

HUBUNGAN DURASI PENCAMPURAN INFUS DEXTROSE 10% TERHADAP STABILITAS FISIK DAN KIMIA INJEKSI AMINOFILIN

Meylita Shierly Erinda, Denis Mery Mirza, Yudi Purnomo

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

email: y_purnomo92@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Aminofilin memiliki kompatibilitas terbatas dalam cairan infus pada praktik Pencampuran sediaan intravena. Berdasarkan pedoman PNAA, aminofilin dapat dicampurkan dengan dekstrosa atau natrium klorida. Karena sifat asam dekstrosa dapat menurunkan stabilitas obat, perlu dikaji pengaruh durasi pencampuran aminofilin dengan infus dekstrosa 10% terhadap stabilitas fisik dan kimianya.

Metode: Penelitian ini bertujuan menilai potensi inkompatibilitas pencampuran injeksi aminofilin dengan infus dextrose 10%. Parameter yang diamati berupa pengamatan warna, kejernihan, kekeruhan, dan pH pada jam ke-0, 2, 4, dan 6. Data dianalisis menggunakan uji one way ANOVA dilanjutkan Tukey HSD ($p < 0.05$) serta uji korelasi Pearson.

Hasil dan Pembahasan: Pencampuran sediaan intravena injeksi aminofilin dengan infus dextrose 10% mengalami peningkatan kekeruhan pada jam ke-2, 4 dan 6 sebesar 64%; 39% dan 36% dan penurunan pH sekitar 1,47%; 0,87%; 0,88%, namun perubahan tersebut masih berada dalam batas yang dapat diterima, yaitu tidak lebih dari ± 0.5 . Terdapat pengaruh yang sangat kuat dan signifikan ($p < 0.05$) antara durasi pencampuran dengan kekeruhan ($r = 0,818$) dan durasi pencampuran dengan pH ($r = -0,976$).

Simpulan: Pencampuran injeksi aminofilin dengan infus dextrose 10% stabil dan kompatibel hingga 6 jam pada suhu ruang, tanpa perubahan signifikan pada pH maupun kekeruhan.

Kata Kunci: Aminofilin, Dextrose 10%, Inkompatibilitas, Stabilitas

ABSTRACT

Background: Aminophylline has limited compatibility in intravenous infusion admixtures. According to PNAA guidelines, aminophylline can be mixed with dextrose or sodium chloride solutions. However, due to the acidic nature of dextrose, which may reduce the drug's stability, it is necessary to evaluate the effect of mixing duration between aminophylline injection and 10% dextrose infusion on their physical and chemical stability.

Methods: This study aimed to evaluate the potential incompatibility of mixing aminophylline injection with 10% dextrose infusion. The observed parameters included color, clarity, turbidity, and pH at 0, 2, 4, and 6 hours. Data were analyzed using one-way ANOVA followed by Tukey's HSD test ($p < 0.05$) and the Pearson correlation test.

Results and Discussion: The intravenous admixture of aminophylline injection with 10% dextrose infusion showed an increase in turbidity at 2, 4, and 6 hours by 64%, 39%, and 36%, respectively, and a decrease in pH by 1.47%; 0.87%; and 0.88%. However, these changes remained within the acceptable limit, not exceeding ± 0.5 pH units. A

strong and significant correlation ($p < 0.05$) was observed between mixing duration and turbidity ($r = 0.818$) as well as between mixing duration and pH ($r = -0.976$).

Conclusion: *The admixture of aminophylline injection with 10% dextrose infusion remained physically and chemically stable and compatible for up to 6 hours at room temperature, showing no significant changes in pH or turbidity.*

Keywords: *Aminophylline, Dextrose 10%, Incompatibility, Stability*

PENDAHULUAN

Eksaserbasi asma merupakan permasalahan klinis yang masih sering dijumpai dan berperan signifikan terhadap meningkatnya angka morbiditas pada penderita asma di Indonesia. Kondisi ini ditandai oleh perburukan gejala pernapasan seperti sesak napas, batuk, mengi, serta rasa tertekan pada dada yang muncul secara progresif disertai penurunan fungsi paru (Yuniasri & Saftarina, 2021). Berdasarkan data rekam medis di Rumah Sakit Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018, dilaporkan sebanyak 461 kasus pasien mengalami eksaserbasi asma (Sutaryono, 2019).

Salah satu obat yang digunakan dalam penatalaksanaan eksaserbasi asma akut, khususnya pada pasien yang tidak memberikan respon optimal terhadap terapi lini pertama seperti agonis β_2 inhalasi dan kortikosteroid, adalah injeksi aminofilin (Cooney, 2016). Berdasarkan *Pedoman Nasional Asma Anak (PNAA)*, aminofilin diberikan secara intravena pada kasus asma akut berat dengan dosis awal 6–8 mg/kg berat badan. Aminofilin dicampurkan dalam 20 mL larutan dekstrosa atau natrium klorida fisiologis, kemudian diinfuskan selama 30 menit menggunakan *infusion pump* atau *microburette* untuk mempertahankan konsentrasi stabil dalam darah guna memastikan keamanan dan efektivitas terapi (Rahmawati, 2023).

Berdasarkan pedoman PNAA direkomendasikan pencampuran aminofilin dalam larutan dekstrose atau natrium klorida. Dalam praktiknya, larutan dekstrose sering digunakan sebagai pelarut aminofilin pada pasien eksaserbasi asma akut. Namun, sifat dekstrosa yang asam dapat memengaruhi stabilitas aminofilin. Larutan dekstrose yang tersedia di rumah sakit umumnya dalam konsentrasi 5% dan 10%. Berdasarkan konsentrasinya, infus dekstrose 10% diprediksi memiliki potensi inkompatibilitas lebih tinggi, sehingga perlu

dilakukan analisis mengenai pengaruh durasi pencampuran aminofilin dengan infus dextrose 10% terhadap inkompatibilitas fisik dan kimia.

METODE PELAKSANAAN

Penelitian ini merupakan studi observasi laboratorium yang bertujuan untuk menilai adanya potensi inkompatibilitas pada Pencampuran sediaan intravena injeksi aminofilin dengan larutan infus dextrose 10%. Kegiatan penelitian dilaksanakan pada bulan November 2025 di Laboratorium Teknologi Farmasi Sediaan Steril, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang.

Proses Pencampuran Sediaan Intravena

Injeksi aminofilin 24 mg/ml (Pt. Phapros) diambil sebanyak 4,2 ml (100 mg) lalu masukkan kedalam botol kaca dan ditambahkan larutan infus dextrose 10% (PT. Otsuka) hingga 100 ml. Proses Pencampuran dilakukan secara aseptik. Selanjutnya dilakukan pengujian sampel dikondisikan pada suhu ruangan.

Evaluasi Kompatibilitas Fisik

Uji Organoleptis (Warna dan Kejernihan)

Sampel hasil pencampuran antara injeksi aminofilin dan infus dextrose 10% diamati secara visual menggunakan latar hitam dan putih untuk mendeteksi adanya perubahan warna dan kejernihan setelah Pencampuran. Pengamatan dilakukan oleh dua orang yang berbeda. Sediaan dinyatakan mengalami inkompatibilitas apabila terdapat perubahan pada warna atau kejernihan sampel. Pengamatan dilakukan pada jam ke-0, 2, 4 dan 6 dengan tiga kali pengulangan dan proses tersebut diulangi selama 3 hari (Hanifah, 2020).

Uji Kekeruhan

Sampel hasil Pencampuran antara injeksi aminofilin dan infus dextrose 10% diuji tingkat kekeruhannya menggunakan alat turbidimeter yang telah dikalibrasi sebelumnya. Suatu sampel dinyatakan terjadi inkompatibilitas apabila terjadi peningkatan nilai kekeruhan $\geq 0,5$ NTU. Pengujian dilakukan

pada jam ke-0, 2, 4, dan 6 dengan tiga kali pengulangan, dan prosedur tersebut diulang selama tiga hari berturut-turut (Housman, 2011).

Evaluasi Kompatibilitas Kimia

Uji pH

Sampel hasil pencampuran antara injeksi aminofilin dan infus dextrose 10% diuji pH-nya menggunakan pH meter yang telah dikalibrasi terlebih dahulu dengan larutan buffer standar. Pengukuran dilakukan dengan mencelupkan elektroda pH meter ke dalam sampel selama beberapa menit pada suhu ruang. Pengamatan dilakukan pada jam ke-0, 2, 4, dan 6 dengan tiga kali pengulangan, dan proses ini diulang selama tiga hari⁷. Sampel dinyatakan mengalami inkompatibilitas apabila terjadi perubahan pH sebesar 0,5% (Hanifah, 2020).

Analisis Data

Data hasil pengamatan organoleptic, meliputi warna dan kejernihan disajikan secara deskriptif. Sementara itu, data kekeruhan dan pH dinyatakan dalam bentuk rerata $\pm$ simpangan baku (SD). Analisis statistic dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS (*Statistical Package for The Social Sciences*) Versi 26.0. Setelah data diuji normalitas dan homogenitas ($p > 0,05$), analisi dilanjutkan menggunakan uji *one way* ANOVA ($p < 0,05$), kemudian dilanjutkan uji lanjut (Post hoc) menggunakan *Tukey* HSD untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Perbedaan data dinyatakan bermakna apabila nilai signifikansi ($p < 0,05$). Hubungan antara durasi pencampuran dengan kekeruhan dan pH dianalisis menggunakan uji korelasi *Pearson* (Aqilah, 2023).

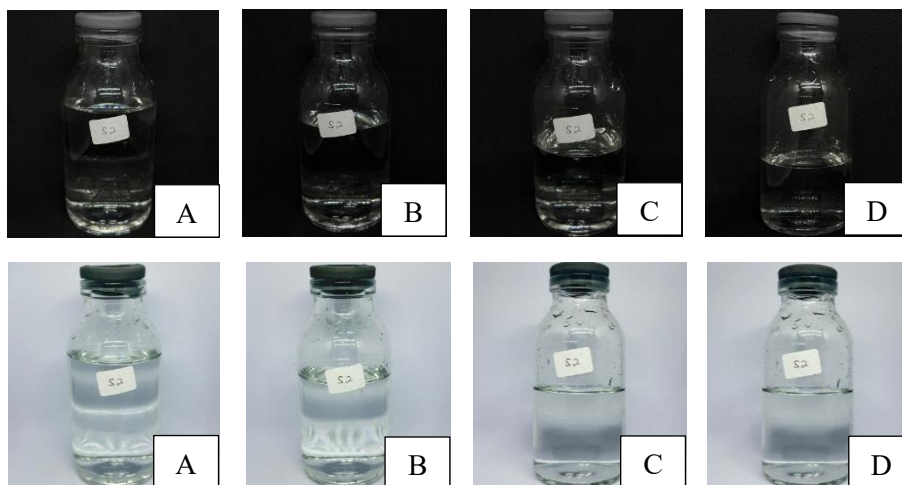
HASIL DAN PEMBAHASAN

Evaluasi Kompatibilitas Fisik

Uji Organoleptis (warna dan kejernihan)

Uji organoleptis bertujuan untuk menilai kondisi sediaan melalui pengamatan fisik berupa warna, bau dan kejernihan (Arifin, 2023). Hasil dari uji

organoleptis Pencampuran injeksi aminofilin dengan larutan infus dextrose 10% dapat dilihat pada gambar 1 dan tabel 1.



Gambar 1. Uji Organoleptis (warna dan kejernihan) pada injeksi aminofilin dan infus Dextrose 10%

Keterangan: Warna (latar putih) dan kejernihann (latar hitam) pada jam (A) ke-0, (B) ke-2, (C): ke-4, (D) : ke-6.

Tabel 1.
Organoleptis (warna dan kejernihan) pada Pencampuran Sediaan Intravena Injeksi Aminofilin Dengan Infus Dextrose 10%

Durasi pencampuran	Warna		Kejernihan	
	Pengamat I	Pengamat II	Pengamat I	Pengamat II
Jam ke-0	TB	TB	J	J
Jam ke-2	TB	TB	J	J
Jam ke-4	TB	TB	J	J
Jam ke-6	TB	TB	J	J

Keterangan: TB= Tidak Bewarna, J= Jernih

Sampel hasil pencampuran antara injeksi aminofilin dan infus dextrose 10% diamati berdasarkan perubahan warna serta penampilan fisiknya untuk menilai apakah sediaan tersebut memenuhi spesifikasi dan persyaratan yang ditetapkan (Husni, 2022). Hasil pengamatan menunjukkan bahwa tidak terjadi

perubahan warna maupun kejernihan pada campuran tersebut selama pengamatan pada jam ke-0, 2, 4, dan 6. Ketiga replikasi memberikan hasil yang stabil dan konsisten selama 3 hari pengulangan. Hal ini diduga karena aminofilin dan larutan infus dextrose 10% bersifat kompatibel dan tidak mengalami reaksi kimia yang dapat menyebabkan perubahan warna. Aminofilin tidak memiliki gugus fungsi atau ion logam yang mampu bereaksi dengan glukosa untuk membentuk senyawa berwarna (Monteiro, 2016). Secara kimia, larutan infus dextrose mengandung D-glukosa ($C_6H_{12}O_6$) yang merupakan gula sederhana, sedangkan aminofilin memiliki gugus amina ($-NH_2$) yang tidak berikatan atau berkonjugasi dengan glukosa dalam larutan (Aqilah, 2023). Oleh karena itu, tidak terjadi interaksi kimia yang menghasilkan produk berwarna maupun perubahan sifat kromatik pada campuran (Riaz & Ami, 1993).

Uji Kekeruhan

Pembentukan kekeruhan dapat terjadi karena adanya penurunan kelarutan suatu obat (Matdoan, 2024). Hasil dari uji kekeruhan Pencampuran injeksi aminofilin dengan larutan infus dextrose 10% dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2.
Kekeruhan pada Pencampuran Sediaan Intravena Injeksi Aminofilin
Dengan Infus Dextrose 10%

Durasi pencampuran	n	Rata-rata $\pm$ SD (NTU)
Jam ke-0	9	$0,17 \pm 0,10^a$
Jam ke-2	9	$0,28 \pm 0,12^{ab}$
Jam ke-4	9	$0,39 \pm 0,08^b$
Jam ke-6	9	$0,53 \pm 0,10^c$

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

Hasil pengamatan kekeruhan pada pencampuran injeksi aminofilin dengan infus dextrose 10% terjadi peningkatan kekeruhan signifikan pada jam ke 2, 4 dan 6 berturut-turut sekitar 64%, 39% dan 36% dibandingkan pada jam ke-0. Nilai kekeruhan yang diperoleh masih berada di bawah batas standar 0,5

NTU hingga jam ke-4, dan hanya sedikit melebihi batas pada jam ke-6. Kondisi ini menunjukkan bahwa campuran masih stabil dan kompatibel secara fisik hingga jam ke-6, karena tidak terjadi perubahan kejernihan yang berarti atau pembentukan partikel tidak larut (Trissel, 2021).

Evaluasi Kompatibilitas Kimia

Uji pH

Nilai pH merupakan parameter penting dalam evaluasi stabilitas fisikokimia suatu sediaan obat, karena perubahan pH dapat mempercepat proses degradasi zat aktif obat (Masyhuda & Sukmawati, 2020). Hasil dari uji pH Pencampuran injeksi aminofilin dengan larutan infus dextrose 10% dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3.
pH pada Pencampuran Sediaan Intravena Injeksi Aminofilin Dengan Infus Dextrose 10%

Durasi pencampuran	n	Rata-rata (pH) $\pm$ SD
Jam ke-0	9	8,08 $\pm$ 0,01 ^a
Jam ke-2	9	8,03 $\pm$ 0,01 ^b
Jam ke-4	9	7,96 $\pm$ 0,02 ^c
Jam ke-6	9	7,89 $\pm$ 0,02 ^d

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

Berdasarkan hasil penelitian, terjadi penurunan pH signifikan pada jam ke-2, 4 dan 6 berturut-turut sekitar 1,47%, 0,87% dan 0,88% dibandingkan pada jam ke-0. Pergeseran nilai pH tersebut masih berada dalam batas yang dapat diterima, yaitu tidak lebih dari $\pm 0,5$, sehingga menunjukkan bahwa campuran masih stabil dalam waktu pengamatan. Aminofilin diketahui memiliki pH yang basa, yaitu berkisar antara 8,0-8,8 (McEvoy, 2022). Nilai pH hasil pencampuran pada penelitian ini masih berada dalam kisaran tersebut, menandakan bahwa tidak terjadi perubahan signifikan yang dapat mengindikasikan reaksi inkompatibilitas. Hasil ini sejalan dengan penelitian Fauzi et al. (2020) yang

menyatakan bahwa suatu sediaan dikategorikan inkompatibel apabila terjadi pergeseran pH lebih dari 0,5 satuan antara waktu awal dan akhir pengukuran, karena hal tersebut menunjukkan adanya reaksi kimia seperti hidrolisis atau oksidasi yang memicu ketidakstabilan zat aktif.

Hubungan Durasi pencampuran dengan Kekeruhan dan pH pada Pencampuran injeksi aminofilin dengan Infus dextrose 10%

Hubungan Durasi Pencampuran injeksi aminofilin dengan larutan infus dextrose 10% pada uji korelasi *pearson* dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4.
Hubungan Durasi pencampuran dengan Kekeruhan dan pH pada Pencampuran injeksi aminofilin dengan Infus dextrose 10%

		DURASI	KEKERUHAN	pH
DURASI	Pearson Correlation	1	.818**	-.976**
	Sig. (2-tailed)		.000	.000
KEKERUHAN	Pearson Correlation	.818**	1	-.821**
	Sig. (2-tailed)	.000		.000
pH	Pearson Correlation	-.976**	-.821**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	

Keterangan: Uji korelasi *pearson* = signifikan $p < 0,05$

Hasil uji korelasi *Pearson* menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang sangat kuat dan signifikan antara durasi pencampuran dengan tingkat kekeruhan ($r = 0,818$). Nilai koefisien korelasi positif menunjukkan bahwa semakin lama durasi pencampuran, maka tingkat kekeruhan campuran meningkat. Hal ini menandakan bahwa peningkatan waktu kontak antara injeksi aminofilin dengan larutan infus dextrose 10% berpotensi menyebabkan perubahan fisikokimia obat. Hasil penelitian ini sejalan dengan temuan Husni *et al*, (2022) yang melaporkan bahwa peningkatan waktu kontak antara aminofilin dan larutan dextrose mempercepat terjadinya perubahan fisik seperti kekeruhan akibat degradasi basa teofilin dalam lingkungan asam. Korelasi yang

signifikan ($p < 0,05$) menunjukkan bahwa perubahan ini bukan bersifat acak, melainkan terkait erat dengan lamanya durasi pencampuran dari injeksi aminofilin dan infus dextrose.

Hasil uji Pearson menunjukkan nilai korelasi antara durasi Pencampuran dan pH sebesar ($r = -0,976$). Nilai korelasi negatif yang signifikan menunjukkan bahwa semakin lama waktu Pencampuran, pH campuran semakin menurun dan jumlah sampel yang stabil semakin berkurang. Secara kimiawi, hal ini dapat dijelaskan oleh perbedaan sifat asam-basa kedua komponen. Aminofilin bersifat basa lemah (pH 8,0 – 8,8) sedangkan larutan infus dextrose 10% bersifat asam (pH 3,5 – 5,5) (USP, 2023; McEvoy, 2022). Perubahan pH yang signifikan juga mempengaruhi kestabilan kimia aminofilin. Dalam kondisi asam, struktur basa teofilin mudah terdgradasi, sehingga semakin lama waktu Pencampuran, semakin besar kemungkinan terjadinya perubahan fisikokimia seperti peningkatan kekeruhan dan penurunan pH (Husni, 2022).

Berdasarkan pedoman *Handbook on Injectable Drugs* (2021) dan USP (2023), campuran aminofilin dengan larutan dextrose sebaiknya digunakan segera setelah Pencampuran dan tidak disimpan lebih dari 6 jam pada suhu ruang untuk menghindari perubahan kekeruhan dan penurunan efektivitas obat. Dengan demikian. Hasil ini menegaskan pentingnya pengendalian waktu Pencampuran antara aminofilin dan dextrose 10% untuk menjaga stabilitas fisikokimia sediaan.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa pencampuran injeksi aminofilin dengan infus dextrose 10%

1. Peningkatan kekeruhan melebihi 0,5 NTU menunjukkan terjadinya inkompatibilitas, yang mulai tampak pada jam ke-6.
2. Terjadi penurunan pH dari jam ke-0 hingga jam ke-6 tidak melebihi 0,5 sehingga menunjukkan bahwa campuran tetap stabil secara kimia.

3. Terdapat hubungan yang sangat kuat antara durasi pencampuran terhadap stabilitas fisik (kekeruhan) dan kimia (pH).

SARAN

Berdasarkan hasil penelitian mengenai hubungan durasi Pencampuran infus dextrose 10% terhadap stabilitas fisik dan kimia injeksi aminofilin, maka beberapa saran yang dapat diberikan adalah sebagai berikut:

1. Mengevaluasi parameter stabilitas kimia seperti penetapan kadar aminofilin sehingga degradasi zat aktif dapat dinilai secara akurat.
2. Mengevaluasi stabilitas aminofilin dengan variasi pelarut, konsentrasi dekstrosa.
3. Mengkaji pengaruh suhu penyimpanan yang berbeda terhadap stabilitas fisik dan kimia campuran.

UCAPAN TERIMA KASIH (Jika diperlukan)

Terimakasih kepada Ikatan Orang Tua Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang atas bantuan pendanaan dalam pelaksanaan penelitian ini. Peneliti juga mengucapkan terimakasih kepada pembimbing atas segala arahan, masukan dan bimbingan yang sangat berharga selama pelaksanaan penelitian ini, serta kepada seluruh staf laboratorium yang telah berkontribusi dalam pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR RUJUKAN

- Yuniasri Hanifa & Saftarina Fitria. (2021). Penatalaksanaan Holistik Asma Eksaserbasi Pada Pasien Wanita Dewasa dengan Pendekatan Kedokteran Keluarga. *Medula*. Vol. 11, No. 2.
- Sutaryono, Nurhaini Rahmi & Khotimah Fahmiya Khusnul. (2019). Prevalensi dan Pola Peresepan Obat Asma Eksaserbasi pada Salah Satu Rumah Sakit Di Klaten. *MOTORIK Journal Kesehatan Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Muhammadiyah Klaten*. Vol. 14, No. 02.
- Cooney Lewis, Sinha Ian, & Hawcutt Daniel. (2016). Aminophylline Dosage in

Asthma Exacerbations in Children: A Systematic Review. *PLoS ONE*, Vol.11, No.8.

Rahmawati Nurma Dwi., Indah Laily Hilmi., dan Salman. (2023). Review Analisis Efektifitas dan Risiko Toksisitas Aminofilin Pada Pengobatan Penyakit Asma. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*. Vol. 6, No. 1.

Hanifah Suci. 2020. *Inkompatibilitas Intravena Di Unit Perawatan Intensif*. Cetakan I. Penerbit: Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.

Housman S, T., Tessier P, R., Nicolau D, P., dan Kuti J, L. (2011). Physical Compatibility of Telavancin Hydrochloride eith Select IV Drugs During a Simulated Y-Site Administration. *Amj Health Syst-Pharm* 2011; Vol. 68, No.1.

Rifai W, A., Luthfia Dyah P, W., Shafira Putri A., dan Kun Harisma. (2020). Uji Organoleptik dan PH Dari Obat Kumur Herbal Daun Stevia Dan Jeruk Siam. Artikel Pemakalah Pararel. *Seminar Nasional Pendidikan Biologi dan Saintek (SNPBS) Ke-V*.

Aqila Zaenab, Mirza Denis Merry & Yudi Purnomo. (2023). Pengaruh Durasi Pencampuran Sediaan Injeksi Fenitoin Dengan Infus KA-EN 1B Terhadap Inkompatibilitas Fisik. *Jurnal Bio Komplementer Medicine*. Vol.10 No.1.

Husni Patihul, Yuni Ruspriyani dan Uswatul Hasanah. (2022). Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Lotion Ekstrak Kering Kulit Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*). *Jurnal Sabdariffarma*. Vol 10, No 1.

Riaz M & Ami, K, H. (1993). Stability Of Aminopphylline. *J Pharm Sci*. Vol. 6, No.1.

Masyhuda Asyhar & Sukmawati Anita. (2020). Uji Stabilitas Fisik dan Kimia Sediaan Racikan Pulveres Nevirapine. *Usadha: Journal of Pharmacy*. Vol. 1, No. 3.

Trissel, L. A. (2021). *Handbook on Injectable Drugs (20th ed.)*. American Society of Health-System Pharmacists.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2020). *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.

Fauzi M, I., Alifiar I, & Gustaman Firman. (2020). Profil Pencampuran Intravena Di Ruang Melati Rumah Sakit Umum Daerah dr. Soekardjo Kota

Tasikmalaya Tahun 2020. *Medical Sains*. Vol. 5, No. 1.

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. (2023). *Pedoman Nasional Asma Anak (PNAAs)*. PDPI.

United States Pharmacopeial Convention. (2023). *United States Pharmacopeia and National Formulary (USP-NF)*. USP

McEvoy, G. K., Snow, E. K., Miller, J., & Kester, L. (2022). *AHFS Drug Information 2022*. American Society of Health-System Pharmacists.

Matdoan Safna S, Wibisono Nugroho & Purnomo Yudi. (2024). Pengaruh Durasi Interakssi Terhadap Kompatibilitas Fisik Dan Kimia Pada Pencampuran Injeksi Ampicillin Dalam Cairan Infus KA-EN 1B. *Jurnal Bio Komplementer Medicine*

Arifin Arfiani, Pakki Ermina & Fitrah. (2023). Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Losio Bubur Rumput Laut (*Eucheuma alvarezii* (Doty)) Asal Kabupaten Luwu Sulawesi Selatan. *Jurnal Farmamedika (pharmamedica journal)*. Vol. 8. No, 2

Monteiro J, P., Alves M, G., Oliveira P, F., & Silva B, M., 2016. Structure-Bioactivity Relationships of Methylxanthines: Trying to Make Sense of All the Promises and the Drawbacks. *Molecules*. Vol. 21, No. 8