



JURNAL BIOSHELL

e-ISSN: 2623-0321

DOI: 10.56013/bio.v15i1.4699
<http://ejurnal.uji.ac.id/index.php/BIO>



Evaluasi Toksisitas Letal dari Kombinasi Antidepresan Fluoxetine dan Antihistamin Diphenhydramine: Sebuah Studi Kasus

Norika Aurelia Maharani*, Anggun Qurrota Aini, Rury Eryna Putri, Sonny Kristianto

*E-mail of Corresponding Author: norika.aurelia.maharani-2023@pasca.unair.ac.id

Universitas Airlangga, Indonesia

Article History

Received: November 21, 2025

Revised: November 30, 2025

Accepted: December 01, 2025

Available online: December 04, 2025

ABSTRAK

Kasus kematian yang disebabkan oleh penyalahgunaan dan overdosis obat, semakin marak terjadi. Beberapa di antara obat yang sering ditemukan pada TKP berasal dari golongan antihistamin OTC dan antidepresan. Seseorang yang berkemungkinan mengonsumsi kedua golongan obat tersebut, memiliki peningkatan risiko toksisitas letal yang disebabkan oleh interaksi antara kedua obat. Artikel ini bertujuan untuk membahas tentang risiko kombinasi toksisitas yang disebabkan oleh interaksi antara kedua golongan obat tersebut dan untuk membahas risiko terjadinya kasus yang serupa di Indonesia. Metode penulisan artikel ini didasarkan pada studi dari kasus kematian akibat kombinasi toksisitas. Dari kasus yang dibahas, dapat diketahui bahwa interaksi antara antihistamin OTC diphenhydramine dan antidepresan fluoxetine menyebabkan peningkatan toksisitas obat secara fatal di dalam darah korban, yang mengarah pada kematian korban. Komplikasi lain yang dapat disebabkan oleh interaksi antara kedua obat tersebut adalah sindrom serotonin. Studi lebih lanjut mengenai komplikasi lain yang disebabkan oleh interaksi yang dapat berakibat fatal antara kedua obat yang telah dibahas dan obat lain yang memiliki kemiripan dengan kedua obat tersebut masih diperlukan.

Kata kunci: *Drug Related Problems*, Interaksi obat, Kombinasi toksisitas, Neurotoksisitas, Risiko toksisitas.

ABSTRACT

Cases of death caused by drug abuse and overdose are increasingly common. Some of the drugs that are often found on crime scenes are from the OTC antihistamine and the antidepressant groups. A person who is likely to consume both groups of drugs has an increased risk of lethal toxicity caused by the interaction between the two drugs. This article aims to discuss the risk of combined toxicity caused by the interaction between the two groups of drugs and to discuss the risk of similar cases occurring in Indonesia. The case study method was used in the making of this article. From the case discussed, it showed that the interaction between the OTC antihistamine diphenhydramine and the antidepressant fluoxetine caused a fatal increase in drug toxicity in the victim's blood, which led to their death. Another complication that can be caused by the interaction between the two drugs is serotonin syndrome. The interaction between DPH and FLX caused a lethal toxicity, leading to the death of a student in the United States. The risk of a similar incident in Indonesia is high, necessitating preventive measures. Further studies on other complications caused by potentially fatal interactions between the two drugs discussed and other drugs that are similar to it are still needed.

Key word: *Combined toxicity, Drug interactions, Drug Related Problems, Neurotoxicity, Toxicity risk.*

I. PENDAHULUAN

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) melaporkan pada tahun 2021, kejadian overdosis yang melibatkan konsumsi diphenhydramine meningkat 24,2% (19,9%–28,7%) dan pada tahun 2022 35,8% (31,2%–40,5%) (Farah *et al.*, 2023). Kejadian overdosis dicontohkan oleh pasien yang mengalami keracunan akut hingga masuk ruang gawat darurat akibat percobaan bunuh diri dengan konsumsi diphenhydramine melebihi dosis secara sengaja (Adachi *et al.*, 2021). Diphenhydramine (DPH) merupakan obat yang termasuk ke dalam kategori over-the-counter (OTC) yaitu obat non-resep yang dapat diperoleh tanpa ada resep dokter. Obat ini termasuk salah satu obat pada golongan antihistamin generasi pertama yang ditujukan untuk indikasi luas mulai alergi hingga gangguan tidur pada penderita insomnia. DPH juga diberikan untuk mengatasi mengatasi gejala seperti bersin, rinorea, sakit kepala, dan kecemasan (de Leon & Nikoloff, 2008; Kelly, 2004; Patel & Edwards, 2024; Wong *et al.*, 2005). Selain DPH, senyawa lain yang sering terlibat dalam kasus overdosis adalah fluoxetine (Farah *et al.*, 2023).

Fluoxetine (FLX) merupakan obat antidepresan golongan selective serotonin (5-hydroxytryptamine or 5-HT) reuptake inhibitor atau dinamakan golongan SSRI. Obat ini dipasarkan pada tahun 1988 dengan merk dagang bernama Prozac (Wong *et al.*, 2005). Pemberian resep FLX ditujukan untuk pengobatan depresi, gangguan kecemasan, Obsessive-Compulsive Disorder (OCD), dan gangguan makan. Konsumsi FLX melebihi

batas dosis yang direkomendasikan, berpotensi menyebabkan sindrom serotonin hingga kematian (Correia *et al.*, 2023).

Konsumsi masing-masing obat (secara terpisah) yang melebihi dosis terapi sudah dapat menyebabkan terjadinya kematian. Selain itu, DPH dan FLX merupakan inhibitor CYP2D6, salah satu enzim sitokrom P450 (CYP450) yang diperlukan untuk detoksifikasi bahan kimia asing dan metabolisme obat-obatan (Herrmann *et al.*, 2017). Kombinasi dari DPH dan FLX menghasilkan interaksi yang menyebabkan peningkatan efek obat menjadi lebih parah atau lebih tahan lama dalam tubuh, dibandingkan dengan penggunaan dengan konsumsi yang terpisah. Oleh karena itu, penggunaan dosis berlebih dari DPH dan FLX, yang didukung oleh interaksi akibat kombinasi DPH dan FLX, memperbesar risiko kematian.

Pembuatan artikel ini bertujuan untuk membahas tentang toksisitas yang disebabkan oleh interaksi antara DPH dan FLX yang menyebabkan kematian seorang anak SMA di Amerika Serikat. Seperti layaknya di Amerika Serikat, penggunaan obat seperti antihistamin (DPH) dan antidepresan (FLX) atau obat lain semacamnya sering ditemukan di Indonesia, dan dengan pengedaran beberapa antihistamin secara over the counter (OTC), meningkatkan risiko interaksi obat yang tidak diinginkan. Selain itu, artikel yang membahas tentang interaksi antara DPH dan FLX masih sedikit, baik di Indonesia maupun di Amerika Serikat, serta kebanyakan dari

artikel tersebut tidak membahas interaksi antara DPH dan FLX sebagai fokus utamanya. Artikel ini mungkin dapat berkontribusi dengan meningkatkan pemahaman mengenai interaksi kedua obat tersebut.

II. METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan metode studi kasus (*case study*). Data yang digunakan untuk studi kasus ini berasal dari beberapa sumber ilmiah yang relevan, seperti artikel berita, dokumen hasil autopsi, artikel jurnal, dan laporan dari berbagai organisasi kesehatan mengenai obat-obat yang disebutkan dalam artikel ini. Analisis data dilakukan dengan membandingkan pembahasan mengenai regulasi penggunaan DPH dan FLX di Indonesia dan di Amerika Serikat, dampak dari interaksi DPH dan FLX, serta mengevaluasi toksisitas dari interaksinya.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Kasus

Seorang anak SMA meninggal sehari setelah pertengkaran yang terjadi di kamar mandi sekolah. Hasil autopsi menunjukkan bahwa kematian terjadi akibat bunuh diri yang disebabkan oleh keracunan obat. Pemeriksaan toksikologi oleh ahli melaporkan temuan diphenhydramine (antihistamin dalam obat benadryl) dalam sampel darah, dengan kadar yang sangat tinggi, yaitu sebesar 15-25 µg/mL. Laporan hasil pemeriksaan toksikologi mencatat temuan lain berupa fluoxetine (antidepresan bermerek dagang Prozac) dengan konsentrasi 1.2-1.9 µg/mL dan norfluoxetine dengan konsentrasi 0.89-1.4 µg/mL (Riedel, 2024; Rose & Sharfman, 2024; Wiggins, 2024).

Pihak pemeriksa medis menetapkan bahwa korban meninggal akibat toksisitas yang dihasilkan dari kombinasi dua obat: fluoxetine (antidepresan) dan diphenhydramine (antihistamin). Kerabat menyampaikan bahwa korban mengonsumsi fluoxetine di malam hari untuk mengatasi kecemasan dan perubahan suasana hati (Logan, 2024). Selain itu, antihistamin diphenhydramine yang digunakan oleh korban, umum digunakan sebagai obat pembantu tidur (*sleep aid*), sehingga kemungkinan penggunaan diphenhydramine dilakukan oleh korban untuk membantunya tidur di malam hari (Wiggins, 2024). Korban juga dilaporkan memiliki riwayat gangguan bipolar, depresi, *self-harm*, serta penggunaan kronis tembakau dan marijuana (Logan, 2024). Penyidik juga menemukan catatan di kamar tidur dengan isi yang menunjukkan niat untuk menyakiti diri sendiri (Young, 2024).

B. Aturan Dosis

Dosis benadryl dengan kandungan bahan aktif diphenhydramine yang direkomendasikan untuk individu berumur di atas 12 tahun sebesar 5 mL tiap 4 jam jika diperlukan, dengan dosis maksimal 150 mg per harinya (NPS, 2024; Sicari *et al.*, 2025). DPH berbentuk cairan, padatan, dan kapsul peroral dapat diberikan untuk orang dewasa dengan dosis 25-50 mg sebanyak 3-4 kali sehari dengan kekuatan sediaan setiap 5 mL mengandung 12,5 mg diphenhydramine hydrochloride, dengan dosis maksimal setiap harinya 300 mg hingga 400 mg (NIH, 2024; Sicari *et al.*, 2025). Ketentuan dosis penggunaan DPH di Amerika Serikat tidak

ada bedanya dengan di Indonesia. Ketentuan mengenai pengujian dosis dan rentang keberterimaan kekuatan sediaan tertera di peraturan BPOM no. 23 tahun 2022 dan Farmakope Indonesia edisi VI tahun 2020.

Pemberian dosis tunggal senilai 50 mg DPH secara oral pada orang dewasa akan menghasilkan kadar plasma puncak senilai 0,081-0,159 mg/L (Baker *et al.*, 2003). Konsentrasi efektif DPH untuk efek antihistamin sebesar 0,025 mg/L, sementara untuk gangguan mental mulai >0,060 mg/L (Baker *et al.*, 2003). Dosis letal DPH untuk orang dewasa diperkirakan sebesar 20-40 mg/kg (Rahnama-Moghadam *et al.*, 2015). Literatur lain melaporkan konsentrasi DPH dalam darah dengan rentang 15-112 ng/mL dikategorikan sebagai terapeutik, 1000-5000 ng/mL sebagai toksik, dan 5000-3900 ng/mL sebagai konsentrasi letal atau mematikan (Adachi *et al.*, 2021). Menurut Levine *et al.*, (1996), konsentrasi "normal" DPH dalam sampel darah post-mortem sebesar 1,0 mg/L atau 1,0 µg/mL.

Pada kasus ini, hasil analisis toksikologi menemukan DPH dengan konsentrasi pada sampel darah senilai 15-25 µg/mL. Nilai tersebut tersebut sudah melebihi kadar plasma puncak pemberian DPH dalam dosis terapi dan memenuhi dosis letal dari DPH. Dari konsentrasi DPH dalam sampel plasma, dapat diperkirakan bahwa dosis DPH yang dikonsumsi korban lebih dari rekomendasi dosis tunggal untuk terapi. Hal ini didasarkan oleh temuan konsentrasi DPH melebihi kadar plasma puncak setelah pemberian dosis tunggal

yang terdapat dalam literatur (Baker *et al.*, 2003).

Obat Prozac dengan kandungan bahan aktif fluoxetine, memiliki kekuatan sediaan untuk cairan peroral sebesar 20 mg/5 mL; tablet sebesar 10 mg, 20 mg, 60 mg; dan kapsul 10 mg, 20 mg, 40 mg, dengan dosis terapi yang direkomendasikan 20-60 mg/hari, dosis terapi bergantung pada keparahan penyakit. Dosis maksimal pemakaian adalah 1 kali/hari. Sama halnya dengan DPH, ketentuan mengenai dosis penggunaan FLX di Amerika Serikat tidak ada bedanya dengan di Indonesia. Ketentuan mengenai dosis, pengujian dosis, dan rentang keberterimaan kekuatan sediaan tertera di Farmakope Indonesia edisi V tahun 2018 dan regulasi BPOM tentang Prozac (BPOM RI, 2019; Sohel *et al.*, 2024).

Saat diberikan melalui rute oral dalam dosis terapi, FLX menghasilkan rentang konsentrasi serum senilai 50-489 ng/mL atau 0,05-0,489 µg/mL setelah 6 jam pemberian, sementara konsentrasi terapi norfluoxetine berada dalam kisaran 50-450 ng/mL atau 0,05- 0,450 µg/mL. Studi lain menyatakan bahwa FLX dalam darah dengan konsentrasi senilai 1,8 µg/mL termasuk tingkat letal (Herrmann *et al.*, 2017). Konsentrasi FLX yang ditemukan dari hasil pemeriksaan toksikologi pada kasus ini senilai 1,2-1,9 µg/mL, sementara norfluoxetine dengan konsentrasi 0,89-1,4 µg/mL. Berdasarkan hasil tersebut, konsentrasi FLX maupun norfluoxetine melebihi rentang kisaran terapi setelah 6 jam pemberian. Kepastian waktu konsumsi obat pada kasus ini tidak diketahui, namun

berdasarkan keterangan, korban meninggal di hari yang sama saat paramedik mengetahui keluhan dan gejala yang dirasakan oleh korban. Jika waktu pemberian obat yang sebenarnya telah melebihi 6 jam, maka FLX memungkinkan untuk menyebabkan efek toksik yang letal berdasarkan konsentrasi yang terdeteksi dalam darah korban.

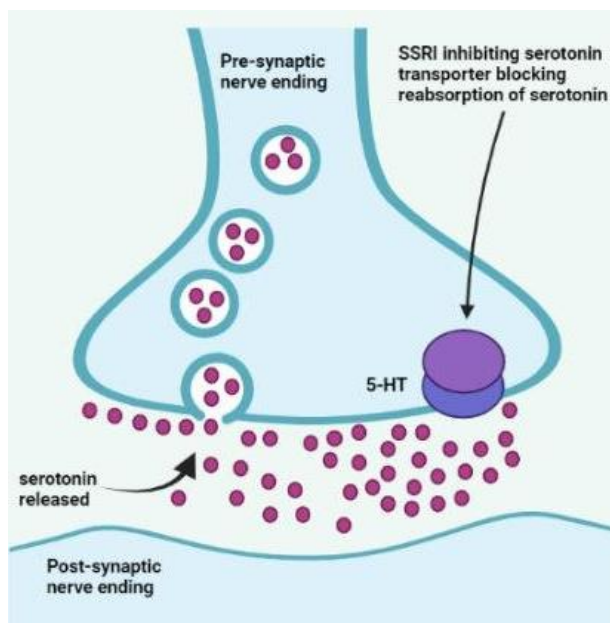
C. Toksikokinetik, Toksikodinamik, & Mekanisme Aksi

Proses absorpsi DPH berlangsung secara cepat dan menyeluruh pada saluran pencernaan (Baker *et al.*, 2003). DPH didistribusikan bersama plasma darah dengan volume distribusi diperkirakan sebanyak 17 L/kg (Sicari *et al.*, 2025). Metabolisme DPH terjadi pada hati (liver) oleh enzim CYP2D6 yang merupakan enzim dalam sistem CYP450 dan diekskresikan melalui urin. Waktu paruh (half-life) DPH diketahui berlangsung selama 9 jam untuk orang dewasa (Barreto *et al.*, 2022; Berninger *et al.*, 2011; Sicari *et al.*, 2025). Efek DPH dapat terlihat/dirasakan dalam waktu 15-30 menit setelah pemberian melalui rute oral. DPH, sebagai antihistamin, merupakan antagonis kompetitif reseptor histamin tipe 1 (H1R) pada neuron dalam sistem saraf pusat (SSP). Interaksi antihistamin dengan H1R menghambat pengikatan histamin terhadap H1R (Diantini *et al.*, 2024; Soedibyo *et al.*, 2016). DPH juga dapat menargetkan reuptake 5-HT (5-hydroxytryptamine) transporter atau disebut juga sebagai serotonin reuptake transporter (SERT), sehingga menghalang penyerapan kembali serotonin di saraf prasinaps (Gambar 1) (Barreto *et al.*, 2022).

Seperti DPH, FLX diabsorpsi dalam saluran pencernaan setelah pemberian melalui rute oral (Yildiz *et al.*, 2022). FLX didistribusikan bersama dengan plasma darah dan memiliki volume distribusi yang besar, yaitu sekitar 20-42 L/kg. Waktu paruh FLX berlangsung selama 1-4 hari. Volume distribusi yang besar dan waktu paruh yang cukup lama membuat FLX dapat terakumulasi dalam jaringan dengan jumlah yang cukup besar (Jeong *et al.*, 2021; Soheli *et al.*, 2024; Zakaraya *et al.*, 2024). FLX dimetabolisme dalam hati dan diekskresikan melalui urin. Jalur metabolisme utama FLX mengarah pada pembentukan metabolit aktif, norfluoxetine, melalui dimetilasi yang dikatalisis oleh enzim CYP2D6 (Deodhar *et al.*, 2021; Zakaraya *et al.*, 2024). FLX sebagai antidepresan golongan SSRI, bekerja pada SSP dengan menghambat SERT di membran. Penghambatan tersebut membatasi reabsorpsi serotonin ke saraf pre-sinaptik sel, sehingga menghasilkan kadar 5-hydroxytryptamine (5-HT) atau serotonin yang berkelanjutan di area otak tertentu dan menyebabkan peningkatan aktivasi reseptor pasca-sinaptik (Gambar 1) (Correia *et al.*, 2023).

Peningkatan kadar serotonin di sinapsis oleh FLX dan penghambatan penyerapan kembali di SERT oleh DPH dan FLX, menyebabkan akumulasi serotonin di sinapsis, yang kemudian dapat meningkatkan aktivitas serotonergik pada sel saraf/neuron di SSP. Aktivitas serotonergik yang meningkat dapat menyebabkan terjadinya toksisitas pada tingkat neuron atau disebut juga sebagai neurotoksisitas. Salah satu penyakit yang

muncul akibat neurotoksisitas ini adalah sindrom serotonin.



Gambar 1. Diagram Skematik yang Menunjukkan Mekanisme Aksi dari SSRI. DPH dan FLX Menghalangi Reabsorpsi Kembali dari Serotonin yang Menyebabkan Akumulasi dan Peningkatan Konsentrasi Serotonin pada Ruang Sinapsis di Antara Sel Saraf (Siraj Memon & Fatima Sheikh, 2022) CC BY 4.0

Sindrom serotonin dapat terjadi akibat interaksi obat setelah penggunaan lebih dari satu obat serotonergik (meningkatkan kadar serotonin), penggunaan untuk terapi, ataupun intoksikasi yang disengaja. Penyakit sindrom serotonin pada tahap awal tidak menyebabkan kematian, bahkan jika obat pemicu sindrom serotonin dihentikan secara perlahan, agar tidak terjadi withdrawal, pasien dapat pulih kembali. Namun, jika pemberian obat pemicunya tetap dilanjutkan atau melebihi dari dosis terapi yang dianjurkan, sindrom serotonin dapat menyebabkan toksisitas letal. Gejala yang dapat ditimbulkan oleh sindrom serotonin pada kasus berat adalah

kekakuan otot, dan pada toksisitas letal, dapat menyebabkan koma hingga kematian akibat berbagai komplikasi, seperti kejang, rhabdomyolysis, myoglobinuria, asidosis metabolik, gagal ginjal, sindrom gangguan pernapasan akut, dan gagal napas (Khan *et al.*, 2018; Yildiz *et al.*, 2022).

D. Analisis Toksisitas dari Kombinasi Obat

Diphenhydramine, sebagai antihistamin yang tidak memerlukan resep dokter (OTC), memiliki penggunaan yang cukup sering di Indonesia, terutama saat musim mudik ataupun liburan. DPH lebih sering ditemukan di Indonesia dalam bentuk sirup/strip obat anti-mabuk dengan merek dagang Antimo. Antimo memiliki kandungan dimenhydrinate yang terbuat dari DPH. Efek anti-mabuk didapatkan setelah dimenhydrinate dimetabolisme menjadi DPH (Zabirowicz & Gan, 2018). Setiap tahunnya, penjualan Antimo semakin meningkat saat musim mudik atau liburan (Paramitha, 2022). Kemungkinan bertemunya DPH dan FLX cukup tinggi untuk pasien dengan penyakit komorbid (berlangsung secara bersamaan), misal seperti pada pasien yang memiliki riwayat mabuk kendaraan dan gangguan kecemasan ataupun depresi. Peresepan FLX untuk pasien dengan gangguan kecemasan, skizofrenia, dan depresi memiliki persentase sekitar 30-95%. Jika dibandingkan dengan antidepresan lain, FLX merupakan salah satu obat yang paling sering diresepkan oleh dokter untuk pasien dengan penyakit tersebut (Anggraeni & Maulina, 2023; Puspitasari & Angeline, 2019; Sisyyeni & Hardian, 2022).

Kombinasi obat OTC golongan antihistamin H1R seperti DPH dengan beberapa antidepresan SSRI dapat mengarah pada toksisitas (Diantini *et al.*, 2024). FLX (antidepresan) dan DPH termasuk substrat CYP2D6 yang berperan sebagai inhibitor CYP2D6. Enzim CYP2D6 adalah salah satu enzim yang dibutuhkan untuk detoksifikasi senyawa asing dan metabolisme obat. Penghambatan aktivitas enzimatis yang diakibatkan oleh substrat CYP2D6, berkontribusi pada toksisitas obat dalam darah (Herrmann *et al.*, 2017). Golongan obat SSRI seperti FLX, diketahui merupakan analog dari DPH, sehingga kombinasi antara kedua obat tersebut, yang secara masing-masing merupakan penghambat aktivitas enzimatis di hati dan reabsorpsi serotonin di sel saraf, menimbulkan interaksi yang menyebabkan peningkatan konsentrasi dari kedua obat. Peningkatan konsentrasi kedua obat mengarah ke toksisitas fatal yang disebabkan oleh akumulasi dari kedua obat tersebut dalam tubuh (de Leon & Nikoloff, 2008; Khan *et al.*, 2018; Sager *et al.*, 2014). Akumulasi juga disebabkan oleh waktu paruh dan volume distribusi dari FLX yang cukup lama dalam tubuh, serta tingginya konsumsi kedua dosis obat oleh korban, sehingga bersifat letal dan menyebabkan kematian korban. Selain toksisitas tersebut, kombinasi dari DPH dan FLX juga dapat meningkatkan risiko munculnya penyakit sindrom serotonin (Diantini *et al.*, 2024; Evans *et al.*, 2010). Hasil autopsi korban tidak menjelaskan lebih lanjut mengenai adanya komplikasi lain seperti sindrom serotonin yang terjadi pada tubuh korban. Namun, kemungkinan untuk sindrom

serotonin terjadi pada tubuh korban cukup tinggi, sehingga dapat berkontribusi pada toksisitas letal yang menyebabkan kematian korban.

Pembahasan tentang toksisitas dari kombinasi DPH dan FLX masih sangat jarang ditemukan, sedangkan penggunaan atau peresepan kedua obat tersebut ataupun obat antihistamin dan antidepresan lain semacamnya, secara masing-masing, cukup sering di Indonesia. Mengingat banyaknya pasien poli jiwa yang diresepkan atau menggunakan antidepresan FLX, serta diiringi dengan mudah dan seringnya pembelian DPH dalam bentuk obat anti-mabuk seperti Antimo, ditambah pula dengan edukasi yang minim tentang dosis obat atau cara kerja obat secara umum, meningkatkan risiko terjadinya kematian akibat interaksi kedua golongan obat tersebut di Indonesia, sehingga diperlukan studi lebih lanjut yang membahas interaksi antara obat-obatan lain yang dapat mengarah pada toksisitas letal atau kematian.

IV. KESIMPULAN

Interaksi antara DPH dan FLX menyebabkan toksisitas letal yang mengarah pada kematian seorang siswa di Amerika Serikat. Risiko terjadinya kasus serupa di Indonesia cukup tinggi. Kombinasi toksisitas yang disebabkan oleh interaksi DPH dan FLX di Indonesia kemungkinan dapat terjadi pada seseorang yang memiliki penyakit komorbid.

Guna menurunkan kemungkinan terjadinya toksisitas yang disebabkan oleh interaksi antara DPH dan FLX di Indonesia, tindakan preventif perlu dilakukan, seperti

pelatihan pada tingkat tenaga medis mengenai dampak penggunaan kedua obat tersebut secara bersamaan. Edukasi mengenai dampak serta peningkatan kesadaran tentang penggunaan obat-obat secara bersamaan juga diperlukan untuk pasien maupun masyarakat awam.

DAFTAR PUSTAKA

- Adachi, K., Beppu, S., Terashima, M., Kobari, W., Shimizu, M., & Yamazaki, H. (2021). Pharmacokinetic modeling of over-the-counter drug diphenhydramine self-administered in overdoses in Japanese patients admitted to hospital. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s40780-021-00215-w>
- Anggraeni, N. R., & Maulina, D. (2023). Pola Peresepan Obat Anti Depresan Pada Pasien Rawat Jalan Di Poli Kejiwaan RS X Periode Agustus – November 2022. *Indonesian Journal of Health Science*, 3(2). <https://doi.org/10.54957/ijhs.v3i2.430>
- Baker, A., Johnson, D., Levisky, J., Hearn, W., Moore, K., Levine, B., & Nelson, S. (2003). Fatal Diphenhydramine Intoxication in Infants. *Journal of Forensic Sciences*, 48(2). <https://doi.org/10.1520/jfs2002121>
- Barreto, A., Santos, J., Capitão, A., Eusébio, R., Pinheiro Damasceno, É., Luísa Machado, A., Rocha, L. S., Calisto, V., Amorim, M. J. B., & Maria, V. L. (2022). Assessment of diphenhydramine toxicity – Is its mode of action conserved between human and zebrafish? *Environment International*, 164. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107263>
- Berninger, J. P., Du, B., Connors, K. A., Eytcheson, S. A., Kolkmeier, M. A., Prosser, K. N., Valenti, T. W., Chambliss, C. K., & Brooks, B. W. (2011). Effects of the antihistamine diphenhydramine on selected aquatic organisms. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 30(9). <https://doi.org/10.1002/etc.590>
- BPOM RI. (2019). Prozac Fluoxetine Hydrochloride Assessment Report. Badan Pengawasan Obat dan Makanan. <https://registrasiobat.pom.go.id/files/assessment-reports/01696929102.pdf>
- Correia, D., Domingues, I., Faria, M., & Oliveira, M. (2023). Effects of fluoxetine on fish: What do we know and where should we focus our efforts in the future? In *Science of the Total Environment* (Vol. 857). <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.159486>
- de Leon, J., & Nikoloff, D. M. (2008). Paradoxical excitation on diphenhydramine may be associated with being a CYP2D6 ultrarapid metabolizer: three case reports. *CNS Spectrums*, 13(2). <https://doi.org/10.1017/S109285290001628X>
- Deodhar, M., Al Rihani, S. B., Darakjian, L., Turgeon, J., & Michaud, V. (2021). Assessing the mechanism of fluoxetine-mediated cyp2d6

- inhibition. In *Pharmaceutics* (Vol. 13, Issue 2).
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020148>
- Diantini, A., Alfaqeeh, M., Permatasari, L., Nurfitriani, M., Durotulailah, L., Wulandari, W., Sitorus, T., Wilar, G., & Levita, J. (2024). Clinical Toxicology of OTC Cough and Cold Pediatric Medications: A Narrative Review. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, Volume 15, 243–255.
<https://doi.org/10.2147/phmt.s468314>
- Evans, R. W., Tepper, S. J., Shapiro, R. E., Sun-Edelstein, C., & Tietjen, G. E. (2010). The FDA alert on serotonin syndrome with use of triptans combined with selective serotonin reuptake inhibitors or selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors: American headache society position paper. In *Headache* (Vol. 50, Issue 6).
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01691.x>
- Farah, R., Rege, S. V., Cole, R. J., & Holstege, C. P. (2023). Suspected Suicide Attempts by Self-Poisoning Among Persons Aged 10–19 Years During the COVID-19 Pandemic – United States, 2020–2022. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 72(16).
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7216a3>
- Herrmann, M., Xu, P., & Liu, A. (2017). Rapid Ascending Sensorimotor Paralysis, Hearing Loss, and Fatal Arrhythmia in a Multimorbid Patient due to an Accidental Overdose of Fluoxetine. *Case Reports in Neurological Medicine*, 2017.
<https://doi.org/10.1155/2017/5415243>
- Jeong, H. C., Chae, Y. J., Lee, S., Kang, W., Yun, H. yeol, & Shin, K. H. (2021). Prediction of Fluoxetine and Norfluoxetine Pharmacokinetic Profiles Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling. *Journal of Clinical Pharmacology*, 61(11).
<https://doi.org/10.1002/jcph.1927>
- Kelly, L. F. (2004). Pediatric Cough and Cold Preparations. In *Pediatrics in Review* (Vol. 25, Issue 4).
<https://doi.org/10.1542/pir.25-4-115>
- Khan, S., Saud, S., Khan, I., Asif, M., Ismail, O., Salam, A., Yang, T. J., & Norville, K. J. (2018). Serotonin Syndrome Presenting with Concomitant Tramadol and Diphenhydramine Use: A Case Report of an Unlikely Side-Effect. *Cureus*.
<https://doi.org/10.7759/cureus.2421>
- Levine, B., Klette, K., Radentz, S., Smith, M. L., & Smialek, J. E. (1996). Antihistamine concentrations in postmortem blood and liver specimens [1]. In *Forensic Science International* (Vol. 81, Issue 1).
[https://doi.org/10.1016/0379-0738\(96\)01944-5](https://doi.org/10.1016/0379-0738(96)01944-5)
- Logan, N. (2024, March 28). Nex Benedict full autopsy report released: What we know about the non-binary teen's

- death. CBC. <https://www.cbc.ca/news/world/nex-benedict-death-explainer-1.7156530>
- NIH. (2024). Diphenhydramine Hydrochloride Oral Solution USP. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=6fe6fe2d-4405-4e7a-a2ed-5eb367d52842&type=pdf>
- NPS. (2024). Benadryl Original Oral Liquid. <https://www.nps.org.au/assets/medicines/ac8d48b9-3a72-4c56-9ae4-a53300ffabf0.pdf>
- Paramitha, D. D. (2022, December 15). Menjelang Libur Natal dan Tahun Baru, Penjualan Antimo Melonjak Lebih dari 130 Persen. Tempo. <https://www.tempo.co/ekonomi/menjelang-libur-natal-dan-tahun-baru-penjualan-antimo-melonjak-lebih-dari-130-persen-239153>
- Patel, J., & Edwards, J. (2024). Treating Diphenhydramine Overdose: A Literature Review of Currently Available Treatment Methods. In *Toxics* (Vol. 12, Issue 6). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/toxics12060376>
- Puspitasari, A. W., & Angeline, L. (2019). Analisis Potensi Interaksi Obat Golongan Antidepresan pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Dr. Soeharto Heerdjan Tahun 2016. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(1). <https://doi.org/10.7454/psr.v6i1.4196>
- Rahnama-Moghadam, S., Hillis, L. D., & Lange, R. A. (2015). Environmental Toxins and the Heart. In *Heart and Toxins*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416595-3.00003-7>
- Riedel, S. (2024, March 27). Nex Benedict's Full Autopsy Has Been Released by the Oklahoma Medical Examiner's Office. Them. <https://www.them.us/story/nex-benedict-full-autopsy-oklahoma-medical-examiner>
- Rose, B., & Sharfman, A. (2024, March 29). Nex Benedict Medical Examiner report released: What we've learned. Okcfox. <https://okcfox.com/news/instagram/nex-benedict-medical-examiner-report-released-owasso-student-16-year-old-suicide-physical-altercation-school-bathroom-oklahoma-cause-of-death-lgbtq-community-response>
- Sager, J. E., Lutz, J. D., Foti, R. S., Davis, C., Kunze, K. L., & Isoherranen, N. (2014). Fluoxetine- and norfluoxetine-mediated complex drug-drug interactions: In vitro to in vivo correlation of effects on CYP2D6, CYP2C19, and CYP3A4. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 95(6). <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.50>
- Sicari, V., Patel, P., & Zabbo, C. P. (2025). Diphenhydramine. In *StatPearls* [Internet]. Statpearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526010/>

- Siraj Memon, F., & Fatima Sheikh, A. (2022). Precision Medicine Communications Genotype-Related Efficacy and Side Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Patients with Major Depressive Disorder. *Precision Medicine Communications*, 02(01), 27–42. <https://doi.org/10.55627/pmc.002.001.0044>
- Sisyeni, S., & Hardian, H. (2022). Pola Peresepan Obat pada Pasien Rawat Jalan Poli Jiwa di RSUD Brebes. *Generics: Journal of Research in Pharmacy*, 2(2). <https://doi.org/10.14710/genres.v2i2.15730>
- Soedibyo, S., Yulianto, A., & Wardhana, W. (2016). Profil Penggunaan Obat Batuk Pilek Bebas Pada Pasien Anak di Bawah Umur 6 Tahun. *Sari Pediatri*, 14(6). <https://doi.org/10.14238/sp14.6.2013.398-404>
- Sohel, A. J., Shutter, M. C., Patel, P., & Molla, M. (2024). Fluoxetine. In *StatPearls* [Internet]. Statpearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459223/>
- Wiggins, C. (2024, March 29). Full Nex Benedict autopsy report released. *Advocate.Com*. <https://www.advocate.com/news/nex-benedict-autopsy-released>
- Wong, D. T., Perry, K. W., & Bymaster, F. P. (2005). The Discovery of Fluoxetine Hydrochloride (Prozac). *Nature Reviews Drug Discovery*, 4(9). <https://doi.org/10.1038/nrd1821>
- Yildiz, R., Gumus, S., Ozkul, S. N. U. R., & Uysalol, M. (2022). Serotonin Syndrome in an Adolescent as a Result of Suicide with Fluoxetine. *Asia Pacific Journal of Medical Toxicology*, 11(1).
- Young, M. (2024, March 28). Oklahoma officials release full autopsy report for Nex Benedict. *The Oklahoman*. <https://www.oklahoman.com/story/news/2024/03/27/nex-benedict-autopsy-report-released-medical-examiner-suicide/73119798007/>
- Zabirowicz, E. S., & Gan, T. J. (2018). Pharmacology of postoperative nausea and vomiting. In *Pharmacology and Physiology for Anesthesia: Foundations and Clinical Application*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-48110-6.00034-X>
- Zakaraya, Z., Abu Assab, M., Tamimi, L. N., Karamah, N., Hailat, M., Al-Omari, L., Abu Dayyih, W., Alasasfeh, O., Awad, M., & Awad, R. (2024). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: A Comprehensive Analysis of the Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of Psychiatric Drugs. In *Pharmaceuticals* (Vol. 17, Issue 3). <https://doi.org/10.3390/ph17030280>