

Pemilihan Jenis Obat Antiaritmia yang Tepat untuk Penyembuhan Pasien Aritmia

By Ina Rendayu

Pemilihan Jenis Obat Antiaritmia yang Tepat untuk Penyembuhan Pasien Aritmia

Ina Rendayu¹, Asep Sukohar²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Aritmia jantung (*heart arrhythmia*) menyebabkan detak jantung menjadi terlalu cepat, terlalu lambat, atau tidak teratur. Aritmia jantung umumnya tidak berbahaya. Kebanyakan orang sesekali mengalami detak jantung yang tidak beraturan kadang menjadi cepat, kadang melambat. Namun beberapa jenis aritmia jantung dapat menyebabkan gangguan kesehatan atau bahkan sampai mengancam nyawa. Terdapat banyak jenis dari aritmia, yang dapat berasal dari atrium atau ventrikel. Aritmia reentri dapat terdiri atas takikardi, flutter, dan fibrilasi yang dapat berasal dari atrium maupun ventrikel. Obat yang efektif pada aritmia supraventrikular (kanan atas), yaitu : adenosin, digoksin, varapamil. Obat yang efektif pada aritmia ventrikular (kiri bawah), yaitu : obat golongan 1B yang terdiri dari lidokain. Obat yang efektif pada kedua jenis aritmia supraventrikular dan ventrikular, yaitu : a) obat golongan 1A yang terdiri dari disopiramid, kuinidin, b) obat golongan 1C yang terdiri dari flekainid, c) obat Golongan III yang terdiri dari amiodaron. Masing-masing jenis obat untuk penanganan aritmia mempunyai efek samping dan potensi terjadinya interaksi obat jika dikonsumsi bersamaan dengan jenis obat lain yang berbeda. Oleh karena itu perlu diperhatikan penggunaan jenis obat bagi penderita aritmia dengan cara mendeteksi jenis penyakit lain yang diderita selain aritmia.

Kata kunci: Obat Antiaritmia, Aritmia, Supraventrikular, Ventrikular

Selection of the Right Type of Antiarrhythmic Drug for Arrhythmia Patient Healing

Abstract

Arrhythmia causes the heart rate to be too fast, too slow, or irregular. Arrhythmias are generally harmless. Most people occasionally experience an irregular heartbeat which sometimes becomes fast, sometimes slowing down. But some types of arrhythmias cause health problems or even life threatening. There are many types of arrhythmias, which can originate from the atrium or ventricle. Retention arrhythmias consist of tachycardia, flutter, and fibrillation which can originate from the atria or ventricles. Effective drug in supraventricular arrhythmias (top right), namely: adenosine, digoxin, verapamil. Effective drug in both supraventricular and ventricular arrhythmias (lower left), namely: class 1B drug consisting of lidocaine. Effective drug in both of supraventricular and ventricular arrhythmias, namely: a) class 1A drug consisting of disopiramide, quinidine, b) class 1C drug consisting of flexainide, c) class III drug consisting of amiodarone. Each type of drug for the treatment of arrhythmias has side effects and the potential for drug interactions if taken together with other types of drugs. Therefore, it should be noted the use of types of drugs for arrhythmia sufferers by also detecting other types of diseases suffered besides arrhythmias.

Keywords: Antiarrhythmic Drug, Arrhythmia, Supraventricular, Ventricular

Korespondensi: Ina Rendayu | Jl. Abdul Muis 9, Komplek Griya Gedung Meneng, Raja Basa, Bandar Lampung | HP 081368366721 e-mail: inarendayu21@gmail.com

Pendahuluan

World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa penyakit jantung koroner menjadi penyebab kematian nomor satu di dunia (WHO, 2011). Menurut WHO, pada tahun 2008 sebanyak 17,3 juta orang meninggal disebabkan oleh penyakit jantung. Dari kematian tersebut tercatat bahwa 7,3 juta orang meninggal disebabkan oleh penyakit jantung koroner dan 6,2 juta disebabkan karena stroke (WHO, 2011). Jumlah kematian akibat penyakit jantung dan stroke diprediksi akan

meningkat sampai tahun 2030 menjadi 23,3 juta (Mathers et al., 2006).⁹

Aritmia atau disritmia adalah gangguan urutan irama, atau gangguan kecepatan dari proses depolarisasi, repolarisasi, atau keduanya pada jantung. Keadaan ini dapat disertai dengan atau tanpa penyakit jantung, dapat juga dengan atau tidak dengan gejala klinis.⁸

Terdapat banyak jenis dari aritmia, yang dapat berasal dari atrium atau ventrikel. Aritmia reentri dapat terdiri atas takikardi, flutter, dan fibrilasi yang dapat berasal dari atrium maupun ventrikel, menyebabkan penurunan *cardiac*

output. Takikardi ditandai oleh ekstitasi tinggi yang regular dengan frekuensi denyut >100 kali/menit. Flutter ditandai dengan denyut nadi yang tinggi tetapi masih regular (>250 kali/menit). Fibrilasi ditandai dengan denyut cepat dan tidak terkoordinasi yang dapat berakhir dengan hilangnya kontraktilitas. Aritmia pada ventrikel lebih berbahaya, karena akan berakhir dengan fibrilasi ventrikel. Selama fibrilasi ventrikel, kontraksi tidak terkoordinasi menyebabkan ventrikel hanya bergetar dan tidak berkontraksi dengan benar, dan sebagai konsekuensinya ventrikel tidak mampu memompakan darah ke sirkulasi pulmoner maupun sistemik. Ventrikel takikardi terbagi menjadi monomorfik dan polimorfik. Selama ventrikel takikardi monomorfik, semua denyut jantung sesuai antara satu dan lainnya, dan pada ventrikel takikardi polimorfik terdapat morfologi gelombang yang bervariasi. Kedua jenis ventrikel takikardi ini dapat memburuk menjadi fibrilasi ventrikel.²¹

Studi epidemiologik jangka panjang menunjukkan bahwa pria mempunyai risiko gangguan irama ventrikel 2-4 kali lipat dibandingkan dengan wanita. Data epidemiologi dari *New England Medical Journal* (2001) menyebutkan bahwa kelainan struktur arteri koroner merupakan penyebab 80% gangguan irama jantung yang dapat berakhir dengan kematian mendadak. Data *Framingham* (2002) menunjukkan angka kejadian gangguan irama akan meningkat dengan pertambahan usia. Diperkirakan, populasi geriatri (lansia) akan mencapai 11,39% di Indonesia atau 28 juta orang di Indonesia pada tahun 2020. Makin bertambah usia, persentase kejadian akan meningkat yaitu 70% pada usia 65-85 tahun dan 84% di atas 85 tahun.⁷

Diskusi 5

Ritme jantung normalnya ditentukan oleh sel-sel pacu jantung di *nodus sinoatrial* (SAN, atas), tetapi ritme dapat terganggu dengan berbagai cara, menyebabkan semua keluhan mulai dari rasa tidak nyaman yang muncul sesekali sampai gejala gagal jantung atau bahkan kematian mendadak. Aritmia dapat terjadi pada jantung yang nampak sehat, tetapi aritmia yang serius (misalnya takikardia ventrikular) biasanya berhubungan dengan penyakit jantung (misalnya *infark miokard*) dan prognosis yang buruk. Ritme

jantung dipengaruhi oleh *asetilkolin* (Ach) dan *norepinefrin* (NE), yang masing-masing dilepas oleh saraf parasimpatis dan simpatis.²

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan Cathleen S. Kalangi dkk di *Cardiovascular and Brain Center* (CVBC) RSUP. Prof. Dr. R. D. Kandou Manado mengenai gambaran aritmia pada pasien penyakit jantung koroner dapat disimpulkan bahwa, *Angina Pectoris Stabil* (APS) merupakan kasus tertinggi dengan *Premature Ventricular Contraction* (PVC) sebagai kasus aritmia terbanyak, dominan terjadi pada laki-laki, paling banyak terjadi pada usia antara 51-60 tahun dan hipertensi menjadi faktor risiko tertinggi.¹⁰

Pada penelitian Rani Sukmawati dkk dalam menciptakan sistem otomatis untuk mendeteksi pola aritmia kontraksi ventrikel dini, telah dilakukan pengenalan pola PVC (*Premature Ventricular Contraction*) menggunakan JST (Jaringan Syaraf Tiruan) dengan fitur interval RR, gradient gelombang R, dan QR. Pengujian dilakukan dengan dua buah fitur (interval RR dan gradien gelombang R) dan dengan tiga buah fitur (interval RR, gradient gelombang R, dan QR). Hasil pengujian menunjukkan bahwa akurasi yang diperoleh dari tiga fitur lebih baik dari pada akurasi dua fitur. Hasil pengujian untuk dua fitur adalah dengan sensitivitas 97,16%, spesifisitas 99,42% dan akurasi 99,09%. Sedangkan hasil pengujian JST untuk tiga fitur adalah dengan sensitivitas 99,82%, spesifisitas 99,48%, dan akurasi 99,38%.⁹

Obat-Obat Anti Aritmia

Obat didefinisikan sebagai suatu substansi/bahan yang digunakan untuk mendiagnosa, menyembuhkan, mengatasi, membebaskan, atau mencegah penyakit.¹

Alprenolol: *Alpresol, Aptine*. Zat tidak selektif ini (1967) bersifat ISA dan lokal-anestetik, juga lipofil kuat. Dengan mudah alprenolol melintasi rintangan darah-otak. *Resorpsinya* dari usus baik, tetapi *BA-nya* ringan 85%, *t*_{1/2}-nya 3 jam. Ekskresinya berlangsung lewat kemih sebagai metabolit aktif. Dosis: 4 dd 25-100 mg.³

Oxprenolol (*Trasicor*) adalah derivat dengan khasiat dan sifat mirip alprenolol (1968). Dosisnya :2-3 dd 20 mg.³

Propranolol *Inderal, Inderatic*. Beta blocker pertama ini (1964) memiliki efek lokal-anestetik kuat, tetapi tidak kardioselektif dan tak memiliki ISA. Meskipun banyak sekali derivat lain telah dipasarkan dengan sifat farmakologi lebih baik, namun propranolol ¹⁰sih merupakan beta-blocker penting. *Resorpsinya* dari usus baik, tetapi FPE besar, hingga hanya 30% mencapai sirkulasi besar. Sebagian besar zat ¹⁰ diubah dalam hati menjadi derivat-t_{1/2}-nya 3-6 jam. Bersifat sangat lipofil, sehingga distribusinya di jaringan dan otak baik dengan sering kali menimbulkan efek sentral. Dosisnya: diberikan secara oral ⁷rhari 2-3 mg bersamaan pada waktu makan, bila perlu dinaikan dengan interval 1 minggu sampai 320 mg sehari. *Profilaksis re-infarct* 3 kali perhari 40 mg selama 2-4 minggu dalam waktu 3 minggu *infarct* pertama, dosis pemeliharaan 2-3 perhari 80 mg selama minimal 2 tahun.³ Dalam penggunaannya, dapat terjadi interaksi obat jika propranolol ⁶rsamaan dengan antibiotik ciprofloxacin. Efek farmakologis dari propranolol yang dimetabolisme oleh sitokrom P-450 dapat meningkat. Ciprofloxacin dapat menurunkan klirens propranolol dengan menghambat metabo ²⁷nya di hati (Tatro, 2009).¹²⁻¹³

Obat-obat anti aritmia dapat diklasifikasikan menjadi:

1. Obat yang efektif pada aritmia supraventrikular (kanan atas), antara lain:
 - a. **Adenosin** menstimuli reseptor adenosin A₁ dan membuka K⁺ yang sensitif terhadap Ach. Adenosin intravena digunakan untuk menghentikan takikardia supraventr ¹⁵ar akut.² Efek samping dari Adenosin : Efek CV (kemerah-merahan), Efek CNS (sakit kepala, *lightheadedness*), Efek berturut-turut (*dyspnea*, dada terasa tidak nyaman), Efek lainnya (ketidaknyamanan di kepala, leher dan rahang).¹⁴ Penggunaan adenosin harus didindari terhadap pasien dengan penyakit *bronchoconstrictive* hati.¹⁴
 - b. **Digoksin** menstimuli aktivitas vagus, menyebabkan pelepasan Ach. Digoksin intravena digunakan pada terapi *flutter* atrium cepat yang terkontrol dan fibrilasi atrium.² Efek samping: Mual, ruam kulit, pusing, pandangan buram, diare.¹⁵ Penggunaan digoksin ini sebaiknya dihindari pada penderita gangguan

kelenjar tiroid dan ginjal.¹⁵ Penggunaan digoksin bersamaan dengan amifampridine dapat menyebabkan interaksi obat.¹⁶

- c. **Varapamil** Bekerja dengan memblokir kanal kalsium tipe L dan mempunyai efek khusus yang sangat kuat pada AVN, di mana kondisi selu ⁸hnya tergantung pada *spike* kalsium.² Saat ini varapamil tersedia dalam bentuk varapamil hidroklorida sebagai tablet untuk penggunaan oral maupun dalam bentuk larutan untuk penggunaan injeksi intravena.^{17,18} Dalam penelitian Raditya Iswandana dkk melakukan rancangan sediaan nanopartikel sebagai sy ⁸m penghantaran obat dengan hasil penelitian yang menunjukkan bahwa kitosan-tripolifosfat dapat menghasilkan nanopartikel varapamil hidroklorida dengan menggunakan ¹⁷etode gelasi ionik.¹⁷ Efek samping : konstipasi, lelah, sakit kepala, mual, serta pergelangan kaki bengkak.¹⁹ Penggunaan varapamil ¹⁷aiknya dihindari pada penderita hipotensi atau tekanan darah rendah, gagal jantung, gangguan darah porfiria, dan gangguan hati.¹⁹
2. Obat yang efektif pada aritmia ventrikular (kiri bawah), antara lain:
 - a. **Obat golongan 1B** memblokir kanal Na⁺ (inaktif) yang tergantung tegangan. **Lidokain** yang diberikan secara intravena digunakan pada terapi aritmatik ventrikular, biasanya setelah infark miokard akut. Pada jaringan jantung normal, lidokain mempunyai efek kecil karena cepat terisolasi (<0,5 detik) dari kanal Na⁺, yang selanjutnya pulih kembali selama diastol. Akan tetapi pada daerah iskemik, di mana anoksia menyebabkan depolarisasi dan aktivitas aritmogenik, banyak kanal Na⁺ terinaktivasi ¹² hingga rentan terhadap lidokain.² Efek samping: pusing, kesemutan, atau mengantuk (terutama bila injeksi terlalu cepat), efek SSP lainnya (bingung, depresi pernapasan dan konvulsi), hipotensi dan bradikardia (sampai terjadi henti jantung); hipersensitivitas.²⁰
 3. Obat yang efektif pada kedua jenis aritmia supraventrikular dan ventrikular, antara lain:

- a. **Obat golongan 1A** bekerja dengan memblokir kanal Na^+ (yang terbuka) yang tergantung tegangan. Obat ini memperlambat fase 0 dan memperpanjang periode refrakter efektif. Obat golongan 1A menghasilkan blok yang tergantung frekuensi (penggunaan). Selama diastol ketika kanal Na^+ tertutup, obat golongan 1A mengalami disosiasi yang relatif lambat (>5 detik) sehingga bila frekuensinya tinggi obat tetap terikat pada kanal dan tidak dapat memberi kontribusi terhadap potensial aksi. **Disopiramid** terutama digunakan secara oral untuk mencegah aritmia ventrikular berulang. Disopiramid mempunyai efek inotropik negatif dan bisa menyebabkan hipotensi (terutama bila diberikan secara intravena) serta memperberat gagal jantung. Efek samping lainnya termasuk mual, muntah serta antikolinergik yang jelas, yang bias membatasi penggunaannya pada pria (retensi urin). **Kuinidin** efektif pada terapi aritmia supraventrikular maupun aritmia ventrikular, namun penggunaannya terbatas oleh karena efek samping pada jantung yang berpotensi menjadi bahaya serta efek samping di luar jantung yang sering terjadi. Efek sampingnya termasuk efek antikolinergik, mual, muntah, diare, dan aritmia.²
- b. **Obat golongan 1C** terdisosiasi sangat lambat dari kanal Na^+ (10-20 detik) dan menekan kuat konduksi pada miokard. **Flekainid** terutama digunakan sebagai profilaksis fibrilasi atrium paroksismal, tetapi mempunyai efek inotropik negatif dan bisa menyebabkan aritmia ventrikular yang serius.² Berdasarkan penelitian yang dilakukan Sung Soon Kim, MD dkk pada pasien mereka, flekainid ini berhasil mencegah terulangnya takikardia supraventrikular nonreentrant dengan mempertahankan konduksi jalur cepat yang terus berlanjut selama tindakan lanjutan jangka panjang.¹¹
- c. **Obat Golongan III** Bekerja dengan memperlambat repolarisasi dan memperpanjang potensial aksi serta periode refrakter pada semua jaringan

jantung.² **Amiodaron**, Efek antiaritmia amiodaron merupakan hasil interaksinya dengan sistem konduksi jantung. Penggolongan obat antiaritmia dibagi menjadi empat kelas berdasarkan mekanisme ionik dan reseptor obat pada proses potensial aksi di sistem konduksi jantung. Amiodaron termasuk golongan III, yaitu obat aritmia yang terutama bekerja di saluran K^+ sehingga memperpanjang durasi potensial aksi dan interval QT. Mekanisme kerja amiodaron juga meliputi aktivitas obat aritmia kelas I, II, dan IV sehingga disebut sebagai obat aritmia dengan spektrum luas dan cukup efektif digunakan pada berbagai macam aritmia.^{4,5} Di antaranya adalah paroksismal supraventrikular aritmia sebagai agen pilihan kedua setelah adenosin dan calcium channel blocker nondihidropiridin, sebagai obat kardioversi untuk fibrilasi atrium, dan sebagai pilihan utama untuk takiaritmia ventrikular.^{4,5} Amiodaron direkomendasikan untuk beberapa keadaan, antara lain: terapi pada VT tanpa nadi atau VF yang refrakter terhadap defibrilasi; terapi VT polimorfik atau takikardia dengan QRS kompleks yang lebar yang tidak diketahui sebabnya; kontrol VT dengan hemodinamik stabil apabila kardioversi tidak berhasil, sangat berguna terutama bila fungsi ventrikel kiri menurun; sebagai obat tambahan pada kardioversi supraventrikular takikardia atau paroksismal supraventrikular takikardi; dapat digunakan untuk terminasi takikardia atrial multifokal atau ektopik dengan fungsi ventrikel kiri yang masih baik; dapat digunakan untuk kontrol denyut jantung pada atrial fibrilasi atau atrial flutter bila terapi lain tidak efektif.⁵⁻⁶

Simpulan

1. Obat yang efektif pada aritmia supraventrikular (kanan atas), yaitu: adenosin, digoksin, verapamil.
2. Obat yang efektif pada aritmia ventrikular (kiri bawah), yaitu: obat golongan 1B yang terdiri dari lidokain.

3. Obat yang efektif pada kedua jenis aritmia supraventrikular dan ventrikular, yaitu: a) obat golongan 1A yang terdiri dari disopiramid, kuinidin, b) obat golongan 1C yang terdiri dari flekainid, c) obat Golongan III yang terdiri dari amiodaron.
4. Masing-masing jenis obat untuk penanganan aritmia mempunyai efek samping dan potensi terjadinya interaksi obat jika dikonsumsi bersamaan dengan jenis obat lain yang berbeda. Oleh karena itu perlu diperhatikan penggunaan jenis obat bagi penderita aritmia dengan cara mendeteksi juga jenis penyakit lain yang diderita selain aritmia.

Daftar Pustaka

1. Robert Priharjo. Teknik Dasar Pemberian Obat, Halaman 1. Penerbit Buku Kedokteran EGC.
2. Michael. J. Neal. At a glance: FARMAKOLOGI MEDIS Edisi ke-lima. EMS (Erlangga medical series). PT. Gelora Aksara Pratama. 2006.
3. Tan Hoan Tjay, Kirana Rahardja. Obat-obat penting, khasiat, penggunaan, dan efek-efek sampingnya Edisi ke-enam. Jakarta: PT media. 2007.
4. DiMarco JP, Gersh BJ, Opie LH. Antiarrhythmic drugs and strategy. In Opie Drug of the Heart (Sixth Edition). WB Saunders: Philadelphia, 2005; p.23-24.
5. Starry H. Rampengan. Amiodarin sebagai Obat Anti Aritmia dan Pengaruhnya terhadap Fungsi Tiroid. Jurnal Biomedik, 03, No. 02. 2011; 84-94.
6. Hazinski MF, Cummins RO, Field JM, editors. Handbook of Emergency Cardiovascular Care for Healthcare Providers (ACLS). American Heart Association. 2000;55.
7. Syafiq Hasan Futhuri. Gambaran Penderita Aritmia yang Menggunakan Pacemaker di Rumah Sakit Binawaluya Cardiac Center 2008-2009. Jakarta: Program Studi Pendidikan Dokter UIN Syarif Hidayatullah; 2009.
8. Andi Kurniajaturiatama. Interaksi Obat pada Pasien Jantung Ruang Rawat Inap ICCU RSUP Fatmawati Periode September-November 2012. JAKARTA: UIN Syarif Hidayatullah;2012.
9. Rani Sukmawati dkk. Pengenalan Pola Aritmia Kontraksi Ventrikel Dini pada Elektrokardiogram dengan Jaringan Syaraf Tiruan menggunakan Fitur Interval RR, Gradien Gelombang R, dan QR. JURNAL Teori dan Aplikasi Fisika Vol. 02, No. 02. 2014.
10. Cathleen S. Kalangi. Gambaran aritmia pada pasien penyakit jantung koroner di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode 1 Januari 2015 – 31 Desember 2015. Jurnal e-Clinic (eCl) Vol. 04, No. 02. 2016.
11. Sung Soon Kim, MD. Paroxysmal Nonreentrant Supraventricular Tachycardia Due to Simultaneous Fast and Slow Pathway Conduction Dual Atrioventricular Node Pathways. IACC Vol. 10, No.2 August 1987:456-61. St. Louis, Missouri.
12. Tatro, S.D., 2008, Drug Interaction Facts, Wolters Kluwer Health, United State of America.
13. Anisa Dewi Soleqah. Identifikasi Potensi Interaksi Antibiotik dengan Obat Lain Pada Terapi Pneumonia di DR. Moewardi Irakarta Tahun 2014-2015. Surakarta: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sebelas Maret. 2016.
14. Sandika Dwi Putri. Artikel detikHealth;2010 [Diakses tanggal 15 Desember 2017, 09.37 WIB]. Tersedia dari: <https://health.detik.com/read/2010/07/15/155818/1400000/769/adenosine>.
15. Lika Aprilia Samiadi direview oleh Hello Sehat Medical Review Team. 2016. [Diakses tanggal 15 Desember 2017, 09.57 WIB]. Trsedia dari: <https://helohehat.com/obat/dig19/>.
16. Raditya Iswandana dkk. Formulasi Nanopartikel Verapamil Hidroklorida dari Kitosan dan Natrium Tripolifosfat dengan Metode Gelasi Ionik. Jurnal Farmasi Indonesia. Vol. 06 No. 04. 2013.
17. Hemanshu SS, Kakuji T, dan Yie WC. Transdermal controlled delivery of verapamil: Characterization of in vitro skin permeation. International Journal of Pharmaceutics 1992; 86: 167-173.
18. Pusat Informasi Obat Nasional Badan POM RI. [Diakses tanggal 15 Desember 2017, 21.57 WIB]. Tersedia dari:

<http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-2-sistem-kardiovaskuler-0/22-aritmia/221-21> aritmia/aritmia-ventrikel.

19. Price SA, Wilson LM. Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. 6 ed. Jakarta: EGC; 2006. p. 1112-21.

Pemilihan Jenis Obat Antiaritmia yang Tepat untuk Penyembuhan Pasien Aritmia

ORIGINALITY REPORT

45%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	id.scribd.com Internet	207 words — 7%
2	docobook.com Internet	180 words — 6%
3	repository.uinjkt.ac.id Internet	127 words — 4%
4	repository.lppm.unila.ac.id Internet	95 words — 3%
5	www.slideserve.com Internet	78 words — 3%
6	eprints.uns.ac.id Internet	68 words — 2%
7	kumpulanartikelfarmasi.com Internet	68 words — 2%
8	ebookduniakesehatan.files.wordpress.com Internet	62 words — 2%
9	es.scribd.com Internet	56 words — 2%
10	laelylinglanglinglung.blogspot.com Internet	41 words — 1%

eprints.ums.ac.id

11	Internet	30 words — 1%
12	pionas.pom.go.id Internet	27 words — 1%
13	s3-eu-west-1.amazonaws.com Internet	26 words — 1%
14	ejournal.unsrat.ac.id Internet	25 words — 1%
15	health.detik.com Internet	25 words — 1%
16	pt.scribd.com Internet	22 words — 1%
17	katalogkesehatan.com Internet	22 words — 1%
18	docplayer.info Internet	20 words — 1%
19	media.neliti.com Internet	19 words — 1%
20	William P. Bozeman. "Empiric thrombolysis in prehospital cardiac arrest: sodium bicarbonate use may obscure benefit", Resuscitation, 2003 Crossref	18 words — 1%
21	www.informasikedokteran.com Internet	15 words — 1%
22	syafri12111732.blogspot.com Internet	15 words — 1%
23	poss.or.id Internet	12 words — < 1%

24	repository.unusa.ac.id Internet	11 words — < 1%
25	Brian Feingold, Ricardo Munoz. "Chapter 1 Cardiac Physiology Review", Springer Science and Business Media LLC, 2008 Crossref	11 words — < 1%
26	shalmaandhinie.blogspot.com Internet	9 words — < 1%
27	www.scribd.com Internet	9 words — < 1%
28	eprints.unm.ac.id Internet	8 words — < 1%

EXCLUDE QUOTES OFF
EXCLUDE BIBLIOGRAPHY OFF

EXCLUDE MATCHES OFF