

Gambaran Kejadian Efek Samping Obat Antibiotik Golongan Sefalosporin Pada Pasien Rawat Inap di Rumah Sakit “X” Surakarta Periode 2024

Overview of Side Effects of Cephalosporin Antibiotics in Inpatients at Hospital “X” Surakarta in the 2024 Period

Brienne Corina^{1*}, Yane Dila Keswara¹, Francisca Tri Wituningtyas¹

¹Faculty of Pharmacy, Universitas Setia Budi Surakarta, Surakarta, Indonesia

Article Info	ABSTRAK
<p>Article history: Received 03, 24, 2025 Revised 04, 26, 2025 Accepted 05, 28, 2025</p>	<p>Dalam penggunaan antibiotik sefalosporin perlu diwaspadai mengenai efek samping pada pasien. Salah satu pengaruh efek samping obat bagi pasien adalah munculnya penyakit baru. Penelitian ini merupakan penelitian observasional deskriptif dengan pengambilan data menggunakan metode retrospektif. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran kejadian efek samping obat antibiotik golongan sefalosporin. Hasil dari penelitian ini sebanyak 15 pasien mengalami efek samping obat yang terdiri dari 6 pasien laki-laki (40%) dan 9 pasien perempuan (60%). Ceftriaxone merupakan obat yang paling sering menimbulkan efek samping (33,33%). Bentuk manifestasi yang paling banyak adalah sesak nafas disertai bengkak dan gatal (26,67%). Kesudahan efek samping obat sembuh (93,33%). Inj Dexamethason 5 mg (iv) dan inj Diphenhidramin 10 mg (iv) (33,33%) merupakan obat yang sering digunakan untuk mengatasi efek samping. Hasil skor naranjo terbanyak adalah pada skala 7 atau probable (60%). Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa penggunaan antibiotika golongan sefalosporin dapat menyebabkan efek samping obat</p>
<p>Kata kunci Antibiotik Sefalosporin Efek samping obat Skor Naranjo</p> <p>Keywords: Cephalosporin Antibiotics Drug Side Effects Naranjo Score</p>	<p>ABSTRACT</p> <p>When using cephalosporin antibiotics, it is important to be aware of side effects in patients. One of the effects of drug side effects on patients is the emergence of new diseases. This study is a descriptive observational study with data collection using a retrospective method. The purpose of this study was to determine the incidence of side effects of cephalosporin antibiotics. The results of this study were 15 patients who experienced drug side effects, consisting of 6 male patients (40%) and 9 female patients (60%). Ceftriaxone was the drug that most often caused side effects (33.33%). The most common form of manifestation was shortness of breath accompanied by swelling and itching (26.67%). The side effects of the drug resolved (93.33%). Dexamethasone 5 mg (iv) injection and Diphenhydramine 10 mg (iv) injection (33.33%) were drugs frequently used to overcome side effects. The highest naranjo score was on a scale of 7 or probable (60%). These results indicate that the use of cephalosporin antibiotics can cause drug side effects.</p>

Corresponding Author:

Brienne Corina

Faculty of Pharmacy, Universitas Setia Budi Surakarta

Jl. Letjen Sutoyo, Mojosongo, Kec. Jebres, Kota Surakarta, Jawa Tengah 57127

email: briannecorina22@gmail.com

This is an open-access article under the [CC BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



1. PENDAHULUAN

Salah satu bagian dari sistem layanan kesehatan Rumah Sakit yang berfokus pada keselamatan pasien atau *patient safety* dan memiliki tujuan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien atau *quality of life* adalah pelayanan kefarmasian di Rumah Sakit. Pelayanan farmasi klinik merupakan bagian dari pelayanan kefarmasian dimana pelayanan ini diberikan langsung oleh apoteker kepada pasien dengan tujuan untuk meningkatkan *outcome* terapi dan disertai dengan kegiatan pemantauan terapi obat sehingga obat yang diterima oleh pasien aman dan efektif. Salah satu kegiatan dari pelayanan kefarmasian adalah Monitoring Efek Samping Obat (MESO). Pemantauan Efek Samping Obat atau yang lebih dikenal dengan Monitoring Efek Samping Obat (MESO) dilakukan untuk mendeteksi dini efek samping obat yang mungkin muncul, menentukan frekuensi terjadinya efek samping pada pasien, mengidentifikasi faktor pemicu yang dapat menimbulkan efek samping dan mencegah terulangnya reaksi obat yang tidak diinginkan. (1). Efek Samping Obat (ESO) adalah respons merugikan yang tidak diharapkan dari penggunaan obat, bahkan pada dosis normal untuk pencegahan, diagnosis, atau pengobatan penyakit, atau untuk mengubah fungsi fisiologis. Peningkatan pengetahuan yang diperoleh dari kegiatan pemantauan keamanan obat setelah obat dipasarkan atau yang dikenal sebagai Farmakovigilans merupakan salah satu upaya dalam pencegahan efek samping obat (2). Meskipun efek samping obat tidak dapat sepenuhnya dihilangkan, risiko kemunculannya bisa diminimalkan atau dicegah dengan menghindari faktor pemicu. Munculnya kondisi klinis akibat efek samping obat seperti keluhan, gejala, atau penyakit baru pada pasien dapat menyebabkan peningkatan biaya pengobatan, menurunkan tingkat kepatuhan pasien, dan berpotensi menyebabkan kegagalan terapi (3).

Antibiotik adalah salah satu obat yang sering menyebabkan terjadinya efek samping obat. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Hardiana et al, golongan obat yang diduga menyebabkan ESO yaitu antibiotik sebanyak 86 kasus (61,87%) (4). Antibiotik ini merupakan obat yang dapat digunakan untuk mengatasi permasalahan penyakit infeksi. Penyakit infeksi masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang serius, khususnya di negara-negara berkembang. Penyakit infeksi ini dapat disebabkan oleh mikroorganisme patogen seperti virus, bakteri, jamur, atau parasit. Antibiotik dikelompokkan berdasarkan mekanisme kerja, struktur kimia, dan spektrum aktivitas antibakterinya. Berdasarkan spektrumnya, antibiotik memiliki aktivitas terhadap berbagai jenis bakteri, termasuk Gram-positif, Gram-negatif, aerob, dan anaerob. Antibiotik yang memiliki aktivitas terhadap dua kelompok bakteri atau lebih disebut sebagai antibiotik spektrum luas (5). Salah satu golongan antibiotik berspektrum luas adalah antibiotik golongan sefalosporin. Antibiotik golongan sefalosporin, juga dikenal sebagai antibiotik beta-laktam yang merupakan antibakteri yang paling sering digunakan dengan mekanisme kerja menghambat biosintesis dinding sel bakteri (6).

Seiring dengan banyaknya penggunaan antibiotik sebagai obat pada penyakit infeksi perlu diwaspadai juga mengenai kejadian efek samping obat. Tahun 2020 dilaporkan bahwa antibakteri beta-lactam masuk ke dalam 10 subkelompok obat yang menimbulkan kejadian tidak terduga (5,92%)(7). Dalam sebuah penelitian di India menyebutkan bahwa obat yang sering menyebabkan efek samping obat adalah Cephalosporin sebesar 27,6% (8). Efek samping obat adalah suatu efek yang tidak diharapkan pada saat pemberian obat maka perlu dilakukan monitoring sehingga efek



yang ditimbulkan dapat segera ditangani. Maka dari itu penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran kejadian efek samping penggunaan antibiotik golongan sefalosporin pada pasien rawat inap di rumah sakit “x” Surakarta periode 2024.

2. METODE

2.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional deskriptif dengan pengambilan data menggunakan metode retrospektif.

2.2 Pengumpulan Data

Data dalam penelitian ini merupakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien. Pengumpulan data dilakukan dengan mengambil data MESO dari rekam medis pasien pasien rawat inap rumah sakit x di Surakarta periode Januari–Desember 2024. Data dikelompokan berdasarkan jenis kelamin, usia, obat-obat golongan antibiotik sefalosporin yang diduga sebagai penyebab efek samping obat, kecepatan timbulnya efek samping obat, bentuk manifestasi efek samping obat, tindakan yang digunakan untuk menyembuhkan, kesudahan efek samping obat, skor naranjo.

2.3 Populasi dan Sampel

Populasi dari penelitian ini adalah seluruh pasien rawat inap yang mengalami efek samping obat sepanjang tahun 2024 . Sampel dalam penelitian ini adalah seluruh pasien rawat inap yang mengalami efek samping obat antibiotik golongan sefalosporin di rumah sakit x, Surakarta tahun 2024.

2.4 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi

Adapun kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien rawat inap yang mengalami efek samping antibiotik golongan sefalosporin di rumah sakit x Surakarta periode 2024 dan kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah pasien rawat inap rumah sakit x Surakarta periode 2024 yang mengalami efek samping obat antibiotik golongan sefalosporin yang tidak tercatat.

2.5 Analisis Data

Data dianalisis menggunakan metode deskriptif dengan menghitung presentase kejadian efek samping obat. Presentase ini dihitung menggunakan rumus di bawah ini :

$$\% \text{ Efek samping} = \frac{\text{Jumlah Kejadian Efek Samping}}{\text{Total Kasus}} \times 100\%$$

3. HASIL

3.1 Karakteristik pasien

Populasi dari penelitian ini adalah seluruh pasien rawat inap yang mengalami efek samping obat sebanyak 48 pasien. Karakteristik pasien ranap inap di rumah sakit “x” yang meliputi jenis kelamin dan usia pasien. Dari hasil penelitian dengan jumlah 15 subyek didapatkan hasil pasien berjenis perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki, dan usia paling banyak mengalami efek samping pada usia 21-40 tahun.

Tabel 1. Karakteristik pasien

No	Karakteristik	Jumlah	Presentase (%)
Jenis Kelamin			
1	Perempuan	9	60



2	Laki-laki	6	40
Total		15	100
Usia			
1	0-20 tahun	5	33,33
2	21-40 tahun	10	66,67
Total		15	100

3.2 Obat yang diduga penyebab efek samping obat

Obat antibiotik golongan sefalosporin yang dicurigai sebagai penyebab efek samping obat yaitu cefazolin, lapixime (cefotaxime), ceftriaxone, terfacef (ceftriaxone), ceftazidime, anbacym (cefuroxim), zibac (ceftazidim). Namun pada tabel berikut ini dikelompokkan berdasarkan nama generiknya sebanyak 5 obat yakni ceftriaxone cefazolin, ceftazidime, cefuroxim dan cefotaxime

Tabel 2. Obat yang diduga mengalami ESO

No	Karakteristik	Jumlah	Presentase (%)
1	Ceftriaxone	5	33,33
2	Cefazolin	3	20
3	Ceftazidime	3	20
4	Cefuroxim	3	20
5	Cefotaxime	1	6,67
Total		15	100

3.3. Kecepatan timbulnya efek samping obat

Kecepatan timbulnya efek samping obat adalah waktu yang dibutuhkan pada saat obat pertama kali diberikan hingga efek samping tersebut muncul. Berdasarkan data, efek samping obat paling sering terjadi dalam 30 menit pertama setelah pemberian obat, dialami oleh 5 pasien (33,33%). Hasil tersebut disajikan pada tabel berikut ini :

Tabel 3. Kecepatan timbulnya efek samping obat

No	Kecepatan timbul	Jumlah	Presentase (%)
1	3 menit	2	13,33
2	5 menit	1	6,6
3	10 menit	2	13,33
4	15 menit	3	20
5	30 menit	5	33,33



6	45 menit	1	6,67
7	240 menit	1	6,67
Total		15	100

3.4 Bentuk manifestasi efek samping obat

Bentuk manifestasi efek samping obat ini merupakan gejala atau tanda yang terjadi sebagai akibat dari suatu efek samping. Bentuk manifestasi antibiotik golongan sefalosporin yang paling banyak terjadi adalah sesak nafas, bengkak dan gatal. Hasil tersebut disajikan pada tabel berikut

Tabel 4. Bentuk manifestasi ESO

No	Bentuk manifestasi	Jumlah	Presentase (%)
1	Sesak nafas, bengkak, gatal	4	26,67
2	Gatal dan bentol	3	20
3	Gatal dan bengkak	3	20
4	Urtikaria	2	13,33
5	Gatal, bentol, BAB cair	1	6,67
6	Gatal dan mual	1	6,67
7	Angioedema	1	6,67
Total		15	100

3.5 Tindakan untuk mengatasi efek samping obat

Tindakan yang paling sering digunakan untuk mengatasi efek samping obat antibiotik sefalosporin di rumah sakit "x" Surakarta adalah pemberian Inj Dexamethason 5 mg(iv) dan Inj Dipenhidramin 10 mg (iv). Hasil tersebut disajikan pada tabel berikut

Tabel 5. Tindakan untuk mengatasi ESO

No	Bentuk manifestasi	Jumlah	Presentase (%)
1	Inj Dexamethason 5 mg(iv)+Inj Dipenhidramin 10 mg(iv)	5	33,33
2	Inj Dexamethason 5 mg (iv)	4	26,6
3	Penggunaan dihentikan	2	13,33
4	Inj Diphenhidramin 10 mg (iv)	1	6,67
5	Inj Dexamethasonn 5 mg (iv) + Tablet Cetirizine 10 mg (po)	1	6,67
6	Inj Cortidex 5 mg (iv) + Inj granon 3 mg (iv)	1	6,67
7	Budesma /8 jam,+ Inj lameson 62,5 mg/8 jam + Inj ipenhidramin 10 mg (iv) 1 ampul	1	6,67



Total	15	100
--------------	----	-----

3.6 Status/kesudahan ESO

Pada pasien yang telah mengalami efek samping obat antibiotik golongan sefalosporin dan telah menerima penanganan untuk mengatasi efek samping tersebut, didapati status/kesudahan efek samping obat antibiotik golongan sefalosporin. Hasil tersebut disajikan pada tabel berikut

Tabel 6. Status/kesudahan ESO

No	Status	Jumlah	Presentase (%)
1	Sembuh	14	93,33
2	Sembuh dengan gejala sisa	1	6,67
Total		15	100

3.7 Skala Naranjo

Setelah diketahui adanya kejadian efek samping obat antibiotik golongan sefalosporin maka dilanjutkan dengan analisis naranjo untuk mengetahui skala probabilitas naranjo. Berdasarkan skala skor Naranjo efek samping obat antibiotik golongan sefalosporin di rumah sakit "x" Surakarta didapati hasil terbanyak pada skala 5-8 (Mungkin/Probable) sebanyak 13 pasien

Tabel 7. Skala skor Naranjo

Skor Naranjo	Bentuk manifestasi	Jumlah	Presentase (%)
0	Ragu-ragu/Doubful	0	0
1-4	Cukup mungkin/Possible	0	20
5-8	Mungkin/Probable	13	20
9+	Sangat mungkin/Highly Probable	2	13,33
Total		15	100

4. PEMBAHASAN

Efek samping obat merupakan respons yang merugikan dari penggunaan obat yang dapat terjadi baik pada laki-laki maupun perempuan. Berdasarkan tabel 1 perempuan lebih banyak mengalami efek samping antibiotik sefalosporin yaitu sebanyak 60%. Dalam penelitian di tahun 2019 diketahui jumlah total laporan adverse drug reactions (ADR) global adalah 15.069.370 dimana perempuan melaporkan 20,2% lebih banyak dibandingkan dengan laki-laki (9). Perbedaan fisik dan aspek fisiologi antara laki-laki dan perempuan dapat mengakibatkan perbedaan respon terhadap obat (10). Berdasarkan karakteristik usia, usia 21-40 tahun lebih banyak mengalami efek samping. Kejadian efek samping obat pada usia tua dapat disebabkan oleh perubahan farmakodinamik dan farmakokinetik seiring bertambahnya usia. Penurunan fungsi fisiologis dapat



menghambat metabolisme dan eliminasi obat, sehingga meningkatkan risiko terjadinya efek samping. (11).

Berdasarkan tabel 2 didapati bahwa ceftriaxone merupakan obat yang paling sering menyebabkan efek samping obat sebanyak 5 pasien (33,33%) dibandingkan dengan cefazolin (20%), ceftazidime (20%), cefuroxime (20%), dan cefotaxime (6,67%). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Jannah *et al* dimana ceftriaxone menjadi obat yang menimbulkan efek samping obat berupa gatal di Rumah Sakit Swasta di Bukittinggi Sumatra Barat (12). Ceftriaxone merupakan salah satu antibiotik golongan sefalosporin generasi ke 3. Berdasarkan efektivitas dan efisiensinya, sefalosporin generasi ke-3 memiliki stabilitas β -laktamase yang lebih tinggi. Dalam hal spektrum, sefalosporin ini efektif terhadap infeksi bakteri Gram-positif, tetapi memiliki aktivitas terbatas terhadap bakteri Gram-negatif (6). Tahun 2020 dilaporkan bahwa ceftriaxone masuk ke dalam 10 subkelompok obat yang menimbulkan kejadian tidak terduga (3,28%) (7).

Timbulnya efek samping obat ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor, seperti faktor pasien dan faktor intrinsik obat. Faktor pasien meliputi usia, genetik, dan penyakit yang diderita dan faktor intrinsik obat meliputi karakteristik, potensi obat dalam menimbulkan efek samping, (pemilihan obat, durasi penggunaan, dan interaksi obat). (13). Pada pemberian secara IntraVena/ IV onset terjadi cepat setelah obat diberikan. Observasi adanya efek samping pada pasien selama 15-30 menit setelah obat diberikan. Berdasarkan tabel 4 didapati hasil bentuk manifestasi yang sering terjadi adalah sesak nafas disertai bengkak dan gatal sebanyak 4 pasien (26,67%). Berdasarkan penelitian Jerry, bentuk efek samping antibiotik yang paling sering muncul adalah kulit kemerahan, bengkak, dan gatal, yang ditemukan pada 24 pasien (70.59 %) (14). Urtikaria ditandai dengan kemunculan bentol-bentol dan/atau angioedema secara mendadak. Bentol tersebut bervariasi ukurannya, seringkali dikelilingi kemerahan (eritema), dan menimbulkan rasa gatal atau sensasi terbakar. Biasanya, gejala ini akan mereda dalam waktu 1 hingga 24 jam. (15). Obat yang paling sering menimbulkan urtikaria berbasis imunologi adalah antibiotik, terutama penisilin dan sefalosporin, yang lebih jarang, sulfonamid dan minosiklin(16).

Berdasarkan tabel 5 didapati hasil obat yang digunakan untuk mengatasi efek samping obat antibiotik sefalosporin paling banyak yakni inj dexamethason 5 mg+ inj dipenhidramin 10 mg(iv) sebanyak 5 pasien (33,33%). Deksametason adalah jenis kortikosteroid glukokortikoid yang berfungsi sebagai anti-inflamasi. Obat ini bekerja dengan cara menghambat enzim fosfolipase A2, sehingga mencegah pelepasan asam arakidonat. Asam arakidonat sendiri akan menghasilkan enzim siklooksigenase (COX), yang berperan penting dalam pembentukan prostaglandin. Prostaglandin inilah yang menjadi mediator utama penyebab inflamasi dan nyeri. (17). Diphenhydramine adalah obat golongan antagonis histamin-1 yang terikat pada reseptor H1 tanpa mengaktifkannya, sehingga mengurangi efek histamin. Diphenhydramine ini umumnya digunakan untuk mengatasi reaksi alergi. Sebagian besar obat ini bekerja dengan cara mencegah pelepasan zat-zat pemicu radang (mediator inflamasi) atau menghambat aksi zat-zat tersebut pada sel target. (18).

Setelah pemberian obat untuk mengatasi efek samping obat antibiotik sefalosporin didapati pasien sembuh sebanyak 14 pasien (93,33%) dan pasien sembuh dengan gejala sisa sebanyak 1 pasien (6,67%). Golongan obat yang diberikan untuk mengatasi efek



samping obat yaitu obat golongan kortikosteroid, antihistamin, antiemetik. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Hardiana, status atau kesudahan efek samping obat sebanyak 57 kasus (41,01%) sembuh dengan obat yang paling sering digunakan adalah coritdex dengan nama generik dexamethasone (4).

Berdasarkan tabel 7 didapati hasil dari analisis skala naranjo adalah pada skala 5-8 sebanyak 13 pasien (86,67%) dan skala 9+ sebanyak 2 pasien (13,33%). Skor 5-8 menunjukkan bahwa suatu kejadian dinilai probable. Dikatakan probable apabila kejadian efek samping dan hasil laboratorium yang tidak normal, kejadian terjadi setelah penggunaan obat, tidak terlihat sebagai perkembangan penyakit atau tidak disebabkan oleh obat lain, reaksi pada penghentian penggunaan obat dapat diterima (2). Berdasarkan penelitian yang dilakukan Haridana, skala skor Naranjo pada obat paling banyak pada skala 4-8 yang kemungkinan besar terjadi reaksi obat merugikan (4).

5. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa sebanyak 15 pasien mengalami efek samping obat, Ceftriaxone merupakan obat yang paling sering menimbulkan efek samping (33,33%). Kecepatan timbul efek samping 30 menit setelah obat diberikan. Obat yang paling banyak digunakan untuk mengatasi efek samping adalah inj Dexamethason 5 mg (iv) dan inj Diphenhidramin 10 mg (iv) (33,33%). Hasil skor naranjo terbanyak adalah pada skala 7 atau probable (60%).

6. UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Universitas Setia Budi Surakarta dan Rumah Sakit X atas dukungan dan kesempatan yang diberikan, sehingga penelitian ini dapat terlaksana.

REFERENCES

- [1] Permenkes, 2016. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 72 Tahun 2016 Tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit. Jakarta:Kementrian Kesehatan Republik Indonesia
- [2] Balai Pengawasan Obat dan Makanan Ppublik Indonesia. 2012. Pedoman Monitoring Efek Samping Obat (MESO) Bagi Tenaga Kesehatan. Jakarta: BPOM RI.
- [3] Handayani, D. S., Rusli, R., & Ibrahim, A, "Analisis Karakteristik dan *Kejadian Drug Related Problems* Pada Pasien Hipertensi di Puskesmas Temindung Samarinda", *Jurnal Sains dan Kesehatan.*, vol. 1, no. 2, pp. 75-81, 2015. [Online]. Available: <https://jsk.ff.unmul.ac.id/index.php/JSK/article/view/33>
- [4] Hardiana, I, Panduwiguna, I, Abdaul Mujaki, A, "Evaluasi efek samping obat pada pasien rawat inap di Rumah Sakit "X" di Jakarta," *Health Sciences and Pharmacy Journal.*, vol. 6, no. 1, pp. 35-41, 2022. doi : 10.32504/hspj.v%vi%i.67
- [5] Permenkes,2021. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2021 Tentang Pedoman Penggunaan Antibiotik. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- [6] Devansh, M., and Kumar, "Cephalosporins: A Review on Imperative Class of Antibiotics," *Inventi Rapid: Molecular Pharmacology.*, vol. 2016, no. 1, pp. 1-6.
- [7] BPOM RI., 2021. Buletin Berita MESO Volume 39. Edisi 1. Jakarta: Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional.



- [8] M. K. Mudigubba, Y. Rajashekarachari, and S. Dahiya, "Evaluation of Predisposing Factors Associated with Suspected Adverse Drug Reactions of Hospitalized Patients," *Journal of Young Pharmacists*, vol. 10, no. 2, pp. 202–207, 2018, doi: 10.5530/jyp.2018.10.45.
- [9] S. Watson, O. Caster, P. A. Rochon, and H. den Ruijter, "Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century," *EClinicalMedicine*, vol. 17, Dec. 2019, doi: 10.1016/j.eclinm.2019.10.001.
- [10] J. B. Schwartz, "The Influence of Sex on Pharmacokinetics," *Clinical Pharmacokinetics*, Vol. 42, No. 2, 2003, pp. 107-121. doi:10.2165/00003088-200342020-00001.
- [11] L. Efriani, Annisa, S. Jatningsih, and D. A. Perwitasari, "Pengaruh Karakteristik Pasien terhadap Adverse Drug Reactions di RSUD Dr. M. Yunus Bengkulu," *Jurnal Permata Indonesia*, vol. 10, no.2 pp. 23, 2019 doi: <https://doi.org/10.59737/jpi.v10i2.77>.
- [12] Jannah M, Sari OY, Almasdy D. "Kajian Kejadian Efek Samping Obat (ESO) Pada Pasien Geriatri di Ruang Rawat Inap Interne Sebuah Rumah Sakit Swasta di Kota Bukittinggi Sumatera Barat". *Jurnal Farmasi*, vol.6, no.2, pp,178-185, 2014, doi:<https://doi.org/10.35451/jfm.v6i2.2142>.
- [13] Bone, N. R., & Usiono, U. "Systematic Literature Review: Efek Samping Obat Pada Kesehatan Tubuh". *Jurnal Pendidikan Tambusai*, vol.7 , no.3, pp,31030–31034, 2023. doi : <https://doi.org/10.31004/jptam.v7i3.12052>.
- [14] Jerry. " Evaluasi Kejadian Efek Samping Obat Antibiotika Pada Pasien Rawat Inap Rumah Sakit "X" Jakarta, Indonesia". *Social Clinical Pharmacy Indonesia Journal*, vol.2, no.1, pp.69-74, 2017 doi: <https://doi.org/10.52447/scpij.v2i1.903>.
- [15] Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: A worldwide perspective. *World Allergy Organ J*, vol.5, no.11, pp. 125-147 , 2012
- [16] Kemenkes, 2024. *Penyakit Kulit Akibat Reaksi Samping Obat*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia 2024.
- [17] Holdcroft A, Jaggar S. *Core topics in pain*. New York: Cambridge University Press; 2005.
- [18] National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID3100, Diphenhydramine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diphenhydramine>.

