

PENGARUH DURASI PENCAMPURAN SEDIAAN INJEKSI FENITOID DENGAN INFUS KA-EN 1B TERHADAP INKOMPATIBILITAS FISIK

Zaenab Aqilah, Denis Merry Mirza, Yudi Purnomo*
Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Injeksi fenitoin memiliki kompatibilitas terbatas dalam cairan infus pada praktik pencampuran sediaan intravena. Analisa inkompatibilitas pada pencampuran injeksi fenitoin dalam infus KA-EN 1B belum pernah ada laporan. Sehingga diperlukan uji inkompatibilitas pencampuran injeksi fenitoin dalam cairan infus KA-EN 1B berdasarkan sifat fisik serta pengaruh durasi interaksinya.

Metode: Penelitian ini bersifat kuasi eksperimental laboratorium untuk mengevaluasi inkompatibilitas pencampuran sediaan intra vena injeksi fenitoin dalam infus KA-EN 1B dilakukan pada jam ke 0,2,4 dan 6 dengan pengulangan sebanyak tiga kali (n=3). Parameter yang diamati berupa sifat fisik (warna, kejernihan, kekeruhan, ukuran partikel). Data kekeruhan dan ukuran partikel dianalisa dengan *one way ANOVA* ($p < 0.05$) dilanjutkan *Tukey HSD* ($p < 0.05$) serta uji korelasi *Pearson*.

Hasil: Pencampuran sediaan intra vena injeksi fenitoin dengan larutan infus KA-EN 1B pada jam ke 2 hingga 6 terjadi inkompatibilitas ditandai peningkatan kekeruhan sekitar 10-20% dan peningkatan ukuran partikel sekitar 2-8 kali dibandingkan pada jam ke-0 ($p < 0.05$). Terdapat pengaruh yang kuat dan signifikan ($p < 0.05$) antara durasi interaksi dengan kekeruhan ($r = 0.984$) dan durasi interaksi dengan ukuran partikel ($r = 0.962$).

Kesimpulan: Terdapat inkompatibilitas fisik pada pencampuran sediaan intra vena injeksi fenitoin dengan infus KA-EN 1B yang dipengaruhi oleh durasi interaksi.

Kata Kunci: *Durasi Interaksi; Fenitoin; iv admixture; inkompatibilitas fisik; KA-EN 1B.*

*Penulis Korespondensi:

Dr. H. Apt. Yudi Purnomo, M.Kes
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang
Jl. MT. Haryono 193 Kota Malang, Jawa Timur Indonesia 65145
Email: yudi.purnomo@unisma.ac.id

THE EFFECT OF IV ADMIXTURE DURATION BETWEEN PHENYTOIN AND KA-EN 1B ON PHYSICS INCOMPATIBILITY

Zaenab Aqilah, Denis Merry Mirza, Yudi Purnomo*
Pharmacy Study Program, Faculty of Medicine, Islamic University of Malang

ABSTRACT

Background: Phenytoin injections have limited compatibility in intravenous fluids in the practice of i.v admixture preparations. Incompatibility analysis of phenytoin injection in KA-EN 1B infusion has never been reported. Therefore, an incompatibility test is needed for mixing phenytoin injection in KA-EN 1B infusion fluid based on physical properties and the effect of interaction duration.

Method: This study was quasi-experimental laboratory to evaluate the incompatibility of mixing intravenous preparations of phenytoin injection in KA-EN 1B infusion carried out at 0,2,4 and 6 hours with three repetitions (n = 3). The parameters observed are physical properties (color, clarity, turbidity, particle size). Turbidity and particle size data were analyzed with *one way ANOVA* ($p < 0.05$) followed by *Tukey HSD* ($p < 0.05$) and *Pearson correlation test*.

Result: Mixing of phenytoin injection intravenous preparations with KA-EN 1B infusion solution at hours 2 to 6 occurred marked incompatibility of turbidity increase of about 10-20% and increase in particle size of about 2-8 times compared to 0 hours ($p < 0.05$). There was a strong and significant effect ($p < 0.05$) between the duration of interaction with turbidity ($r = 0.984$) and the duration of interaction with particle size ($r = 0.962$).

Conclusion: There is a physics incompatibility in the i.v admixture of phenytoin with KA-EN 1B infusion which is affected by the duration of the interaction.

Keyword: *Duration of interaction, Phenytoin, iv admixture; physics incompatibility; KA-EN 1B*

*Correspondence author:

Dr. H. Apt. Yudi Purnomo, M.Kes
Jl. MT. Haryono 193 Malang City, East Java Indonesia 65145
Email: yudi.purnomo@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Status epileptikus termasuk masalah kesehatan yang paling banyak terjadi pada anak-anak^{1,2}. Insiden status epileptikus pada anak sebesar 10-58 per 100.000 anak³, terutama pada usia kurang dari 1 tahun dengan estimasi insidens 1 per 1000 bayi⁴. Status epileptikus membutuhkan penatalaksanaan yang cepat⁵, apabila tidak dapat ditangani dengan segera maka beresiko terjadi kerusakan jaringan otak permanen^{6,7}.

Drug of choice status epileptikus pada kasus anak adalah fenitoin^{8,9}. Fenitoin termasuk salah satu obat antikonvulsan yang memiliki efektivitas cukup baik dan cepat dalam menghentikan bangkitan. Berdasarkan rekomendasi Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) penatalaksanaan terapi status epileptikus pada anak dilakukan dengan metode titrasi infus kontinu⁹, sehingga diperlukan pencampuran sediaan intravena injeksi fenitoin dalam cairan infus.

Fenitoin memiliki kompatibilitas obat yang sangat terbatas saat dilakukan pencampuran dengan sediaan intravena. Fenitoin inkompatibel dengan berbagai infus antara lain NaCl 0.9%, NaCl 0.45%, ringer laktat, dan dekstrosa 5%¹⁰. Inkompatibilitas merupakan kejadian obat yang tidak tercampurkan secara fisik dan kimia¹¹. Pada penelitian Haqoiroh, 2018 ditemukan kasus inkompatibilitas fisik pencampuran sediaan intravena fenitoin dalam larutan infus NaCl 0.9% di bangsal ICU RSUP Dr. Sardjito ditandai pembentukan endapan partikel (83.35%), dan kekeruhan (11.76%)³. Hal ini dapat berdampak buruk pada kondisi pasien¹² antara lain oklusi perifer, flebitis, dan ekstrasvasasi. Sehingga dibutuhkan pemilihan larutan infus yang aman bagi pasien.

Salah satu larutan infus yang sering digunakan pada pasien anak-anak adalah KA-EN 1B. Cairan KA-EN 1B merupakan larutan infus yang digunakan untuk memelihara keseimbangan cairan elektrolit dan nutrisi pada pasien^{13,14}. Komposisi yang terkandung dalam 500 ml infus KA-EN 1B yaitu dekstrosa 4.12%, dan NaCl 0.22%³. Berdasarkan konsentrasi yang terkandung tersebut lebih rendah sehingga diprediksi inkompatibilitas fenitoin dalam infus KA-EN 1B lebih rendah. Saat ini belum pernah dilakukan penelitian mengenai inkompatibilitas pencampuran sediaan intravena injeksi fenitoin dalam infus KA-EN 1B. Oleh sebab itu, perlu dilakukan analisa lebih lanjut untuk membuktikan stabilitas dari hasil pencampuran sediaan intravena injeksi fenitoin dengan infus KA-EN 1B berdasarkan sifat fisik dan kimia serta durasi interaksinya.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat kuasi eksperimental laboratorium untuk mengevaluasi inkompatibilitas pencampuran sediaan intravena injeksi fenitoin dalam infus KA-EN 1B. Penelitian ini dilaksanakan

pada bulan Juni 2023 di Laboratorium Teknologi Farmasi Sediaan Steril Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

Proses Pencampuran Sediaan Intra Vena

Injeksi Fenitoin 50 mg/ml (PT.Ikapharmindo Putramas, no. batch H22009EB) diambil sebanyak 2 cc lalu dicampurkan kedalam wadah yang berisi 100 cc infus KA-EN 1B (PT. Otsuka Indonesia, no. batch A82J52A). Prosedur pencampuran sediaan intra vena dilakukan secara aseptik. Selanjutnya sampel pengujian dikondisikan pada suhu ruangan¹⁷.

Evaluasi Inkompatibilitas Fisik Uji Warna dan Kejernihan

Sampel hasil pencampuran injeksi fenitoin dengan infus KA-EN 1B dilakukan pengamatan secara visual panca indera dan dengan latar putih, hitam. Pengamatan dilakukan pada jam ke 0, 2, 4, dan 6 dengan replikasi 3 kali. Hasil pengamatan dinyatakan terjadi inkompatibilitas fisik apabila terdapat perubahan warna dan partikel tampak melayang pada sampel^{17,21}.

Uji Kekeruhan

Sampel hasil pencampuran injeksi fenitoin dengan infus KA-EN 1B dilakukan pengujian kekeruhan menggunakan alat turbidimeter yang sudah dikalibrasi. Pengamatan dilakukan pada jam 0, 2, 4 dan 6 dengan replikasi 3 kali. Hasil pengamatan dinyatakan terjadi inkompatibilitas fisik apabila kekeruhan ≥ 0.5 NTU²¹.

Uji Ukuran Partikel

Sampel hasil pencampuran injeksi fenitoin dengan infus KA-EN 1B diambil beberapa tetes dan diletakkan diatas preparat, amati dibawah mikroskop trinokuler (*Olympus CX23*) dengan perbesaran 200x. Hasil pengamatan dilakukan uji ukuran partikel dengan menggunakan *software image-J* versi 1.8.0. Pengamatan dilakukan pada jam ke 0, 2, 4 dan 6 dengan replikasi sebanyak 3 kali. Hasil dinyatakan terjadi inkompatibilitas fisik apabila ukuran partikel ≥ 1000 nm²².

Analisis data

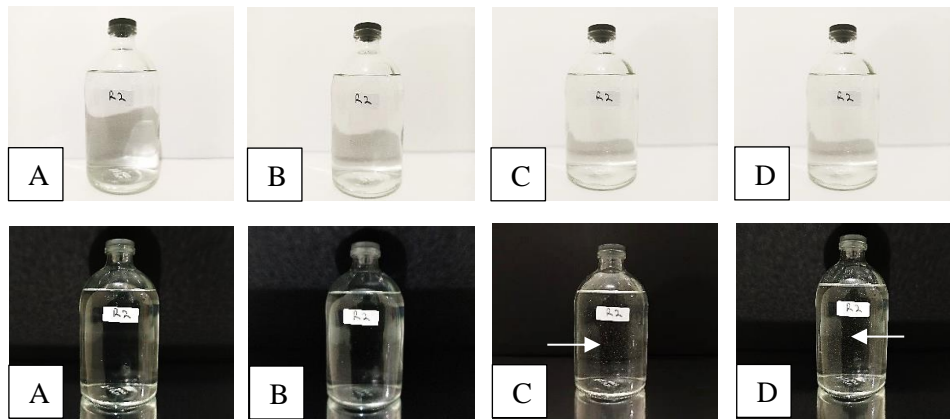
Penyajian data warna dan kejernihan dalam bentuk deskriptif, sedangkan data kekeruhan dan ukuran partikel dinyatakan dalam bentuk rerata \pm SD. Data analisis statistik menggunakan *software SPSS (Statistical Package for the Social Scienes)* versi 16. Setelah data dilakukan uji normalitas dan homogenitas ($p > 0.05$), kemudian dianalisa dengan metode *one way ANOVA* ($p < 0.05$) kemudian dilanjutkan dengan *post hoc analysis-Tukey test*. Data dinyatakan berbeda secara bermakna bila ($p < 0.05$) untuk mengetahui pengaruh durasi interaksi terhadap kekeruhan dan ukuran partikel menggunakan uji korelasi *pearson*.

HASIL PENELITIAN

Inkompatibilitas Fisik

Hasil Warna dan kejernihan

Hasil warna dan kejernihan pencampuran sediaan injeksi fenitoin dengan larutan infus KA-EN 1B dapat dilihat pada gambar 1 dan tabel 1.



Gambar 1. Warna Dan Kejernihan Pada Pencampuran Injeksi Fenitoin Dengan Infus KA-EN 1B

Keterangan : Warna (latar putih) dan kejernihan (latar hitam) pada jam (A) ke-0, (B) ke-2, (C) ke-4, (D) ke-6. Tanda panah putih menunjukkan pembentukan partikel yang tidak larut.

Tabel 1. Warna Dan Kejernihan Pada Pencampuran Sediaan Intravena Injeksi Fenitoin Dengan Infus KA-EN 1B

Durasi Interaksi	Warna	Kejernihan
Jam ke-0	TB	J
Jam ke-2	TB	J
Jam ke-4	TB	TJ
Jam ke-6	TB	TJ

Keterangan: TB = Tidak Bewarna, J = Jernih, TJ = Tidak Jernih

Tidak terdapat perubahan warna berdasarkan durasi pencampuran dari jam ke-0, 2, 4, dan 6. Ketiga replikasi menunjukkan hasil yang konsisten. Pada jam ke-0 hingga jam ke-2 sediaan dapat dikatakan stabil karena larutan masih tampak jernih dan belum terjadi pembentukan partikel, sedangkan pada jam ke-4 dan jam ke-6, sudah terjadi inkompatibilitas fisik yang ditandai dengan adanya partikel-partikel yang melayang.

Hasil Kekeruhan

Kekeruhan setelah pencampuran injeksi fenitoin dengan infus KA-EN 1B dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Kekeruhan Setelah Pencampuran Injeksi Fenitoin Dengan Infus KA-EN 1B

Durasi Interaksi	n	Rata-rata ± SD (NTU)
Jam ke-0	3	13.26 ± 0.53 ^a
Jam ke-2	3	21.50 ± 0.74 ^b
Jam ke-4	3	28.55 ± 0.32 ^c
Jam ke-6	3	31.36 ± 1.67 ^d

Keterangan : a,b,c,d = huruf berbeda menunjukkan perbedaan signifikan (Tukey test, $p < 0.05$)

Terjadi peningkatan kekeruhan pada jam ke-2, 4 dan 6 berturut-turut sekitar 10%, 15% dan 20% dibandingkan pada jam ke-0 ($p < 0,05$).

Tabel 3. Hubungan durasi dengan Kekeruhan pada pencampuran injeksi fenitoin dengan infus KA-EN 1B

	Kekeruhan	Durasi Interaksi
Kekeruhan	<i>Pearson Correlation</i>	1
	<i>Sig. (2-tailed)</i>	.984**
	N	12
Durasi Interaksi	<i>Pearson Correlation</i>	.984**
	<i>Sig. (2-tailed)</i>	.000
	N	12

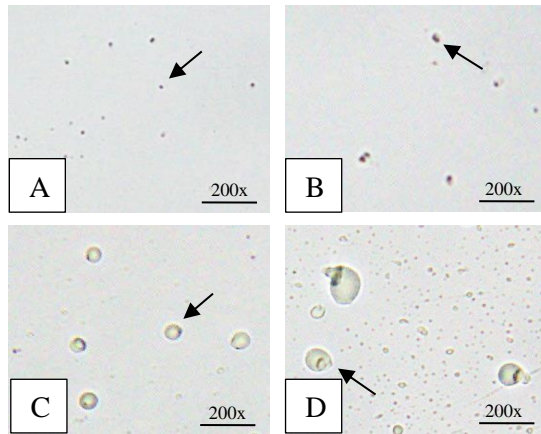
Keterangan: Uji korelasi pearson = signifikan $p < 0.05$

Pengaruh durasi interaksi terhadap ukuran partikel pada pencampuran sediaan injeksi fenitoin dengan larutan infus KA-EN 1B dapat dilihat pada tabel 3.

Terdapat pengaruh yang signifikan ($p < 0.05$) pada pencampuran sediaan injeksi fenitoin dengan KA-EN 1B yaitu antara durasi interaksi dan kekeruhan dengan kekuatan ($r = 0.984$).

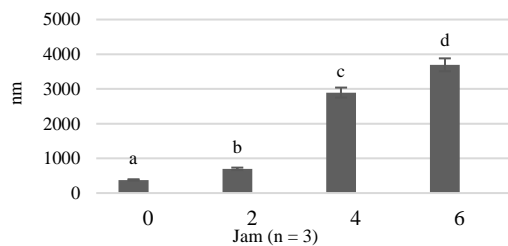
Hasil Ukuran Partikel

Ukuran partikel setelah pencampuran sediaan injeksi fenitoin dengan larutan infus KA-EN 1B dapat dilihat pada gambar 2 dan gambar 3.



Gambar 2. Ukuran partikel setelah pencampuran injeksi fenitoin dengan infus KA-EN 1B.

Keterangan : Ukuran partikel pada jam (A) ke-0, (B) ke-2, (C) ke-4, (D) : ke-6. Tanda panah hitam menunjukkan pembentukan partikel



Gambar 3. Histogram ukuran partikel pada injeksi fenitoin dengan infus KA-EN 1B

Keterangan : a,b,c,d = huruf berbeda menunjukkan perbedaan signifikan (Tukey test, $p < 0.05$)

Terjadi peningkatan ukuran partikel pada jam ke-2, 4 dan 6 berturut-turut sekitar 2, 4 dan 8 kali lipat dibandingkan pada jam ke-0 ($p < 0,05$).

Pengaruh durasi interaksi terhadap ukuran partikel pada pencampuran sediaan injeksi fenitoin dengan larutan infus KA-EN 1B dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Hubungan durasi interaksi dengan ukuran partikel pada pencampuran injeksi fenitoin dengan infus KA-EN 1B

		Ukuran Partikel	Durasi Interaksi
Ukuran Partikel	<i>Pearson Correlation</i>	1	.962**
	<i>Sig. (2-tailed)</i>		.000
	N	12	12
Durasi Interaksi	<i>Pearson Correlation</i>	.962**	1
	<i>Sig. (2-tailed)</i>	.000	
	N	12	12

Keterangan: Uji korelasi pearson = signifikan $p < 0.05$

Terdapat pengaruh yang signifikan ($p < 0.05$) pada pencampuran sediaan injeksi fenitoin dengan KA-EN 1B yaitu antara durasi interaksi dan ukuran partikel dengan kekuatan ($r = 0.962$).

PEMBAHASAN

Pengaruh Durasi Interaksi Terhadap Inkompatibilitas Fisik

Pada pencampuran injeksi fenitoin dalam infus KA-EN 1B tidak didapatkan perubahan warna dari jam ke-0 hingga jam ke-6. Hal ini dikarenakan dari reaksi kimia yang menyebabkan inkompatibilitas fisik pada obat, tidak mengubah warna pada pencampuran. Hal ini diduga bahwa senyawa yang terkandung dalam infus KA-EN 1B antara lain (NaCl dan $C_6H_{12}O_6$) tidak memiliki keberadaan konjugasi disamping keberadaan khromofor pada fenitoin yaitu pada gugus amina ($-NH_2$) dan gugus keton ($-CO-$), yang dimana gugus - gugus tersebut dapat mengintensikan warna pada pencampuran obat^{17,28} sehingga berdasarkan reaksinya, hasil pencampuran tidak memicu perubahan warna.

Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Wedekind dan Fidler, (2011) bahwa dalam menganalisa inkompatibilitas fisik secara visual pada obat fenitoin akan sulit diamati karena salah satu reaksi kimia yang dapat menyebabkan terjadinya inkompatibilitas fisik pada pencampuran hanya menghasilkan degradasi obat atau penguraian obat tanpa mengalami perubahan warna pada pencampuran obat fenitoin¹⁷.

Pada pengamatan kejernihan didapatkan hasil pencampuran pada jam ke-0 dan jam ke-2 tampak jernih, sehingga dapat dinyatakan bahwa fenitoin dalam infus KA-EN 1B dapat stabil selama 2 jam. Hal ini dikarenakan NaCl dan dekstrosa yang terkandung dalam infus KA-EN 1B memiliki konsentrasi yang lebih rendah dibandingkan infus dekstrosa 5% dan NaCl 0.9%. Pada penelitian sebelumnya studi pencampuran fenitoin dalam infus dekstrosa 5% hanya stabil dalam kurang dari 15- 30 menit, sedangkan pada pencampuran fenitoin dengan NaCl 0.9% dapat stabil dalam 4 jam dengan berbagai variasi konsentrasi²⁸.

Pada hasil pencampuran fenitoin dalam infus KA-EN 1B didapatkan hasil tidak jernih yang dimulai pada jam ke-4 hingga jam ke-6 ditandai dengan adanya partikel-partikel yang tampak melayang. Hal ini dikarenakan adanya penurunan kelarutan pada obat fenitoin akibat reaksi disosiasi pada hasil pencampuran^{4,17,28}. Reaksi disosiasi pada pencampuran fenitoin dengan KA-EN 1B diprediksi bahwa fenitoin dalam air akan mengabsorpsi karbon dioksida secara bertahap, dan menetralkan larutan yang mulanya alkali sehingga menyebabkan fenitoin terdisosiasi dalam air menjadi kation natrium (Na^+) dan anion fenitoin (DPH⁻) selanjutnya anion fenitoin (DPH⁻) bereaksi dengan (H_3O^+) dan membentuk asam lemah tak berdisosiasi fenitoin (DPH) yang mempunyai kelarutan yang rendah dalam air sehingga terjadi kristalisasi atau partikel fenitoin bebas pada larutan¹².

Pada hasil uji kekeruhan yang diperoleh nilai kekeruhan bergeser melebihi 0.5 NTU di jam ke-2 hingga jam ke-6 dan kekeruhan semakin meningkat

setiap jamnya, sehingga tidak memenuhi persyaratan kompatibilitas obat injeksi. Hal ini dikarenakan oleh adanya partikulat di dalam air dan identik dengan ketidakjernihan sehingga semakin rendah tingkat kejernihannya maka semakin tinggi tingkat kekeruhannya. Hal ini sejalan pada pengamatan sebelumnya dengan uji kejernihan.

Pada hasil uji ukuran partikel rata-rata yang diperoleh dari campuran injeksi fenitoin dengan infus KA-EN 1B berukuran lebih besar dari 1000 nm yang dimulai pada jam ke-4 dan ke-6. Hal ini dikarenakan semakin panjang durasi interaksi maka semakin meningkat ukuran partikel yang terbentuk. Visibilitas partikel tampaknya dipengaruhi oleh ukuran dalam kaitannya dengan arus ambang batas ukuran partikel. Demikian pula, ketika mempertimbangkan ukuran partikel fenitoin lebih dari 1000 nm di dalam tabung. Hal ini sejalan dengan ambang batas farmakope, yang menentukan bahwa 1000 nm adalah batas untuk deteksi dengan pemeriksaan dengan mata telanjang³⁰.

Menurut Trissel, (2017) bahwa sediaan steril tidak boleh terdapat partikel yang terlihat. Ketentuan ukuran partikel pada larutan intravena tidak boleh lebih besar dari 1000 nm. Sehingga pencampuran fenitoin ke dalam KA-EN 1B sebaiknya dihindari untuk mencegah adanya risiko yang berbahaya selama distribusi obat dalam peredaran darah.

Dampak negatif pada pembentukan partikel yang melebihi batas ketentuan dalam sediaan intravena akan berakibat menjadi oklusi perifer. Hal ini dikarenakan terjadi penyumbatan disebabkan adanya endapan obat dan bersentuhan dengan gumpalan sel darah karena reaksi obat. Tanda dan gejala yang ditandai terjadi diantaranya sesak napas tiba-tiba, jantung berdebar, kesulitan bernapas, dan tekanan darah turun. Maka dari hal tersebut para tenaga medis direkomendasikan untuk dapat menggunakan metode pencampuran sediaan intravena jenis *y-site* untuk menghindari inkompatibilitas fisik berdasarkan pembentukan partikel yang terjadi^{32,35}.

Menurut *Handbook Injectable Drug Information*, 2017 bahwa rekonstitusi atau pencampuran fenitoin hanya dapat berlangsung selama 1 jam sampai dengan maksimal 4 jam karena fenitoin dalam larutan akan mengalami inkompatibilitas fisik seiring bertambahnya waktu (Trissel, 2017). Teori tersebut mendukung hasil analisis pada penelitian ini, bahwa didapatkan signifikan antar durasi interaksi yang berpengaruh terhadap nilai kekeruhan dan ukuran partikel ($p < 0.05$) hasil bermakna dengan hubungan korelasi yang kuat ($r = 0.984$) dan ($r = 0.962$) yang artinya inkompatibilitas fisik dapat terjadi apabila tergantung dari durasi interaksinya, semakin panjang durasi interaksinya maka semakin meningkat inkompatibilitas fisik.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa:

1. Pencampuran sediaan intravena injeksi fenitoin dengan infus KA-EN 1B dapat menyebabkan inkompatibilitas fisik berupa perubahan kejernihan, peningkatan kekeruhan dan peningkatan ukuran partikel
2. Terdapat pengaruh yang kuat antara durasi interaksi terhadap inkompatibilitas berdasarkan sifat fisik yaitu kekeruhan dan ukuran partikel.

SARAN

Saran untuk penelitian selanjutnya sebagai berikut :

1. Melakukan penambahan variasi konsentrasi fenitoin terhadap infus KA-EN 1B
2. Melakukan evaluasi inkompatibilitas kimia berupa pengukuran kadar fenitoin dalam pencampuran cairan infus KA-EN 1B.

UCAPAN TERIMAKASIH

Kepada Ikatan Orang Tua Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang yang telah memberikan bantuan secara finansial untuk penelitian ini dan dr. Rahma Triliana, M.Kes., PhD. sebagai *peer reviewer*.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Doesburg, F., Annema, P. A., Renes, M. H., Nijsten, M. W., Bult, W., & Touw, D. J. (2021). A systematic procedure for Y-site compatibility analysis of intravenous drugs used in the intensive care unit. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, (2) 1-4
- [2] Maison, O. et al. Drug incompatibilities in intravenous therapy: evaluation and proposition of preventive tools in intensive care and hematology units. **Europe Journal. Clinic Pharmacology**. 75, 179–187.
- [3] Haqiroh, H., Rahmawati, F., & Sulaiman, S. A. S. (2018). Problem Kompatibilitas Pemberian Obat secara Intravena pada Pasien di Intensive Care Unit. **Jurnal Farmasi klinis** 7(1), 28-32.
- [4] Goossens, G. A. (2015). Flushing and Locking of Venous Catheters: Available Evidence and Evidence Deficit. **Nurse Rescue Practice**. 985686.
- [5] Cooper, D. M., Rassam, T. & Mellor, A. (2018) Non-flushing of IV administration sets:

- an under-recognised under-dosing risk. **British Journal Nurse**. 27, S4–S12
- [6] Maiguy-Foinard, A. et al. (2017) Criteria for choosing an intravenous infusion line intended for multidrug infusion in anaesthesia and intensive care units. **Anaesthesia Critical Care Pain Medicine**. 36, 53–63
- [7] Fauzi, M. I., Alifiar, I., & Gustaman, F. (2020). Profil Pencampuran Intravena Di Ruang Melati Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soekardjo Kota Tasikmalaya. **Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian**, 5(1), 21-30
- [8] Burman RJ, Ackermann S, Shapson-Coe A, Nondo A, Buys H, Wilmshurst JM. 2019. A comparison of parenteral phenobarbital vs. parenteral phenytoin as second-line management for pediatric convulsive status epilepticus in a resource-limited setting. **Journal of Neurology**.2(10), 506.
- [9] Widodo DP. 2019. Status epileptikus: Apa yang perlu diketahui dokter anak. Dalam: Soebadi A, Rafli A, Widjaja IR, penyunting. Translating current evidence into practical tips. Jakarta: IDAI Cabang Jakarta. **Hospital Based Pediatric Neurology**; .3-6
- [10] Shinnar, S., & Pellock, J. M. (2022). Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. **Journal of Child Neurology**, 4(1) 16-17.
- [11] Hanifah, S. (2016). The Compatibility of multiple intravenous (IV) drugs administered simultaneously. **Journal Clinical Pharmacology**, 47(6) 695-700
- [12] Amanda M, Natasha J Petry, (2023). Impact of transitioning to an active, noninterruptive CYP2C19/proton pump inhibitor alert on prescribing patterns, **American Journal of Health-System Pharmacy**; zxad100, 47(6) 695-700
- [13] Nagaraju, A., Deepak, A.S., Aruna, C., Swathi, K., dan Reddy, (2015). Assesment of intravenous admixtures incompatibilities and the incidence of intravenous drug administration errors. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, 4: 1227–1237.
- [14] Vieille, T., Jacq, G., Merceron, S., Huriaux, L., Chelly, J., Quenot, J. P., & Legriel, S. (2023). Management and outcomes of critically ill adult patients with convulsive status epilepticus and preadmission functional impairments. **Epilepsy & Behavior**, 141, 109083.
- [15] Muzayyanah, N. L., Hapsara, S., & Wibowo, T. (2016). Kejang Berulang dan Status Epileptikus pada Ensefalitis sebagai Faktor Risiko Epilepsi Pascaensefalitis. **Sari Pediatri**, 15(3), 150-5.
- [16] Brophy, G. M., Bell, R., Claassen, J., Alldredge, B., Bleck, T. P., Glauser, T & Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. (2012). Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. **Neurocritical care**, 17, 3-23.
- [17] Yuliantari, A. N. (2022). Kompatibilitas Obat Kardiovaskular Dengan Obat-Obat Injeksi Lain Di Unit Perawatan Intensif. **Jurnal Farmasi Klinis Indonesia**. 13 (5), 445-450
- [18] Gorski, L. A., Hagle, M. E., & Bierman, S. (2015). Intermittently delivered IV medication and pH: reevaluating the evidence. **Journal of Infusion Nursing**, 38(1), 27-46
- [19] Doessegger, L., Mahler, H. C., Szczesny, P., Rockstroh, H., Kallmeyer, G., Langenkamp, A., & Famulare, J. (2012). The potential clinical relevance of visible particles in parenteral drugs. **Journal of pharmaceutical sciences**, 101(8), 2635-2644
- [20] Vieille, T., Jacq, G., Merceron, S., Huriaux, L., Chelly, J., Quenot, J. P., & Legriel, S. (2023). Management and outcomes of critically ill adult patients with convulsive status epilepticus and preadmission functional impairments. **Epilepsy & Behavior**, 141, 109083.
- [21] Qomara, W. F. (2023). Evaluasi Stabilitas dan Inkompatibilitas Sediaan Oral Liquid. **Jurnal Farmasetika**, 8(3).
- [22] Kurniawan, C., Waluyo, T. B., & Sebayang, P. (2011). Analisis ukuran partikel menggunakan free software Image-J. **Jurnal Nasional Fisik**. 1(3)

- [23] Outin, H., Lefort, H., Peigne, V., & French Group for Status Epilepticus Guidelines (2021). Guidelines for the management of status epilepticus. **European Journal Of Emergency Medicine** , 28(6), 420–422.
- [24] Tyson, M., Treneer, R., Skellett, S., Maconochie, I., & Mullen, N. (2023). Survey About Second-Line Agents for Pediatric Convulsive Status Epilepticus. **Pediatric Emergency Care**, 39(4), 247-252.
- [25] ASHP (2021). Injectable Drug Information A Comprehensive Guide to Compatibility and Stability., **American Society of Health-System Pharmacists**.4(2)1323-1330.
- [26] Haqoiroh, H., Rahmawati, F., & Sulaiman, S. A. S. (2018). Problem Kompatibilitas Pemberian Obat secara Intravena pada Pasien di Intensive Care Unit. **Jurnal Farmasi klinis** 7(1), 28-32.
- [27] Benlabeled, M., Perez, M., Gaudy, R., Genay, S., Lannoy, D., Barthélémy, C., Décaudin, B. (2018). Clinical implications of intravenous drug incompatibilities in critically ill patients. **Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine**.
- [28] Buckley, C. T., Farrar, J. E., Schleicher, M., Stollings, J. L., Duggal, A., & Bauer, S. R. (2023). Physical and Chemical Compatibility of Medications Commonly Used in Critically Ill Patients With Balanced Crystalloids: A Systematic Review. **Annals of Pharmacotherapy**, 6 (3), 35-37
- [29] Wedekind, C. A., & Fidler, B. D. (2011). Compatibility of commonly used intravenous infusions in a pediatric intensive care unit **Critical care nurse**, 21(4), 45.
- [30] Oduyale, Mosopefoluwa S.; Patel, Nilesh; Borthwick, Mark; Claus, Sandrine (2020). Co-administration of multiple intravenous medicines: Intensive care nurses' views and perspectives. **Nursing in Critical Care** 2(4),88- 97
- [31] Allen L. V., Jr (2020). Sterile Basics: Intravenous Admixture Preparation Considerations, Part 4: *Particulates*. **International journal of pharmaceutical compounding**, 24(3), 215–220.
- [32] Silva, D. A., Löbenberg, R., & Davies, N. (2018). Are excipients inert Phenytoin pharmaceutical investigations with new incompatibility insights. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, 21(1s), 19s-31s.
- [33] Gupta, D., Agarwal, A., Rao, P. B., & Srivastava, S. (2007). Physical incompatibility of phenytoin with Isolyte P. **Journal of Neurosurgical Anesthesiology**, 19(4), 288.
- [34] Mahajan, C., Singh, B. P., Kapoor, I., & Prabhakar, H. (2021). Phenytoin Sodium and Acetate–Maleate Buffered Balanced Salt Solutions are Physically Incompatible. **Indian Journal of Critical Care Medicine**:25(3), 352.
- [35] Rahman, Z., Dharani, S., Barakh Ali, S. F., Nutan, M. T., & Khan, M. A. (2020). Effects of diluents on physical and chemical stability of phenytoin and phenytoin sodium. **AAPS PharmSciTech**, 21, 1-14.
- [36] Markowsky, S. J., Kohls, (2021). Compatibility and pH variability of four injectable phenytoin sodium products. **American Journal of Hospital Pharmacy**, 48(3), 510-514.