

Terapi Obat pada Pasien Diabetes Mellitus dengan Komplikasi di Rumah Sakit

^{1,2}Julia Totong, ³Desi Wahyu Ningsih

¹Rumah Sakit Omni Pulomas

²Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Indonesia Maju

³Fakultas Farmasi Universitas Pancasila

Email: ¹juliatotong@yahoo.com, ³Desi.WN@gmail.com

ABSTRAK

Diabetes mellitus (DM) adalah kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa di dalam darah (Hiperglikemia). Salah satu komplikasi DM adalah penyakit jantung koroner dimana terjadi ketika arteri koroner menyempit sehingga aliran darah ke otot jantung tersumbat. Kerusakan endotel akan menyebabkan terbentuknya lesi aterosklerosis koroner yang kemudian berujung pada penyakit kardiovaskuler (CVD), penyakit jantung koroner atau *Coronary Artery Disease* (CAD) dan gagal jantung kongestif atau *Congestive Heart Failure* (CHF). Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan desain penelitian case study pada pasien di Rumah Sakit Omni Pulomas. Data yang digunakan adalah data sekunder (rekam medis) dan observasi yang dilakukan tenaga kesehatan. Indikator POR (tepat pasien, obat, diagnosa, indikasi dosis, cara pemberian obat, informasi dan waspada efek samping) dan analisis *Drug Related Problem* (DRP). Dari data didapatkan bahwa pengobatan sesuai dengan terapi obat yang dibutuhkan oleh pasien (candesartan, metformin, brilinta, miniaspi, atorvastatin dan nitrokaf R) dan pemberian terapi obat pada pasien dikatakan tepat dengan tidak ditemukannya DRP pada kasus ini.

Kata Kunci

CAD, CVD, CHF, Diabetes Mellitus, Interaksi obat

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is a group of metabolic diseases characterized by high levels of glucose in the blood (hyperglycemia). One of the complications of DM is coronary heart disease where it occurs when the coronary artery narrowed so that the blood flow to the heart muscle is blocked. Endothelial damage will lead to the formation of coronary atherosclerosis lesions, which then leads to cardiovascular disease (CVD), coronary heart disease or Coronary Artery disease (CAD) and Congestive Heart Failure (CHF). This research is a descriptive study with the study design of case study in patients at Omni Pulomas Hospital. The data used is secondary data (medical records) and observations carried out by health workers. POR Indicator (appropriate patient, medication, diagnosis, dosing indication, how to give medication, information and side effects alert) and DRPs analysis. From the data obtained that treatment in accordance with the drug therapy needed by patients (candesartan, metformin, Brilinta, Miniaspi, atorvastatin and Nitrokaf R) and in therapy not found the DRPs experienced by the patient.

Key Words

CAD, CVD, CHF, Diabetes Mellitus, Drug Interactions

Recieved : 01 Februari 2020
Revised : 20 Maret 2020
Accepted : 21 Maret 2020

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) adalah kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa didalam darah (Hiperglikemia) yang terjadi akibat gangguan sekresi insulin, penurunan kerja insulin, atau akibat dari keduanya.¹ Berdasarkan klarifikasinya DM dibedakan menjadi : tipe 1 DM tergantung insulin, tipe 2 tidak tergantung insulin, DM yang berhubungan dengan keadaan atau sindrom lainnya dan DM gestasional. DM tipe 2 paling sering ditemukan. Amerika Serikat melaporkan bahwa 90% dari seluruh penderita DM tipe 2 dan sering terjadi pada usia diatas 40 tahun.²

Prevalensi DM setiap tahunnya semakin meningkat, berdasarkan data dari WHO penderita DM dunia tahun 2000 berjumlah 171 juta dan diperkirakan meningkat menjadi 3 kali lipat tahun 2030. Hasil Riskesdas tahun 2018, Prevalensi diabetes mellitus pada penduduk umur >15 tahun menunjukkan bahwa 19,6% penderita berada pada usia 55-74 tahun. Sedangkan berdasarkan jenis kelamin penderita tertinggi adalah wanita.³

Pasien yang menderita DM tipe 2 memiliki risiko komplikasi yang tidak jauh berbeda dengan DM tipe 1. Komplikasi terjadi pada penderita DM sangat kompleks karena dapat menyerang berbagai organ-organ vital tubuh. Komplikasi DM secara umum dibagi menjadi 2 yaitu komplikasi akut (hipoglikemi, hiperglikemi, ketoasidosis, dan hiperglikemi hiperosmolar nonketotik) serta komplikasi kronis (PJK, penyakit serebrovaskuler, hipertensi, infeksi, penyakit vaskuler perifer, neuropati, nefropati, retinopi, dan ulkus kaki diabetes).²

Salah satu komplikasi DM adalah penyakit jantung koroner (PJK) dalam penelitian menyebutkan bahwa DM merupakan faktor resiko paling dominan pada kejadian PJK pada kelompok umur < 45 tahun, analisa menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar gula darah puasa dengan kejadian PJK pada kelompok umur < 45 tahun.⁴

PJK atau juga dikenal dengan istilah *Coronary Artery Disease* (CAD), terjadi ketika arteri koroner menyempit sehingga aliran darah ke otot jantung tersumbat, akibat penumpukan kolesterol pada lapisan dalam arteri koroner terganggu. Penyebab lain thrombosis arteri koroner yang membeku menyumbat aliran darah arteri koroner.⁵

American Heart Association (AHA), mendefinisikan PJK atau sering juga disebut penyakit arteri koroner adalah istilah umum untuk penumpukan plak diarteri jantung yang dapat menyebabkan serangan jantung. Professional bidang kesehatan sering menggunakan kedua istilah ini secara bergantian. Namun, PJK (CVD) sebenarnya merupakan akibat dari penyakit arteri koroner (CAD),

menurut Edward Fisher, seorang relawan asosiasi jantung amerika.⁶

Manifestasi klinik Penyakit Jantung Koroner (PJK) adalah angina pectoris stabil dan sindrom koroner akut (SKA), PJK pada penderita DM sering kali menunjukkan gejala yang tidak khas PJK tanpa riwayat DM, silent Coronary Artery Disease(CAD), manifestasi klinik angina dan infark miokard pada penderita DM sering kali menunjukkan gejala atypical symptoms.⁷ CAD didefinisikan sebagai gejala infark jantung yang tanpa disertai adanya nyeri dada, namun pasien hanya mengeluh cepat lelah saat beraktifitas dan sesak nafas.

Mengikuti perjalanan pengobatan pasien penderita DM dengan komplikasi sangat diperlukan untuk mengetahui ketepatan terapi yang diberikan kepada pasien.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif menggunakan desain penelitian *case study* yaitu dengan meneliti unit tunggal atau satu orang. Penelitian ini melihat kejadian DRPs dan ketepatan terapi obat pada pasien DM dengan komplikasi CAD, CVD dan CHF pasien rawat inap di Rumah Sakit Omni Pulomas pada tanggal 12-14 Maret 2019. Subjek penelitian adalah pasien diabetes mellitus rawat inap dengan indikator POR (tepat pasien, obat, diagnosa, indikasi dosis, cara pemberian obat, informasi dan waspada efek samping). Data yang diambil adalah data sekunder bersumber dari rekam medis dan resep pasien. Pengambilan data dilakukan di bagian rekam medik dan instalasi farmasi dan observasi oleh tenaga kesehatan kepada pasien.

HASIL

Seorang laki-laki (Tn. J.N) berusia 77 tahun datang ke rumah sakit pada 12 Maret 2019 dengan keluhan nyeri pada bagian dada sebelum masuk rumah sakit dan cepat lelah saat melakukan aktivitas. Pasien didiagnosa oleh dokter mengalami CAD, DM Type 2, CVD dan Post PCI. Pasien memiliki riwayat penyakit terdahulu CAD, DM, CVD, CHF dengan riwayat pengobatan Brilinta 2x1, Atorvastatin 1x20mg, Nitrokat R 2x2,5mg, Miniaspi 1x80mg, Metformin 3x500mg, Candesartan 1x8mg.

Pada tabel 1 terlihat bahwa suhu tubuh pasien dikatakan normal atau tidak adanya gejala demam pada pasien. Namun tekanan darah yang cukup tinggi pada hari pertama dan kedua. Pasien termasuk Kategori hipertensi tahap 1 dengan tekanan darah pasien 140/90 mmHg. Peningkatan denyut nadi diatas 80 mmHg menunjukkan implikasi klinisnya ada gangguan pada sistem kardiovaskular.

Tabel 1. Data Fisiologis

Parameter	Nilai Normal	12/03/19	13/03/19	14/03/19
Suhu Tubuh	37°C	36,7°C	36,4°C	36°C
Napas (RR)	17-20x/ menit	20x/ menit	20x/ menit	20x/ menit
Nadi (HR)	60-80x/ menit	79x/ menit	78x/ menit	82x/ menit
Tekanan darah (BP)	120/80 mmhg	140/90	130/80	120/80

Tabel 2. Data Laboratorium Hematologi dan Data Kimia Darah

Parameter	Nilai Normal	Hasil Pemeriksaan	Ket
Hemoglobin	P : 13 – 16 gr/dl W : 12 – 14 gr/dl	10,8	Normal
Leukosit	5-10 ribu/ μ l	6,5	Normal
Hematokrit	P : 40 - 48% W: 37 - 43%	32	Rendah
Trombosit	150-440 ribu/ μ l	306.000	Normal
Ureum	15 – 40 mg/dl	27	Normal
Kreatinin	0,5 – 1,5 mg/dl	1,1	Normal
GDS	< 140	118	Normal
Trigliserida	<160	58	Normal
LDL	100 – 129	85	Normal
HDL	40 – 60	45	Normal

Pada tabel 2 pasien melakukan pengujian darah pada laboratorium hematologi dengan hasil mendapatkan nilai yang normal pada Hemoglobin, Leukosit, Hematokrit dan Trombosit yang menunjukkan tidak adanya bakteri atau virus sebagai penyebab penyakit. Pengujian kimia darah menunjukan hasil yang normal yakni tidak adanya kerusakan pada ginjal (ureum dan keratin) dan tidak ada peningkatan nilai kolesterol di darah (GDS, Trigliserida, LDL dan HDL).

Tabel 3 menunjukkan profil terapi obat pada pasien rawat inap. Metformin digunakan sebagai terapi pengobatan DM, Candesartan digunakan sebagai terapi pengobatan Hipertensi dengan CHF, Brilinta dan Miniaspi digunakan sebagai terapi pengobatan

PJK, Atorvastatin digunakan sebagai terapi pengobatan PJK dengan gejala CHF, Nitrikaf R digunakan sebagai terapi nyeri pada angina pectoris dan pemberian cairan futrolit 500 ml untuk membantu mengatasi kebutuhan karbohidrat dan cairan, pasien

Tabel 4 menunjukkan data DRPs pada terapi pengobatan yang dialami oleh pasien. Dari data tabel 4 menunjukkan adanya penurunan pada nilai nyeri dada dan TD yang mengalami perbaikan pada hari ke 3.

Tabel 5 menunjukkan kerasionalan terapi obat yang dilakukan kepada pasien berdasarkan pada guideline dan standar pengobatan di Indonesia. Monitoring dan edukasi yang diberikan oleh petugas kesehatan kepada pasien.

PEMBAHASAN

Pemantauan terapi obat (PTO) dilakukan pada pasien Tn. J.N masuk rumah sakit pada 12-14 Maret 2019 dengan keluhan nyeri pada bagian dada dan cepat lelah saat melakukan aktivitas. Hasil riwayat penyakit pasien yang lalu pasien menderita CAD, DM, CVD dan CHF.

Pendekatan farmakologis menggunakan obat metformin dapat menghasilkan kontrol glukosa darah yang intensif serta dapat meningkatkan sensitivitas pada insulin perifer dan hepatic penderita DMT2.⁹ Metformin merupakan antidiabetik pilihan utama pada sebagian besar kasus DM tipe 2.¹⁰ Metformin mampu mengendalikan kondisi glikemia menjadi normal dan menurunkan efek toksik glukosa pada pankreas sehingga dapat memperbaiki fungsi sel beta.¹¹ Pemberian metformin ini biasanya digunakan untuk pasien yang obesitas atau kegemukan, dilihat dari hasil penelitian ini bahwa pasien DM tipe 2.

Penggunaan antihipertensi berupa obat golongan Angiotensin Receptor Blocker (ARB) efektif menurunkan tekanan darah pada kondisi pasien yang memiliki kadar renin tinggi. ARB tidak mempengaruhi frekuensi detak jantung, penghentian mendadak dan tidak menimbulkan hipertensi rebound.¹² Hal ini sesuai dengan tabel 4 dimana menunjukkan penurunan tekanan darah pada pasien di hari ke 3. Penelitian ini sesuai bahwa golongan obat Micardis (telmisartan) menunjukkan penurunan yang signifikan pada kedua rata-rata klinik dengan sistolik dan diastolik pada minggu ke- 4, 8 dan 12, efektivitas penurunan tekanan darah sebesar 8,3/4.5 mmHg pada 12 minggu 18.¹³

Atorvastatin merupakan obat yang dimetabolisme dengan enzim yang sama yaitu sitokrom P450 CYP3A4. Dimana jika diberikan bersamaan maka kemungkinan besar akan terjadi interaksi. Selanjutnya pada penelitian waktu pemberian atorvastatin pada pasien yaitu setelah makan pada malam hari, sedangkan berdasarkan teori profil farmakokinetik atorvastatin, terjadi penurunan

penyerapan (absorbs)

Tabel 3. Profil Pengobatan Pasien

No	Obat	Dosis	Aturan pakai	Waktu											
				10/10/19				11/10/19				12/11/19			
Oral				P	S	S	M	P	S	S	M	P	S	S	M
1.	Metformin	500 mg	2 x 1			18.00		08.00		18.00		08.00			
2.	Candesartan	8 mg	1 x 1							18.00		08.00			
3.	Brilinta	90 mg	2 x 1			18.00				18.00		08.00			
4.	Miniaspi	80 mg	1 x 1	08.00						18.00		08.00			
5.	Atorvastatin	20 mg	1 x 1			18.00									
6.	Atorvastatin	40 mg	1 x 1							18.00		08.00			
7.	Nitrokaf R	2,5 mg	2 x 1			18.00		08.00		18.00		08.00			
Injeksi															
1.	Futrolit	500 ml				18.00				18.00					STOP

keterangan :

PSSM : Pagi Siang Sore Malam

Tabel 4. Analisa Masalah Terkait Obat/Drug Related Problem(DRP)

SOAP	Keluhan	Perkembangan Klinis Pasien		
		12/03/19	13/03/19	14/03/19
S	Pusing	-	-	-
	Mual	-	-	-
	Muntah	-	-	-
	Nyeri dada	Nyeri	Nyeri	Hilang Timbul
	Lelah	√	√	√
O	Kondisiumum	Sakit sedang	Sakit sedang	Sakit sedang
	Kesadaran	Compos Mentis	Compos Mentis	Compos Mentis
	TD	140/80	130/80	120/80
	HR	79x/Menit	78x/Menit	82x/Menit
	SUHU	36,7°C	36,4°C	36°C
	RR	20x/Menit	20x/menit	20x/menit
	Saturasi O ₂ (%)	98%	98%	98%
	GDS	145	-	-
	LDL	85	-	-

keterangan :

S : Subjektif

O : Objektif

Tabel 5. Assesment & Plan

Problem Medis	Terapi	Guideline	Rekomendasi	Monitor	Edukasi Terapi
Hipertensi + CHF	Candersartan	JNC 8 : Pada kasus - komplikasi gagal jantung diberikan gol ACEI/ARB		Cek teratur Tekanan Darah, Monitor kadar elektrolit khususnya kadar kalium, Monitor fungsi ginjal,	Edukasi jenis penyakit dan perjalanannya, Edukasi pengobatan, Edukasi nutrisi, pola hidup
Hiperlipidemia	Atorvastatin	Menurut AHA 2013, Untuk menurunkan trombus yang dapat m e n y e b a b k a n penyumbatan sehingga dapat menyebabkan CHF Karena salah satu penyebab terjadinya CHF adalah karena adanya kolesterol dan golongan statin merupakan lini pertama untuk kolesterol dan aman untuk jantung		M o n i t o r i n g berkala kadar LDL dan m o n i t o r i n g berkala kadar Triglicerida	Memberikan pemahaman tentang penyakit yang diderita pasien, cara penggunaan obat serta hal-hal yang harus diperhatikan selama pengobatan berlangsung dan penurunan berat badan, pola makan, serta olah raga
Diabetes Mellitus	Metformin	Menurut Perkeni 2015 : Pemeriksaan HbA1c kurang dari 7 % menunjukkan bahwa pasien diabetes mellitus type 2 Terapinya dengan Metformin.		Cek rutin gula darah dan monitor dosis obat agar tidak terjadi hipoglikemia	Edukasi jenis penyakit dan perjalanannya, Edukasi pengobatan, Edukasi nutrisi, pola hidup
CAD (Coronary Artery Disease)	Miniaspi T i c a g r e l o r (Brilinta)	Menurut IHA 2016, Kombinasi obat penyakit jantung korener dengan Aspilet 1x80-160 mg dan Ticagrelor 2x90mg.		Monitorig p e m e r i k s a a n jantung (Ck/ Cpk,Ckmb,LD-H,Troponi) dan t a n d a - t a n d a pendarahan	Edukasi gizi dan pola makan, edukasi faktor risiko, edukasi gaya hidup sehat dan edukasi obat-obatan
Angina pectoris (nyeri dada)	Nitrokaf R	Menurut IHA, Untuk pengobatan angina pectoris pada PJK di beri nitrogliserin 2 x 2,5 mg Diminum secara rutin		Monitoring skala nyeri dada, dan monitoring efek samping obat sakit kepala	Memberikan pemahaman tentang penyakit yang diderita pasien, cara penggunaan obatan dan pemakaiannya, serta penenangan apabila timbul efek samping dari obat dan edukasi nutrisi serta pola hidup

atorvastatin dengan adanya makanan dalam lambung yaitu sekitar 9-25 %.¹⁴ Hal ini sesuai dengan tabel 3 dimana waktu pemberian atorvastatin diberikan pada Tn. J.N setelah waktu makan.

Brilinta (Ticagrelor) direkomendasikan untuk semua pasien dengan risiko kejadian iskemia sedang hingga tinggi (misalnya peningkatan troponin) dengan dosis loading 180 mg, dilanjutkan 90 mg dua kali sehari. Pemberian dilakukan tanpa memandang strategi pengobatan awal. Ticagrelor diindikasikan untuk mengurangi kejadian kardiovaskular (kematian atau serangan jantung) akibat trombotik pada pasien dengan sindrom koroner akut (angina tidak stabil dan infark miokard, baik NSTEMI atau STEMI).¹⁵ Selain itu pasien diberikan kombinasi miniaspi (aspilet) dan brilinta (ticagrelor) dimana pasien mengalami komplikasi DM dengan CAD kombinasi obat tersebut merupakan kombinasi penyakit jantung koroner post PCI, pasien harus diberikan brilinta dengan tujuan tidak terjadi penyumbatan kembali.

Pemberian golongan nitrat (Nitrokaf R) bertindak sebagai vasodilator dan sebagai agen antiiskemik yang poten. Nitrat termasuk golongan vasodilator yang paling awal dan paling luas digunakan dalam praktik klinis.¹⁶ Nitrat merupakan terapi lini pertama pada gejala angina pada pasien PJK. Nitrat dapat menurunkan angina sebesar 48,2%. Mekanisme kerja obat nitrat dengan melepas ion nitrat, ion nitrat ini akan diubah menjadi nitrat oksida didalam sel yang kemudian mengaktifasi guanilat siklase. Guanilat siklase menyebabkan peningkatan konsentrasi guanosin monofosfat siklik intraselular pada sel otot polos vaskuar.¹⁷ Pemberian nitrat pada dosis terapeutik bekerja terutama untuk mendilatasi vena, sehingga mengurangi tekanan vena sentral (preload) dan sebagai konsekuensinya terjadi penurunan volume akhir diastolik ventrikel. Konsekuensi ini menurunkan kontraksi miokardium, ketegangan dinding, dan kebutuhan O₂.¹⁸

Menurut Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) drug related problems (DRPs) adalah suatu kondisi atau keadaan terkait penggunaan terapi obat yang secara nyata atau potensial mengganggu hasil klinis kesehatan yang di inginkan.¹⁹ Hasil penelitian pada tabel 4, tidak menunjukkan DRPs yang terjadi selama pengobatan. Dan terlihat perbaikan kesehatan yang terjadi pada pasien menunjukkan ketepatan dalam pemberian terapi obat pada pasien.

Peran apoteker terlebih pada pelayanan farmasi klinik sangat penting dalam memberikan informasi dan konseling. Tujuan utama dari pelayanan farmasi klinik adalah meningkatkan keuntungan terapi obat dan mengoreksi kekurangan yang terdeteksi dalam proses penggunaan obat.²⁰ Pasien pulang pada tanggal 14/03/2019 dengan membawa obat pulang

yaitu metformin 500 mg, candesartan 8 mg, brilinta 90 mg, ascardia 80 mg, atorvastatin 40 mg, nitrokaf R 2,5 mg.

KESIMPULAN

Pasien atas nama Tn. J.N didiagnosa menderita CAD, CHF dan DM tipe 2. Pasien menerima perawatan dan terapi pengobatan CAD, CHF dan DM tipe 2, selama 3 hari sejak 12 Maret 2019 sampai 14 Maret 2019. Pemberian terapi obat pada pasien dikatakan tepat dengan tidak ditemukannya DRP pada kasus ini. Sebagai asuhan kefarmasian pasien dinformasikan informasi secara jelas dan lengkap mengenai penggunaan obat, frekuensi penggunaan, fungsi obat, serta dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan EKG, melakukan monitoring GDP & GDS dan diingatkan untuk melakukan pola hidup sehat.

DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association. Standart of Medical Care in Diabetes 2011. Journal Diabetes Care. 34: 511-561. 2011.
- Black JM. & Hawks JH. Medical-Surgical Nursing : Clinical Management For positive out comes. 8th Edition. Singapore : Elsevier-Saunders. 2009
- Depkes RI. Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018 . Jakarta: Badan litbangkes. 2018
- Supriyono M, Suharyo, Sugiri. Faktor-faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian penyakit jantung koroner pada kelompok usia kurang 45 tahun (studi kasus di RSUP dr Kariadi dan RS Telogorejo). Semarang: UNDIP; 2008.
- Hayes Daniel. Disstres, Sudden Exercise Raise heart Attack Risk. American heart Association. Circ. ahajournals.org. 94(11), 2850. 1999.
- American Heart Association. Coronary Artery Disease-The ABCs of CAD. <http://www.heart.org>. 2012. Diakses pada tanggal 18 Mei 2019
- Crawford, M.H. Current diagnosis & treatment cardiology. Edisi 3. McGrawHill Companies, Inc. 2009.
- JNC-8. The Eight Report of the Joint National Committee. Hypertension Guidelines: An In-Depth Guide. Am J Manag Care. 2014.
- Flint A, Arslanian S. Treatment of type 2 diabetes in youth. Diabetes Care. 2011;34(Suppl 2): S177-83. doi: 10.2337/ dc11-s215
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Konsesus Pengelolaan dan Pencegahan DM Tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PERKENI. 2015.
- Sterne, J. Perjalanan Panjang Metformin, dalam Ethical Digest. 2007.
- Gunawan, Farmakologi dan Terapi, FK UI, Jakarta. 2014.
- Bekki, H., Yamamoto, K., Sone, M., Homma, T., Nakata, M., Nohara, M., ... Yamagishi, S. Efficacy Of Combination Therapy With Telmisartan Plus Amlodipine In Patients With Poorly Controlled Hypertension. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2010; 3 (5), 342-346.

- <https://doi.org/10.4161/oxim.3.5.13199>.
12. Baxter, Karen. *Stockley's Drug Interactions. A Source Book Of Interactions, Their Mechanisms, Clinical Importance And Management*, Ninth edition. Pharmaceutical Press. USA. 2010.
 13. Food & Drug Administration. FDA approves blood-thinning drug Brilinta to treat acute coronary syndromes [Internet]. 2011 [updated 2011 July 21; cited 2019 Mei 30]. Available from: [http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/ PressAnnouncements/ucm263964.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm263964.htm).
 14. Goodman dan Gilman's. *Dasar Farmakologi Terapi*. Diterjemahkan oleh Tim Ahli Bahasa Sekolah Farmasi ITB. Edisi 10. Jakarta: EGC. 2012.
 15. Kabo P. *Bagaimana Menggunakan Obat-Obat Kardiovaskular Secara Rasional*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2012.
 16. Aaronson P, Jeremy. *At a Glance Sistem Kardiovaskular*. Jakarta: Erlangga. 2002.
 17. Anonim. *PCNE Classification for Drug Related Problems*. Pharmaceutical Care Network Europe Foundation. V6.2 revised 14-01-2010. Hal 1-9. 2010.
 18. Siregar CJP. *Farmasi rumah sakit teori dan terapan*. Jakarta: EGC; 2004.