

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 yang 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 dekstrose 10%. Parameter yang diamati meliputi warna, kejernihan, kekeruhan, dan pH pada jam ke 0, 2, 4 dan 6. Analisis data 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 dekstrose 10% mengalami peningkatan kekeruhan pada jam ke-2, 4 dan 6 sebesar 1.5, 2 dan 3 kali lipat, penurunan pH sekitar 1,47%; 0,87%; 0,88%, namun perubahan tersebut masih berada dalam batas yang dapat diterima, yaitu tidak lebih dari $\pm 0,5$. 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 dekstrose 10% stabil dan kompatibel hingga 6 jam pada suhu ruang, tanpa perubahan signifikan pada pH maupun kekeruhan.

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

ABSTRACT

Background: Aminophylline has limited compatibility with infusion solutions in the practice of intravenous admixture. According to PNAA guidelines, aminophylline can be mixed with dextrose or sodium chloride. Because the acidic nature of dextrose can reduce the drug's stability, it is necessary to evaluate the effect of the duration of mixing aminophylline with a 10% dextrose infusion on its physical and chemical stability.

Methods: This study aims to assess the potential for incompatibility when mixing aminophylline injections with 10% dextrose infusion. The parameters observed included color, clarity, turbidity, and pH at 0, 2, 4, and 6 hours. Data analysis was performed using one-way ANOVA followed by Tukey's HSD test ($p < 0.05$) and Pearson's correlation test.

Results and Discussion: The intravenous admixture of aminophylline injection with a 10% dextrose infusion resulted in an increase in turbidity at 2, 4, and 6 hours by 1.5, 2, and 3 times, respectively, and a decrease in pH of approximately 1.47%, 0.87%, and 0.88%, but these changes remained within acceptable limits, namely no more than ± 0.5 . There was a very strong and significant ($p < 0.05$) correlation between mixing duration and turbidity ($r = 0.818$) and 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 dengan semakin memburuknya keluhan pada sistem pernapasan, seperti munculnya sesak napas, batuk, bunyi mengi, serta sensasi seperti ada tekanan di dada yang berkembang secara bertahap dan diikuti dengan penurunan kemampuan fungsi paru (Yuniasri & Saftarina, 2021). Berdasarkan data yang tercatat dalam rekam medis di Rumah Sakit Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten pada tahun 2018, tercatat terdapat 461 kasus pasien yang 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, diberikan melalui infus selama 30 menit dengan 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 observasional di laboratorium yang bertujuan untuk mengevaluasi potensi inkompatibilitas pada pencampuran sediaan intravena aminofilin dengan larutan infus dextrose 10%. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan November 2025 di Laboratorium Teknologi Farmasi Sediaan Steril, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang.

Proses Pencampuran Sediaan Intravena

Injeksi aminofilin dengan konsentrasi 24 mg/mL (Pt. Phapros) dipipet sebanyak 4,2 ml (100 mg) dipindahkan kedalam botol kaca, kemudian ditambahkan larutan infus dextrose 10% (PT. Otsuka) hingga 100 ml. Seluruh proses pencampuran dilakukan secara aseptik. Setelah itu, sampel dikondisikan pada suhu ruang untuk dilakukan pengujian.

Evaluasi Kompatibilitas Fisik

Uji Warna dan Kejernihan

Sampel yang dihasilkan dari proses Pencampuran sediaan injeksi aminofilin dengan infus dextrose 10% diamati secara visual menggunakan latar belakang putih digunakan untuk mengamati perubahan warna, sedangkan latar belakang hitam digunakan untuk menilai kejernihan setelah proses pencampuran. Pengamatan ini dilakukan oleh dua pengamat yang berbeda. Sediaan dinyatakan mengalami inkompatibilitas apabila ditemukan adanya perubahan pada warna atau tingkat kejernihan. Kemudian diamati pada jam ke-0, 2, 4 dan 6 dengan tiga kali pengulangan, seluruh rangkaian pengujian diulang selama tiga hari (Hanifah, 2020).

Uji Kekeruhan

Sampel yang dihasilkan dari proses Pencampuran sediaan injeksi aminofilin dengan infus dextrose 10% diuji tingkat kekeruhannya menggunakan turbidimeter yang telah dikalibrasi sebelumnya. Suatu sampel dinyatakan mengalami inkompatibilitas apabila terjadi peningkatan nilai kekeruhan sebesar $\geq 0,5$ NTU. Dilakukan pengujian pada waktu ke-0, 2, 4, dan 6 jam dengan tiga kali pengulangan, dan seluruh prosedur diulang selama tiga hari berturut-turut (Housman, 2011).

Evaluasi Kompatibilitas Kimia

Uji pH

Sampel yang dihasilkan dari proses Pencampuran sediaan injeksi aminofilin dengan infus dextrose 10% diukur nilai pH-nya menggunakan pH meter yang sebelumnya telah dikalibrasi dengan larutan buffer standar. Pengukuran dilakukan dengan memasukkan elektroda pH meter ke dalam sampel selama beberapa menit pada suhu ruang. Dilakukan pengujian pada jam ke-0, 2, 4, dan 6 jam dengan tiga kali pengulangan, serta diulang selama tiga hari. Sampel dinyatakan mengalami inkompatibilitas apabila terjadi perubahan pH sebesar 0,5% (Hanifah, 2020).

Analisis Data

Data hasil pengamatan warna dan kejernihan yang mencakup warna dan kejernihan disajikan secara deskriptif. Sementara itu, data kekeruhan dan pH disajikan dalam bentuk rerata $\pm$ simpangan baku (SD). Pengolahan data statistik dilakukan dengan menggunakan *software* SPSS versi 26.0. Setelah dilakukan uji normalitas dan homogenitas dengan hasil $p > 0,05$, analisis dilanjutkan menggunakan uji *one way* ANOVA dengan tingkat signifikansi $p < 0,05$, kemudian diteruskan dengan uji lanjut (*post hoc*) *Tukey HSD* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Perbedaan dianggap bermakna apabila nilai signifikansi $p < 0,05$. Selain itu, hubungan antara durasi

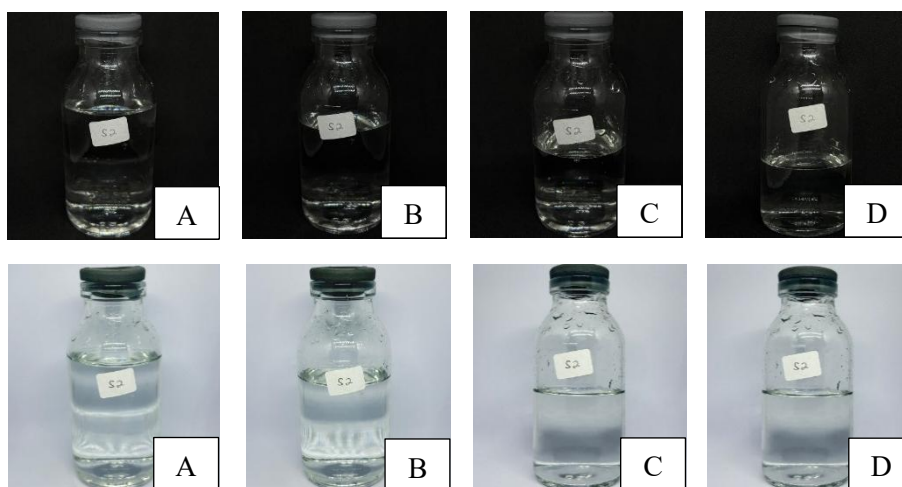
pencampuran dengan kekeruhan dan pH dianalisis menggunakan uji korelasi *Pearson* (Aqilah, 2023).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Evaluasi Kompatibilitas Fisik

Uji warna dan kejernihan

Uji warna dan kejernihan bertujuan untuk menilai kondisi sediaan melalui pengamatan fisik berupa warna dan kejernihan (Arifin, 2023). Hasil dari uji warna dan kejernihan pencampuran injeksi aminofilin dengan larutan infus dextrose 10% tercantum pada Gambar 1 dan Tabel 1.



Gambar 1. Uji warna dan kejernihan pada injeksi aminofilin dan infus Dextrose 10%
Keterangan: Latar putih (warna) dan latar hitam (kejernihan) pada jam (A) ke-0, (B) ke-2, (C): ke-4, (D) : ke-6.

Tabel 1.
Uji 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 campuran tersebut tidak mengalami perubahan warna maupun kejernihan selama periode pengamatan pada jam ke-0, 2, 4, dan 6. Ketiga ulangan pengujian yang dilakukan menunjukkan hasil yang tetap stabil dan seragam sepanjang tiga 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% tercantum 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 = perbedaan huruf menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan (*Tukey HSD test*, $p < 0.05$)

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa tingkat kekeruhan pada campuran injeksi aminofilin dengan infus dextrose 10% mengalami peningkatan yang signifikan pada jam ke-2, 4, dan 6, masing-masing kurang lebih 64%, 39%, dan 36% jika dibandingkan dengan kondisi awal 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 menjadi salah satu parameter penting dalam menilai 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% tercantum pada Tabel 3.

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

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

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

Berdasarkan hasil penelitian, nilai pH mengalami penurunan yang signifikan pada jam ke-2, 4, dan 6, masing-masing kurang lebih 1,47%, 0,87%, dan 0,88% jika dibandingkan dengan jam ke-0. Meskipun demikian, perubahan pH masih berada dalam rentang yang dapat diterima, yaitu tidak melebihi $\pm 0,5$, sehingga menunjukkan bahwa campuran tetap stabil selama periode pengamatan. Aminofilin diketahui memiliki pH yang basa, yaitu berkisar antara 8,0-8,8 (McEvoy, 2022). Nilai pH hasil pencampuran dalam penelitian ini masih termasuk dalam kisaran tersebut, menandakan bahwa tidak terjadi perubahan signifikan yang dapat mengindikasikan reaksi inkompatibilitas. Temuan ini selaras dengan hasil penelitian Fauzi *et al.* (2020) bahwa suatu sediaan dianggap mengalami inkompatibilitas apabila terjadi perubahan pH lebih dari 0,5 satuan antara pengukuran awal dan akhir, karena kondisi tersebut mengindikasikan adanya reaksi kimia seperti hidrolisis atau oksidasi yang dapat menyebabkan 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* tercantum pada Tabel 4.

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

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

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

Hasil uji korelasi Pearson menunjukkan adanya tingkat hubungan yang sangat kuat dan signifikan antara durasi pencampuran dengan tingkat kekeruhan ($r = 0,818$). Nilai koefisien korelasi yang positif mengindikasikan bahwa semakin lama durasi pencampuran, maka tingkat kekeruhan campuran cenderung 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) bahwa semakin lama waktu kontak antara aminofilin dan larutan dextrose, semakin cepat terjadi perubahan fisik berupa peningkatan kekeruhan, yang disebabkan oleh degradasi basa teofilin dalam kondisi 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% menunjukkan adanya perubahan karakteristik fisikokimia selama periode pengamatan:

1. Peningkatan kekeruhan melebihi 0,5 NTU menunjukkan terjadinya inkompatibilitas, yang mulai tampak pada jam ke-6.
2. Penurunan nilai pH dari jam ke-0 hingga jam ke-6, namun perubahan tersebut tidak melebihi 0,5, sehingga menunjukkan bahwa campuran masih 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, dapat disimpulkan bahwa 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

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

- Aqila Zaenab, Mirza Denis Merry & Yudi Purnomo. (2023). Pengaruh Durasi Pencampuran Sediaan Injeksi Fenitoin Dengan Infus KA-EN 1B Terhadap Inkompabilitas Fisik. *Jurnal Bio Komplementer Medicine*. Vol.10 No.1.
- 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
- Cooney Lewis, Sinha Ian, & Hawcutt Daniel. (2016). Aminophylline Dosage in Asthma Exacerbations in Children: A Systematic Review. *PLoS ONE*, Vol.11, No.8.
- 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.
- 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.

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.

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

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

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*

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

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

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

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.

Riaz M & Ami, K, H. (1993). Stability Of Aminopphylline. *J Pharm Sci*. Vol. 6, 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*.

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.

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

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

Yuniasri Hanifa & Saftarina Fitria. (2021). Penatalaksanaan Holistik Asma Eksaserbasi Pada Pasien Wanita Dewasa dengan Pendekatan Kedokteran Keluarga. *Medula*. Vol. 11, No. 2.