



PEMBERIAN MELATONIN TERHADAP PASIEN DENGAN GANGGUAN TIDUR

Administration Of Melatonin To Patients With Sleep Disorders

Aisyaa Bintang Shafiera¹, Inkha Prajadina², Debie Anggraini*³

^{1,2,3}Universitas Baiturrahmah

*Correspondence Author: debieanggraini@fk.unbrah.ac.id

Abstract

Sleep is a basic human need and is very important for physical and mental health. The sleep-wake cycle is regulated in a process known as circadian rhythm. Sleep disturbance is an event related to the quality, timing and frequency of sleep. Giving the hormone melatonin in an effort to treat sleep disorders is still under research. This study aims to identify the efficiency of using the hormone melatonin in treating sleep disorders. The method used is a systematic review by collecting existing data. The method used is PRISMA (Preferred Reporting Items For Systematic Reviews and Meta-analysis). The research results come from reviewing data obtained based on research that has been carried out. Providing the hormone melatonin in an effort to overcome sleep disorders has been proven to be effective. However, further research is still needed regarding the use of melatonin in multipathology patients.

Keywords: *Melatonin, sleep disorder, sleep-wake cycle*

Abstrak

Tidur adalah kebutuhan dasar manusia dan sangat penting bagi kesehatan fisik maupun mental. Siklus bangun-tidur diatur dalam proses yang dikenal dengan irama sirkadian. Gangguan tidur merupakan suatu kejadian yang berkaitan dengan kualitas, waktu, dan frekuensi tidur. Pemberian hormone melatonin dalam upaya mengatasi gangguan tidur masih dalam penelitian. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi efisiensi dari penggunaan hormone melatonin dalam mengatasi gangguan tidur. Metode yang digunakan adalah sistematik review dengan mengumpulkan data yang sudah ada. Adapun metode yang digunakan adalah PRISMA (Preferred Reporting Items For Systematic Reviews and Meta-analysis). Hasil penelitian berasal dari pengkajian data yang didapatkan berdasarkan penelitian yang telah dilakukan. Pemberian hormone melatonin dalam upaya mengatasi gangguan tidur telah diyakini efektivitasnya. Namun, masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai pemakaian melatonin pada pasien multipatologi.

Kata kunci : Melatonin, sleep disorder, sleep-wake cycle

PENDAHULUAN

Melatonin (*N -acetyl-5-methoxytryptamine*) merupakan hormone yang mengatur *sleep-wake cycle*. Hormon ini sebagian besar diproduksi oleh kelenjar pineal. Melatonin juga diproduksi pada beberapa jaringan seperti timus, tractus gastrointestinal, sumsum tulang, dan sirkulasi sistemik. Sintesis dan sekresi melatonin diregulasi oleh suprachiasmatic nucleus (SCN) dengan bantuan input cahaya dari sel ganglion retina. Sintesis melatonin diawali dengan stimulasi dari

suprachiasmatic nucleus (SCN) yang kemudian mengubah *tryptophan* menjadi serotonin melalui proses hidrosilasi dan dekarboksilasi. Serotonin akan berubah menjadi N-acetyserotonin dengan bantuan enzim N-acetyltransferase. Hydroxylindole-O-methyltransferase kemudian mengubah N-acetylserotonin menjadi melatonin. Setelah disintesis, melatonin akan disekresikan ke pembuluh darah. [4]

Melatonin diketahui memainkan peran yang penting dalam pengaturan tidur. Pada kondisi terang, kelenjar pineal akan menekan sintesis dari melatonin dengan menghambat sekresi enzim N-Acetyltransferase [7] Sehingga, kadar melatonin akan menurun terutama pada pagi menjelang siang hari. Kadar melatonin akan meningkat saat sore hari dan mencapai puncaknya saat malam hari. Karena itulah, hormone ini disebut sebagai hormone yang mengatur siklus bangun-tidur. Kadar melatonin menurun seiring waktu. Melatonin awalnya diproduksi pada awal 3-4 bulan setelah lahir. Kadar ini akan meningkat secara progresif selama masa kanak-kanak, menurun drastis setelah pubertas, dan menurun secara terus menerus pada usia 40-45 tahun. Sehingga, pemberian melatonin dijadikan terapi untuk membantu pasien dengan gangguan tidur.

Farmakokinetik dan farmakodinamik

Melatonin memiliki bioavailabilitas yang rendah (3%-33%) akibat metabolisme tingkat pertama di hati. Lebih dari 90% melatonin dimetabolisme di hati. Metabolisme ini melalui jalur sitokrom P450, terutama CYP1A2. Kemudian, melatonin akan melalui blood-brain barrier tanpa *transporter*. Absorpsi, distribusi, dan metabolisme melatonin akan berbeda antara satu individu dengan individu lain. Akan tetapi, perbedaan ini belum diketahui implikasinya. [4] Melatonin bereaksi melalui 2 *pathways* / jalur, yaitu jalur yang dimediasi oleh reseptor (receptor-mediated pathway) dan jalur independen (receptor-independent pathway). Receptor-mediated pathway ditandai dengan interaksi antara melatonin dengan MT1, MT2, dan MT3. Reseptor MT1 dan MT2 memiliki afinitas yang tinggi terhadap melatonin, reseptor ini mempunyai peran dalam regulasi siklus bangun-tidur dan massa tulang. Sedangkan reseptor MT3 memiliki afinitas yang rendah terhadap melatonin, sehingga relevansinya belum dapat ditentukan. Namun, reseptor ini berperan dalam fungsi detoksifikasi. Receptor-independent pathway, melatonin berperan untuk detoksifikasi radikal bebas secara langsung seperti, ROS (Reactive Oxygen Species) dan RNS (Reactive Nitrogen Species). Pemberian melatonin dalam bentuk suplemen telah digunakan sebagai terapi, walaupun kemanjuran masih belum pasti. [7]

METODE

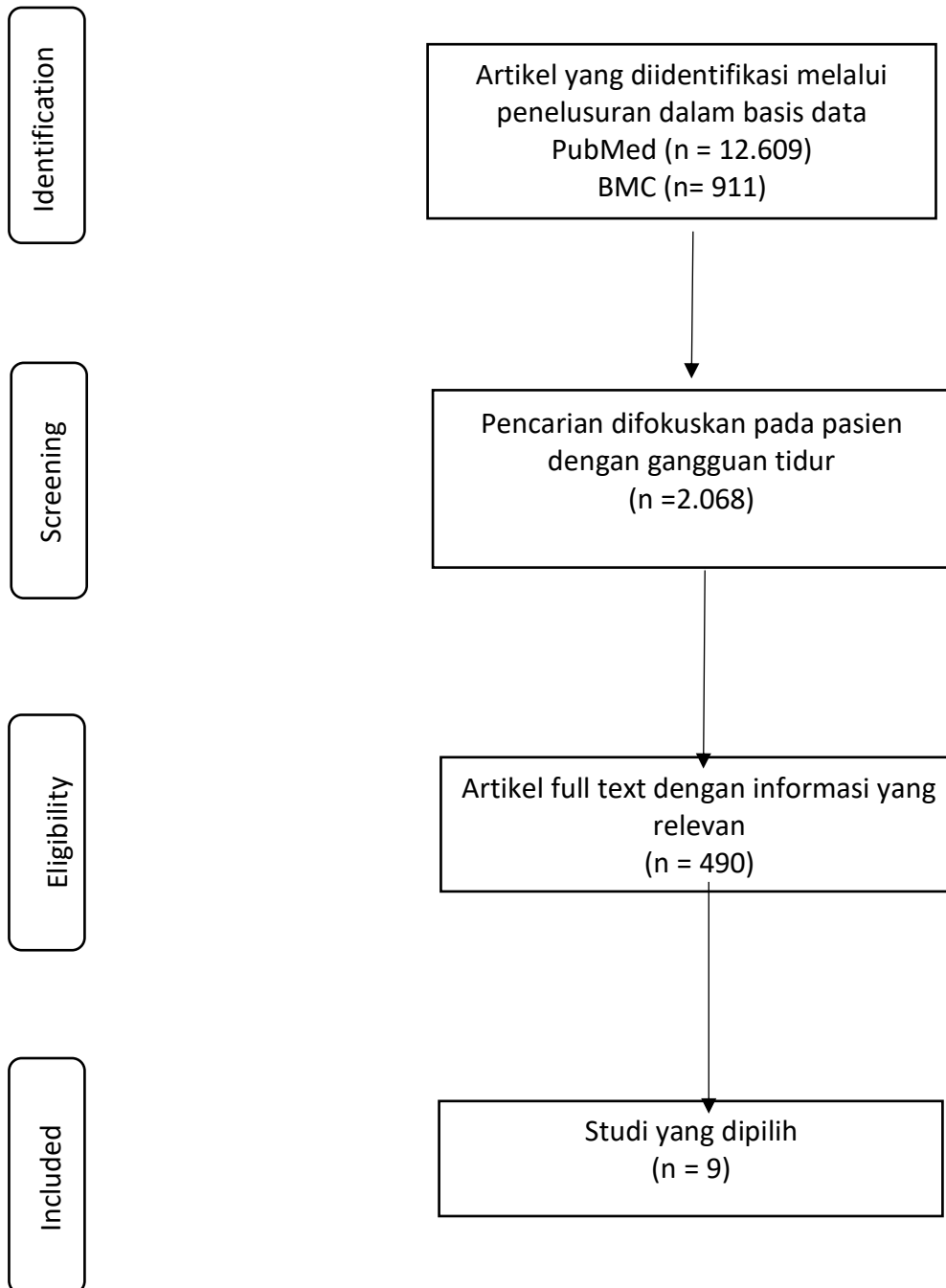
Strategi pencarian dan sumber data

Penelitian ini menggunakan metode sistematis review dengan mengumpulkan data-data yang sudah ada sebelumnya. Strategi pencarian data diikuti dengan metode PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*). Pada November 2023 pencarian literatur melalui dua database : PubMed dan BMC Psychiatry. Dengan menggunakan kata kunci : (1) Melatonin, (2) Sleep Disorder, (3) Sleep-wake cycle.

Seleksi studi dan ekstraksi data

Artikel ini difokuskan pada pasien dengan gangguan tidur. Pencarian data dilakukan pada November 2023 melalui dua database : PubMed dan BMC

Psychiatry. Pengkajian data meliputi artikel yang ditulis dalam Bahasa Inggris diakibatkan kekurangan data yang membahas mengenai “Pemberian Melatonin Terhadap Pasien Dengan Gangguan Tidur” di Indonesia.



Gambar 1. Diagram alur pemilihan hasil pencarian

HASIL

No	Judul artikel	Penulis	Tahun terbit	Metode	Hasil
1	Melatonin: Sleep-Promoting Hormone	A Irina V. Zhdanova, Harry J. Lynch and Richard J. Wurtman	1997	Polysomnographic recording untuk merekam tidur subjek, continuous actigraphic recordings untuk merekam aktivitas pasien selama beberapa hari berturut-turut sebelum dan selama periode pemberian melatonin, serta pemberian dosis melatonin yang bervariasi untuk mengeksplorasi efek tidur yang bergantung pada dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Melatonin memiliki kemampuan untuk mengubah fase <i>pacemaker</i> sirkadian • Melatonin telah terbukti dapat meningkatkan kualitas tidur • Efek melatonin pada tidur bervariasi tergantung pada dosis dan waktu pemberian
2	Melatonin, sleep disturbance and cancer risk	David E. Blask	2009	Penelitian epidemiologi digunakan untuk mengevaluasi hubungan antara paparan cahaya di malam hari dan tingkat kanker payudara pada wanita. Sementara itu, penelitian eksperimental menggunakan model tikus nude digunakan	<ul style="list-style-type: none"> • Melatonin berperan penting dalam mengatur tidur, menghambat perkembangan kanker, dan meningkatkan fungsi kekebalan tubuh • Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk lebih memahami hubungan antara melatonin,

				untuk mempelajari efek supresi melatonin terhadap pertumbuhan kanker payudara pada manusia .	gangguan tidur, dan risiko kanker
3	Pediatric sleep disturbances and treatment with melatonin	Esposito, Susanna Laino, Daniela, et al.	2019	Review	<ul style="list-style-type: none"> • Melatonin aman dan efektif digunakan. Tidak hanya untuk <i>primary sleep disorders</i> tetapi juga untuk gangguan tidur yang diikuti oleh berbagai kondisi neurologi • Namun, masih terdapat ketidakpastian mengenai pemberian dosis dan masih kurangnya data-data lainnya
4	Efficacy of melatonin for sleep disturbance in middle-aged primary insomnia: double-blind, randomised clinical trial	Huajun Xu, MD, PhD, Chujun Zhang, MD, Yingjun Qian, et al.	2020	Penelitian yang dilakukan adalah uji klinis acak, double-blind, dan terkontrol plasebo yang mengevaluasi efektivitas suplementasi melatonin dalam mengatasi gangguan tidur pada pasien-pasien usia	<ul style="list-style-type: none"> • Suplementasi melatonin meningkatkan beberapa aspek kualitas tidur • Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan efektivitas melatonin dalam kombinasi dengan terapi

				<p>pertengahan dengan insomnia primer. Penelitian ini melibatkan penggunaan metode standar polisomnografi untuk menilai gangguan tidur objektif. Selain itu, penelitian ini juga melibatkan penggunaan pengukuran subjektif untuk mengevaluasi kualitas tidur.</p>	<p>lain untuk insomnia</p>
5	<p>Role of Melatonin in the Management of Sleep and Circadian Disorders in the Context of Psychiatric Illness</p>	<p>Moon, Eunsoo, Kim, Kyungwon, et al.</p>	2022	<p>Review</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Beberapa studi menunjukkan bahwa melatonin merupakan pilihan pengobatan yang aman dan dapat ditoleransi dengan baik untuk memperbaiki gangguan tidur dan ritme sirkadian • Namun, masih perlu penelitian lebih lanjut mengenai kemanjuran melatonin sebagai pengobatan pada gangguan kejiwaan
6	<p>Melatonin in sleep disorders</p>	<p>Poza, J. J., Pujol, M,</p>	2022	<p>review</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Melatonin berpotensi

		et al.			<ul style="list-style-type: none"> berguna dalam pengobatan insomnia dan <i>sleep phase disorders</i> • Harus ditekankan bahwa, melatonin harus digunakan dengan hati-hati untuk memastikan keselamatan pasien
7	Melatonin: From Pharmacokinetics to Clinical Use in Autism Spectrum Disorder	Sébastien Lalanne, Claire Fougerou-Leurent, et al.	2021	review	<ul style="list-style-type: none"> • Melatonin diakui sebagai pengobatan untuk gangguan tidur pada anak-anak dengan ASD (Autism Spectrum Disorder)
8	Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin Clayton	Clayton Vasey, Jennifer McBride, et al.	2021	review	<ul style="list-style-type: none"> • Penelitian ini menunjukkan bahwa masih banyak data-data yang diperlukan untuk mengetahui efektivitas dari pemberian melatonin terhadap berbagai jenis penyakit
9	Long-term melatonin treatment for the sleep problems and aberrant behaviors of children with neurodevelopmental	Kotaro Yuge, Shinichiro Nagamitsu, et al.	2020	eksperimental	<ul style="list-style-type: none"> • Pengobatan melatonin dapat ditoleransi dengan baik pada subjek yang diteliti • Pengobatan

ntal disorders

melatonin
jangka
panjang dapat
memberikan
manfaat

PEMBAHASAN

Melatonin (N -acetyl-5-methoxytryptamine) merupakan hormone yang mengatur *sleep-wake cycle*. Hormon ini sebagian besar diproduksi oleh kelenjar pineal. Melatonin juga diproduksi pada beberapa jaringan seperti timus, tractus gastrointestinal, sumsum tulang, dan sirkulasi sistemik. Sintesis dan sekresi melatonin diregulasi oleh suprachiasmatic nucleus (SCN) dengan bantuan input cahaya dari sel ganglion retina. Sintesis melatonin diawali dengan stimulasi dari suprachiasmatic nucleus (SCN) yang kemudian mengubah *tryptophan* menjadi serotonin melalui proses hidrosilasi dan dekarboksilasi. Serotonin akan berubah menjadi N-acetylserotonin dengan bantuan enzim N-acetyltransferase. Hydroxylindole-O-methyltransferase kemudian mengubah N-acetylserotonin menjadi melatonin. Setelah disintesis, melatonin akan disekresikan ke pembuluh darah. [4]

Melatonin diketahui memainkan peran yang penting dalam pengaturan tidur. Pada kondisi terang, kelenjar pineal akan menekan sintesis dari melatonin dengan menghambat sekresi enzim N-Acetyltransferase.[7] Sehingga, kadar melatonin akan menurun terutama pada pagi menjelang siang hari. Kadar melatonin akan meningkat saat sore hari dan mencapai puncaknya saat malam hari. Karena itulah, hormone ini disebut sebagai hormone yang mengatur siklus bangun-tidur.

Kadar melatonin menurun seiring waktu. Melatonin awalnya diproduksi pada awal 3-4 bulan setelah lahir. Kadar ini akan meningkat secara progresif selama masa kanak-kanak, menurun drastis setelah pubertas, dan menurun secara terus menerus pada usia 40-45 tahun. Sehingga, melatonin dijadikan pengobatan untuk membantu pasien dengan gangguan tidur. Pada tahun 2015, empat obat turunan melatonin yang diakui dengan indikasi SSP [9]:

(a) **Prolonged-release (PR)** diakui oleh EMA (European Medicines Agency) untuk meredakan insomnia primer yang ditandai dengan kualitas tidur yang rendah pada pasien usia 55 tahun atau lebih.

(b) **Ramelteon** merupakan agonis selektif reseptor melatonin MT2, diakui di Amerika Serikat, Indonesia, dan Jepang sebagai pengobatan insomnia untuk dewasa.

(c) **Tasimelteon** agonis non selektif reseptor melatonin MT1/MT2, diakui oleh FDA (Food and Drug Administration) sebagai pengobatan untuk Non-24-hour-Sleep-Wake Disorder (Non-24 atau N24SWD) dan sleep-wake disorder pada Smith-Magenis syndrome terkait dengan perubahan sekresi melatonin diurnal.

(d) **agonis reseptor MT1 dan MT2 dan antagonis reseptor serotonin (agomelatine)** yang dikenal sebagai pengobatan untuk Gangguan Depresi Mayor (Major Depressive Disorder) pada orang dewasa.



KESIMPULAN

Dari sembilan artikel yang telah ditinjau, didapatkan kesimpulan bahwa pemberian melatonin terbukti dapat meningkatkan kualitas tidur pada pasien dengan gangguan tidur. Namun, hal ini masih perlu ditinjau lebih lanjut. dikarenakan terdapat beberapa kekurangan seperti kurangnya data mengenai pemakaian melatonin pada pasien multipatologi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zhdanova I V, Lynch HJ, Wurtman RJ. Melatonin : A Sleep-Promoting Hormone. 1997;20(9):899–907.
2. Yuge K, Nagamitsu S, Ishikawa Y, Hamada I, Takahashi H, Sugioka H, et al. Long-term melatonin treatment for the sleep problems and aberrant behaviors of children with neurodevelopmental disorders. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):1–14.
3. Xu H, Zhang C, Qian Y, Zou J, Li X, Liu Y, et al. Efficacy of melatonin for sleep disturbance in middle-aged primary insomnia: a double-blind, randomised clinical trial. *Sleep Med [Internet]*. 2020;76:113–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.10.018>
4. Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O. Melatonin in sleep disorders. *Neurologia*. 2022;37(7):575–85.
5. Esposito S, Laino D, D'Alonzo R, Mencarelli A, Di Genova L, Fattorusso A, et al. Pediatric sleep disturbances and treatment with melatonin. *J Transl Med [Internet]*. 2019;17(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1835-1>
6. Moon E, Kim K, Partonen T, Linnaranta O. Role of Melatonin in the Management of Sleep and Circadian Disorders in the Context of Psychiatric Illness. *Curr Psychiatry Rep [Internet]*. 2022;24(11):623–34. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11920-022-01369-6>
7. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian rhythm dysregulation and restoration: The role of melatonin. *Nutrients*. 2021;13(10):1–21.
8. Blask DE. Melatonin, sleep disturbance and cancer risk. *Sleep Med Rev [Internet]*. 2009;13(4):257–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smr.2008.07.007>
9. Lalanne S, Fougereou-Leurent C, Anderson GM, Schroder CM, Nir T, Chokron S, et al. Melatonin: From pharmacokinetics to clinical use in autism spectrum disorder. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1–21.