

PENGARUH DURASI INTERAKSI TERHADAP KOMPATIBILITAS FISIK DAN KIMIA PADA PENCAMPURAN INJEKSI AMPICILLIN DALAM CAIRAN INFUS

KA- EN 1B

Safna Soleha Matdoan, Nugroho Wibisono, Yudi Purnomo*
Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Injeksi ampicillin memiliki kompatibilitas terbatas pada praktik pencampuran sediaan intra vena. Analisis inkompatibilitas pencampuran injeksi ampicillin dalam cairan infus KA-EN 1B belum memiliki data terkait kompatibilitasnya, oleh sebab itu perlu dilakukan pengujian kompatibilitas pencampuran injeksi ampicillin dengan cairan infus KA-EN 1B berdasarkan sifat fisikokimia serta durasi interaksi.

Metode: Penelitian kuasi eksperimental laboratorium dilakukan guna menilai kompatibilitas pencampuran injeksi ampicillin dengan cairan infus KA-EN 1B dari jam ke-0 sampai jam ke-6 dengan ulangan 9 kali. Pengujian sifat fisik (warna dan kejernihan diuji dengan panca indera, kekeruhan dengan turbidimeter, ukuran partikel dengan mikroskop trinokuler) dan pengujian sifat kimia (pH diuji dengan pH meter). Data dianalisis dengan uji unpaired t-test dan uji korelasi *pearson* dengan signifikansi $p < 0.05$.

Hasil: Pencampuran injeksi ampicillin dengan cairan infus KA-EN 1B (AMP/KAEN) pada jam ke 4 sampai 6 mengalami kekeruhan 3-9 kali, peningkatan ukuran partikel 3-6 kali dan penurunan pH sekitar 5-10%. Hasil uji pearson didapat korelasi yang kuat dan signifikan ($p < 0.05$) antara durasi interaksi dengan kekeruhan ($r = 0.883$), peningkatan ukuran partikel ($r = 0.939$) serta perubahan pH ($r = 0.976$).

Kesimpulan: Injeksi ampicillin dalam cairan infus KA-EN 1B mengalami inkompatibilitas fisikokimia sejak jam ke-4 dan durasi interaksi berpengaruh terhadap kekeruhan, peningkatan ukuran partikel dan perubahan pH.

Kata kunci: Ampicillin, KA-EN 1B, Durasi Interaksi, Inkompatibilitas, Kekeruhan, Ukuran Partikel, pH.

*Penulis Korespondensi

Dr.H.Apt. Yudi Purnomo, M.Kes (Email: yudi.purnomo@unisma.ac.id)

Jl. MT. Haryono 193 Kota Malang, Jawa Timur Indonesia 65145

EFFECT OF INTERACTION DURATION ON PHYSICAL AND CHEMICAL COMPATIBILITY IN MIXING AMPICILLIN INJECTION IN KA-EN 1B INFUSION FLUID

Safna Soleha Matdoan, Nugroho Wibisono, Yudi Purnomo*
Pharmacy Study Program, Faculty of Medicine, Islamic University of Malang

ABSTRACT

Introduction: Ampicillin injection has limited compatibility to the practice of mixing intravenous preparations. Incompatibility analysis of ampicillin injection mixing in KA-EN 1B infusion fluid does not yet have data related to compatibility, therefore it is necessary to test the compatibility of ampicillin injection mixing with KA-EN 1B infusion fluid based on physicochemical properties and duration of interaction.

Method: A quasi-experimental laboratory study was conducted to assess the compatibility of mixing ampicillin injection with KA-EN 1B infusion fluid from 0 to 6 hours with 9 repeats. Physical properties testing (color and clarity tested with five senses, turbidity with a turbidimeter, particle size with a trinocular microscope) and chemical properties testing (pH tested with a pH meter). Data were analyzed by unpaired t-test and pearson correlation test with significance $p < 0.05$.

Result: Mixing ampicillin injection with KA-EN 1B infusion fluid (AMP/KAEN) at hours 4 to 6 experienced turbidity 3-9 times, particle size increase 3-6 times and pH decrease of about 5-10%. The results of the Pearson test obtained a strong and significant correlation ($p < 0.05$) between the duration of interaction with turbidity ($r = 0.883$), an increase in particle size ($r = 0.939$) and a change in pH ($r = 0.976$).

Conclusion: The injection of ampicillin in the KA-EN 1B infusion fluid is incompatible physicochemically from the 4th hour and the duration of interaction affects turbidity, particle size increase and pH change.

Keywords: Ampicillin, KA-EN 1B, Interaction Duration, Incompatibility, Turbidity, Particle Size, pH

*Corresponding author:

Dr.H.Apt. Yudi Purnomo, M.Kes (Email: yudi.purnomo@unisma.ac.id)

Jl. MT. Haryono 193 Kota Malang, Jawa Timur Indonesia 65145

PENDAHULUAN

Ampicillin merupakan antibiotik terapi lini pertama untuk pneumonia pada anak dan balita^{1,2}. Ampicillin termasuk antibiotik golongan penicillin yang bersifat bakterisid dan bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel¹. Pencampuran ampicillin dalam sediaan intravena memiliki kompatibilitas yang terbatas. Injeksi ampicillin inkompatibel dengan beberapa larutan infus diantaranya dextrose 5%, ringer laktat dan asam amino 4,25%³. Inkompatibilitas dapat terjadi secara fisik ditandai dengan perubahan warna, kejernihan, kekeruhan serta peningkatan ukuran partikel, dan secara kimia ditandai dengan terjadinya perubahan pH dan penurunan kadar obat. Hal tersebut dapat mengakibatkan terjadinya oklusi perifer, flebitis, ekstrasvasi, penurunan efek terapeutik obat dan meningkatkan efek toksisitasnya^{4,5}, maka dari itu perlu diketahui stabilitas cairan infus yang tepat untuk dicampurkan dalam injeksi ampicillin.

Cairan infus yang sering digunakan pada pasien anak-anak dan juga sering dilakukan pencampuran sediaan intravena adalah KA-EN 1B. Komposisi yang terkandung dalam 500 ml infus KA-EN 1B yakni *dextrose* 4.12%, dan NaCl 0.22%^{6,7}. Larutan infus yang mengandung kombinasi *dextrose* dan NaCl memiliki keunggulan selain sebagai terapi pengganti cairan dan elektrolit juga memberikan kebutuhan kalori dan nutrisi dalam tubuh⁷. Larutan infus KA-EN 1B memiliki kadar *dextrose* yang rendah sehingga potensi terjadinya inkompatibilitas juga rendah. Saat ini belum pernah dilakukan penelitian mengenai inkompatibilitas pencampuran injeksi ampicillin dengan cairan infus KA-EN 1B. Oleh sebab itu, penelitian ini perlu dilakukan untuk mengetahui stabilitas pada pencampuran injeksi ampicillin dalam cairan infus KA-EN 1B, berdasarkan sifat fisikokimia juga durasi interaksinya.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian kuasi eksperimental yang dilaksanakan pada bulan September 2023 di Laboratorium Teknologi Sediaan Steril Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang.

Pencampuran Sediaan Intravena

Serbuk injeksi ampicillin 1 g (PT. Bernofarm, no. batch PSM64351) dilarutkan terlebih dahulu dengan 3,5 ml Aqua pro injeksi dalam *Laminar Air Flow*, kemudian dipipet masing-masing 0,4 mL larutan ampicillin dicampurkan ke dalam 100 mL infus KA-EN 1B (PT. Otsuka Indonesia, no. batch A82J52A) (AMP/KAEN) dan 100 mL aquabidest (AMP/AQ) dengan wadah yang berbeda. Pengujian dilakukan pada jam ke-0, 2, 4 dan 6 dengan replikasi 3 kali.

Pengujian Inkompatibilitas Fisik

Pengujian Warna dan Kejernihan

Sampel hasil pencampuran dilakukan pengamatan secara visual panca indera dengan latar putih dan hitam diamati oleh dua pengamat. Hasil pengamatan dinyatakan terjadi inkompatibilitas fisik apabila terdapat perubahan warna dan terdapat partikel yang terbentuk pada sampel^{8,9}.

Pengujian Kekeruhan

Sampel hasil pencampuran dilakukan pengujian kekeruhan menggunakan alat turbidimeter yang sudah dikalibrasi. Hasil pengujian dinyatakan inkompatibilitas apabila hasil kekeruhan memiliki nilai lebih dari 0.5 NTU pada sampel hasil pencampuran⁹.

Pengujian Ukuran Partikel

Sampel hasil pencampuran diambil beberapa tetes dan diletakkan diatas preparat, kemudian diamati perbesaran 200x. Hasil pengamatan dilakukan uji ukuran partikel dengan menggunakan software image-J versi 1.8.0. Hasil dinyatakan terjadi inkompatibilitas fisik apabila ukuran partikel lebih dari $1 \mu\text{m}$ ¹⁰.

Pengujian Inkompatibilitas Kimia

Pengujian pH

Sampel hasil pencampuran dilakukan pengujian pH dengan alat pH meter yang sudah dikalibrasi dengan menggunakan larutan dapar standart. Ditunggu alat hingga menunjukkan harga pH yang konstan. Hasil pengujian dinyatakan inkompatibilitas apabila hasil uji pH memiliki perubahan nilai sebesar lebih dari 0.5 pada hasil pencampuran⁹.

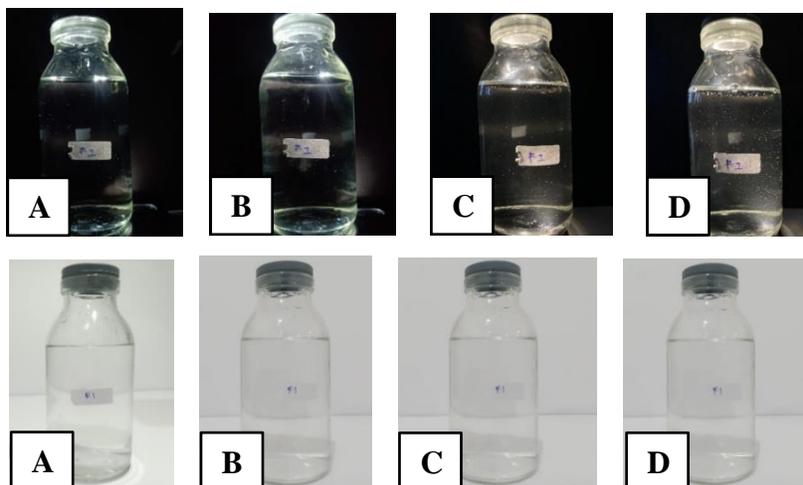
Analisis Data

Analisis data warna dan kejernihan dalam bentuk deskriptif, sedangkan data kekeruhan, ukuran partikel dan pH dinyatakan dalam rerata \pm SD. Data dilakukan uji homogenitas dan normalitas terlebih dahulu dengan signifikansi ($p > 0.05$) dan dinyatakan seluruh data homogen dan normal. Uji beda menggunakan *unpaired t-test* dan uji korelasi antar variabel dilakukan dengan uji korelasi pearson dan dinyatakan bermakna bila ($p < 0.05$). Data dianalisis statistik dengan software SPSS versi 16.

HASIL PENELITIAN

Hasil Uji Warna dan Kejernihan

Hasil warna dan kejernihan pada pencampuran sediaan iv Ampicillin dengan KA-EN 1B atau Aquabidest dapat dilihat pada **Gambar 1** dan **Tabel 1**



Gambar 1. Warna dan Kejernihan

Keterangan: Latar putih (Warna), latar hitam (kejernihan), pada kelompok AMP/KAEN pada jam ke-0 (A), ke-2 (B), ke-4 (C), ke-6 (D).

Tabel 1. Warna dan Kejernihan pada pencampuran sediaan iv Ampicillin dengan infus KA-EN 1B atau Aquabidest

Durasi Interaksi (jam)	Warna		Kejernihan	
	AMP / AQ	AMP / KAEN	AMP / AQ	AMP / KAEN
0	TB	TB	J	J
2	TB	TB	J	J
4	TB	TB	J	TJ
6	TB	TB	J	TJ

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

Pada pengamatan warna tidak terlihat perubahan baik pada pencampuran sediaan intravena AMP/AQ maupun AMP/KAEN. Sedangkan pada pengamatan kejernihan AMP/AQ tidak terjadi pembentukan partikel. Hal ini berbeda dengan AMP/KAEN telah terbentuk partikel pada durasi interaksi jam ke-4 dan jam ke-6.

Hasil Uji Kekeruhan

Kekeruhan pada pencampuran sediaan iv AMP/AQ dan AMP/KAEN dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Kekeruhan setelah pencampuran sediaan iv injeksi Ampicillin dalam KA-EN 1B atau Aquabidest

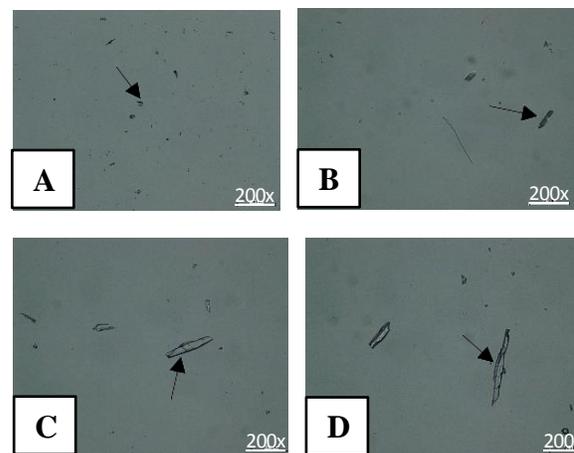
Durasi Interaksi	Kekeruhan (NTU)	
	AMP/AQ (n=9)	AMP/KAEN (n=9)
0	0.06 ± 0.04	0.08 ± 0.06
2	0.11 ± 0.03	0.38 ± 0.09*
4	0.16 ± 0.04	0.67 ± 0.11*
6	0.26 ± 0.06	2.21 ± 0.37*

Keterangan: Ulangan: (n=9), *: beda dengan kelompok AMP/AQ pada waktu yang sama (p<0,05 unpaired t-test)

Peningkatan kekeruhan didapatkan 3 sampai 9 kali pada pencampuran sediaan iv AMP/KAEN dibandingkan dengan AMP/AQ (p<0,05), pada jam ke-2 hingga jam ke-6. Nilai kekeruhan tertinggi ditunjukkan pada durasi interaksi jam ke-6 pada kelompok AMP/KAEN. Peningkatan durasi interaksi menghasilkan peningkatan kekeruhan pada pencampuran sediaan iv AMP/KA-EN.

Hasil Uji Ukuran Partikel

Ukuran partikel pada pencampuran sediaan iv AMP/AQ dan AMP/KAEN dapat dilihat pada **Gambar 2 dan Tabel 3**.



Gambar 2. Ukuran partikel pada pencampuran injeksi ampicillin dengan cairan 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.

Tabel 3. Ukuran partikel pada pencampuran injeksi Ampicillin dengan KA-EN 1B atau Aquabidest

Durasi Interaksi (jam)	Ukuran Partikel (μm)	
	AMP/AQ (n=9)	AMP/KAEN (n=9)
0	0.79±5.01	0.85±2.84
2	0.84±8.05	0.98±6.22*
4	0.86±9.37	2.85±23.3*
6	0.89±4.17	5.88±65.9*

Keterangan: Ulangan: (n=9), *: beda dengan kelompok AMP/AQ pada waktu yang sama ($p < 0,05$ unpaired t-test)

Terdapat peningkatan ukuran partikel 3 - 6 kali pada pencampuran sediaan iv AMP/KAEN dibandingkan dengan AMP/AQ ($p < 0,05$). Ukuran partikel tertinggi ditunjukkan pada durasi interaksi jam ke-6. Peningkatan durasi interaksi menghasilkan peningkatan ukuran partikel pada pencampuran sediaan iv AMP/KAEN

Hasil Uji pH

pH pada pencampuran sediaan iv AMP/AQ dan AMP/KAEN dapat dilihat pada **Tabel 4**.

Tabel 4. pH pada pencampuran injeksi Ampicillin dengan KA-EN 1B atau Aquabidest

Durasi Interaksi (jam)	pH	
	AMP/AQ (n=9)	AMP/KAEN (n=9)
0	8.47±0.01	8.22±0.00*
2	8.45±0.01	8.18±0.00*
4	8.44±0.01	8.09±0.00*
6	8.42±0.00	7.96±0.00*

Keterangan: Ulangan: (n=9), *: beda dengan kelompok AMP/AQ pada waktu yang sama ($p < 0,05$ unpaired t-test)

Terdapat penurunan nilai pH sekitar 5% sampai 10% pada pencampuran sediaan iv AMP/KAEN dibandingkan AMP/AQ ($p < 0,05$). Peningkatan durasi interaksi menghasilkan peningkatan pH pada pencampuran sediaan iv AMP/KAEN.

Hasil Uji Korelasi antara Durasi Interaksi dengan Kekeruhan, Ukuran Partikel dan pH pada Pencampuran Injeksi Ampicillin dengan Cairan Infus KA-EN 1B

Korelasi antara durasi interaksi dengan kekeruhan, ukuran partikel dan pH pada pencampuran injeksi ampicillin dengan cairan infus KA-EN 1B dapat dilihat pada **Tabel 5**.

Tabel 5. Uji korelasi durasi interaksi dengan kekeruhan, ukuran partikel dan pH pada pencampuran AMP/KAEN

		Kekeruhan	Durasi Interaksi
Kekeruhan	Pearson Correlation	1	.883**
	Sig.(2-tailed)		.000
	N	12	12
Durasi interaksi	Pearson Correlation	.883**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	
	N	12	12
		Ukuran Partikel	Durasi Interaksi
Ukuran Partikel	Pearson Correlation	1	.939**
	Sig.(2-tailed)		.000
	N	12	12
Durasi Interaksi	Pearson Correlation	.939**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	
	N	12	12
		pH	Durasi Interaksi
pH	Pearson Correlation	1	.976**
	Sig.(2-tailed)		.000
	N	12	12
Durasi Interaksi	Pearson Correlation	.976**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	
	N	12	12

Keterangan: ulangan: (n=12), Uji korelasi pearson = signifikan ($p < 0,05$)

Hasil korelasi didapatkan pengaruh yang kuat dan signifikan ($p < 0,05$) antara durasi interaksi dengan kekeruhan ($r = 0.883$), ukuran partikel ($r = 0.939$) dan pH ($r = 0.976$) pada pencampuran sediaan iv AMP/KAEN.

PEMBAHASAN

Pengaruh Durasi Interaksi Terhadap Kompatibilitas Fisik

Perubahan warna dan kejernihan merupakan faktor yang sangat berpengaruh terhadap pencampuran sediaan intravena. Kompatibilitas pencampuran injeksi ampicillin dengan aquabidest (AMP/AQ) dan injeksi ampicillin dengan KA-EN 1B (AMP/KAEN) tidak mengalami perubahan warna berdasarkan durasi interaksi dari jam ke-0 hingga jam ke-6. Hal ini disebabkan oleh reaksi kimia antara AMP/AQ maupun AMP/KAEN tidak menghasilkan perubahan warna setelah pencampuran. Senyawa yang terkandung dalam infus KA-EN 1B (NaCl dan C₆H₁₂O₆) tidak memiliki keberadaan konjugasi disamping kromofor pada ampicillin, yaitu pada gugus amina (-NH₂) dimana gugus tersebut dapat mengintensikan warna pada pencampuran obat^{11,12}. Sehingga berdasarkan reaksinya, hasil pencampuran tidak memicu perubahan warna. Pada pengamatan kejernihan pencampuran AMP/AQ jam ke-0 sampai jam ke-6 jernih dan tidak ada pembentukan partikel. Sedangkan pencampuran AMP/KAEN larutan jernih dari jam ke-0 hingga jam ke-2 saja, maka dapat dinyatakan bahwa

ampicillin dapat stabil selama 2 jam. Pada penelitian sebelumnya studi pencampuran ampicillin dalam infus *dextrose* 5% dan NaCl 0,9% stabil selama 2 jam pada suhu 25°C^{3,11}.

Kekeruhan dapat terjadi disebabkan adanya penurunan kelarutan suatu obat. Dalam hal ini telah terjadi penurunan kelarutan ampicillin dalam infus KA-EN 1B. Hasil uji kompatibilitas kekeruhan yang diperoleh pada AMP/KAEN meningkat 3-9 kali setiap jamnya dibandingkan dengan pencampuran AMP/AQ, dan telah melebihi batas rentang yang dipersyaratkan sediaan intravena yaitu lebih dari 0,5 NTU dari jam ke-4 hingga jam ke-6. Hal ini dikarenakan keberadaan partikulat didalam campuran yang menyebabkan ketidakjernihan^{11,12}. Keberadaan partikulat didalam campuran sediaan iv AMP/KAEN juga dipengaruhi oleh lamanya durasi interaksi yang diberikan. Pemberian lama durasi pencampuran dapat mempengaruhi stabilitas sediaan, dikarenakan kemungkinan terjadinya perubahan suhu dan juga pH sediaan setelah dicampurkan. Sehingga semakin lama durasi interaksi yang diberikan maka semakin meningkat nilai kekeruhan¹¹.

Perubahan ukuran partikel memiliki pengaruh yang besar terhadap inkompatibilitas pada pencampuran sediaan intravena. Hasil ukuran partikel pada AMP/KAEN meningkat 3 sampai 6 kali dibandingkan dengan AMP/AQ. Pada pencampuran AMP/AQ nilai diameter ukuran partikel dibawah 1 μm yang menandakan bahwa pencampuran tersebut kompatibel. Sedangkan pada pencampuran AMP/KAEN nilai ukuran partikel lebih besar dari 1 μm dari jam ke-4 hingga jam ke-6. Hal ini dikarenakan semakin lama durasi pencampuran maka semakin besar ukuran partikel yang terbentuk. Ketentuan ukuran partikel pada larutan intravena tidak boleh lebih besar dari 1 μm ^{12,3}. Sehingga pencampuran ampicillin ke dalam infus KA-EN 1B lebih baik digunakan dalam rentang waktu 2 jam untuk mencegah resiko yang berbahaya pada saat terdistribusi dalam aliran darah.

Pengaruh Durasi Interaksi Terhadap Kompatibilitas Kimia

Perubahan pH dapat menentukan stabilitas suatu sediaan intravena. Perubahan pH yang melebihi batas yang dipersyaratkan dapat mengakibatkan terjadinya penurunan kelarutan sehingga menyebabkan kekeruhan. Pada pencampuran AMP/KAEN didapatkan penurunan pH yang berbeda signifikan ($p < 0,05$) dengan kelompok AMP/AQ mulai jam ke-0 sampai jam ke-6. Perubahan pH ini terjadi disebabkan adanya reaksi hidrolisis, reaksi hidrolisis ini telah terbukti dikatalisis oleh ion hidroksida, dekstrosa (C₆H₁₂O₆) diperkirakan menunjukkan efek katalitik yang sangat besar pada hidrolisis natrium ampicillin,

dan menurunkan stabilitas sekitar setengah bila dibandingkan dengan air steril ataupun natrium klorida 0,9%. Hal tersebut telah dibuktikan dan dianggap sebagai ketidakcocokan¹⁴. Faktor lama durasi interaksi juga berpengaruh terhadap perubahan pH yang terjadi, semakin lama durasi interaksi yang diberikan maka semakin mengakibatkan penurunan pH sediaan pencampuran.

Menurut ASHP *Injectable Drug Information* 2021, bahwa pencampuran ampicillin dalam *dextrose* dengan NaCl dapat berlangsung selama 1 jam sampai dengan 4 jam karena ampicillin dalam campuran larutan akan mengalami inkompatibilitas seiring lamanya waktu pencampuran. Sehingga teori ini mendukung hasil pada penelitian ini, bahwa didapatkan pengaruh signifikan antara durasi interaksi terhadap terjadinya kekeruhan, perubahan pH dan ukuran partikel yang terbentuk. Hasil bermakna dengan nilai $p < 0.05$ yang artinya inkompatibilitas fisik dan kimia dapat terjadi didasari dari durasi interaksinya, semakin lama durasi interaksi maka semakin berpotensi terjadinya inkompatibilitas fisik dan kimia.

KESIMPULAN

Kesimpulan dari hasil penelitian yaitu:

1. Pencampuran injeksi ampicillin dalam cairan infus KA-EN 1B terjadi inkompatibilitas fisikokimia dari jam ke-4 hingga jam ke-6 berupa terjadinya kekeruhan, peningkatan ukuran partikel dan perubahan pH
2. Didapatkan pengaruh kuat antara durasi interaksi terhadap inkompatibilitas fisikokimia pencampuran injeksi ampicillin dalam infus KA-EN 1B.

SARAN

Saran untuk penelitian berikutnya yaitu :

1. Melakukan variasi lama durasi interaksi dan variasi konsentrasi injeksi ampicillin pada pencampuran injeksi ampicillin dengan cairan infus KA-EN 1B
2. Melakukan pengujian kadar pada pencampuran injeksi ampicillin dengan cairan infus KA-EN 1B

UCAPAN TERIMA KASIH

Kepada Ikatan Orang Tua Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang yang telah membantu membiayai penelitian ini dan kepada dr. Rahma Triliana, M.kes., Ph.D sebagai *peer reviewer*.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Fitriani, Victoria Yulita. 2017. Studi Penggunaan Antibiotik pada Neonatus di NICU RSAL Dr Ramelan Surabaya. Samarinda : **Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry**
- [2] Anwar, A., & Dhamayanti, I. (2015). Pneumonia Pada Anak Balita di Indonesia. **National Public Health Journal**, 8(8): 359-365
- [3] ASHP (2021). Injectable Drug Information A Comprehensive Guide to Compatibility and Stability., **American Society of Health System Pharmacists**.4(2) 119-132.
- [4] 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.
- [5] Allen L. V., Jr (2020). Sterile Basics: Intravenous Admixture Preparation Considerations, Part 4: Particulates. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, 24(3), 215-220.
- [6] Nagaraju, A., Deepak, A.S., Aruna, C., Swathi, K., dan Reddy, (2015), Assesment of intravenous drug errors. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, 4: 1227-1237
- [7] 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.
- [8] Fauzi, M.I., Alifiar, I., & Gustaman, F. (2020). Profil Pencampuran Intravena Di Ruang Melati Sakit Umum Daerah Dr. Soekardjo Kota Tasikmalaya. **Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian**, 5(1), 21-30
- [9] Qomara, W. F. (2023). Evaluasi Stabilitas dan Inkompabilitas Sediaan Oral Liquid. **Jurnal Farmasetika**, 8(3).
- [10] Kurniawan, C., Waluyo, T. B., & Sebayang, P. (2011). Analisis ukuran partikel menggunakan free software Image-J. **Jurnal Nasional Fisik**. 1(3)
- [11] Bukley, C. T., Farrar, J. E., Schleicher, M., Stolling, 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), 33-37
- [12] Yuliantari, A. N. (2022). Kompatibilitas Obat Antibiotik Dengan Obat-Obat Injeksi lain Di Unit Perawatan Intensif. **Jurnal Farmasi Klinis Indonesia**. 10(3), 130-136.
- [13] Putri, A. M. (2022). Kompatibilitas Obat Kardiovaskular Dengan Obat-Obat Injeksi Lain di Unit Perawatan Intensif. **Jurnal Farmasi Klinis Indonesia**. 13 (5), 445-450.
- [14] Trissel L, A. 2011. Handbook on injectable Drugs. 17th. Bethesda: **American Society of Health-System Pharmacists** 5:235-253
- [15] Maharini I. Astuti AW, Achmad A (2014). Kompatibilitas pencampuran sediaan parenteral di bangsal bedah saraf RSUD Prof. DR. Margono Soekarjo. **Indonesia J Clin Pharm**. 3(1):1-9
- [16] Zaini, A.N dan Gozali, D. (2016). Pengaruh Suhu terhadap Stabilitas Obat. **Jurnal Farmaka**. 14(2): 1-13