

## POLA PENGGUNAAN ISDN PADA PENDERITA ANGINA PEKTORIS DI SUATU RUMAH SAKIT PEMERINTAH KOTA PADANG

Dedy Almasdy, Deswinar Darwin, Nina Kurniasih dan Vivi Handayani

Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Padang Indonesia

### ABSTRAK

Telah dilakukan kajian ketepatan penggunaan ISDN (isosorbit dinitrat) pada pasien angina pektoris di suatu rumah sakit pemerintah Kota Padang. Evaluasi ketepatan didasarkan kepada kriteria standar yang telah ditetapkan, meliputi; ketepatan indikasi, ketepatan pasien, ketepatan regimen dosis, serta adanya duplikasi terapi dan interaksi obat. Hasil kajian memperlihatkan bahwa telah terjadi ketidaktepatan frekuensi penggunaan dan duplikasi terapi berturut-turut 17.31% dan 5.77%. Sementara interaksi farmakodinamik dan interaksi farmakokinetik terjadi masing-masingnya sebesar 98.07% dan 75.00%. Ketepatan lama terapi sebesar 76.92% dan 23.08% tidak cukup informasi.

**Kata kunci:** farmasi klinik, farmasi rumah sakit, evaluasi penggunaan obat, isosorbit dinitrat, angina pektoris

### PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular merupakan problem kesehatan yang penting di dunia. Setiap tahun di Inggris dilaporkan sebanyak 138.000 orang meninggal karena penyakit ini, sedangkan di Amerika Serikat sekitar 600.000 orang (1).

Di Indonesia kecenderungan peningkatan penyakit kardiovaskular seperti di negara maju juga mulai terjadi. Data dari Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 1986 menunjukkan terjadinya peningkatan prevalensi penyakit kardiovaskular di Indonesia dibandingkan dengan tahun 1980, yaitu dari urutan kesembilan menjadi peringkat keenam (2). Sedangkan Survei tahun 1994 menunjukkan penyakit ini merupakan penyebab kematian pertama untuk usia di atas 40 tahun (3), sedangkan survei tahun 1995 melaporkan penyakit ini merupakan penyebab kematian pertama untuk usia di atas 35 tahun (4).

Salah satu penyakit kardiovaskular adalah angina pektoris, yaitu suatu

penyakit dengan gejala klinik sakit dada yang khas, seperti ditekan atau terasa berat di dada yang seringkali menjalar ke lengan kiri. Sakit dada tersebut biasanya timbul pada waktu melakukan aktivitas dan segera menghilang bila pasien beristirahat (5).

Sakit dada pada angina pektoris merupakan salah satu manifestasi iskemia miokard yang disebabkan karena timbulnya ketidakseimbangan antara kebutuhan dengan penyediaan oksigen otot jantung yang disebabkan oleh aliran darah koroner yang berkurang (6). Aliran pembuluh darah koroner yang berkurang ini disebabkan oleh penyempitan pembuluh darah koroner yang terjadi akibat proses aterosklerosis arteri koronaria epikardial (7,9).

Secara umum pengobatan angina pektoris bertujuan untuk menghilangkan sakit dada, memperbaiki kualitas hidup dan memperpanjang umur (5,8). Golongan obat yang paling sering digunakan pada serangan angina pektoris ini adalah golongan nitrat organik, seperti *short*

*acting nitrat* dalam bentuk sublingual untuk mendapatkan efek segera, kemudian diiringi pemberian *long acting nitrat* secara oral untuk terapi (5).

Namun penggunaan ISDN perlu diperhatikan karena dalam penggunaannya menimbulkan beberapa masalah, antara lain pada pemberian ISDN dosis tinggi dapat terjadi toleransi sehingga pemberiannya perlu dihentikan sementara untuk mengembalikan sensitivitas penderita terhadap ISDN. Selain itu pada penggunaan oral, ISDN akan mengalami metabolisme lintas pertama (*first pass effect*). Untuk menghindari efek lintas pertama ini, pemberian sublingual lebih disenangi untuk mencapai kadar darah terapeutik secara cepat (18). Pada penggunaan jangka panjang, ISDN juga terjadi penurunan sensitivitas reseptor sehingga memerlukan peningkatan dosis. Karena itu penghentian terapi perlu dilakukan secara bertahap untuk menghindarkan timbulnya *vasospasme* yang berlebihan yang akan memperburuk angina dan dapat terjadinya infark miokardium atau kematian mendadak (10).

Berdasarkan permasalahan di atas, maka evaluasi penggunaan ISDN dilakukan pada penderita angina pectoris yang dirawat pada bagian kardiovaskular suatu rumah sakit pemerintah di Kota Padang.

## METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian yang dilakukan adalah penelitian deskriptif dengan menggunakan data retrospektif terhadap penggunaan ISDN pada bagian kardiovaskular di suatu rumah sakit pemerintah Kota Padang. Ketepatan penggunaan obat didasarkan kepada kesesuaiannya dengan standar penggunaan ISDN yang dikembangkan berdasarkan formularium rumah sakit, pedoman diagnosa dan terapi, serta literatur resmi lainnya. Sedangkan objek penelitian adalah seluruh penderita angina

pektoris yang dirawat selama periode waktu tertentu.

Data penggunaan ISDN dikumpulkan dari rekam medik penderita dan data pendukung lainnya, seperti catatan kefarmasian dan keperawatan. Data ini terdiri atas 2 jenis, yaitu; data kuantitatif dan data kualitatif. Analisis kuantitatif disajikan dalam bentuk tabel dan diagram, sedangkan analisis kualitatif yang dilakukan dengan cara membandingkan penggunaan obat dengan standar yang telah dikembangkan. Ketepatan penggunaan obat tersebut meliputi; ketepatan indikasi, ketepatan penderita, ketepatan dosis obat, ketepatan frekuensi penggunaan, dan ketepatan lama pemberian. Selain itu juga dilakukan analisis terhadap adanya duplikasi terapi dan interaksi obat.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. 10 penyakit terbanyak pada bagian kardiovaskular RSUP DR. M.Djamil Padang

No	Diagnosa	Jumlah	Persentase
1.	Penyakit pada viskus otot jantung	321	44,58
2.	Infark miokardium akut	90	12,50
3.	Perbesaran ukuran jantung	71	9,86
4.	Hipertensi primer	68	9,44
5.	Iskemia miokardium	66	9,17
6.	Angina pectoris	57	7,92
7.	Denyut jantung cepat pada ventrikel	15	2,08
8.	Hipertensi jantung	10	1,39
9.	Eksudasi pada lapisan jantung	8	1,11
10.	Terganggunya irama jantung	3	0,42
11.	Lain-lain	11	1,53
	<b>Jumlah pasien Kardiovaskular</b>	<b>720</b>	<b>100,00</b>

Tabel 1 memperlihatkan distribusi 10 penyakit terbanyak pada bagian

kardiovaskular. Pada tabel tersebut terlihat bahwa angina pectoris termasuk 10 besar penyakit dengan jumlah penderita sebanyak 57 orang (7.9%). Hal ini sama dengan penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat tahun 2000, yang menyatakan bahwa lebih dari 12 juta orang mengalami nyeri seperti angina pectoris (*angina like pain*), 6,3 juta orang diantaranya menyatakan sebagai penderita angina pectoris (22).

Tabel 2. Penyakit penyerta pada penderita angina pectoris

No.	Penyakit Tambahan	Jumlah
1	Hipertensi	20
2	Jantung koroner	9
3	Infark miokardium	8
4	Gasteritis	4
5	Iskemia miokardium	3
6	Diabetes	3
7	Sirosis hati	2
8	Trombocopenia restenosis	1
9	Ulkus peptikum	1
10	Hepatitis	1

Penyakit penyerta terbesar pada pasien angina pectoris adalah hipertensi (38.46%), kemudian diikuti oleh penyakit jantung koroner sebagaimana yang dinyatakan oleh Table 2. Hal ini terjadi karena hipertensi merupakan salah satu faktor risiko utama untuk terjadinya perubahan-perubahan pada jantung, khususnya angina pectoris yang merupakan manifestasi iskemia miokardium (24). Hipertensi akan mengakibatkan terjadinya pembentukan presipitasi trombosis, kerusakan dinding pembuluh darah dan defisiensi prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) yang akhirnya merusak endotel pembuluh darah. Kerusakan endotel pembuluh darah mengakibatkan permeabilitas arteri meningkat sehingga sel-sel darah yang banyak menempel di lapisan intima dapat menembus tunika intima. Kemudian terjadi perlengketan trombosis endotel yang rusak (agregasi trombosit) yang akan membentuk massa

trombosis besar dan diikuti fase pelepasan trombosit seperti enzim fosfolipase A<sub>2</sub> yang melepaskan asam arakhidonat yang akan merubah prostaglandin menjadi prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) yang menyebabkan tromboxan (TXA<sub>2</sub>) berperan dalam agregasi trombosit dan terjadinya vasokonstriksi pada arteri. Kemudian sel-sel otot polos arteri bermigrasi dari tunika media ke tunika intima dan sel otot polos tersebut berproliferasi sehingga akhirnya terbentuk plaque (ateroma) yang mengendap pada endotel pembuluh darah. Pengendapan ini menyebabkan bagian intima menebal dan pembuluh darah arteri menyempit sehingga bila pembuluh darah berkontraksi akan terasa nyeri (25).

Tabel 3. Distribusi usia pasien angina pectoris

Umur (tahun)	Jumlah	Persentase	Kumulatif
11 – 20	1	1,92	100,00
21 – 30	1	1,92	98,08
31 – 40	2	3,85	96,16
41 – 50	14	26,92	93,31
51 – 60	18	34,62	65,39
61 – 70	13	25,00	30,77
71 – 80	3	5,77	5,77
<b>Total</b>	<b>52</b>	<b>100,00</b>	<b>***</b>

Tabel 3 memperlihatkan distribusi usia pasien angina pectoris. Penggunaan ISDN terbanyak terdapat pada usia di atas 40 tahun (93,31%), sedangkan kelompok usia terbesar yang mengalami angina adalah 51- 60 tahun (34,62%). Seperti diketahui lebih dari 99% penyebab penyakit angina pectoris ini adalah sumbatan di pembuluh darah koroner yang mula-mula dimulai dengan terbentuknya aterosklerosis dan kemudian terjadi trombosis. Proses aterosklerosis

sebenarnya dimulai dengan *fatty streak* sejak bayi lahir. Semakin lama *fatty streak* tersebut semakin berkembang sehingga mencapai pembuluh darah koroner pada umur 15 tahun, setelah itu karena beberapa factor, *fatty streak* akan berkembang menjadi *fibrous plaque* pada umur 25 tahun. Kalau penderita tersebut mempunyai banyak faktor risiko maka semakin mungkin *plaque* tersebut semakin membesar menjadi *ateroma* pada umur kira-kira 40 tahun dan kalau faktor risiko yang dipunyai masih tetap ada maka *ateroma* akan semakin membesar sehingga pada suatu saat akan menyebabkan penyumbatan yang bermakna pada pembuluh darah koroner dan akan mengakibatkan iskemia sampai infark miokardium akut (26,27).

Tabel 4. Lama perawatan pasien angina pectoris

Lama perawatan (hari)	Jumlah Pasien	Persentase
1 - 3	12	23,08
4 - 6	30	57,60
7 - 9	7	13,46
≥ 10	3	5,77
<b>Total</b>	<b>52</b>	<b>100,00</b>

Mayoritas pasien angina pectoris yang dirawat selama 4-6 hari (57,69%), berikutnya 1 – 3 hari (23,08%), 7 – 9 hari (13,46%) dan 10 hari atau lebih (5,77). Hal ini sesuai dengan standar yang ditetapkan dimana untuk pengobatan dan perawatan angina pectoris yaitu selama 4-6 hari (28). Lamanya perawatan berhubungan dengan tingkat kesembuhan penderita. Pasien harus banyak istirahat di tempat tidur (*bedrest*), pemberian oksigen dan EKG selama dirawat harus selalu dikontrol, sehingga keadaan pasien selama dirawat di rumah sakit dapat dipantau. Bila nyeri dada telah hilang, hasil pemeriksaan EKG, pemeriksaan kadar protein CRP/enzim serta pemeriksaan lainnya telah normal kembali maka pasien diperbolehkan pulang (5). Penderita yang rawatannya kurang dari

4-6 hari di rumah sakit, umumnya mereka baru mendapat serangan angina pectoris ini dan tidak memiliki penyakit lain sebagai komplikasi ataupun faktor risiko lain. Mereka hanya memerlukan istirahat yang cukup untuk memulihkan kesehatan dan menghindari terjadinya kemungkinan infark miokardium. Sedangkan pada pasien yang dirawat lebih dari 4-6 hari, umumnya mereka memiliki penyakit lain seperti hipertensi, jantung koroner dan penyakit lain sehingga memerlukan perawatan yang lebih lama. Pada umumnya pasien pulang dalam keadaan sembuh dan sudah mendapatkan terapi sesuai dengan formularium rumah sakit serta terapi terus dilanjutkan di rumah dan pengontrolan kesehatan setiap satu bulan sekali ke rumah sakit.

Pada analisis kualitatif evaluasi dilakukan terhadap ketepatan penggunaan ISDN, meliputi; ketepatan indikasi, ketepatan penderita, ketepatan dosis, ketepatan frekuensi penggunaan, ketepatan lama pemberian serta adanya duplikasi terapi dan interaksi obat. Hasil evaluasi ini sebagaimana terlihat pada Tabel 5, 6 dan 7.

Tabel 5. Hasil evaluasi kualitatif penggunaan ISDN pada penderita angina pectoris

Analisa <sup>#</sup>	Tepat		Tidak Tepat		Tidak Cukup Informasi	
	Σ	%	Σ	%	Σ	%
Indikasi	5	100	0	0	-	-
Penderita	5	100	0	0	-	-
Dosis	5	100	0	0	-	-
Frekuensi Penggunaan	4	82,6	9	17,3	-	-
Lama Pemberian	4	76,9	-	-	1	23,0
	0	2			2	8

# Evaluasi dilakukan terhadap 52 rekam medik pasien angina pectoris

Pemberian ISDN pada penderita angina pektoris 100% sudah tepat indikasi, tepat penderita dan tepat dosis. Dinyatakan tepat indikasi karena memang ISDN diindikasikan untuk penderita angina pektoris dan sesuai dengan Formularium Rumah Sakit (29). Sedangkan tepat penderita artinya obat yang diberikan tidak kontra indikasi dengan penderita. Pada studi ini tidak ditemukan satupun penggunaan ISDN yang tidak tepat penderita. Pemberian ISDN yang sesuai dengan penyakit pasien dan mempertimbangkan penyakit lain yang diderita oleh pasien, serta kondisi fisiologi individual pasien akan dapat mempercepat proses penyembuhan dan mengurangi efek samping yang mungkin terjadi.

Pada evaluasi ketepatan dosis, juga diperoleh pemberian dosis yang tepat sebesar 100%. Secara umum dosis ISDN untuk mengatasi serangan angina pektoris adalah 2.5 – 10 mg dalam bentuk sublingual, dosis untuk pencegahan serangan angina pektoris 2.5 – 10 mg dalam bentuk tablet oral yang bisa diulang tiap 2-3 jam. Sedangkan untuk pengobatan jangka panjang, dosis yang diberikan 10 – 20 mg (range 2.5 – 30 mg) dalam bentuk tablet oral. Semua pengaturan dosis pada penderita angina pektoris telah diberikan dengan tepat.

Pada evaluasi ketepatan frekuensi penggunaan ISDN, ditemukan 82.69% penggunaan ISDN yang tepat frekuensi penggunaan dan tidak tepat frekuensi penggunaan sebesar 17.31%. Frekuensi penggunaan ISDN untuk pengobatan angina pektoris menurut standar adalah tiga sampai empat kali sehari dengan dosis 10-20 mg. Disini ditemukan pemberian ISDN hanya satu sampai dua kali sehari dengan dosis 5 mg. Hal ini menunjukkan bahwa frekuensi penggunaan yang kurang dari terapi akan menyebabkan kurang tercapainya konsentrasi darah terapeutik sehingga kesembuhan pasien akan

bertambah lama (18). Untuk itulah peran apoteker di rumah sakit sangat diperlukan dalam memberikan informasi tentang pemakaian obat yang benar dan tepat pada pasien dan juga adanya program konsultasi oleh apoteker, khususnya pada bagian kardiovaskular ini.

Dari evaluasi terhadap lama pemberian ISDN, terdapat ketepatan lama pemberian sebesar 76,92%, sedangkan sisanya sebesar 23,08% tidak tersedianya informasi yang cukup untuk dilakukan evaluasi. Informasi yang tidak cukup ini disebabkan karena pasien hanya dirawat selama satu atau dua hari saja di rumah sakit dan terapi dilanjutkan di rumah sehingga analisis tidak dapat dilanjutkan apakah pasien meneruskan terapinya atau tidak.

Tabel 6. Duplikasi terapi penggunaan ISDN pada pasien angina pektoris

Duplikasi Terapi	Jumlah	Persentase
ISDN - NP-X <sup>1</sup>	1	1,92
ISDN - NP-Y <sup>2</sup>	2	3,85
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>5,77</b>

Ket. : 1). ND-X : Nama Paten X; 2). ND-Y = Nama Paten Y

Duplikasi terapi dapat terjadi bila dua obat yang diberikan berasal dari golongan yang sama atau bila obat tersebut mengandung zat aktif yang sama dengan nama paten yang berbeda. Pada terapi penelitian ini ditemukan adanya duplikasi terapi sebesar 5.77%, yaitu pada ISDN – NP-X (1.92%) dan ISDN – NP-Y (3.85%). ISDN, NP-X dan NP-Y merupakan obat-obat vasodilator golongan nitrat organik. Adanya duplikasi terapi ini akan dapat meningkatkan efek samping dan menimbulkan toksik pada penderita serta terjadinya toleransi. NP-X merupakan tablet lepas lambat bertujuan untuk melepaskan obat secara perlahan, serta memberikan suatu cadangan obat secara

terus-menerus selama selang waktu yang panjang (30).

Tabel 7. Interaksi obat pada pasien angina pektoris

Interaksi Obat	Jumlah	%	Jenis Interaksi	Keterangan
ISDN - Vasodilat or lain	26	50,00	Farmakodinamika	Efek hipotensi bertambah (31)
ISDN - Antihipertensi	17	32,69	Farmakodinamika	Efek hipotensi bertambah (31)
ISDN - Analgetik	1	1,92	Farmakokinetika	Meningkatkan konsentrasi plasma ISDN (41)
ISDN - Anti koagulan	8	15,38	Farmakodinamika	Menurunkan efek anti koagulan (22)
ISDN - Anti platelet	38	73,08	Farmakokinetika	Menambah konsentrasi serum ISDN (22)

Beragamnya penyakit yang diderita pasien menyebabkan banyaknya obat yang diberikan (polifarmasi). Hal ini sering menyebabkan terjadinya interaksi obat. Interaksi tersebut dapat berupa interaksi farmakokinetika dan farmakodinamika. Interaksi farmakokinetika adalah proses-proses yang dialami molekul obat ke dalam tubuh sampai hilangnya obat tersebut, proses ini mencakup absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat lain sehingga kadar obat tersebut dapat meningkat atau berkurang dalam plasma. Interaksi farmakodinamika merupakan interaksi obat secara farmakologi terjadi bila obat yang mempunyai efek farmakodinamika berupa aditif atau antagonis dikombinasikan. Pada penelitian ini ditemukan interaksi farmakodinamika sebesar 98.07% yang terdiri dari interaksi ISDN-vasodilatator lain, ISDN-

antihipertensi dan ISDN-antikoagulan. Di samping itu juga terdapat interaksi farmakokinetika sebesar 75% yang terdiri dari interaksi ISDN-analgetik dan ISDN-antiplatelet.

Vasodilatator lain yang dimaksud adalah golongan nitrat organik, beta bloker dan antagonis kalsium. Interaksi antara ISDN – vasodilatator lain akan menyebabkan efek hipotensi pada penderita akan bertambah. Untuk itu pemberian obat-obat vasodilatator ini harus diperhatikan dalam pengaturan dosis yang sesuai dengan kebutuhan penderita (31). Begitu juga dengan interaksi antara ISDN – antihipertensi dimana juga terjadi peningkatan efek hipotensi pada penderita.

Pemberian ISDN – analgetik akan menyebabkan terjadinya interaksi farmakokinetika berupa peningkatan konsentrasi plasma dari ISDN akibat metabolisme ISDN yang berkurang sehingga ketersediaan hayati ISDN dalam tubuh meningkat. Biasanya untuk kombinasi dua obat ini pemberian analgetik digunakan untuk mengatasi efek samping yang timbul berupa sakit kepala dari penggunaan ISDN (32).

Interaksi antara ISDN – anti koagulan akan menyebabkan terjadinya penurunan efek anti koagulan. Akibat dari interaksi ini akan mempercepat terjadinya bekuan darah di dalam pembuluh darah koroner sehingga kemungkinan terjadinya trombus semakin bertambah.

Penggunaan ISDN – anti platelet bertujuan untuk mengurangi agregasi platelet dan ukuran trombus pada penderita angina pektoris (33) dan juga berguna untuk menurunkan kemungkinan pengendapan aterosklerotik yang lebih berat lagi (34). Anti platelet yang biasa diberikan adalah aspirin dengan dosis 80-160 mg, tapi kombinasi kedua obat ini menyebabkan peningkatan konsentrasi serum ISDN. Untuk mencegah terjadinya akumulasi obat maka pemberian ISDN dan anti platelet sebaiknya diberikan dalam

dosisi yang sesuai. Selain itu penggunaan aspirin sebaiknya diberikan 1 jam sesudah makan dan jangan bersamaan dengan ISDN untuk mengurangi peningkatan sekresi asam lambung.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian ditemukan masih terdapat ketidaktepatan dalam penggunaan ISDN pada pasien angina pectoris. Karena itu disarankan agar Instalasi Farmasi Rumah Sakit (IFRS) dapat mengoptimalkan pelaksanaan asuhan kefarmasian.

## DAFTAR PUSTAKA

- Sargowo, D & M. Hendarko. "Pola Perilaku Tipe A (PPTA) Pada Penderita Penyakit Jantung Koroner (PJK)", *Majalah Kedokteran Universitas Brawijaya Malang*, XVII, 3, 2001, 80-86
- Apridoni, I. G., "Gambaran Penyakit Jantung Koroner di Rumah Sakit Khusus Jantung Sumatera Barat tahun 1993-1995", *Skripsi S1*, Padang: Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, 1996
- Bagindo H.A. & Adin S.T., "Pencegahan dan Penanggulangan Penyakit Jantung Koroner di Indonesia", *Cermin Dunia Kedokteran*, 80, 1992, 72-75
- Darmojo, B., "Pola Konsumsi Makanan dan Penyakit Kardiovaskular", *Medika Jurnal Kedokteran dan Farmasi*, XXIV, 1, 1998, 33
- Trisnohadi, H. B., *Ilmu Penyakit Dalam*, Edisi 2, Jilid I, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta: 1987, 249-253
- Watts, D., *Terapi Medik*, Edisi 17, alih bahasa Petrus L., Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta: 1983, 77
- Walsh, T.D., *Kapita Selekta Penyakit dan Terapi*, alih bahasa Caroline Wijaya, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta: 1997, 3
- Agusman, W., *Lebih Mengetahui Angina Pectoris*, at [http // www.media-indonesia.com](http://www.media-indonesia.com)
- Harrison, *Prinsip-prinsip Ilmu Penyakit Dalam*, Vol. 3, Edisi 13, editor bahasa Indonesia Ahmad H.A., Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta: 2000, 1213-1220
- Sulistia G (editor), *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 4, Gaya Baru: Jakarta, 1995, 359
- Katzung, B.G., *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Ed.6, Alih bahasa Staf Dosen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta: 1998, 186
- Alaeddini, J., *Angina Pectoris*, at [http// www.emedicine.com](http://www.emedicine.com)
- Anwar, T.B., "Parameter Biokimiawi untuk Sindrom Koroner Akut", *Medical Journal of The University of North Sumatera*, XXXIV, 2 (2000), 115-117
- Karani, Y., *Naskah Lengkap Ilmiah Berkala I Ilmu Penyakit Dalam : Dari Hipertensi Hingga Penyakit Kardiovaskular*, Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang: 2000, 76
- Garyl, S., "Pembuluh Arterial dan Hipertensi", *Majalah Kesehatan Masyarakat*, 1(5), 1995, 345-347
- Supari, F., "Konsep baru Pencegahan Penyakit Kardiovaskular", *Prosiding Seminar Sehari Konsep Baru Pencegahan Penyakit Kardiovaskular*, Semarang, 1994
- Sahim, A., "Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner dan Pedoman Menghindarinya dalam Menuju Hidup Sehat", *Makalah Kedokteran Universitas Andalas*, 1996

- Mc.Evoy, G.K., *Drug Information American Hospital Formulary Service*, Vol.2, The American Society of Health System Pharmacist Inc., Bethesda: 1999, 1644
- Perjan. RS. DR. M.Djamil Padang, *Formularium Rumah Sakit DR.M.Djamil Padang*, Ed.IV, Padang: 2003, 32
- Shargel, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, Ed.2, Penerjemah Fasich dan Siti Syamsiah, Penerbit Universitas Airlangga, Surabaya: 1988, 446
- Parfitt, K. (Ed.), *Martindale*, Thirty Second Edition, Pharmaceutical Press, London: 2000, 875-893
- Hansten, P.D & John T. Horn., *Drug Interactions, Analysis and Management*, Medika Press, St. Lois: 2001, 136
- Lasotte LL, Theroux P, Udon RM, Colucei Rand & Lam JV., *Antithrombotic Properties of Transdermal Nitroglycerin in Stable Angina Pectoris*, at [http:// www.NCBI.net](http://www.NCBI.net)
- Anne, M., Lloyd Y., Wayne A. & Joseph B., *Handbook of Applied Therapeutics*, Inc., Washington: 1992, 114
- Fraunfelder, F.T, *Drug Induced Ocular Side Effects and Drug Interaction*, Heny Kimpton Publishers, London: 1976, 331-333