

Kajian Literatur: Efektivitas dan Efek Samping Sertralin Pada Pasien Depresi

Literature Review: Effectiveness and Side Effects of Sertraline in Depression Patients

Meilanie Dwi Anggraeni¹, Zullies Ikawati^{2*}, Bambang Hastha Yoga Legowo Budiman³

¹ Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

² Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

³ Departemen Psikiatri Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Zullies Ikawati | Email: zullies_ikawati@ugm.ac.id

Submitted: 15-02-2024

Revised: 29-05-2024

Accepted: 29-05-2024

ABSTRAK

Depresi ialah kondisi mental yang banyak terjadi pada usia dewasa. Pada depresi berat memerlukan terapi antidepresan. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI) ialah pilihan pertama. Terapi sertralin menjadi salah satu terapi yang banyak diresepkan pada pasien depresi dengan mempertimbangkan efektivitas dan efek sampingnya. Kajian literatur ini bertujuan untuk mengetahui tingkat efektivitas dan keamanan sertralin dan pengaruh efek samping pada remisi pada pasien depresi. Pencarian literatur pada studi ini dilakukan dengan database PubMed, Clinical Key, dan Cochrane yang diterbitkan 10 tahun terakhir dengan metode RCT. Ditemukan sebanyak 105 artikel dan 8 artikel yang memenuhi kriteria peneliti, 6 artikel diantaranya membahas efektivitas dan keamanan terapi sertralin, dan 2 artikel lain membahas hubungan efek samping dengan tingkat remisi depresi. Secara keseluruhan tidak ditemukan perbedaan signifikan pemberian sertralin monoterapi dengan antidepresan lain. Efek samping yang disebabkan oleh sertralin ringan – berat, hanya 2 artikel yang menyatakan adanya hubungan efek samping dengan tingkat remisi, sehingga belum dapat disimpulkan secara pasti.

Kata Kunci: Adverse Drug Reaction; Sertralin; Depressive Disorder

ABSTRACT

Depression is a mental condition that often occurs in adult. Major depression requires antidepressant therapy. A selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) is the first choice. Sertraline therapy is one of the therapies that is widely prescribed for depressed patients, considering its effectiveness and side effects. This literature review aims to determine the level of effectiveness and safety of sertraline and the influence of side effects on remission in depressed patients. The literature search for this study was carried out using the PubMed, ClinicalKey, and Cochrane databases published in the last 10 years using the RCT method. A total of 104 articles were found, and 7 articles met the researchers' criteria, 5 of which discussed the effectiveness and safety of sertraline therapy, and 2 other articles discussed the relationship between side effects and depression remission rates. Overall, there was no significant difference between administering sertraline monotherapy and other antidepressants. The side effects caused by sertraline are mild to severe; only 2 articles stated that there was a relationship between side effects and remission rates, so it cannot be concluded with certainty.

Keywords: Adverse Drug Reaction; Sertraline; Depressive Disorder

PENDAHULUAN

Gangguan depresi ialah gangguan mental yang umum terjadi pada manusia. Hal ini sering melibatkan suasana hati yang tertekan atau kehilangan kesenangan atau minat dalam kegiatan untuk jangka waktu yang lama (WHO, 2009). Menurut *National Institute of Mental Health* sekitar 16,1 juta orang dewasa berusia 18 tahun ke atas pada tahun 2015 mengalami setidaknya satu episode depresi berat ((NIMH), 2021). Di Indonesia prevalensi depresi dengan usia ≥ 15 tahun sebanyak 6,1% yaitu sekitar 12 juta penduduk, dan diketahui 91% penderita depresi tidak berobat atau menjalankan pengobatan medis (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2020).

Pasien depresi dapat diberikan terapi secara non farmakologi atau farmakologi. Pada depresi ringan disarankan untuk diterapi secara non farmakologi seperti terapi perilaku, terapi kognitif, psikoterapi interpersonal, terapi psikodinamik, atau terapi suportif (Guideline Development Panel for the Treatment of Depressive Disorders, 2019). Pada depresi sedang – berat dapat dipertimbangkan pemberian terapi antidepresan. Antidepresan yang sering digunakan ialah golongan *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRI), diketahui golongan ini memiliki interaksi obat yang lebih sedikit, keamanan dalam overdosis, dan profil efek samping yang minim. Menurut *nice guideline* terapi pilihan pertama pasien depresi ialah golongan SSRI. Contoh SSRI seperti : Fluoxetin, Sertralin, Citalopram, dan Paroxetin.

Sertralin ialah terapi yang paling banyak diresepkan. Hal ini didukung dengan hasil penelitian yang menyatakan sertraline lebih efektif dibandingkan dengan antidepresan lain (Raza dkk., 2023) (Ch dkk., 2022) (Gelenberg dkk., 2010). Menurut analisis terbaru oleh Cipriani dkk yang membandingkan sertraline dengan antidepresan lain juga menyatakan bahwa penggunaan sertraline dapat dipertimbangkan menjadi pilihan pertama dibandingkan obat SSRI golongan lain (Cipriani dkk., 2010). Pedoman *NICE guideline* telah merekomendasikan bahwa sertraline harus dipertimbangkan sebagai pengobatan pilihan ketika memulai pengobatan pada pasien dengan infark miokard baru-baru ini atau angina tidak stabil, karena memiliki bukti paling banyak untuk penggunaan yang aman (Glassman dkk., 2002).

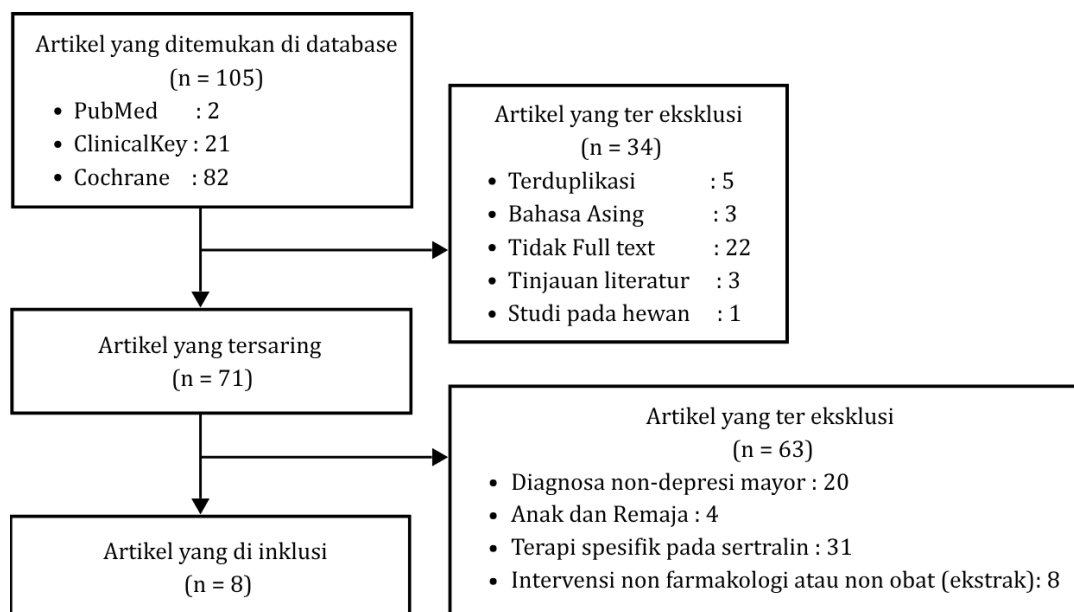
Keamanan terapi menjadi salah satu hal yang perlu diperhatikan selama penggunaan sertraline. Diketahui sertraline menampilkan peningkatan keamanan atau tolerabilitas daripada kelompok antidepresan lainnya. Menurut Raza dkk efek samping ejakulasi dini paling banyak terjadi pada kelompok sertraline ataupun escitalopram (Raza dkk., 2023). Menurut *study literature* Carvalho dkk sertraline memiliki efek diare yang paling tinggi dibandingkan antidepresan lainnya (Carvalho dkk., 2016). Selain itu terdapat juga studi yang menyatakan bahwa sertralin tidak memiliki perbedaan signifikan dibandingkan terapi lain dalam menurunkan gejala depresi (O dkk., 2010) . Selain itu menurut salah satu studi sertralin memiliki tingkat penghentian tertinggi dibandingkan antidepresan lain akibat efek samping yang intoleransi (Kishi dkk., 2023). Penyembuhan atau remisi pada pasien depresi tidak hanya bergantung seberapa besar efektivitas dari terapi, melainkan dapat dipengaruhi dengan adanya kejadian efek samping pengobatan. Pada tinjauan literatur ini bertujuan untuk mengetahui tingkat efektivitas dan keamanan sertralin dan pengaruh efek samping pada remisi pada pasien depresi.

METODE

Penulisan artikel ini berupa literatur *review* yang dilakukan di bulan januari 2024. Pencarian literatur menggunakan 3 *database* yang sering digunakan yaitu ; PubMed, Clinical Key, dan Cochrane, dilakukan eksplorasi dengan teliti agar mendapatkan hasil publikasi yang relevan. Pencarian ini menggunakan 3 kata kunci antara lain “*Adverse Drug Reaction*” DAN “*Sertralin*” DAN “*Depressive Disorder*”. Kriteria inklusi penelitian ini meliputi artikel yang diterbitkan dalam sepuluh tahun terakhir (2014-2024) dengan desain penelitian *randomized control trial* (RCT). Literatur yang dipilih dalam penelitian ini memenuhi kriteria yang telah ditentukan yaitu 1) Artikel melibatkan subjek dengan rentang usia ≥ 18 tahun, terdiagnosa depresi (*Major Depressive Disorder*) dan mendapatkan terapi sertraline monoterapi atau kombinasi ; 2) Artikel melaporkan tentang efektivitas dan efek samping atau salah satunya dari sertralin ; 3) Artikel dengan publikasi asli dalam bahasa inggris. Artikel yang tidak dimasukkan pada penelitian ini yaitu 1) Artikel narative review, systematic review, meta-analisis; 2) artikel dengan data yang tidak lengkap ; 3) artikel yang sama dari database yang berbeda.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah artikel yang didapatkan pada penelitian ini sebanyak 104 artikel, yang terdiri 2 artikel dari PubMed, 21 artikel dari Clinicalkey, dan 82 artikel dari Cochrane. Selanjutnya dilakukan penyaringan berdasarkan judul dan abstrak yang ter duplikasi antara database di eksklusi sebanyak 4 artikel, dengan Bahasa asing 3 artikel, tidak *full text* 22 artikel, tinjauan literatur 3, studi pada hewan 1, terdiagnosa selain depresi mayor 20 artikel, pasien anak dan remaja 4 tidak membahas spesifik sertralin 31 artikel, intervensi dengan nonfarmakologi atau non obat (ekstrak bahan alam)



Gambar 1. Penyaringan artikel

8 artikel. Hasil dari penyaringan didapatkan 8 artikel yang dipilih untuk dibahas. Proses pemilihan artikel disajikan pada gambar 1.

Dari total 8 jurnal yang diperoleh, 3 diantaranya membahas mengenai efektivitas dan efek samping terapi sertraline monoterapi yang dibandingkan dengan placebo atau antidepresan lain, dua artikel membahas efektivitas dan efek samping sertraline yang dikombinasikan dengan obat selain antidepresan, 1 artikel hanya membahas efek samping pemberian terapi golongan SSRI salah satunya sertraline dan 2 lainnya membahas hubungan efek samping dengan tingkat remisi pasien depresi. Hasil pencarian artikel ini didapatkan 2 point utama, yaitu 1) Efektivitas penggunaan sertraline secara monoterapi/kombinasi placebo dibandingkan dengan sertraline yang dikombinasikan dengan terapi lain; 2) Kejadian efek samping penggunaan sertraline pada pasien depresi.

Depresi ialah masalah mental yang sering terjadi di kalangan usia dewasa. Masalah depresi berhubungan dengan suasana hati yang tertekan atau apatis yang biasanya bertahan selama dua minggu atau lebih, hal ini juga dikaitkan dalam kemampuan berpikir, kognisi, tidur, nafsu makan, energi sehari-hari, atau aktivasi psikomotorik (Guideline Development Panel for the Treatment of Depressive Disorders, 2019; Rashidkhani dkk., 2013). Terapi antidepresan ialah pilihan bagi pasien depresi. Diantara obat-obat antidepresan, golongan SSRI menjadi pilihan, hal ini dikarenakan efektivitas dan kemanan yang lebih baik dibandingkan dengan antidepresan generasi lama (Gartlehner dkk., 2011; Williams dkk., 2000).

Berdasarkan pedoman NICE guideline pilihan pertama terapi antidepresan ialah golongan SSRI. Terdapat 3 obat yang menjadi pilihan yaitu sertraline, fluoxetine atau escitalopram. Semua obat ini bekerja dengan menghambat reuptake serotonin, sehingga meningkatkan aktivitas serotonin. Tidak seperti kelas antidepresan lainnya, SSRI memiliki sedikit efek pada neurotransmitter lain, seperti dopamin atau norepinefrin. SSRI juga memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit daripada TCA dan MAOI karena efek yang lebih sedikit pada reseptor adrenergik, kolinergik, dan histaminergik (Xue dkk., 2016).

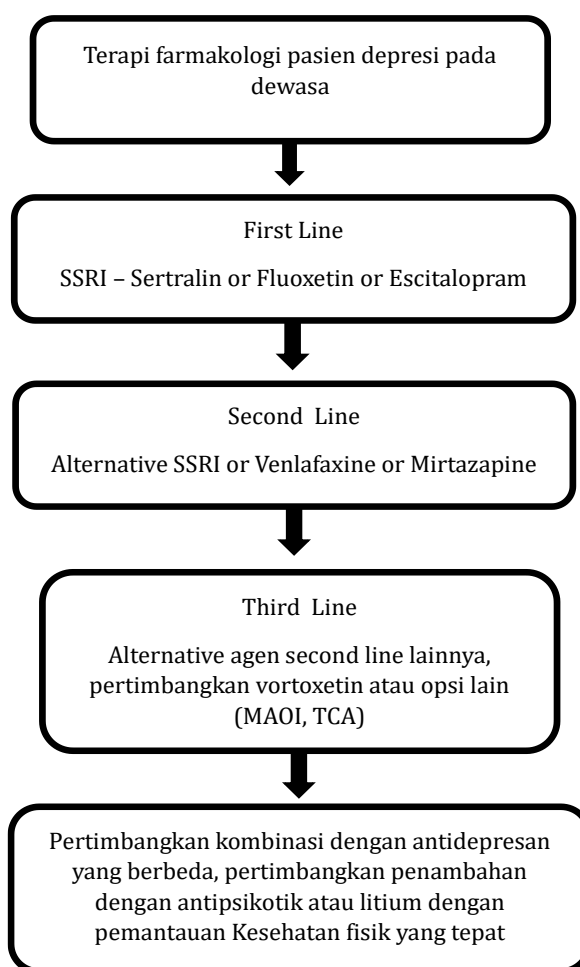
Sertraline merupakan penghambat reuptake serotonin selektif yang terbukti efektif dan memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan antidepresan lain yang biasa diresepkan (Cipriani dkk., 2010). Sertraline berkhasiat dalam mengurangi gejala depresi, terlepas dari adanya penyakit medis komorbiditas, selain itu sertraline juga dinilai aman dan ditoleransi dengan baik oleh pasien dengan atau tanpa penyakit medis (Sheikh dkk., 2004). Namun studi lain juga menyatakan

Tabel I. Daftar Jurnal

Referensi	Design	Intervensi	Instrument	Hasil
(Braund dkk., 2021)	Randomized, open label trial	Escitalopram vs Sertralin vs Venlafaxine-XR	HRSD17, QIDS-SR16, FIBSER	Adanya efek samping mempengaruhi efektivitas terapi
(Khazaie dkk., 2015)	Randomized, single blind	Fluoxetine vs Sertralin vs trazodon	SFQ, HAM-D	Efektivitas tidak begitu signifikan antar ke 3 obat, jika dilihat melalui tabel sertralin memiliki efek penurunan HAM_D lebih baik dibandingkan fluoxetine dan trazodon Fluoxetin dan sertralin memiliki efek seksual disfungsi yang signifikan dibandingkan dengan trazodon
(Williams dkk., 2016)	Randomized practical clinical trial	Escitalopram vs Sertralin vs Venlafaxine-XR	HRSD17, QIDS-SR16	Sertralin menunjukkan efektivitas yang lebih sedikit pada pasien yang memiliki trauma pada masa lalu.
(Arabzadeh dkk., 2018)	Randomized, double blind	Sertralin + placebo vs sertralin + ketamin	HDRS	Sertralin yang dikombinasi dengan ketamin menghasilkan perbaikan yang lebih baik dibandingkan sertralin + placebo Tidak ada kejadian efek samping yang berat antara kedua intervensi. kombinasi sertralin + ketamin atau hanya sertralin, keduanya hanya menghasilkan kejadian efek samping ringan
(Fann dkk., 2017)	Randomized, double blind	Sertralin vs placebo	HAM-D	Tidak ada perbedaan yang signifikan antara sertralin dan placebo. Lebih banyak ditemukan efek samping yang dialami subjek yang menerima sertralin dibandingkan placebo.
(Saveanu dkk., 2015)	Randomized	Escitalopram vs Sertralin vs Venlafaxine-XR	QIDS-SR16 FIBSER	Efektivitas dan efek samping tidak signifikan antara terapi antidepresan. Efek samping mempengaruhi tingkat remisi pasien.

Tabel I. (Selanjutnya)

Referensi	Design	Intervensi	Instrument	Hasil
(Kamijima dkk., 2018)	Randomized, double-blind	Aripiprazol+Sertralin vs sertralin+placebo	MADRS, TEAE	Terapi kombinasi dengan aripiprazole lebih unggul dibandingkan dengan sertralin monoterapi.
(Sarkar dkk., 2021)	Randomized	Fluoxetin vs Sertralin vs Escitalopram vs Paroxetin	Tidak disebutkan	Kejadian efek samping hyponatremia terjadi pada semua intervensi yang diberikan dan tidak ada perbedaan yang signifikan



Gambar 2. Guideline NICE

bahwa terapi sertralin masih belum cukup optimal pada pasien depresi (Castro-Rodríguez dkk., 2015). Adanya analisis artikel ini untuk menambah pengetahuan mengenai efikasi dan keamanan terapi sertralin pada pasien depresi.

Pada depresi, efektivitas klinis ditandai dengan pengurangan gejala, peningkatan perilaku sehat, dan pemulihan kesehatan dalam jangka panjang. Penilaian efektivitas dapat diukur dengan beberapa instrument, seperti *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D), *Quick Inventory of*

Depressive Symptomatology (QIDS-SR), *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)*, dan lain-lain.

Menurut studi penelitian yang dilakukan oleh Fann dkk, (2017) pemberian sertralin dibandingkan placebo tidak menunjukkan efektivitas yang signifikan. Berbeda dengan study meta analisis oleh Jakobsen dkk., (2017) yang menunjukkan terapi golongan SSRI salah satunya sertralin lebih unggul jika dibandingkan dengan placebo. Selain dengan placebo, dua artikel lain membandingkan efektivitas sertralin dengan terapi antidepresan lain, didapatkan tidak adanya perbedaan yang signifikan dalam memperbaiki gejala pasien depresi. Dilihat dari hasil penelitian Khazie dkk, (2015) tingkat remisi pasien depresi hanya lebih tinggi 2% dibandingkan terapi antidepresan lain. Sedangkan pada penelitian William dkk sertralin menunjukkan efektivitas yang lebih rendah dibandingkan terapi antidepresan lain pada pasien depresi yang memiliki riwayat trauma masa kecil. Hal ini dapat menjadi salah satu acuan dalam pemilihan terapi antidepresan. Kedua studi tersebut sejalan dengan study Sir dkk.,(2005) yang membandingkan sertralin dengan antidepresan lain dan menunjukkan hasil efektivitas yang sebanding. Dari ke 3 artikel menunjukkan bahwa sertralin tidak lebih efektif dibandingkan antidepresan lain, terutama golongan SSRI yang menjadi pilihan lini pertama menurut *guideline NICE*. Hasil penelitian artikel tersebut bertolak belakang dengan studi Cipriani dkk., (2010), yang menyatakan bahwa sertralin ialah terapi yang menjadi pilihan pertama dibandingkan antidepresan lain.

Dua studi lain menilai efektivitas sertralin ketika dikombinasikan dengan obat selain antidepresan. Menurut studi Arabzadeh dkk.,(2018) yang membandingkan sertralin+ketamin vs sertralin monoterapi, secara efektivitas sertralin yang dikombinasi dengan ketamin menunjukkan remisi atau perbaikan pada pasien depresi lebih baik dibandingkan sertralin monoterapi. Adanya penambahan ketamin memberikan efektivitas yang cukup baik pada pasien depresi, menurut study meta analisis ketamin sangat efektif dalam penurunan gejala pada pasien depresi (Nikolin dkk., 2023). Studi lain yang dilakukan oleh Kamijima dkk., (2018) membandingkan sertralin + aripiprazole dengan sertralin monoterapi, menunjukkan efektivitas yang lebih baik pada kombinasi sertralin + aripiprazole. Penambahan terapi atipikal khususnya aripiprazole memberikan efektivitas yang lebih baik pada pasien depresi, namun perlu diperhatikan dosis pemberian dan usia pasien yang menerima terapi antipsikotik (Culpepper dkk., 2015). Jika kombinasi aripiprazole dibandingkan dengan anti depresan lainnya menunjukkan hasil yang tidak signifikan atau memiliki tingkat efektivitas yang sama dengan sertralin kombinasi aripiprazole (Memon dkk., 2023; Yoshimura dkk., 2012).

Terjadinya efek samping pada pasien yang menerima terapi antidepresan khususnya sertralin sering dilaporkan. Efek samping yang biasa terjadi tidak selalu sama dan waktu kejadian setiap pasien bisa berbeda. Efek samping yang biasa terjadi seperti ; diare, mual, pusing, dan kantuk (Safer dan Zito, 2006), menurut studi Hidayat dan Puspitasari, (2021), efek samping yang biasa terjadi seperti gangguan pencernaan, gangguan nutrisi dan metabolisme, gangguan sistem saraf pusat, berkeringat, gangguan tidur, mudah tersinggung, gangguan mata, serta kelainan kulit dan subkutan (Hidayat dan Puspitasari, 2021).

Salah satu artikel membahas efek samping penggunaan antidepresan, studi Sarkar dkk., (2021) membandingkan sertralin dengan terapi SSRI lain untuk melihat kejadian efek samping berupa hyponatremia. Artikel ini menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara sertralin dengan SSRI lain dalam menurunkan kadar natrium dalam darah. Secara keseluruhan terapi SSRI terdeteksi menunjukkan efek hiponatremia ringan tanpa gejala pada subjek, terutama pada subjek lanjut usia. Pada studi Fann dkk, (2017) lebih banyak ditemukan efek samping yang dialami subjek yang menerima sertralin dibandingkan placebo, efek samping yang terjadi berupa pusing, mulut kering, mual, diare, dan lain-lain. Berbeda dengan studi Khazaie dkk, (2015) yang menampilkan efek samping berupa kejadian disfungsi seksual, dan yang paling banyak terjadi pada subjek yang menerima terapi fluoxetine dan sertralin dibandingkan subjek yang menerima escitalopram.

Pada studi Williams dkk, (2016) dan Arabzadeh dkk, (2018) kemanan terapi dinilai melalui efek samping yang terjadi selama subjek menerima terapi atau intervensi. Hasil yang diperoleh tidak ada kejadian efek samping yang berat atau mengganggu pasien, intervensi yang diterima hanya menghasilkan efek samping ringan seperti mual, pusing, tremor, atau nyeri perut dengan skala ringan. Selain itu, pada artikel yang membandingkan terapi kombinasi sertralin+aripiprazole menunjukkan keamanan yang lebih baik dibandingkan sertralin monoterapi. Selama masa penelitian

terdapat satu ide bunuh diri serius dan satu perilaku bunuh diri baru yang diterapi dengan sertralin monoterapi. Hal ini didukung dengan studi yang dilakukan oleh Mihanovi dkk, (2010), yang menyatakan pemberian terapi antidepresan khususnya golongan SSRI sebagai monoterapi dapat memicu efek bunuh diri pada pasien yang ditandai gejala rasa ingin bunuh diri atau perilaku bunuh diri, dengan meningkatkan intensitas prediktor bunuh diri yang sudah ada, seperti halnya disforia, kecemasan, impulsif, agresivitas, agitasi dan lain-lain (Mihanovi dkk., 2010).

Dalam tinjauan literatur ini, terdapat 2 artikel yang membahas pengaruh efek samping terhadap perbaikan gejala pada pasien depresi. Menurut studi yang dilakukan oleh Braund dkk, (2021) adanya efek samping yang terjadi selama pemberian antidepresan, mempengaruhi tingkat remisi pada pasien depresi. Namun, penelitian ini tidak menjelaskan secara detail jenis efek samping yang terjadi pada pasien, sehingga masih terdapat beberapa keterbatasan dan perlunya penelitian lebih lanjut. Sejalan dengan artikel sebelumnya, menurut studi yang dilakukan oleh Saveanu dkk, (2015). Kejadian efek samping pada artikel ini menunjukkan adanya pengaruh terhadap tingkat remisi pada subjek. Subjek yang mengalami kejadian efek samping harus menghentikan terapinya karena intoleransi terhadap pengobatan. Hasil dari kedua artikel ini berbanding terbalik dengan studi meta analisis yang menghubungkan pengaruh efek samping dengan efektivitas pengobatan SSRI, studi ini menunjukkan hasil yang tidak signifikan, menurut analisis meta regresi tidak terdapat korelasi antara kejadian efek samping dengan efektivitas terapi antidepresan (Barth dkk., 2016).

Terdapatnya artikel dengan design RCT yang membahas pengaruh efek samping terhadap efektivitas menjadi kekuatan pada tinjauan literatur ini, disarankan untuk dilakukan peninjauan lebih dalam khususnya mengenai hubungan antara keduanya. Kurangnya sumber *database* pada hal ini menjadi keterbatasan tinjauan literatur kami. Kami berharap penelusuran terhadap efektivitas dan efek samping serta yang menghubungkan antara keduanya perlu di telaah lebih lanjut, khususnya terapi sertralin.

KESIMPULAN

Dari hasil analisis kami menunjukkan bahwa tidak adanya perbedaan yang signifikan penggunaan sertralin secara monoterapi dibandingkan dengan placebo atau terapi antidepresan lain. Meskipun penggunaan terapi sertralin dengan terapi lain memiliki hasil yang signifikan, namun penelitian yang merujuk masih terbatas. Begitu juga dengan terbatasnya studi yang menghubungkan efek samping dengan tingkat remisi pasien sehingga belum bisa disimpulkan secara pasti mengenai hal ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulisan artikel ini dibantu oleh Magister Farmasi Klinik, Universitas Gadjah Mada. Kami berterimakasih karena sudah memfasilitasi dalam proses penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Arabzadeh, S., Hakkikazazi, E., Shahmansouri, N., Tafakhori, A., Ghajar, A., Jafarinia, M., dkk., 2018. Does oral administration of ketamine accelerate response to treatment in major depressive disorder? Results of a double-blind controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, **235**: 236–241.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, -, 2020. *Laporan Nasional Riskesdas 2018*. Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Jakarta.
- Barth, M., Kriston, L., Klostermann, S., Barbui, C., Cipriani, A., dan Linde, K., 2016. Efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and adverse events: Meta-regression and mediation analysis of placebo-controlled trials. *The British Journal of Psychiatry*, **208**: 114–119.
- Braund, T.A., Tillman, G., Palmer, D.M., Gordon, E., Rush, A.J., dan Harris, A.W.F., 2021. Antidepressant side effects and their impact on treatment outcome in people with major depressive disorder: an iSPOT-D report. *Translational Psychiatry*, **11**: 417.
- Carvalho, A.F., Sharma, M.S., Brunoni, A.R., Vieta, E., dan Fava, G.A., 2016. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychotherapy and Psychosomatics*, **85**: 270–288.

- Castro-Rodríguez, J.I., Olariu, E., Garnier-Lacueva, C., Martín-López, L.M., Pérez-Solà, V., Alonso, J., dkk., 2015. Diagnostic accuracy and adequacy of treatment of depressive and anxiety disorders: A comparison of primary care and specialized care patients. *Journal of Affective Disorders*, **172**: 462–471.
- Ch, S., Sudha, S., Reddy, C.G., T, P., Ksbs, K.S., Dasari, P., dkk., 2022. A Comparative Study on Safety and Efficacy of Desvenlafaxine Versus Sertraline in Depression. *Cureus*, **14**: .
- Cipriani, A., La Ferla, T., Furukawa, T.A., Signoretti, A., Nakagawa, A., Churchill, R., dkk., 2010. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD006117.
- Culpepper, L., Muskin, P.R., dan Stahl, S.M., 2015. Major Depressive Disorder: Understanding the Significance of Residual Symptoms and Balancing Efficacy with Tolerability. *The American Journal of Medicine*, **128**: S1–S15.
- Fann, J.R., Bombardier, C.H., Temkin, N., Esselman, P., Warms, C., Barber, J., dkk., 2017. Sertraline for Major Depression During the Year Following Traumatic Brain Injury: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, **32**: 332–342.
- Gartlehner, G., Hansen, R.A., Morgan, L.C., Thaler, K., Lux, L., Van Noord, M., dkk., 2011. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, **155**: 772–785.
- Gelenberg, A.J., Freeman, M.P., Markowitz, J.C., Rosenbaum, J.F., Thase, M.E., Trivedi, M.H., dkk., 2010. WORK GROUP ON MAJOR DEPRESSIVE DISORDER.
- Glassman, A.H., O'Connor, C.M., Califf, R.M., Swedberg, K., Schwartz, P., Bigger, J.T., dkk., 2002. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA*, **288**: 701–709.
- Guideline Development Panel for the Treatment of Depressive Disorders, 2019. APA Clinical Practice Guideline for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts: (505892019-001).
- Hidayat, S. dan Puspitasari, I.M., 2021. Adverse Drug Events on the Use of Sertraline in Clinical Studies: A Review. *JURNAL MANAJEMEN DAN PELAYANAN FARMASI (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, **11**: 1.
- Jakobsen, J.C., Katakam, K.K., Schou, A., Hellmuth, S.G., Stallknecht, S.E., Leth-Møller, K., dkk., 2017. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry*, **17**: 58.
- Kamijima, K., Kimura, M., Kuwahara, K., Kitayama, Y., dan Tadori, Y., 2018. Randomized, double-blind comparison of aripiprazole/sertraline combination and placebo/sertraline combination in patients with major depressive disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, **72**: 591–601.
- Khazaie, H., Rezaie, L., Rezaei Payam, N., dan Najafi, F., 2015. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with fluoxetine, sertraline and trazodone; a randomized controlled trial. *General Hospital Psychiatry*, **37**: 40–45.
- Kishi, T., Ikuta, T., Sakuma, K., Okuya, M., Hatano, M., Matsuda, Y., dkk., 2023. Antidepressants for the treatment of adults with major depressive disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, **28**: 402–409.
- Memon, A., Memon, M.R., Shaikh, G.S., Ahmed, Z., Meghwar, D., dan Mahmood, F., 2023. Efficacy of Sertraline with Aripiprazole versus Paroxetine with Aripiprazole in Patient with Major Depressive Disorder. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, **17**: 417–419.
- Mihanovi, M., Molnar, S., dan Oreškovi, A., 2010. SUICIDALITY AND SIDE EFFECTS OF ANTIDEPRESSANTS AND ANTIPSYCHOTICS **22**: .
- Nikolin, S., Rodgers, A., Schwaab, A., Bahji, A., Zarate, C., Vazquez, G., dkk., 2023. Ketamine for the treatment of major depression: a systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine*, **62**: 102127.
- (NIMH), 2021. 'Major Depretion - National Institute of Mental Health (NIMH)', URL: <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression> (diakses tanggal 25/1/2024).

- O, 'Connor Christopher M., Jiang, W., Kuchibhatla, M., Silva, S.G., Cuffe, M.S., Callwood, D.D., dkk., 2010. Safety and Efficacy of Sertraline for Depression in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, **56**: 692–699.
- Rashidkhani, B., Pourghassem Gargari, B., Ranjbar, F., Zareiy, S., dan Kargarnovin, Z., 2013. Dietary patterns and anthropometric indices among Iranian women with major depressive disorder. *Psychiatry Research*, **210**: 115–120.
- Raza, S., Ahmed, S., Islam, R., Ahmed, M., Ashraf, S., Islam, H., dkk., 2023. Sertraline versus escitalopram in South Asians with moderate to severe major depressive disorder: (SOUTH-DEP) a double-blind, parallel, randomized controlled trial. *Annals of Medicine and Surgery*, **85**: 4851.
- Safer, D.J. dan Zito, J.M., 2006. Treatment-emergent adverse events from selective serotonin reuptake inhibitors by age group: children versus adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, **16**: 159–169.
- Sarkar, S., Roy, U.K., Biswas, S., Mallick, A.K., dan Mandal, P., 2021. Clinico-Biochemical Study of the Safety and Tolerability of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) with Special Reference to SSRI Induced Hyponatremia in Humans and Animals. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*, .
- Saveanu, R., Etkin, A., Duchemin, A.-M., Goldstein-Piekarski, A., Gyurak, A., Debattista, C., dkk., 2015. The International Study to Predict Optimized Treatment in Depression (iSPOT-D): Outcomes from the acute phase of antidepressant treatment. *Journal of Psychiatric Research*, **61**: 1–12.
- Sheikh, J.I., Cassidy, E.L., Doraiswamy, P.M., Salomon, R.M., Hornig, M., Holland, P.J., dkk., 2004. Efficacy, safety, and tolerability of sertraline in patients with late-life depression and comorbid medical illness. *Journal of the American Geriatrics Society*, **52**: 86–92.
- Sir, A., George, T., Hopwood, M., dan Lam, W., 2005. Randomized Trial of Sertraline Versus Venlafaxine XR in Major Depression: Efficacy and Discontinuation Symptoms. *J Clin Psychiatry*.
- WHO, 2009. 'Pharmacological treatment of mental disorders in primary health care', . URL: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241547697> (diakses tanggal 18/5/2023).
- Williams, J.W., Mulrow, C.D., Chiquette, E., Noël, P.H., Aguilar, C., dan Cornell, J., 2000. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Annals of Internal Medicine*, **132**: 743–756.
- Williams, L.M., Debattista, C., Duchemin, A.-M., Schatzberg, A.F., dan Nemeroff, C.B., 2016. Childhood trauma predicts antidepressant response in adults with major depression: data from the randomized international study to predict optimized treatment for depression. *Translational Psychiatry*, **6**: e799–e799.
- Xue, W., Wang, P., Li, B., Li, Y., Xu, X., Yang, F., dkk., 2016. Identification of the inhibitory mechanism of FDA approved selective serotonin reuptake inhibitors: an insight from molecular dynamics simulation study. *Physical chemistry chemical physics: PCCP*, **18**: 3260–3271.
- Yoshimura, R., Kishi, T., Hori, H., Ikenouchi-Sugita, A., Katsuki, A., Umene-Nakano, W., dkk., 2012. Comparison of the efficacy between paroxetine and sertraline augmented with aripiprazole in patients with refractory major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, **39**: 355–357.