

Concentration variability in infusion therapy: A case study in Pediatric Intensive Care Unit (PICU)

Variabilitas konsentrasi pada pemberian obat-obat infus: studi kasus di *Pediatric Intensive Care Unit (PICU)*

Suci Hanifah

Program Studi Farmasi FMIPA Universitas Islam Indonesia

Corresponding author. Email: suci.hanifah@uui.ac.id

Abstract

Background: In hospital practice, particularly ICU, extensive variability of concentrations occurs due to medication preparation and administration..

Objective: This study aimed to identify variability of concentrations on manual versus sonication and to investigate the variability of concentration on single versus multiple pump infusion.

Method: Three drugs, Midazolam, Dobutamine, and Norepinephrine, were reconstituted at a specific concentration in 5% glucose. Two mixing methods were employed: manual inversion for five times and sonication for 60 seconds. Then, the three drugs were also set up to compare when they were mixed in one infusion pump as well as simultaneously separated pumps. A total of 10 samples were collected over a 200-minute period.

Results: This study showed that five-time inversion mixing could not reach homogeneity (%RSD >10%, p-value <0.05). Meanwhile, simultaneous infusion might show wider variability rather than single pump, but it was statistically insignificant (%RSD <0.10, p-value >0.05).

Conclusion: A mixing with five-time manual inversion and sonication insufficiently provided good homogeneity. In addition, drug administration by three parallel infusion pumps indicated statistically significant variability (%RSD <0.10, p-value >0.05).

Keywords: variability, drug concentration, homogeneity, simultaneous infusion

Intisari

Latar belakang: Studi penggunaan obat di PICU menunjukkan tingkat kesalahan paling banyak pada tahap penyiapan dan pemberian obat, yang berakibat pada terjadinya variasi kadar obat. Salah satu faktornya adalah teknik pencampuran dan pemberian multi-infus.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui variabilitas kadar obat pada teknik pencampuran manual dan pemberian multi-infus seperti yang biasa dikerjakan di PICU rumah sakit.

Metode: Uji homogenitas dilakukan dengan mengukur kadar obat midazolam, dobutamin, dan norepinefrin setelah direkonstitusi dengan glukosa 5% dalam spuit 50 mL secara manual sebanyak lima kali penggojokan. Variasi kadar obat pada multi-infus dievaluasi dengan membandingkan sistem infus menggunakan satu pompa dan sistem multi-infus (tiga pompa) yang diparalel.

Hasil: Pencampuran secara manual memberikan variasi konsentrasi yang besar (%RSD >10%, p-value <0,05). Sementara itu, variasi konsentrasi pada pencampuran dengan sonikasi rendah (%RSD <10%, p-value >0,05).

Kesimpulan: Hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa pencampuran secara manual dengan lima kali penggojokan tidak cukup memberikan homogenitas yang baik. Sementara itu, pemberian obat dalam tiga pompa infus paralel memberikan variasi yang masih diterima secara statistik (%RSD <0,10, p-value >0,05).

Kata kunci : variabilitas, konsentrasi obat, homogenisasi, infus bercabang

1. Pendahuluan

Pemberian obat intravena (IV) di ICU memiliki risiko yang lebih tinggi karena dua alasan. Pertama, obat IV untuk pasien ICU umumnya diklasifikasikan sebagai *high alert* dan tidak melewati *first pass metabolism* sehingga efek atau toksik menjadi lebih cepat (Evans, 2013). Kedua, pemberian obat IV terutama di ICU memerlukan proses yang panjang sehingga berpotensi menyebabkan kesalahan teknis lebih banyak. Bahaya pemberian obat teridentifikasi pada setiap tahap dari pemberian IV di ICU, mulai dari penyiapan sampai pemberian (Cassano-Piche, *et al.*, 2012). Bertsche, *et al.* (2008) melaporkan kesalahan sebanyak 833 dari sebanyak 1376 pemberian obat IV di unit perawatan intensif (ICU). Lebih lanjut, Taxis & Barber (2004) mengidentifikasi bahwa sebagian besar kesalahan yang umum tersebut ada di tahap penyiapan dan pemberian obat.

Studi penggunaan obat di *Intensive Care Unit* (ICU) menunjukkan 78% kesalahan serius (*error*) bersumber dari obat, dengan dua pertiganya terjadi pada pemberian IV (Shane, 2009). Pada tahun 2008, FDA AS menerima laporan *medication error* sebanyak 211 insiden; sedangkan *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) melaporkan 424 kasus selama 10 tahun 2000-2010 (Cassano-Piche, *et al.*, 2012). Pada tahap penyiapan obat, kesalahan yang menyebabkan variasi kadar obat yang diterima pasien adalah terkait pengenceran yang tidak cermat (Fahimi, *et al.*, 2008; Taxis & Barber, 2004). Pasien anak di ICU umumnya mendapatkan terapi yang bersifat individual, tepat dan terus menerus. Selain itu, kebutuhan dosis pada anak-anak cenderung berbeda dengan dosis dewasa. Sementara itu, sediaan obat infus yang *ready to use* terbatas. Oleh karena itu, pemberian infus secara *continuous* menjadi dominan. Untuk mencapai dosis yang tepat, beberapa obat intravena (IV) perlu manipulasi dosis dengan cara pengenceran, rekonstitusi, dan titrasi. Proses penyiapan berupa pengenceran, rekonstitusi maupun cara pemberian ini bisa mempengaruhi terjadinya variabilitas konsentrasi obat yang diterima oleh pasien. Obat-obat infus ini paling banyak disiapkan dari obat-obat IV yang berupa vial atau ampul kemudian banyak dilakukan pengenceran atau rekonstitusi obat. Data evaluasi konsentrasi pada sisa infus menunjukkan tingginya variasi kadar yang ada pada infus yang direkonstitusi atau disiapkan oleh perawat (Aguado-Lorenzo, *et al.*, 2013). Variasi konsentrasi ini bisa berdampak pada kurangnya dosis obat yang dikehendaki atau toksisitas akibat dosis berlebih. Jika ketidaktepatan dosis ini terjadi pada obat-obat yang bersifat *life saving*, maka risiko kematian menjadi tidak terhindarkan.

Permasalahan variasi kadar obat ini juga berasal dari tahap pemberian obat (Taxis & Barber, 2004). Pasien ICU umumnya mendapatkan terapi beberapa infus bercabang untuk meminimalkan akses vena yang terbatas. Meskipun pompa infus elektrik telah terbukti akurat dan tepat (CV <5%) dibandingkan dengan infus gravitasi; penggunaan beberapa jenis pompa secara paralel mungkin

bisa mempengaruhi aliran infus. Sejauh ini belum ditemukan hasil validasi kadar obat pada pencampuran manual dan penggunaan infus bercabang di rumah sakit di Indonesia. Berdasarkan latar belakang di atas, dirumuskan pertanyaan penelitian berupa bagaimana variabilitas kadar yang terjadi pada pencampuran (rekonstitusi) secara manual dan akibat penggunaan infus bercabang sebagaimana yang sering diimplementasikan di Indonesia.

2. Metode penelitian

Dua faktor yang mempengaruhi variabilitas konsentrasi diidentifikasi dengan menguji homogenitas dan penggunaan pompa bercabang secara simultan (uji konsistensi pompa infus) pada obat midazolam (600 mcg/mL), dobutamin (1,4 mcg/mL), dan *norepinephrine* (30 mcg/mL) yang dilarutkan dalam glukosa 5% .

2.1. Uji homogenitas

Obat-obat infus dilarutkan dengan glukosa 5% menggunakan labu takar 50 mL hingga konsentrasi yang diinginkan. Larutan midazolam 15 mL dicampur dan dimasukkan ke dalam *sprit* injeksi 50 mL. Dua metode pencampuran dikerjakan: pertama, penggojokan bolak-balik secara manual sebanyak lima kali sebagaimana praktek yang umum dilakukan di PICU; dan, kedua, dengan cara sonikasi selama 60 detik. Homogenitas diukur dengan mengambil sampel masing-masing dan diukur konsistensi konsentrasinya ketika digunakan dalam kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan.

2.2. Uji konsistensi pompa infus

Konsistensi aliran pada pompa bercabang dievaluasi untuk membandingkan sistem infus menggunakan tiga pompa terpisah (kelompok perlakuan) dibandingkan dengan sistem menggunakan satu pompa (kontrol). Untuk uji konsistensi pompa ini, larutan obat hasil dari pencampuran dengan cara sonikasi disiapkan dalam *sprit* 50 mL dan dipasangkan pada pompa infus.

Pada kelompok kontrol, ketiga obat yang sudah dilarutkan (midazolam, dobutamin, dan norepinefrin) masing-masing sebanyak 15 mL di campur dan dipasang ke satu pompa. Setelah pompa dihidupkan, aliran obat ditampung dalam vial HPLC untuk kemudian dianalisis kadarnya setiap 20 menit. Pengambilan sampel ini dilakukan setiap 20 menit selama durasi 200 menit, sehingga diperoleh 10 vial sampel yang diuji kadarnya menggunakan HPLC.

Pada kelompok perlakuan, tiga obat yang sudah dilarutkan masing-masing 15 mL dimasukkan dalam 50mL yang berbeda dan dipasangkan pada tiga pompa infus yang berbeda. Ketiga pompa infus ini dicabangkan dengan menggunakan dua *three-way stopcock*. Setelah pompa dihidupkan, aliran obat ditampung dalam vial HPLC untuk kemudian dianalisis kadarnya setiap 20

menit, sebagaimana kelompok kontrol. Pengambilan sampel ini dilakukan setiap 20 menit selama durasi 200 menit, sehingga diperoleh 10 vial sampel yang kemudian diuji kadarnya menggunakan HPLC.

2.3. Analisis Kadar menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi

Penelitian ini menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi, HPLC e2695 *Waters Associates* (Milford, MA, USA) yang dilengkapi dengan *auto sampler injector SM 7, 2489 UV/Vis* detektor (Milford, MA, USA), dan perangkat lunak *Empower* (Milford, MA, USA). Kolom yang digunakan adalah *Xterra MS C18 5 m, 4,6 x 250* dari *Science Waters* (Milford, MA, USA).

Sistem ini menggunakan dua fase gerak terdiri dari dapar fosfat yang mengandung monopotassium dihidrogen fosfat (KH_2PO_4) dalam air (0,05 M; pH 4,2) dan asetonitril. Sistem gradien digunakan untuk memisahkan masing-masing puncak dari tiga infus simultan. Sistem gradien diterapkan untuk fase gerak dan berbagai rasio panjang gelombang yang cocok di kisaran 220-280 nm. Nilai resolusi lebih dari 1,5 menunjukkan pemisahan yang baik dari masing-masing kromatogram (Dong, *et al.*, 2001). Sampel dimasukkan ke dalam sistem HPLC menggunakan autoinjektor, pada laju alir pelarut 1 mL/menit dan volume injeksi 10 mikroliter.

3. Hasil dan pembahasan

3.1. Homogenitas Cairan Infus

Berdasarkan sepuluh kali sampling, konsentrasi obat setelah pencampuran secara manual memiliki variasi yang lebih besar ($\text{CV} > 10\%$) dan berbeda signifikan dibandingkan dengan sonikasi ($p < 0,05$), seperti yang terlihat pada **Tabel 1**. Variasi konsentrasi pada sonikasi memberikan hasil homogenitas yang lebih baik dibandingkan dengan pencampuran secara manual ($\text{CV} < 10\%$). Ini membuktikan bahwa pencampuran sederhana secara manual dengan tangan sulit mencapai kondisi yang benar-benar homogen.

Penelitian ini menegaskan bahwa teknik homogenisasi berperan dalam menyebabkan variabilitas konsentrasi yang signifikan ($p\text{-value} < 0,05$). Hal ini sejalan dengan studi lainnya yang menunjukkan bahwa penggojokan secara manual pada proses pelarutan dalam *sprit* injeksi menyebabkan variasi konsentrasi yang lebar (Wheeler, *et al.*, 2008). Donaldson, *et al.* (2011) juga mengidentifikasi bahwa pencampuran dengan alat atau sonikasi memiliki variasi yang lebih rendah ($\text{CV} = 0,89\%$) dibandingkan pencampuran secara manual ($\text{CV} = 18,9\%$). Selanjutnya, Donaldson (2011) juga menunjukkan bahwa pencampuran di *sprit* injeksi kurang homogen dibandingkan di dalam wadah infus *polyvinyl chloride* (PVC) ($p < 0,009$). Hal ini disebabkan oleh kentalnya larutan

dalam alat suntik yang volumenya relatif kecil; oleh karena itu, diperlukan penggojokan yang kuat untuk mencapai kondisi homogen.

Hasil ini memberikan masukan bagi rumah sakit bahwa rekonstitusi cairan infus dalam *sput* 50 mL tidak cukup dengan penggojokan manual sebanyak lima kali. Penelitian lain yang menguji pada penggojokan sebanyak 10 kali, masih memberikan variasi konsentrasi yang lebih besar dibandingkan dengan dengan sonikasi, namun tidak signifikan secara statistik (Donaldson, 2011). Peningkatan frekuensi penggojokan mungkin memberikan homogenitas yang lebih baik, tapi hal ini tetap perlu divalidasi lebih lanjut. Sementara itu, homogenisasi menggunakan sonikasi bisa menjamin akurasi dan homogenitas yang lebih baik. Namun demikian, hal ini sulit untuk dilakukan di rumah sakit, kecuali ada unit rekonstitusi yang tersentral.

Selain faktor metode, homogenitas juga bisa dipengaruhi oleh jenis cairan yang dicampur. Pada cairan yang memiliki bobot jenis yang tinggi, homogenisasi lebih sulit dicapai karena dapat terjadi pelapisan hiperbarik di bagian bawah selang infus (Thompson & Feer, 1980).

Tabel 1. Perbandingan kromatogram kelompok manual dan sonikasi

Obat	Konsentrasi (mcg/mL)±SD (%RSD)		P-value
	Manual	Sonikasi	
Midazolam	500±0,05 (9,74)	610±0,04 (8,95)	0,004
Dobutamin	1,2±0,29 (22,64)	1,4±0,02 (1,22)	0,003
Norepinefrin	19,2±3,4 (15,08)	29,92±3,2 (8,04)	0,007

Keterangan : RSD=relative standard deviation; SD=standard deviation

3.2. Konsistensi aliran infus dalam infus bercabang

Validasi pompa bertujuan untuk menguji *start-up* dan konsistensi pompa infus dalam mengalirkan larutan obat yang diperlukan untuk menanamkan tiga obat infus. Pertama, waktu yang dibutuhkan untuk *start-up* sekitar 60 menit untuk memulai meneteskan infus pertama kali. Hasil ini mendukung temuan dalam penelitian lain: misalnya, Neff (2001) yang menyelidiki empat jenis pompa dengan laju alir 1 mL/jam dan menemukan variasi hasil waktu *start-up* (7-60 menit). Parameter yang dapat berdampak pada waktu *start-up* dan waktu tunda adalah jenis pompa, karakteristik jarum suntik (Neff, *et al.*, 2001); Ukuran jarum suntik (*syringe* kecil memiliki waktu *start-up* lebih cepat) (Neff, *et al.*, 2001); Volume *dead stock* (Lovich, *et al.*, 2005); dan *flow rate* (Neff, *et al.*, 2007). Karena karakteristik alat pompanya sangat berpengaruh pada laju alir, penelitian ini

menggunakan tiga pompa yang sama untuk meminimalkan variabilitas dalam waktu *start-up*. Penggunaan pompa multi-infus juga dapat memperpanjang waktu *start-up* (Timmerman, *et al.*, 2015). Hal ini disebabkan oleh peningkatan volume *dead stock* dan kemungkinan interupsi yang lebih besar selama pemberian. Penggunaan pompa multi-infus sering berkorelasi dengan peningkatan panjang tabung dan peningkatan jumlah volume *dead stock* sehingga waktu *start-up* menjadi lebih panjang hingga 70 menit. Beberapa jenis pompa yang lain *start-up* dapat tertunda hingga 117 menit setelah penghentian infus (Weiss, *et al.*, 2000). Sekali lagi, variabilitas dalam konsentrasi dapat diminimalkan dengan mengurangi panjang pipa (volume *dead stock* berkurang), menjaga posisi infus tetap stabil, dan mengurangi intervensi.

Kedua, validasi dilakukan untuk memvalidasi konsistensi pompa dalam mengalirkan cairan infus. Studi dilakukan pada tiga pompa infus yang diparalelkan dalam satu sistem parenteral. Karena hasil sebelumnya menunjukkan variabilitas pada pencampuran secara manual, studi tahap ini menggunakan teknik pencampuran sonikasi. Untuk mengetahui konsistensi, ketiga pompa infus yang paralel ini dibandingkan dengan sistem infus yang hanya menggunakan satu pompa infus. Kedua sistem ini menggunakan campuran 3 infus yang sama, yaitu midazolam, dobutamin, dan norepinefrin. Bedanya pada kelompok infus, masing-masing obat diberikan melalui pompa infus yang berbeda, sedangkan pada kelompok kontrol, ketiga obat infus dicampur dan diberikan dalam satu pompa infus.

Tabel 2. Variasi kromatogram dari kelompok infus kontrol dan perlakuan

Obat	Konsentrasi (mcg/mL)±SD (%RSD)		P-value
	Perlakuan	Kontrol	
Midazolam	598±19,1 (8,95)	600±2,1 (0,92)	0,55
Dobutamin	1,3±0,3 (1,22)	1,4±0,06 (0,24)	0,54
Norepinefrin	29±4,7 (8,04)	30±0,3 (0,36)	0,56

Keterangan : RSD=*relative standard deviation*; SD=*standard deviation*; p-value: uji independent *sample t-test* antara satu pompa dengan multi pompa secara paralel

Berdasarkan data pada **Tabel 2** di atas, penelitian ini menunjukkan bahwa infus paralel pada kelompok perlakuan memiliki variabilitas yang lebih besar atau kurang stabil (CV <10%) daripada infus campuran dalam satu pompa pada kelompok kontrol (CV <3%), meskipun perbedaannya

tidak signifikan ($p > 0,05$). Langkah ini menunjukkan bahwa pompa multi-infus dapat mempengaruhi variabilitas konsentrasi.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian lainnya yang mengungkapkan variabilitas konsentrasi lebih tinggi ketika beberapa pompa dijalankan secara bersamaan daripada dengan pompa tunggal (D caudin, *et al.*, 2009). Selain itu, Klem, *et al.* (1993) menunjukkan bahwa jumlah pompa juga berkorelasi dengan fluktuasi konsentrasi cairan yang mengalir di pipa ketika beberapa pompa dijalankan secara bersamaan. Artinya, variasi konsentrasi mungkin berasal dari dinamika infus paralel yang diberikan simultan melalui tiga pompa yang terpisah. Selanjutnya, Decaudin, *et al.* (2009) menjelaskan bahwa pompa multi infus membawa konsekuensi pada panjang selang infus yang mengakibatkan volume *dead stock* lebih tinggi dan lebih banyaknya gangguan, serta jeda waktu dan arus balik yang juga lebih tinggi. Seperti yang ditunjukkan oleh Bartels, *et al.* (2009), volume *dead stock* berkorelasi positif dengan volume obat yang tertinggal di tabung. Hal ini bisa terjadi karena munculnya dampak dari perfusi dan dari total laju aliran (Lovich, *et al.*, 2005).

Pada penelitian ini, variabilitas konsentrasi karena perbedaan karakteristik obat, alat dan pompa sangat minimal atau bisa diabaikan. Ketiga obat dilarutkan dalam 5% larutan glukosa yang diperoleh dari produsen yang sama dalam satu *batch* untuk memastikan bahwa laju aliran dan volume *dead stock* akan sama. Perbedaan perhitungan dalam preparasi ataupun perbedaan cara pencampuran dan variasi dalam urutan pencampuran biasanya ditemukan di rumah sakit, tidak terjadi di laboratorium, karena semua proses dilakukan dengan meminimalkan semua variasi tersebut di atas. Selanjutnya, homogenisasi dan interupsi juga diminimalkan.

Penelitian ini juga menunjukkan besarnya variabilitas konsentrasi yang bisa terjadi pada tahap persiapan dan pemberian obat-obat infus, seperti yang ditemukan oleh Fahimi (2008). Kesalahan persiapan ini menjadi semakin besar ketika penyiapan obat dilakukan di samping tempat tidur (Wheeler, *et al.*, 2008). Ketidakhomogenan dapat berkonsekuensi pada dosis terapi yang tidak tercapai, sehingga berakibat pada kegagalan terapi maupun toksisitas. Khusus obat-obat *high alert*, variabilitas dan inkonsistensi konsentrasi ini bisa berdampak pada kematian. Misalnya pada inotropik yang memiliki waktu paruh pendek serta jendela terapi yang sempit. Fluktuasi sebesar 10% dapat berdampak signifikan secara klinis.

Studi sebelumnya menunjukkan bahwa variabilitas konsentrasi inotropik di bangsal berakibat signifikan secara klinis karena menimbulkan ketidakstabilan hemodinamik (Allen, *et al.*, 1995, Klem, *et al.*, 1993) dan osilasi fisiologis yang signifikan pada bayi dan anak-anak (Schulze, *et al.*, 1983). Kalau konsekuensi dari perubahan fisiologis dalam obat inotropik cenderung dapat dimonitor, sebaliknya, efek obat penenang seperti midazolam lebih sulit untuk dipantau. Oleh

karena itu, perubahan ini mungkin tidak disadari meskipun mereka bermasalah untuk pasien (Parshuram, *et al.*, 2003).

Untuk meminimalkan kesalahan dalam pengenceran, pendekatan berikut dapat diterapkan: pertama, standarisasi larutan seperti yang direkomendasikan oleh pedoman dari Dinas Kesehatan Inggris (Nemec, *et al.*, 2008). Kedua, seperti yang juga ditemukan oleh Wheeler, *et al.* (2008), penelitian ini merekomendasikan pentingnya penyiapan obat secara tersentral oleh unit farmasi sehingga obat diberikan ke bangsal dalam kondisi yang siap digunakan. Temuan ini mengarah pada pembahasan pentingnya kontribusi farmasi rumah sakit dalam penyiapan obat. Keterlibatan farmasi yang bertanggung jawab secara spesifik untuk penyiapan obat sering mencegah terjadinya kesalahan serta mengurangi biaya dan konsumsi waktu (Fahimi, *et al.*, 2015, Niemann, *et al.*, 2014, Shahrokhi, *et al.*, 2013).

4. Kesimpulan

Penelitian ini menyimpulkan bahwa teknik pencampuran obat dalam *sputit* 50 mL secara manual memberikan variasi konsentrasi yang signifikan secara statistik. Pemberian tiga obat infus menggunakan pompa secara paralel memberikan variasi konsentrasi yang dapat diterima (<10%).

Daftar pustaka

- Aguado-Lorenzo, V., Weeks, K., Tunstell, P., Turnock, K., Watts, T., Arenas-Lopez, S. (2013). Accuracy of the concentration of morphine infusions prepared for patients in a neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child*, **98**(12): 975-979.
- Allen, E. M., Van Boerum, D., Olsen, A. F., Dean, J. M., (1995). Difference between the measured and ordered dose of catecholamine infusions. *Ann Pharmacother*. **29** (12): 1095-1100.
- Bertsche, T., Mayer, Y., Stahl, R., Hoppe-Tichy, T., Encke J., Haefeli, W. E. 2008. Prevention of intravenous drug incompatibilities in an intensive care unit. *Am J Health-Syst Pharm*. **65** (19): 1834-1840.
- Cassano-Piche, A., Fan, M., Sabovitch, S., Masino, C., Easty, A. C. (2012). Multiple intravenous infusions phase 1b: practice and training scan. *Ont Health Technol Assess Series*. 12(16): 1-132.
- Décaudin, B., Dewulf, S., Lannoy, D., Simon, N., Secq, A., Barthelemy, C., *et al.* (2009). Impact of multiaccess infusion devices on in vitro drug delivery during multi-infusion therapy. *Anesth Analgesia*. **109** (4). 1147-1155
- Donaldson, T. M., Mani, V., Wheeler, D.W. (2011). Factors affecting the concentration of electrolyte infusions prepared from stock solutions. *Postgrad Med J*. **87**(1024): 83-88.
- Dong, M., Paul, R., Gershanov, L. (2001). Getting the peaks perfect: system suitability for HPLC. *Today's Chemist at Work*. (10): 38-42.
- Evans, D. C. (2013). *Predicting injection site drug precipitation*. Doctor of Philosophy. Arizona.
- Fahimi, F., Sefidani Forough, A., Taqhikhan, S., Saliminejad, L. (2015). The rate of physicochemical incompatibilities, administration errors: factors correlating with nurses' errors. *Iran J Pharm Res*. (14): 87-93.
- Klem, S. A., Farrington, J. M., Leff, R. D. (1993). Influence of infusion pump operation and flow rate on hemodynamic stability during epinephrine infusion. *Crit Care Med*. **21**(8): 1213-1217.
- Lovich, M. A., Doles, J., Peterfreund, R. A. (2005). The impact of carrier flow rate and infusion set dead-volume on the dynamics of intravenous drug delivery. *Anesth Analg*. **100**(4): 1048-1055.
- Neff, S. B., Neff, T. A., Gerber, S., Weiss, M. M. (2007). Flow rate, syringe size and architecture are critical to start-up performance of syringe pumps. *Eur J Anaesthesiol*. **24**(7): 602-608.
- Neff, T., Fischer, J., Fehr, S., Baenziger, O., Weiss, M. (2001). Evaluation of the FASTSTART mode for reducing start-up delay in syringe pump infusion systems. *Swiss Med Wkly*. **131**(15-16): 219-222.
- Nemec, K., Kopelent-Frank, H., Greif, R. (2008). Standardization of infusion solutions to reduce the risk of incompatibility. *Am J Health Syst Pharm*. **65**(17): 1648-1654.
- Niemann, D., Bertsche, A., Meyrath, D., Oelsner, S., Ewen, A. L., Pickardt, B., *et al.* (2014). Drug handling in a paediatric intensive care unit--can errors be prevented by a three-step intervention? *Klin Padiatr*. **226**(2): 62-67.
- Parshuram, C. S., Ng, G. Y., Ho, T. K., Klein, J., Moore, A. M., Bohn, D., *et al.* (2003). Discrepancies between ordered and delivered concentrations of opiate infusions in critical care. *Crit Care Med*. **31**(10): 2483-2487.
- Shahrokhi, A., Ebrahimpour, F., Ghodousi, A. (2013). Factors effective on medication errors: a nursing view. *J Res Pharm Pract*. **2**(1): 18-23.
- Shane, R. (2009). Current status of administration of medicines. *Am J Health Syst Pharm*. **66**(5 Suppl 3): s42-s48.
- Taxis, K., Barber, N. (2004). Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. **59**(11): 815-817.
- Thompson, W. L., Feer, T. D. (1980). Incomplete mixing of drugs in intravenous infusions. *Crit Care Med*. **8**(11): 603-607.
- Weiss, M., Bänziger, O., Neff, T., Fanconi, S. (2000). Influence of infusion line compliance on drug delivery rate during acute line loop formation. *Intensive Care Med*. **26**(6): 776-779.

Wheeler, D. W., Degnan, B. A., Sehmi, J. S., Burnstein, R. M., Menon, D. K., Gupta, A. K. (2008). Variability in the concentrations of intravenous drug infusions prepared in a critical care unit. *Intensive Care Med.* **34**(8): 1441-1447.