

Profil Kompatibilitas Sediaan Obat Intravena dengan Pelarut pada Pasien *Intensive Care Unit*

Sharly Dwijayanti¹, Sylvi Irawati^{1,2}, Eko Setiawan^{1,2}

¹Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

²Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian (PIOLK), Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

Abstrak

Kompatibilitas merupakan salah satu faktor penentu kualitas sediaan intravena (IV) yang berdampak pada keberhasilan terapi pasien *Intensive Care Unit* (ICU). Tujuan penelitian ini adalah mengidentifikasi profil kompatibilitas dan inkompatibilitas sediaan obat IV yang diberikan kepada pasien ICU. Penelitian observasional ini dilakukan secara prospektif pada pasien di ICU sebuah rumah sakit swasta Surabaya selama periode Oktober–Desember 2014. Pada penelitian ini, data pencampuran obat IV dengan pelarutnya dibandingkan dengan menggunakan brosur sediaan dan *Handbook on Injectable Drugs* Edisi 17 (2013) sebagai acuan untuk menganalisis kompatibilitas sediaan IV. Campuran antara obat IV dan pelarutnya diklasifikasikan sebagai campuran yang kompatibel, inkompatibel, *no information* (NI), *not applicable* (NA), dan *not clear* (NC) dengan menggunakan kriteria tertentu. Hasil penelitian menunjukkan terdapat 1.186 pencampuran antara senyawa obat IV dengan pelarut dari total 39 pasien ICU yang diamati. Tidak ditemukan pencampuran antara senyawa obat dengan pelarut yang inkompatibel, baik pada pasien dewasa maupun anak. Sebagian besar senyawa obat dicampur dengan pelarut yang kompatibel (dewasa: 72,31%; anak: 69,84%). Akan tetapi, berdasarkan 3 pustaka rujukan untuk kasus kompatibilitas sediaan IV yang digunakan dalam penelitian ini, masih terdapat campuran antara senyawa obat dengan pelarut yang belum diketahui informasi kompatibilitasnya sehingga diklasifikasikan sebagai NI (dewasa: 19,68%; anak: 30,16%). Sebagian kecil dari pencampuran senyawa obat IV dengan pelarutnya, diklasifikasikan sebagai NA dan NC, yaitu sebesar 7,48% dan 0,53%, secara berturut-turut. Terbatasnya informasi terkait kompatibilitas dan stabilitas sediaan IV tersebut mendorong dilakukannya pemantauan kondisi pasien dan kadar obat secara berkesinambungan.

Kata kunci: Campuran intravena, ICU, kompatibilitas

Profile of Intravenous Admixture Compatibility in the Intensive Care Unit (ICU) Patients

Abstract

Compatibility is one of the important factors determining the quality of intravenous (IV) admixtures which may directly impact to the outcome of treatment to the Intensive Care Unit (ICU) patients. The objective of this study was to identify the profile of compatibility and incompatibility among IV admixtures given to the ICU patients. This observational research was conducted prospectively to the patients admitted in the ICU at a private hospital in Surabaya from October–December 2014. In this research, compatibility data of IV drug and its solution was compared with drug brochure and *Handbook on Injectable Drugs* 17th ed (2013) as references to analyze the compatibility of IV admixtures. The admixture between IV drug and its solvent was classified as compatible, incompatible, no information (NI), not applicable (NA), and not clear (NC), using a specific criteria. There were 1.186 IV drug-solvent admixtures observed in 39 ICU patients. There were no IV drug-solvent admixtures classified as incompatible in both adult and child patients. Most of IV drugs were admixed with compatible solvents (adults: 72.31%; children: 69.84%). However, according to two of IV drugs compatibility references used in this research, there were some IV drug-solvent admixtures with unknown information about its compatibility that were classified as NI (adults: 19.68%; children: 30.16%). There were a few of IV drug-solvent admixtures classified as NA and NC, of 7.48% and 0.53%, respectively. The lack of information related to compatibility and stability of the IV admixtures emphasize the importance to continually monitor patients' condition and drug concentration.

Key words: Compatibility, ICU, intravenous admixture

Korespondensi: Eko Setiawan, M.Sc in Pharm., Apt., Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian (PIOLK), Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia, *email:* ekosetiawan.apt@gmail.com

Naskah diterima: 17 Juni 2015, Diterima untuk diterbitkan: 16 Oktober 2015, Diterbitkan: 1 Juni 2016

Pendahuluan

Keselamatan pasien (*patient safety*) merupakan salah satu isu yang penting dalam sistem kesehatan yang mendapat banyak perhatian dari berbagai kalangan. Dewasa ini, sistem kesehatan di dunia tengah menyoroti permasalahan *patient safety* yang terjadi dalam suatu fasilitas kesehatan.¹⁻³ Maraknya masalah yang terkait dengan *patient safety* kemudian mendorong lembaga akreditasi rumah sakit internasional, *Joint Commission International* (JCI), untuk menjadikannya sebagai salah satu aspek penting dalam melakukan penilaian pada kualitas pelayanan kesehatan di dunia.

Medication errors (ME) merupakan tolak ukur yang dapat digunakan untuk mengukur keberhasilan pelaksanaan konsep *patient safety*. Berdasarkan laporan dari *The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP), ME didefinisikan sebagai suatu kejadian yang dapat dicegah, dan dapat atau berpotensi menyebabkan atau mengarah pada penggunaan obat yang tidak tepat yang dapat menimbulkan bahaya pada pasien. Beberapa bukti penelitian menyatakan cedera/bahaya akibat ME yang dapat berdampak fatal dan menimbulkan kerugian bagi pasien, baik secara fisik maupun finansial.⁴⁻⁶ *Medication errors* dapat terjadi pada beberapa tahapan, yaitu: 1) *prescribing*, 2) *transcribing*, 3) *dispensing*, dan 4) *administration*. Tahap pemberian obat (*administration*) merupakan salah satu tahap dimana angka kejadian ME dilaporkan cukup tinggi.⁵⁻⁷ Penelitian yang dilakukan di sebuah rumah sakit pendidikan terbesar di Tehran membuktikan besarnya ME pada tahap *administration* dapat berkisar antara 1,60–20,57% tergantung pada jenis kesalahan (*error*). Kesalahan berupa pemilihan pelarut yang tidak tepat dan jumlah pelarut pada penelitian tersebut dilaporkan sebesar 12,90% dan 8,40, secara berturut-turut.⁸

Pasien di *Intensive Care Unit* (ICU) merupakan kelompok pasien dengan risiko yang lebih tinggi mengalami ME bila dibandingkan dengan pasien rawat inap lainnya. Beberapa penyebab tingginya risiko ME pada pasien ICU, antara lain kompleksitas pengobatan dan ketidakstabilan kondisi medis pasien. Kompleksitas pengobatan pasien ICU terkait dengan banyaknya jumlah dokter yang merawat pasien, kompleksitas pengaturan dosis obat yang dibutuhkan pasien, dan banyaknya penggunaan alat penunjang kehidupan (seperti ventilator). Pasien di ICU umumnya mendapatkan terapi secara intravena (IV), mengingat kondisi pasien di ICU berada dalam kondisi yang tidak stabil. Kegagalan pemberian terapi yang tepat dan akurat akan menempatkan pasien pada risiko tinggi mengalami kejadian yang tidak dikehendaki antara lain munculnya komplikasi dan bahkan tidak menutup kemungkinan dapat menyebabkan kematian. Pemberian terapi secara IV memiliki risiko tinggi menimbulkan ME karena memerlukan beberapa tahap sebelum diberikan kepada pasien, meliputi penyiapan (pelarutan), penentuan rute pemberian yang tepat, dan pemberian/administrasi obat kepada pasien.⁸⁻¹²

Beberapa penelitian menunjukkan tingginya ME setelah pemberian obat secara IV yang terjadi baik pada saat pencampuran maupun pemberian sediaan IV.⁸⁻¹² Persentase terjadinya kesalahan pemilihan jenis pelarut dan jumlah pelarut dilaporkan dalam sebuah penelitian yang dilakukan pada sebuah unit perawatan intensif (ICU) di Tehran sebesar 12,90% dan 10,00%, secara berturut-turut.⁹ Penelitian yang dilakukan di Kanada memaparkan sebuah fakta terkait ME yang lain, yaitu ketidaktepatan pemberian obat IV secara bersamaan melalui *Y-site* yang terjadi sebesar 8,50%.¹¹ Salah satu isu penting terkait dengan kejadian ME pada proses pencampuran dan pemberian sediaan IV

tersebut adalah kompatibilitas. Kompatibilitas merupakan suatu kondisi ketercampuran antara bahan obat dengan bahan obat lain atau dengan pelarut, yang dapat terjadi, baik dalam *syringe*, secara *additive*, dan/atau melalui *Y-site*. Sebaliknya, inkompatibilitas atau ketidakcampuran didefinisikan sebagai suatu reaksi yang tidak diinginkan yang dapat mengubah stabilitas kimia, fisika, maupun terapeutik dari suatu sediaan obat.¹³ Terjadinya inkompatibilitas pada campuran obat IV dapat berpotensi menimbulkan kejadian yang tidak dikehendaki bagi pasien.¹⁴

Ironisnya, inkompatibilitas sediaan IV merupakan salah satu permasalahan yang nyata terjadi pada pasien di ICU. Persentase terjadinya kejadian inkompatibilitas ini dilaporkan berkisar antara 0,30% sampai 18,70%.^{9,11} Penelitian terkait inkompatibilitas sediaan IV di ICU belum pernah dilakukan di rumah sakit tempat pengambilan data. Penelitian ini bertujuan untuk melihat profil kompatibilitas dan inkompatibilitas antara obat dan pelarut yang diberikan secara intravena di ruang ICU rumah sakit tersebut sebagai upaya untuk mencari peluang perbaikan pemberian layanan kesehatan.

Metode

Penelitian ini dilakukan dengan rancangan deskriptif observasional dan dilakukan secara prospektif. Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan persetujuan dari pihak rumah sakit tempat dilakukannya penelitian (No Surat: 308/Um/RSAHK/2014).

Populasi yang digunakan adalah pasien yang mendapatkan perawatan di ICU sebuah rumah sakit swasta di Kota Surabaya selama periode bulan Oktober–Desember 2014. Rumah sakit tempat dilakukannya penelitian merupakan sebuah rumah sakit swasta yang memiliki tempat tidur di bangsal sebanyak 52 buah dan sebanyak 5 buah tempat tidur di ruang ICU. Ruang ICU di rumah sakit

tersebut digunakan untuk merawat pasien anak dan dewasa. Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah keseluruhan populasi. Pasien yang menerima minimal 2 senyawa obat yang dicampur dan diberikan secara IV akan diikuti dalam penelitian ini. Pengamatan pada pasien dilakukan sejak pasien masuk ICU sampai pasien keluar dari ICU atau sampai berakhirnya batas waktu pengambilan data.

Pengambilan data dilakukan dengan cara melihat data rekam medis (RM) pasien, mengamati secara langsung pasien di ruang ICU, dan melakukan konfirmasi kepada perawat. Data karakteristik pasien, yaitu umur, jenis kelamin, lama perawatan di ICU, jumlah obat selama perawatan, penggunaan alat ventilator, dan jumlah pasien yang meninggal akan ditabulasi dan dianalisis dengan menggunakan statistika deskriptif dengan menentukan nilai rata-rata (*mean*, \bar{x}) dan/atau dinyatakan dalam bentuk persentase (%). Selain data karakteristik pasien, data terkait pencampuran antara obat IV dan pelarut, yaitu: nama obat, dosis, frekuensi, rute pemberian, dan waktu pemberian dicatat dan kemudian dianalisis profil kompatibilitas dan inkompatibilitasnya. Hasil analisis campuran obat IV dan pelarut diklasifikasikan menjadi: kompatibel (K), inkompatibel (I), *no information* (NI), *not applicable* (NA), *not recommended* (NR), atau *not clear* (NC).

Acuan yang digunakan dalam melakukan klasifikasi kompatibilitas suatu campuran dalam penelitian ini adalah brosur sediaan dan/atau *Handbook on Injectable Drugs* edisi 17 (2013). Suatu campuran obat dengan suatu pelarut dikatakan kompatibel (K) atau inkompatibel (I) apabila dalam brosur sediaan dan/atau dalam *Handbook on Injectable Drugs* edisi 17 (2013) dinyatakan dengan jelas bahwa campuran tersebut kompatibel (K) atau inkompatibel (I). Klasifikasi K dan I dianalisis dengan mempertimbangkan tempat dilakukan pencampuran sediaan IV,

yaitu: *syringe*, *Y-site*, dan *additive*. Apabila ditemukan adanya perbedaan pada informasi yang tercantum pada brosur sediaan dan referensi mengenai ketercampuran atau ketidakcampuran untuk suatu campuran obat dengan pelarut, maka akan dikategorikan sebagai *not applicable* (NA). Campuran obat dengan pelarut yang tidak ditemukan informasi mengenai ketercampurannya dan/atau ketidakcampurannya pada brosur dan referensi dikategorikan sebagai *no information* (NI). Apabila pada brosur tidak disebutkan secara jelas mengenai apakah campuran tersebut kompatibel atau tidak kompatibel, atau terdapat perbedaan kondisi pencampuran antara pengamatan aktual dengan informasi pada referensi, maka akan dikategorikan sebagai *not clear* (NC). Apabila pada brosur tercantum informasi bahwa sebaiknya tidak dicampur dengan pelarut lain, kategori *not recommended* (NR) diberikan.

Selain dengan mempertimbangkan tempat dilakukannya pencampuran, analisis terkait kompatibilitas dan inkompatibilitas akan diklasifikasikan lebih lanjut berdasarkan sifat ketercampuran atau ketidakcampurannya menjadi 2 bagian, yaitu: (1) secara fisik/visual, dan (2) secara kimia. Berdasarkan *Handbook on Injectable Drugs* edisi 17 (2013), suatu campuran dikatakan kompatibel secara fisik/visual apabila tidak terdeteksi adanya endapan, kristal, kabut, dan perubahan warna secara visual, sedangkan campuran dikatakan kompatibel secara kimia apabila selama minimum 24 jam tidak terjadi dekomposisi bahan aktif sebesar 10,00% atau lebih. Dalam penelitian ini, klasifikasi kompatibel maupun tidak kompatibel secara fisik/visual atau secara kimia digunakan apabila dinyatakan secara jelas klasifikasi tersebut dalam *Handbook on Injectable Drugs* edisi 17 (2013).

Hasil analisis profil kompatibilitas dan inkompatibilitas dinyatakan dalam bentuk nilai persentase (%) yang dihitung dengan menggunakan rumus berikut:

$$\text{Persentase} = \frac{\text{Jumlah masing-masing campuran senyawa obat}}{\text{Total pencampuran}} \times 100\%$$

Hasil

Total terdapat 39 pasien yang mendapat perawatan di ICU selama periode penelitian ini. Mayoritas pasien dalam penelitian ini adalah pasien dewasa, berjenis kelamin laki-laki, dan mendapatkan lama perawatan di ICU ≥ 3 hari. Detail karakteristik pasien dapat dilihat pada Tabel 1. Terdapat 1.186 pencampuran antara senyawa obat IV-pelarut yang diamati pada penelitian ini, yang dapat dijabarkan menjadi 1.123 (94,69%) dari antaranya dilakukan pada kelompok pasien dewasa ($\bar{x}=36$ pencampuran/pasien dewasa) dan 63 (5,31%) pencampuran pada kelompok pasien anak ($\bar{x}=7-8$ pencampuran/pasien anak).

Berdasarkan hasil analisis kompatibilitas yang dilakukan, tidak ditemukan adanya pencampuran antara senyawa obat IV-pelarut yang tidak kompatibel, baik pada kelompok pasien dewasa maupun anak. Pencampuran antara senyawa obat IV-pelarut pada pasien dewasa dan anak paling banyak diketahui kompatibel (dewasa: 72,31%; anak: 69,84%). Gambar 1 dan Gambar 2 menunjukkan detail profil kompatibilitas antara senyawa obat IV-pelarut pada kelompok pasien dewasa dan anak, secara berturut-turut.

Analisis lebih lanjut pada campuran yang kompatibel pada pasien dewasa menunjukkan 99,14%, 0,49%, dan 0,37% pencampuran dilakukan dalam *syringe*, melalui *Y-site*, dan secara *additive* (Gambar 3), secara berurutan. Berdasarkan sifat ketercampuran atau ketidakcampurannya, sebagian besar (60,75%) dari campuran obat IV dan pelarut dalam *syringe* dinyatakan kompatibel secara fisik dan kimia. Pencampuran yang paling sering digunakan pada penelitian ini adalah pencampuran *meropenem+normal saline* (206 pencampuran; 18,34%) dan *pantoprazole*

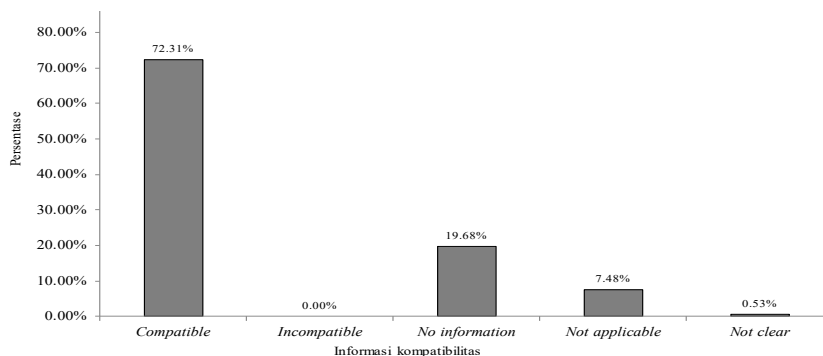
Tabel 1 Karakteristik Pasien

Karakteristik Pasien	Jumlah (%)
Dewasa	31 (79,49)
≥60 (tahun)	11 (28,21)
18–59 (tahun)	20 (51,28)
Anak	8 (20,51)
Jenis kelamin	
Laki-laki (orang)	24 (61,54)
Perempuan (orang)	15 (38,46)
Lama perawatan di <i>Intensive Care Unit</i> (ICU)	$\bar{x} = 4,35 \pm 3,41$
≥3 hari (orang)	25 (64,10)
<3 hari (orang)	14 (35,90)
Jumlah obat selama perawatan	$\bar{x} = 11,10 \pm 7,02$
Penggunaan ventilator	
Jumlah pasien dengan ventilator (orang)	8 (20,51)
Dewasa	7 (87,50)
Anak	1 (12,50)
Lama penggunaan (hari)	$\bar{x} = 7,12 \pm 3,06$
Dewasa	$\bar{x} = 7,14 \pm 3,27$
Anak	7
Jumlah pasien yang meninggal	5 (12,82)
Berdasarkan lama perawatan	
≥3 hari	4 (80,00)
<3 hari	1 (20,00)
Berdasarkan penggunaan ventilator	
Dengan ventilator	3 (60,00)
Tanpa ventilator	2 (40,00)

+normal saline (123 pencampuran; 10,95%) (Tabel 2). Kedua campurannya merupakan campuran yang kompatibel.

Pada pasien anak, dari 69,84% campuran yang dikategorikan sebagai campuran yang kompatibel, sebanyak 95,46% campuran dicampurkan dalam *syringe*; masing-masing sebesar 2,27% untuk pencampuran yang dilakukan melalui *Y-site* dan secara *additive* (Gambar 4). Berdasarkan sifat ketercampuran

atau ketidakcampurannya, sebagian besar (sebanyak 47,62%) dari campuran antara obat IV dan pelarut dalam *syringe* dinyatakan kompatibel secara kimia (Gambar 4). Pencampuran kompatibel yang paling banyak dilakukan pada pasien anak adalah campuran antara *ceftriaxone*+*normal saline* (12 pencampuran; 19,05%) dan *meropenem*+*normal saline* (8 pencampuran; 12,70%) (Tabel 3).



Gambar 1 Kompatibilitas dan Inkompatibilitas antara Senyawa Obat IV dengan Pelarut pada Kelompok Pasien Dewasa

Tabel 2 Kompatibilitas dan Inkompatibilitas Senyawa Obat dengan Pelarut pada Pasien Dewasa

Nama Obat	Tempat Campur	Informasi Kompatibilitas		Simpulan	Keterangan Kompatibilitas	n	%
		Brosur	Ref				
Kompatibel							
<i>Meropenem + NS</i>	<i>Syringe</i>	K	K	K	Secara kimia	206	18,34
<i>Pantoprazole + NS</i>	<i>Syringe</i>	K	K	K	Secara fisik dan kimia	123	10,95
<i>Metoclopramide HCl + NS</i>	<i>Syringe</i>	NI	K	K	Secara fisik dan kimia	73	6,50
<i>Thiamine + NS</i>	<i>Syringe</i>	NI	K	K	Secara fisik	58	5,16
<i>Ondancentron + NS</i>	<i>Syringe</i>	NI	K	K	Secara fisik dan kimia	52	4,63
<i>Dopamine HCl + NS</i>	<i>Syringe</i>	K	K	K	Secara fisik dan kimia	49	4,36
<i>Midazolam HCl + NS</i>	<i>Syringe</i>	NI	K	K	Secara fisik dan kimia	29	2,58
<i>Ceftriaxone + NS</i>	<i>Syringe</i>	K	K	K	Secara fisik dan kimia	29	2,58
<i>Ranitidine + NS</i>	<i>Syringe</i>	K	K	K	Secara fisik dan kimia	22	1,95
<i>Amikacin sulphate + NS</i>	<i>Syringe</i>	K	K	K	Secara fisik dan kimia	21	1,87
Lain-lain	-	-	-	-	-	150	13,36
Inkompatibel						0	0,00
Not Clear							
<i>Phenytoin + NS infus intermittent</i>	<i>Additive</i>	NI	NC	NC	-	3	0,27
<i>Pethidine HCl + NS</i>	<i>Syringe</i>	NI	NC	NC	-	3	0,27
Not Applicable							
<i>Norepinephrine bitartrate + NS</i>	<i>Syringe</i>	NR	K	NA	-	44	3,92
<i>Omeprazole + NS</i>	<i>Syringe</i>	NR	K	NA	-	23	2,05
<i>Isosorbide dinitrate + NS</i>	<i>Syringe</i>	K	I	NA	-	17	1,51
No Information							
<i>Amiodarone HCl + NS</i>	<i>Syringe</i>	NI	NI	NI	-	62	5,52
<i>Metamizole Na + NS</i>	<i>Syringe</i>	NI	NI	NI	-	29	2,58
<i>Mannitol + Ring As[®]</i>	<i>Y-site</i>	NI	NI	NI	-	12	1,07
<i>Amino acid acetate + NS</i>	<i>Syringe</i>	NI	NI	NI	-	10	0,89
<i>Monoammonium glycyrrhizinate + NS</i>	<i>Syringe</i>	NI	NI	NI	-	10	0,89
<i>Insulin glulisine + NS</i>	<i>Syringe</i>	NI	NI	NI	-	9	0,80
<i>Diltiazem HCl + Ring As[®]</i>	<i>Y-site</i>	NI	NI	NI	-	5	0,44
<i>Morphine HCl + NS</i>	<i>Syringe</i>	NI	NI	NI	-	5	0,44
<i>Multivitamin + Ring As[®]</i>	<i>Additive</i>	NI	NI	NI	-	5	0,44
<i>Pyridoxine + NS</i>	<i>Syringe</i>	NI	NI	NI	-	5	0,44
Lain-lain						69	6,14
Total						1123	100,00

Pada kelompok pasien dewasa, selain campuran yang kompatibel, ditemukan campuran yang diklasifikasikan sebagai *no information* (NI), *not applicable* (NA), dan *not clear* (NC) adalah 19,68%, 7,48%, dan 0,53%, secara berturut-turut (Gambar 1). Pencampuran yang paling banyak dilakukan pada pasien dewasa dan diklasifikasikan sebagai: 1) NI adalah campuran antara *amiodarone HCl + normal saline* (62

pencampuran; 5,52%) dan *metamizole sodium + normal saline* (29 pencampuran; 2,58%); 2) NA adalah campuran antara *norepinephrine bitartrate+normal saline* (44 pencampuran; 3,92%) dan *isosorbide dinitrate+normal saline* (17 pencampuran, 1,51%); 3) NC adalah *phenytoin+normal saline* (3 pencampuran; 0,27%) dan *pethidine+normal saline* (3 pencampuran; 0,27%). Detail analisis pencampuran pada kelompok

Tabel 3 Kompatibilitas dan Inkompatibilitas Senyawa Obat dengan Pelarut pada Pasien Anak

Nama Obat	Tempat Campur	Informasi Kompatibilitas		Simpulan	Keterangan Kompatibilitas	n	%
		Brosur	Ref				
Kompatibel							
<i>Ceftriaxone + NS</i>	<i>Syringe</i>	NI	K	K	Secara kimia	12	19,05
<i>Meropenem + NS</i>	<i>Syringe</i>	K	K	K	Secara kimia	8	12,70
<i>Ranitidine + NS</i>	<i>Syringe</i>	K	K	K	Secara fisik	7	11,11
<i>Amikacin sulphate + NS</i>	<i>Syringe</i>	K	K	K	Secara fisik	5	7,94
<i>Cefotaxim sodium + NS</i>	<i>Syringe</i>	K	K	K	Secara fisik dan kimia	4	6,35
<i>Amikacine sulphate + NS</i>	<i>Syringe</i>	K	K	K	Secara fisik	3	4,76
<i>Midazolame HCl + NS</i>	<i>Syringe</i>	NI	K	K	Secara fisik dan kimia	3	4,76
<i>Meropenem + D5 1/4NS</i>	<i>Additive</i>	K	K	K	No information	1	1,59
<i>NaCl 3% + Ringer</i>	<i>Y-site</i>	NI	K	K	Secara fisik	1	1,59
<i>Dextrose 5%</i>	-	-	-	-	-	0	0,00
Inkompatibel							
No Information							
<i>Metamizole Na + NS</i>	<i>Syringe</i>	NI	NI	NI	-	8	12,70
<i>Midazolame HCl + D10 1/5NS</i>	<i>Y-site</i>	NI	NI	NI	-	4	6,35
<i>Amino acid + Ringer</i>	<i>Y-site</i>	NI	NI	NI	-	1	1,59
<i>Dextrose 5%</i>							
<i>KCl + Ringer Dextrose 5%</i>	<i>Additive</i>	NI	NI	NI	-	1	1,59
<i>Ca gluconas + Ringer</i>	<i>Additive</i>	NI	NI	NI	-	1	1,59
<i>Dextrose 5%</i>							
<i>Lipid + Ringer Dextrose 5%</i>	<i>Additive</i>	NI	NI	NI	-	1	1,59
<i>Morphine HCl + NS</i>	<i>Syringe</i>	NI	NI	NI	-	1	1,59
<i>Multivitamin + D5 1/4NS</i>	<i>Additive</i>	NI	NI	NI	-	1	1,59
<i>Soya oil + Ringer</i>	<i>Additive</i>	NI	NI	NI	-	1	1,59
<i>Dextrose 5%</i>							
Total						63	100,00

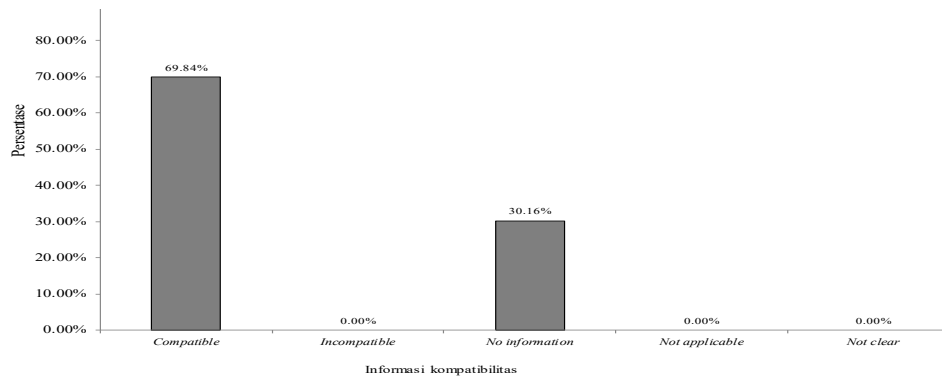
Keterangan:

1. Referensi yang digunakan adalah *Handbook on Injectable Drugs* edisi 17 (2013).
2. Dikatakan “Kompatibel” (K) jika pada brosur atau referensi dinyatakan dengan jelas bahwa campuran tersebut kompatibel.
3. Dikatakan “Inkompatibel” (I) jika pada brosur atau referensi dinyatakan dengan jelas bahwa campuran tersebut inkompatibel.
4. Dikatakan “not applicable” (NA) jika informasi ketercampuran antara brosur dengan referensi bertentangan.
5. Dikatakan “not clear” (NC) jika pada brosur tidak disebutkan secara jelas mengenai apakah campuran tersebut kompatibel atau inkompatibel atau terdapat perbedaan kondisi pencampuran antara pengamatan aktual dengan informasi pada referensi
6. Dikatakan “not recommended” (NR) jika pada brosur tidak dianjurkan untuk mencampur bahan obat dengan pelarut lainnya selain yang tercantum pada brosur.
7. Dikatakan “no information” (NI) jika tidak ditemukan informasi kompatibilitas pada brosur dan referensi.
8. Cara mengukur persentase jumlah masing-masing campuran senyawa obat adalah:
9. Pelarut sendiri adalah pelarut yang langsung disediakan pabrik di dalam kemasan sediaan.

$$\text{Persentase} = \frac{\text{Jumlah masing – masing campuran senyawa obat}}{\text{Total pencampuran}} \times 100\%$$

10. Bolus: pemberian secara cepat melalui *syringe*.
11. Infus intermittent: pemberian infus selama 30–60 menit.
12. Aminofluid® mengandung glukosa, asam amino bebas, nitrogen, asam amino esensial/non esensial, *branched chain* asam amino.
13. KaEN MG-3® mengandung natrium, kalium, klorida, laktat, glukosa.
14. Pan Amin G® mengandung asam amino esensial, non esensial, sorbitol.
15. Potacol® mengandung natrium klorida, kalium klorida, kalsium klorida, natrium laktat, maltosa.
16. Ring As® mengandung natrium klorida, kalium klorida, kalsium klorida, natrium asetat.
17. Ringer Dextrose mengandung natrium klorida, kalium klorida, kalsium klorida.
18. Ringer Laktat mengandung natrium klorida, natrium laktat anhidrat, kalium klorida, kalsium klorida dihidrat.
19. Singkatan:

Ca	: <i>calcium</i>	CaCl ₂	: <i>calcium chloride</i>
HCl	: <i>hydrochloride</i>	KCl	: <i>potassium chloride</i>
MgCl ₂	: <i>magnesium chloride</i>	Na	: <i>sodium</i>
NaCl	: <i>sodium chloride</i>	NaOH	: <i>sodium hydroxide</i>
NS	: <i>normal saline 0,9%</i>		
D5 1/4NS	: <i>dextrose 5%, 0,225% normal saline</i>		
D10 1/5NS	: <i>dextrose 10%, 0,18% normal saline</i>		



Gambar 2 Kompatibilitas dan Inkompatibilitas Antara Senyawa Obat IV dengan Pelarut pada Kelompok Pasien Anak

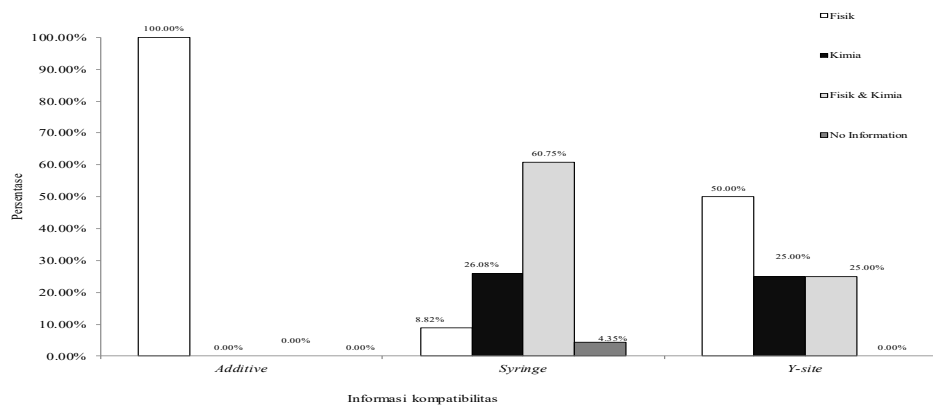
pasien dewasa dapat dilihat pada Tabel 2.

Selain campuran yang kompatibel, pada pasien anak terdapat 30,16% campuran yang diklasifikasikan sebagai NI (Gambar 2). Campuran yang diklasifikasikan sebagai NI adalah *metamizole sodium+normal saline* (8 pencampuran; 12,70%). Detail analisis pencampuran pada kelompok pasien anak dapat dilihat pada Tabel 3.

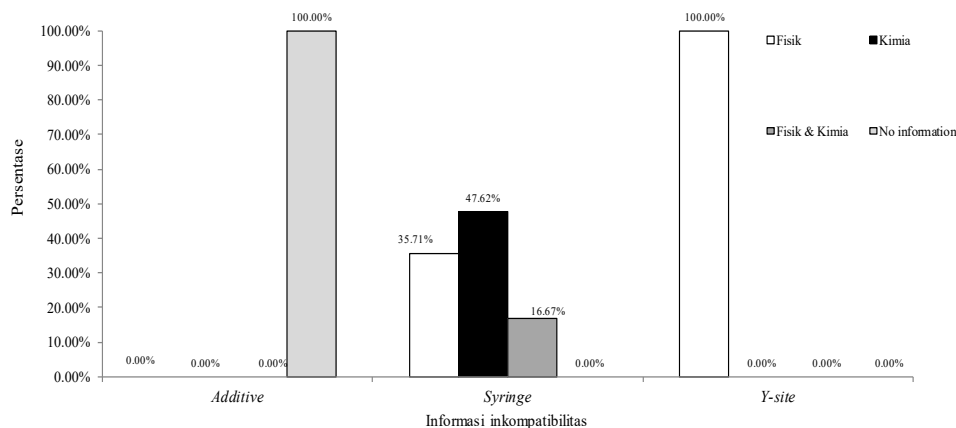
Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dalam pencampuran antara senyawa obat IV dan pelarut dapat ditemukan di ICU, baik pada kelompok dewasa maupun anak. Pada kelompok pasien usia dewasa, rata-rata pencampuran sebanyak 36 pencampuran/

pasien dengan total pencampuran yang diamati sebanyak 1.123 pencampuran. Pada kelompok pasien anak rata-rata pencampuran adalah 7–8 pencampuran/pasien dengan total pencampuran yang diamati hanya 63 pencampuran. Rata-rata pencampuran pada kelompok pasien anak jauh lebih sedikit jika dibandingkan dengan total pencampuran pada kelompok pasien dewasa. Terdapat beberapa faktor yang dapat berkontribusi pada rata-rata pencampuran antara pasien anak dan dewasa antara lain: tingkat keparahan, kondisi penyakit, dan jumlah jenis penyakit yang pada penelitian ini tidak diamati. Umumnya, pasien dengan kondisi penyakit yang parah atau pasien dengan problem klinis yang kompleks membutuhkan penggunaan obat yang berasal dari beberapa golongan untuk



Gambar 3 Kompatibilitas Berdasarkan Tempat Bercampurnya dan Sifat Ketercampuran untuk Campuran Senyawa Obat IV dengan Pelarut yang Kompatibel pada Kelompok Pasien Dewasa



Gambar 4 Kompatibilitas Berdasarkan Tempat Bercampurnya dan Sifat Ketercampuran untuk Campuran Senyawa Obat IV dengan Pelarut yang Kompatibel pada Kelompok Pasien Anak

menstabilkan kondisi pasien.

Campuran antara senyawa obat IV dan pelarut yang bersifat inkompatibel tidak ditemukan dalam penelitian ini. Hasil penelitian ini berbeda dengan hasil penelitian Fahimi, *et al.*, yang menemukan kejadian inkompatibilitas di ruang ICU sebuah rumah sakit di Tehran sebesar 0,3%.⁹ Salah satu faktor yang dapat berkontribusi pada perbedaan hasil antara kedua penelitian tersebut adalah faktor beban kerja perawat sebagai eksekutor penyiapan sediaan obat IV. Jumlah tempat tidur di ICU tempat penelitian ini dilakukan dan penelitian di Tehran adalah 5 buah dan 12 buah, secara berturut-turut. Banyaknya jumlah tempat tidur akan berkorelasi dengan semakin besarnya beban kerja perawat. Beberapa bukti penelitian yang terpublikasi menyatakan tingginya beban kerja perawat sebagai faktor penentu tingginya kasus ME, termasuk didalamnya adalah *error* pada saat penyiapan sediaan obat IV.^{12,15,16}

Walaupun sebagian besar pencampuran di kelompok dewasa dan anak dinyatakan kompatibel dan tidak ditemukan campuran yang inkompatibel, hasil penelitian ini juga mengungkapkan adanya tantangan pemberian sediaan IV pada pasien ICU. Dari total pengamatan pencampuran, terdapat

19,68% dan 30,16% campuran yang masih belum memiliki informasi ketercampurannya (NI) pada kelompok dewasa dan anak, secara berturut-turut. Ketiadaan informasi terkait kompatibilitas campuran pelarut dan senyawa obat IV pada penelitian ini sejalan dengan hasil kajian sistematis yang dilakukan oleh Kanji, *et al.* (2010). Pada kajian sistematis tersebut, Kanji, *et al.*, (2010) menemukan persentase campuran yang tidak memiliki informasi data kompatibilitas secara fisika dan kimia adalah sebesar 46,00% dan 25,00%, secara berturut-turut.¹⁶

Campuran yang dikategorikan sebagai NI pada kelompok pasien dewasa yang banyak ditemukan adalah campuran *amiodarone HCl+normal saline* serta *metamizole sodium+normal saline*. Seperti halnya pada kelompok pasien dewasa, campuran antara *metamizolesodium+normal saline* merupakan campuran dengan klasifikasi NI yang banyak ditemukan pada kelompok pasien anak (8 pencampuran; 12,70%). Pencampuran yang dilakukan tanpa informasi kompatibilitas memungkinkan terjadinya penurunan kadar bahan aktif sehingga tidak menghasilkan efek terapi ketika diberikan kepada pasien. Oleh karena itu, dengan mempertimbangkan tingginya pencampuran yang dilakukan

antara *metamizole sodium+normal saline*, baik pada kelompok pasien dewasa dan anak, sebaiknya dilakukan uji kompatibilitas dan inkompatibilitas antara *metamizole sodium+normal saline*.

Tidak ditemukannya informasi terkait kompatibilitas *metamizole sodium* dengan pelarut salah satunya dapat disebabkan oleh tidak seringnya penggunaan *metamizole sodium* di beberapa negara yang selama ini dikenal sebagai sumber dilakukannya penelitian kompatibilitas sediaan IV seperti di negara Amerika (1977), Australia (1965), dan Swedia (1999) akibat adanya risiko agranulositosis. Di Indonesia, *metamizole sodium* masih banyak digunakan. Hal tersebut dapat disebabkan oleh kuatnya efek analgesik *metamizole sodium*.¹⁷

Pada referensi, campuran *amiodarone HCl* dinyatakan dengan jelas inkompatibel bila dicampur dalam *glass container* selama 24 jam pada suhu ruangan. Apabila terjadi inkompatibilitas, maka dikhawatirkan bahwa kadar obat menurun sehingga efek terapi obat tidak dapat tercapai. Akan tetapi, pada saat pengamatan aktual, campuran tersebut diberikan menggunakan *syringe pump* yang tidak terbuat dari *glass*. Oleh karena terdapat perbedaan wadah pencampuran maka diperlukan adanya uji kompatibilitas lebih lanjut untuk melihat kompatibilitas antara *amiodarone HCl* dengan pelarut normal saline apabila diberikan selama 24 jam dengan menggunakan *syringe pump* yang tidak terbuat dari *glass*.

Campuran lainnya yang juga tidak memiliki informasi kompatibilitas adalah campuran yang dilakukan antara senyawa obat apa pun dengan produk *perfusion solutions* yang diproduksi dan beredar di Indonesia, contohnya Ring As[®]. Selain Ring As[®], beberapa *perfusion solutions* yang juga banyak ditemukan dalam penelitian ini adalah Aminofluid[®], KaEN MG-3[®], Potacol[®], dan Pan Amin G[®]. Komposisi produk-produk

tersebut tidak sama dengan komposisi dari sediaan *perfusion solutions* yang terdapat pada referensi *Handbook on Injectable Drugs* edisi 17 (2013). Ketidaksamaan komposisi antara sediaan *perfusion solutions* produksi Indonesia dan sediaan yang terdapat di referensi dapat berpengaruh pada status kompatibilitas dan inkompatibilitas. Oleh karena itu, informasi ketercampuran yang tercantum pada referensi tidak serta merta dapat diterapkan. Pada pengamatan tidak ditemukan adanya perubahan fisik pada pencampuran sediaan obat dengan *perfusion solutions* yang beredar di Indonesia tersebut. Akan tetapi, ketiadaan perubahan fisik tidak dapat menjamin ketiadaan perubahan secara kimia. Uji kompatibilitas dan inkompatibilitas antara suatu senyawa obat dengan pelarut produk Indonesia tersebut seyogyanya dilakukan untuk melihat profil ketercampurannya secara kimia.

Selain campuran yang diklasifikasikan NI, pada kelompok pasien dewasa ditemukan campuran yang diklasifikasikan sebagai NC (0,53%). Tidak ditemukan campuran NC pada kelompok pasien anak. Campuran *phenytoin+normal saline* adalah merupakan campuran antara obat dan pelarut dengan klasifikasi NC yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini. Berdasarkan *Handbook on Injectable Drugs* edisi 17 (2013), pencampuran antara *phenytoin+normal saline* dapat menyebabkan terbentuknya kristal dalam waktu 10–30 menit setelah pencampuran dilakukan, sedangkan pada pengamatan langsung tidak teramati adanya bentukan kristal, baik dalam *syringe* maupun pada kantung infus.¹⁸ Hal ini mungkin disebabkan karena adanya perbedaan antara produk yang diamati dengan produk sediaan *phenytoin* yang tercantum pada referensi. Perbedaan produk yang digunakan dapat mengakibatkan perbedaan bahan tambahan lain dalam formulasi masing-masing produk yang dapat memengaruhi ketercampuran

sediaan IV tersebut. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Maharani *et al.* pada tahun 2014 di bangsal bedah saraf RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo juga menyatakan bahwa 575 pencampuran antara *phenytoin+normal saline* tidak mengalami perubahan, baik secara fisik maupun visual. Meskipun demikian, temuan lain pada penelitian yang dilakukan Maharani *et al.* membuktikan sebanyak 0,17% pencampuran *phenytoin+normal saline* dapat menghasilkan kristal yang hilang dalam 1 menit, 0,17% campuran menghasilkan endapan yang hilang dalam 5 menit, dan 2,04% campuran menghasilkan kabut yang hilang dalam 10–15 detik.¹⁹ Perbedaan hasil pengamatan antara penelitian ini dengan penelitian yang dilakukan oleh Maharani *et al.* dapat disebabkan oleh perbedaan pengamatan dalam proses identifikasi perubahan fisik campuran. Isu penting lainnya yang patut menjadi perhatian adalah terkait stabilitas secara kimia pada pencampuran antara *phenytoin+normal saline*. Tidak terjadinya perubahan secara fisik pada penelitian ini, tidak serta merta mengindikasikan bahwa campuran tersebut juga tidak mengalami perubahan secara kimia. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait kompatibilitas secara kimia untuk campuran *phenytoin+normal saline*.

Campuran lainnya yang juga termasuk pada kategori NC adalah campuran *pethidine+normal saline*. Campuran tersebut dapat dinyatakan kompatibel secara visual, akan tetapi dapat terjadi penurunan kadar senyawa obat sebesar 13,00–17,00% dalam waktu 6 jam pada suhu kamar. Ironisnya, pada kondisi pengamatan aktual di ICU rumah sakit swasta Surabaya, campuran *pethidine+normal saline* diberikan secara infus *continuous* (24 jam) pada suhu kamar yang terkontrol (25 ± 2 °C). Oleh karena itu, stabilitas kadar senyawa obat setelah pemberian infus *pethidine+normal saline* secara infus *continuous* tersebut tidak dapat

dipastikan. *Pethidine* digunakan untuk mengurangi rasa nyeri (*pain control*). Apabila stabilitas pada campuran tersebut menurun, maka akan terjadi penurunan kadar pada campuran sehingga efek analgesik tidak dapat tercapai pada pasien. Tentu saja hal ini akan berakibat fatal, terutama pada pasien ICU khususnya pasien *post-operative*. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk melihat stabilitas dan kompatibilitas campuran *pethidine+normal saline* yang diberikan selama 24 jam dan diperlukan pemantauan pada kondisi klinis pasien untuk memastikan ketercapaian efektivitas terapi dari penggunaan campuran *pethidine+normal saline*.

Campuran yang diklasifikasikan NA (7,48%) pada kelompok pasien dewasa adalah campuran yang memiliki perbedaan informasi kompatibilitas yang tercantum pada brosur dan referensi. Perbedaan data informasi campuran suatu senyawa obat IV dan pelarutnya juga dilaporkan pada kajian sistematis yang dilakukan oleh Kanji, *et al.* (2010). Kajian sistematis tersebut menyatakan terdapat 9,00% campuran sediaan IV yang diklasifikasikan sebagai campuran dengan *conflicting data*.¹⁶

Pencampuran dengan kategori NA yang paling banyak dilakukan pada penelitian ini adalah *norepinephrine bitartrate+normal saline*. Campuran tersebut diklasifikasikan NA karena terdapat perbedaan informasi kompatibilitas yang tercantum pada brosur dan referensi. Perbedaan informasi ini dapat disebabkan karena: 1) perbedaan bahan aktif yang digunakan pada sediaan aktual dan sediaan yang digunakan pada referensi, 2) perbedaan formula yang digunakan pada sediaan aktual dan sediaan yang digunakan pada referensi. Perbedaan bahan aktif yang dimaksud adalah perbedaan produsen bahan aktif. Sebagai contoh adalah paracetamol yang berasal dari negara yang berbeda dapat memiliki karakteristik fisikokimia yang tidak

sama, misalnya dalam hal kemurnian atau stereokimia. Perbedaan karakter fisikokimia tersebut dapat turut berkontribusi terhadap perbedaan profil kompatibilitas. Apabila terjadi perbedaan informasi ketercampuran antara pada brosur sediaan dan referensi, sebaiknya informasi yang digunakan adalah informasi yang diperoleh dari brosur sediaan karena informasi ketercampuran yang tercantum pada brosur sediaan tersebut telah mempertimbangkan adanya bahan tambahan lain dalam produk yang dapat berpengaruh terhadap ketercampuran sediaan IV tersebut dengan pelarut.

Campuran dengan kategori NA lainnya adalah antara *isosorbide dinitrate+normal saline* yang diberikan secara infus *continuous*. Perbedaan informasi kompatibilitas antara brosur sediaan dan referensi ini dikarenakan adanya pengaruh dari tempat pencampuran. Penurunan kadar *isosorbide dinitrate* sebesar 38,00% dalam waktu 24 jam pemberian pada referensi disebabkan karena adanya adsorpsi dari bahan *syringe* yang terbuat dari *polyvinyl chloride* (PVC), sedangkan pada brosur tidak disebutkan tempat pencampuran antara *isosorbide dinitrate+normal saline* tersebut, sehingga analisis penyebab perbedaan lebih lanjut tidak dapat dilakukan. Isu lain yang tak kalah pentingnya dan perlu diperhatikan adalah terkait dengan pemberian *isosorbide dinitrate* selama 24 jam yang dapat meningkatkan risiko terjadinya toleransi terhadap nitrat. *Isosorbide dinitrate* seharusnya diberikan dengan memperhatikan waktu bebas nitrat, yaitu berkisar 14–18 jam.²⁰

Tantangan terkait pemberian sediaan obat IV pada pasien ICU mengindikasikan pentingnya ditetapkan mekanisme untuk memastikan kualitas pencampuran yang dilakukan secara *multidiscipline* antar tenaga kesehatan untuk mencegah kemungkinan terjadinya *adverse drug reaction* (ADR). Pencampuran senyawa obat IV yang dilakukan di ICU masih didasarkan pada pengamatan

praktis yang selama ini terlihat tanpa masalah. Salah satu persepsi yang digunakan untuk mengindikasikan adanya permasalahan terkait pencampuran senyawa obat IV dengan pelarutnya adalah perubahan fisik, seperti munculnya endapan, perubahan warna, atau terbentuknya kristal. Ironisnya, perubahan secara kimia, yaitu penurunan kadar bahan obat, dapat terjadi tanpa adanya perubahan sifat fisik sediaan. Pemberian layanan yang dilakukan secara *multidiscipline* antar tenaga kesehatan diharapkan dapat mensinergiskan kewaspadaan terhadap kualitas pemberian terapi IV.

Hasil penelitian ini juga menyatakan perlunya dilakukan penelitian lanjutan terkait pencampuran obat yang diklasifikasikan sebagai NI, NA, dan NC, sebagai upaya penjaminan kualitas layanan kesehatan yang berdampak pada keselamatan pasien. Kolaborasi yang harmonis antara institusi penyedia layanan kesehatan dan institusi pendidikan tinggi diharapkan dapat memenuhi kebutuhan informasi yang akurat tersebut. Sembari menunggu informasi yang akurat, tenaga kesehatan profesional diharapkan dapat berkolaborasi untuk meminimalkan penggunaan campuran sediaan IV yang diklasifikasikan sebagai NI, NA, dan NC karena berpotensi mengganggu efektivitas terapi dan menempatkan pasien pada risiko tinggi mengalami ADR.

Simpulan

Tidak ditemukan pencampuran antara senyawa obat IV dengan pelarut yang inkompatibel, baik pada kelompok pasien dewasa dan anak, dan sebagian besar pencampuran antara senyawa obat IV dengan pelarut dinyatakan kompatibel. Akan tetapi, masih ditemukan pencampuran yang tidak diketahui informasi kompatibilitas dan inkompatibilitasnya (NI), baik pada kelompok pasien dewasa maupun anak, yaitu sebesar 19,68% dan 30,16% secara

berturut-turut. Dengan mempertimbangkan besarnya pencampuran yang tidak diketahui informasinya, pemantauan kondisi pasien dan kadar obat dalam darah perlu dilakukan sebagai upaya dalam implementasi komitmen atas pelaksanaan budaya *patient safety* di rumah sakit. Penelitian terkait stabilitas fisik dan kimia campuran obat-pelarut yang diklasifikasikan sebagai NI perlu dilakukan sebagai upaya dalam penjaminan keamanan pemberian sediaan obat kepada pasien.

Ucapan Terima Kasih

Penulis hendak menghaturkan terima kasih kepada Ibu Amelia Lorensia, S.Farm., M.Farm-Klin., Apt., dan Ibu Aguslina Kirtishanti, S.Si., M.Kes., Apt., yang telah membantu mengkritisi hasil penelitian ini.

Pendanaan

Penelitian ini dilaksanakan dengan pembiayaan secara mandiri tanpa mendapat dukungan atau bantuan dana dari pihak ketiga.

Konflik Kepentingan

Peneliti menyatakan tidak ada konflik kepentingan apapun dalam menyelesaikan penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Okuyama A, Wagner C, Bijnen B. Speaking up for patient safety by hospital-based health care professionals: a literature review. *BMC Health Serv Res.* 2014;14:61. doi: 10.1186/1472-6963-14-61
2. Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik. Tanggung jawab apoteker terhadap keselamatan pasien (patient safety). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2008.
3. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1691 tahun 2011 tentang Keselamatan Pasien Rumah Sakit. Berita Negara Republik Indonesia. Jakarta; 2011.
4. Lehne RA. *Pharmacology for nursing care.* 6th ed. Canada: Saunders Elsevier; 2007.
5. Aronson JK. Medication errors: definitions and classification. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(6):599–604. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03415.x
6. Aronson JK. Medication errors: what they are, how they happen, and how to avoid them. *QJM.* 2009;102(8):513–21. doi: 10.1093/qjmed/hcp052
7. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention. *JAMA.* 1995;274(1):29–34. doi: 10.1001/jama.1995.03530010043033
8. Abbasinazari M, Talasaz AH, Mausavi Z, Zare-Toranposhti S. Evaluating the frequency of errors in preparation and administration of intravenous medications in orthopedic, general surgery and gastroenterology wards of a teaching hospital in Tehran. *Iran J Pharm Res.* 2013;12(1):229–34.
9. Fahimi F, Ariapanah P, Faizi M, Shafaghi B, Namdar R, Ardakani MT. Errors in preparation and administration of intravenous medications in the intensive care unit of teaching hospital: an observational study. *Aust Crit Care.* 2008;21(2):110–6. doi: 10.1016/j.aucc.2007.10.004
10. Serrurier C, Chenot ED, Vigneron J, May I, Demore B. Assessment of injectable drugs administration in two intensive care units and determination of potential physico-chemical incompatibilities. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* 2006;12(5):96–9.
11. Kanji S, Lam J, Goddard RD, Johanson

- C, Singh A, Petrin L, et al. Inappropriate medication administration practices in Canadian adult ICU: a multicenter, cross-sectional observational study. *Ann Pharmacother.* 2013;47(5):637–43. doi: 10.1345/aph.1R414
12. Valentin A, Capuzzo M, Guidet B, Moreno R, Metnitz B, Bauer P, et al. Errors in administration of parenteral drugs in intensive care units: multinational prospective study. *BMJ.* 2009;338:1–8. doi: 10.1136/bmj.b814
13. The RCN IV Therapy Forum. Standards for infusion therapy. 3rd ed. London: Royal College of Nursing; 2010.
14. Bigley FP, Forsyth RJ, Henley MW. Compatibility of imipenem-cilastatin sodium with commonly used intravenous solutions. *Am J Hosp Pharm.* 1986;43(11):2803–9.
15. Tang FI, Sheu SJ, Yu S, Wei IL, Chen CH. Nurses relate the contributing factors involved in medication errors. *J Clin Nur.* 2007;16(3):447–57. doi: 10.1111/j.1365-2702.2005.01540.x
16. Kanji S, Lam J, Johanson C, Singh A, Goddard R, Fairbairn J, et al. Systematic review of physical and chemical compatibility of commonly used medications administered by continuous infusion in intensive care units. *Crit Care Med.* 2010;38(9):1890–8. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181e8adcc
17. Rawal N, Allvin R, Amilon A, Ohlsson T, Hallen J. Postoperative analgesia at home after ambulatory hand surgery: a controlled comparison of tramadol, metamizol, and paracetamol. *Anesth Analg.* 2001;92(2):347–51. doi: 10.1213/00000539-200102000-00013
18. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 17th. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2011.
19. Maharani L, Astuti AW, Achmad A. Kompatibilitas pencampuran sediaan parenteral di bangsal bedah saraf RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo. *Indones J Clin Pharm.* 2014;3(1):1–9. doi: 10.15416/ijcp.2014.3.1.1
20. American Pharmacists Association. Drug information handbook. 22th ed. Hudson: Lexicomp; 2013.