kegagalan sfingter esofagus untuk rileks dalam respon terhadap menelan. Esofagus diinervasi oleh persarafan simpatis dan parasimpatis (*nervus vagus*) dari plexus esofagus atau yang biasa disebut plexus mienterik

Auerbach yang terletak di antara otot longitudinal dan otot sirkular sepanjang esofagus (6). Penyempitan esofagus tepat di atas lambung menyebabkan peningkatan dilatasi esofagus secara bertahap di dada atas. Akalasia dapat berlanjut secara perlahan. Ini terjadi paling sering pada individu usia 40 atau lebih. Diduga terdapat insiden akalasia dalam keluarga (7).

Etiologi dari akalasia tidak diketahui secara pasti. Tetapi, terdapat bukti bahwa degenerasi plexus Auerbach menyebabkan kehilangan pengaturan neurologis. Beberapa teori yang berkembang berhubungan dengan gangguan autoimun, penyakit infeksi, atau kedua-duanya (7).

Menurut etiologinya, akalasia dapat dibagi dalam 2 bagian, yaitu (7,8):

1. Akalasia primer, (yang paling sering ditemukan). Penyebab yang jelas tidak diketahui. Diduga disebabkan oleh virus neurotropik yang berakibat lesi pada nukleus dorsalis vagus pada batang otak dan ganglia mienterikus pada esofagus. Di samping itu, faktor keturunan juga cukup berpengaruh pada kelainan ini.
2. Akalasia sekunder, (jarang ditemukan). Kelainan ini dapat disebabkan oleh infeksi, tumor intraluminal seperti tumor kardia atau pendorongan ekstraluminal seperti pseudokista pankreas. Kemungkinan lain dapat disebabkan oleh obat antikolinergik atau pascavagotomi.

Pada kasus ini klien termasuk dalam akalasia sekunder yang disebabkan oleh tumor intraluminal berdasarkan dari hasil endoskopi (dapat dilihat pada gambar 2). Penyebab penyakit ini sampai sekarang belum diketahui. Secara histologik diterapkan kelainan berupa degenerasi sel ganglion plexus Auerbach sepanjang esofagus pars torakal. Dari beberapa data disebutkan bahwa faktor-faktor seperti herediter, infeksi, autoimun, dan

degeneratif adalah kemungkinan penyebab dari akalasia (1,5,9).

Tabel 1. Tanda dan Gejala Akalasia

No	Tanda Gejala	Primer	Sekunder
1	Disfagia	Ringan sampai berat (>1 tahun)	Sedang sampai berat (<6 bulan)
2	Regurgitasi	Sedang sampai berat	Ringan
3	Berat badan menurun	Ringan (5 kg)	Berat (15 kg)
4	Nyeri dada	Ringan sampai sedang	Jarang
5	Komplikasi paru	Sedang	Jarang

Tanda gejala yang dialami oleh klien pada kasus ini antara lain: disfagia selama tiga bulan, regurgitasi, dan berat badan menurun dari 70 kg menjadi 45 kg (penurunan berat badan sebanyak 36%). Patofisiologi dari akalasia sendiri adalah kontraksi dan relaksasi sfingter esofagus bagian bawah diatur oleh neurotransmitter perangsang seperti asetilkolin dan substansi P, serta neurotransmitter penghambat seperti *nitric oxide* dan *vasoactive intestinal peptide* (1).

Menurut Castell ada dua defek penting pada pasien akalasia (1,7):

1. Obstruksi pada sambungan esofagus dan lambung akibat peningkatan sfingter esofagus bawah (SEB) istirahat jauh di atas normal dan gagalnya SEB untuk relaksasi sempurna. Beberapa penulis menyebutkan adanya hubungan antara kenaikan SEB dengan sensitifitas terhadap hormon gastrin. Panjang SEB manusia adalah 3-5 cm sedangkan tekanan SEB basal normal rata-rata 20 mmHg. Pada akalasia tekanan SEB meningkat sekitar dua kali lipat atau kurang lebih 50 mmHg.

2. Gagalnya relaksasi SEB ini disebabkan penurunan tekanan sebesar 30-40% yang dalam keadaan normal turun sampai 100% yang akan mengakibatkan bolus makanan tidak dapat masuk ke dalam lambung. Kegagalan ini berakibat tertahannya makanan dan minuman di esofagus. Ketidakmampuan relaksasi sempurna akan menyebabkan adanya tekanan residual. Bila tekanan hidrostatik disertai dengan gravitasi dapat melebihi tekanan residual, makanan dapat masuk ke dalam lambung.
3. Peristaltik esofagus yang tidak normal disebabkan karena aperistaltik dan dilatasi  $\frac{2}{3}$  bagian bawah korpus esofagus. Akibat lemah dan tidak terkoordinasinya peristaltik sehingga tidak efektif dalam mendorong bolus makanan melewati SEB. Dengan berkembangnya penelitian ke arah motilitas, secara obyektif dapat ditentukan motilitas esofagus secara manometrik pada keadaan normal dan akalasia.

Pada kasus ini klien mengalami kesulitan menelan selama tiga bulan. Berdasarkan data pengkajian yang telah dilakukan didapatkan diagnosa keperawatan gangguan menelan b.d akalasia(gangguan/kerusakan pada esophagus),ketidakseimbangan nutrisi: kurang dari kebutuhan tubuh b.d faktor biologis, ketidakmampuan dalam memenuhi asupan nutrisi (gangguan/kerusakan pada esophagus), risiko kekurangan volume cairan dengan faktor risiko: kehilangan cairan berlebihan (muntah cairan/makanan), defisiensi pengetahuan berhubungan dengan kurangnya paparan informasi (aklasia esophagus), dan nyeri akut b.d agen injuri biologi (penyakit: aklasia esofagus).(10, 11, 12).

Pada saat dirawat di rumah sakit, klien diberikan diet cair yaitu minum susu 6 x 100 cc/24 jam. Berdasarkan perhitungan IMT: 17,6 (yang berarti kurus

dengan kategori kekurangan berat badan tingkat ringan:17,0 – 18,5. (Normal 18,5 – 25,0).

Untuk penatalaksanaan akalasia yaitu (7):

1. Pasien harus diintruksikan untuk makan dengan perlahan dan minum cairan pada saat makan.
2. Kalsium dan nitrit, digunakan untuk menurunkan tekanan esofagus dan memperbaiki menelan, jika tidak berhasil dilakukan pembedahan dengan dilatasi pneumatic atau pemisahan serat otot.

Akalasia dapat diobati secara konservatif dengan meregangkan area esofagus yang menyempit disertai dilatasi pneumatic. Sifat terapi pada akalasia hanyalah paliatif, karena fungsi peristaltik esofagus tidak dapat dipulihkan kembali. Terapi dapat dilakukan dengan memberi diet tinggi kalori, medikamentosa, tindakan dilatasi, psikoterapi, dan operasi esofagokardiotomi (operasi Heller) (8,9).

Klien diobati dengan terapi medikasi yaitu obat-obat oral seperti metoclopramid (antiemetik) dan ranitidine (tukak lambung). Obat-obat oral yang membantu mengendurkan *sphincter esophagus* bagian bawah termasuk kelompok-kelompok obat yang disebut nitrates, contohnya *isosorbide dinitrate* (Isordil) dan *calcium-channel blockers* contohnya nifedipine (Procardia) dan verapamil (Calan). Meskipun beberapa pasien-pasien dengan akalasia, terutama pada awal penyakit, mempunyai perbaikan dari gejala-gejala dengan obat-obat, kebanyakan tidak. Dengan mereka sendiri, obat-obat oral mungkin menyediakan hanya pembebasan jangka pendek dan bukan jangka panjang dari gejala-gejala akalasia, dan banyak pasien-pasien mengalami efek samping dari obat (8).

Intervensi yang telah dilakukan pada klien adalah:

1. Untuk mengatasi masalah gangguan menelan perawat melakukan kolaborasi dengan ahli gizi dalam pemberian diet

cair berupa susu 6x100 cc/24 jam (12, 13).

2. Untuk mengatasi masalah ketidakseimbangan nutrisi kurang dari kebutuhan tubuh perawat melakukan manajemen nutrisi pada klien (12, 14,15,16,17).
3. Untuk mengatasi masalah risiko kekurangan volume cairan perawat memonitor *intake* dan *output* cairan (12, 18, 19).
4. Untuk mengatasi masalah defisiensi pengetahuan perawat melakukan pendidikan kesehatan kepada klien dan keluarga tentang akalasia esophagus dan memberikan *discharge planning* (12).
5. Untuk mengatasi masalah nyeri akut perawat melakukan manajemen nyeri distraksi dan relaksasi (12,20,21,22,23, 24).

## PENUTUP

Kesimpulan yang dapat diambil dari studi kasus klien dengan gangguan menelan pada kasus akalasia esophagus adalah setelah dilakukan pengkajian didapatkan diagnosa keperawatan yang muncul pada klien yaitu gangguan menelan b.d penyakit: akalasia (gangguan/kerusakan pada esophagus), ketidakseimbangan nutrisi kurang dari kebutuhan tubuh b.d faktor biologi, ketidakmampuan dalam memenuhi asupan nutrisi (gangguan/kerusakan pada esophagus), risiko kekurangan volume cairan dengan faktor risiko: kehilangan cairan berlebihan, muntah cairan/makanan, defisiensi pengetahuan berhubungan dengan kurangnya paparan informasi (akalasia esofagus), dan nyeri akut b.d agen injuri biologi (penyakit akalasia esofagus).

Saran untuk penelitian ini diharapkan perawat dapat mengerti, mengetahui tentang kasus klien dengan gangguan menelan pada kasus akalasia esophagus (tata laksana keperawatan) termasuk di dalamnya adalah pengkajian,

penegakan diagnosa keperawatan sampai dengan tindakan yang diberikan pada klien. Pemberian asuhan keperawatan yang komprehensif diharapkan mampu meringankan atau masalah yang dirasakan oleh klien tentang penyakitnya. Studi kasus lanjutan juga perlu dilaksanakan untuk pembandingan dalam penatalaksanaan keperawatan di tatanan klinik.

## KEPUSTAKAAN

1. Ritcher IE. Achalasia. In: Castell, The Esophagus, 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999.
2. Siegel GL. Penyakit Jalan Napas Bagian Bawah, Esofagus dan Mediastinum Pertimbangan Endoskopik Dalam: Adams GL., Boies LR., Higler PA. Buku Ajar Penyakit THT edisi 6. Jakarta: EGC, 1998.
3. Muhlisin A. Penyakit Akalasia. (online), ([www.mediskus.com](http://www.mediskus.com), diakses 18 April 2014).
4. Sjamsuhidajat. Wim De Jong. Buku Ajar Ilmu Bedah. Jakarta: EGC, 1997.
5. Soepardi A, Efiaty, Iskandar, Nurbaiti. Akalasia. Dalam: Buku Ajar Ilmu Kesehatan Teling Hidung Tenggorokan Kepala Dan Leher Edisi 13 Jilid 2. Jakarta: Binarupa Aksara, 2001.
6. Jacob JB. Esofagologi Dalam: Penyakit Teling, Hidung, Tenggorok, Kepala dan Leher Edisi 13 Jilid 2. Jakarta: Binarupa Aksara, 1997.
7. Price & Wilson. Patofisiologi Konsep Penyakit Proses-Proses Penyakit. Edisi 6. Jakarta: EGC, 2006.
8. Nelson. Ilmu Kesehatan Anak Volume 2. Jakarta: EGC, 2005.
9. Smith DE et al. Textbook of Physiology 11th edition. Churchill Livingstone, English Language Book Society, 1988.
10. Doengoes ME. Rencana Asuhan Keperawatan Edisi III, Jakarta: EGC, 2000.
11. Bulecheck GM, et al. Diagnosis Keperawatan Definisi dan Klasifikasi 2012-2014 (Nanda). Jakarta: EGC, 2012.
12. Ackley BJ, Ladwig GB. Nursing Diagnosis Handbook. An Evidence-Based Guide to Planning Care Ninth Edition. United States of Amerika: Elsevier, 2011.
13. Wieseke A, Bants D, Siktberg L. Assesment and early diagnosis of dysphagia. Geriatry Nursing 2008; 29(6): 376-83.
14. O'Regan P. Nutrition for patients in hospital. Nurs Stand 2009; 23(23): 35-41.
15. Dmaria-Ghalili RA, Amella E. The mini nutritional assessment. Am J Ners 2008; 108(20): 50-54.
16. Simmons SF, Osterweil D, Schnelle JF. Improving food intake in nursing home resident with feeding assistance: a staffing analysis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56(12): 790-794.
17. Shay LE, Shobert JL, Seibert D et al. Adult weight management: translating research and guidelines into practice. J Am Acad Nurse Pract 2009; 21(4): 197-206.
18. Scales K, Pilsworth J. The importance of fluid balance in clinical practice. Nurs Stand 2008; 14(10): 485-89.

19. Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, et al. *Harrison's principle of internal medicine* edisi 16. New York: McGraw-Hill, 2005.
20. Breivick H, Borchgrevink PC, Allen SM et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth* 2008; 101(1):17-24.
21. Kalkman CI, Visser K, Moen J et al. Preoperative predication of severe postoperative pain. *Pain* 2003; 57: 415-23.
22. The American Pain Society (APS). *Principle of analgesic use in acute and chronic pain* edisi 6. Glenview, 2008.
23. The American Pain Society (APS). *Pain current understanding of assessment, management and treatments.* (online), ([www.ampainsoc.org/ce/endurng.htm](http://www.ampainsoc.org/ce/endurng.htm) diakses 23 April 2014).
24. Friedman JD, Dello B. Opioid antagonists in the treatment opioid-induced constipation and pruritus. *Ann Pharmacother* 2001; 35(1):85-91.