

MELATONIN DAN MELATONIN RECEPTOR AGONIST SEBAGAI PENANGANAN INSOMNIA PRIMER KRONIS

Ni Luh Putu Ayu Maha Iswari*, Anak Ayu Sri Wahyuni**

*Mahasiswa Fakultas Kedokteran Unud

**Bagian/SMF Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/
RSUP Sanglah Denpasar

ABSTRAK

Melatonin merupakan hormone yang memiliki peran penting dalam mekanisme tidur. Efek hipnotik dari melatonin dan agonis reseptor melatonin dimediasi melalui reseptor MT₁ dan MT₂, terutama pada *pacemaker* irama sirkadian yaitu *suprachiasmatic nucleus* (SCN) yang bekerja pada *hypothalamic sleep switch*. Mekanisme ini sangat berbeda dengan obat-obatan *GABAergic* seperti golongan benzodiazepine. Agonis melatonin memicu inisiasi tidur dan menormalkan irama sirkadian sehingga memudahkan mempertahankan tidur. Kekurangan melatonin untuk membantu mempertahankan tidur pada insomnia primer adalah waktu paruhnya yang sangat pendek. Solusi untuk masalah ini adalah dengan penggunaan *prolonged-release* melatonin ataupun agen agonis reseptor melatonin seperti ramelteon. Agonis melatonin tidak menyebabkan, efek *withdrawal*, ketergantungan, maupun gangguan kognitif dan psikomotor seperti yang sering terjadi pada penggunaan benzodiazepine.

Kata kunci: insomnia, melatonin, agonis reseptor melatonin, ramelteon

MELATONIN DAN MELATONIN RECEPTOR AGONIST SEBAGAI PENANGANAN INSOMNIA PRIMER KRONIS

ABSTRACT

Melatonin is a hormone that has an important role in the mechanism of sleep. Hypnotic effects of melatonin and melatonin receptor agonist are mediated via MT₁ and MT₂ receptors, especially in circadian rhythm pacemaker, suprachiasmatic nucleus, which is worked on the hypothalamic sleep switch. This mechanism is quite different with the GABAergic drugs such as benzodiazepine. Agonist melatonin triggers the initiation of sleep and normalize circadian rhythms so that makes it easier to maintain sleep. The main disadvantage of melatonin in helping sleep maintenance on primary insomnia is that the half life is very short. The solution to this problem is the use of prolonged-release melatonin and melatonin receptor agonist agents such as ramelteon. Melatonergic agonist does not cause withdrawal effects, dependence, as well as cognitive and psychomotor disorders as often happens on the use of benzodiazepine.

Keywords: insomnia, melatonin, melatonin receptor agonist, ramelteon

PENDAHULUAN

Insomnia merupakan sebuah gejala yang ditandai dengan gangguan tidur, baik saat memulai ataupun mempertahankan tidur, disertai dengan terganggunya aktivitas pada siang hari akibat rasa lemah dan mengantuk, terganggunya kemampuan kognitif dan konsentrasi, sampai dengan timbulnya masalah-masalah psikologis lain seperti cemas dan depresi. Jika terjadi terus-menerus dalam jangka waktu lama, insomnia secara langsung maupun tidak langsung dapat menurunkan kualitas hidup.^{1,2}

Insomnia merupakan keluhan yang sangat umum dan pernah dialami oleh hampir semua orang, setidaknya saat mencapai usia lanjut, dan menjadi kronis pada sekitar 10% dari populasi.² Menurut DSM-IV, sekitar 20-49% dari populasi dewasa di Amerika Serikat pernah mengalami gejala insomnia. Diperkirakan 10-20% diantaranya mengalami insomnia kronis, dan 25% mengalami insomnia primer. Wanita memiliki resiko 1,5 kali lebih tinggi untuk mengalami insomnia dibandingkan dengan pria.³

Terapi farmakologis yang sering digunakan, terutama pada fase akut, adalah golongan *benzodiazepine receptor agonist* (BzRA). Namun BzRA sangat tidak disarankan untuk penggunaan jangka panjang karena dapat menimbulkan berbagai efek samping. Sedangkan terapi non-farmakologis lebih efektif dalam mencegah kekambuhan insomnia pada jangka panjang setelah periode akut dapat teratasi.^{1,3}

Melatonin dan *melatonin receptor agonist* saat ini mulai dikembangkan sebagai terapi farmakologis terutama untuk insomnia primer. Pemberian melatonin mampu memperbaiki kondisi insomnia tanpa menimbulkan efek samping seperti BzRA. Secara fisiologis melatonin memiliki waktu paruh yang sangat pendek yaitu 20-30 menit. Alternatif lain adalah dengan menggunakan *prolonged-release melatonin* atau agen *melatonin receptor agonist*. Penggunaan obat golongan ini diharapkan dapat memberikan efek terapi yang efektif pada insomnia primer kronis tanpa terjadi efek samping yang membahayakan.²

PATOFISIOLOGI

Faktor resiko terjadinya insomnia dapat digolongkan menjadi faktor predisposisi, inisiasi, dan *maintaining factor*. Faktor predisposisi antara lain penambahan usia, jenis kelamin wanita, perceraian, pengangguran, serta gangguan medis dan psikiatri penyerta. Sedangkan faktor yang mempengaruhi inisiasi dan *maintaining* antara lain tekanan psikososial, masalah keuangan, peran pemberi pelayanan kesehatan, dan yang paling penting yaitu kebiasaan tidur. Insomnia umumnya terjadi pada usia dewasa tua karena secara normal kualitas dan kuantitas tidur akan berkurang seiring bertambahnya usia. Hal ini disebabkan karena proses neurodegeneratif maupun akibat banyaknya penyakit yang muncul pada usia lanjut sehingga membutuhkan pemberian obat-obatan yang mungkin berpengaruh pada mekanisme tidur.²

Pola tidur normal terdiri dari dua fase, yaitu *non-rapid eye movement* (NREM) yang terdiri dari empat *stage*, dan fase *rapid eye movement* (REM). Beberapa perubahan yang terjadi seiring dengan penambahan usia antara lain peningkatan durasi *stage* 1 dan 2 dari NREM, penurunan durasi *stage* 3 dan 4 dari NREM yang disebut juga dengan *slow wave sleep*, dan berkurangnya durasi REM. *Stage* 3 dan 4 NREM merupakan tahapan yang disebut sebagai *restorative sleep*, sehingga umumnya pasien usia lanjut akan mengeluhkan kurang tidur karena masih merasa lelah dan tidak merasa segar setelah bangun tidur. Secara keseluruhan, kualitas dan efisiensi tidur (*total sleep time*) rata-rata berkurang sebanyak 27 menit setiap penambahan usia 10 tahun dari usia pertengahan hingga usia 80-an. Sedangkan intensitas tidur juga menurun dari usia dewasa hingga usia pertengahan sekitar 18,9% hingga 3,4% dari waktu tidur total.⁴

DIAGNOSIS INSOMNIA

Diagnosis insomnia umumnya dapat ditegakkan cukup dari anamnesis yang teliti, tanpa terlalu banyak bergantung pada pemeriksaan penunjang lain. Kriteria diagnosis

insomnia yang umum digunakan adalah kriteria *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision* (DSM-IV-TR). Diagnosis insomnia primer ditegakkan apabila keluhan dominan berupa kesulitan memulai atau mempertahankan tidur, atau *nonrestorative sleep* selama lebih dari satu bulan, dimana gangguan tidur menyebabkan adanya gangguan fungsi tubuh yang signifikan pada siang hari, baik pada kehidupan sosial, pekerjaan, atau fungsi penting lainnya. Keluhan ini tidak terjadi bersamaan dengan *narcolepsy*, *breathing-related sleep disorder*, *circadian rhythm sleep disorder*, atau *parasomnia*, tidak disebabkan oleh kelainan mental lain seperti *major depressive disorder*, *generalized anxiety disorder*, atau *delirium*, dan tidak secara langsung disebabkan karena penggunaan obat-obatan atau penyakit tertentu.¹

Insomnia dapat dibedakan menjadi insomnia primer dan sekunder berdasarkan ada tidaknya kondisi lain yang menyertai dan berhubungan dengan gejala insomnia. Hal ini penting dalam hal pemilihan strategi terapi, karena pada insomnia sekunder umumnya penanganan difokuskan pada kondisi penyebabnya dengan harapan apabila penyebab tersebut dapat teratasi maka gejala insomnia akan ikut membaik. Beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa terapi penyebab yang disertai dengan terapi spesifik untuk insomnia tidak hanya akan memperbaiki kemampuan tidur, tetapi juga mempercepat penyembuhan penyakit penyebab insomnia.^{1,2}

PERANAN MELATONIN PADA MEKANISME TIDUR

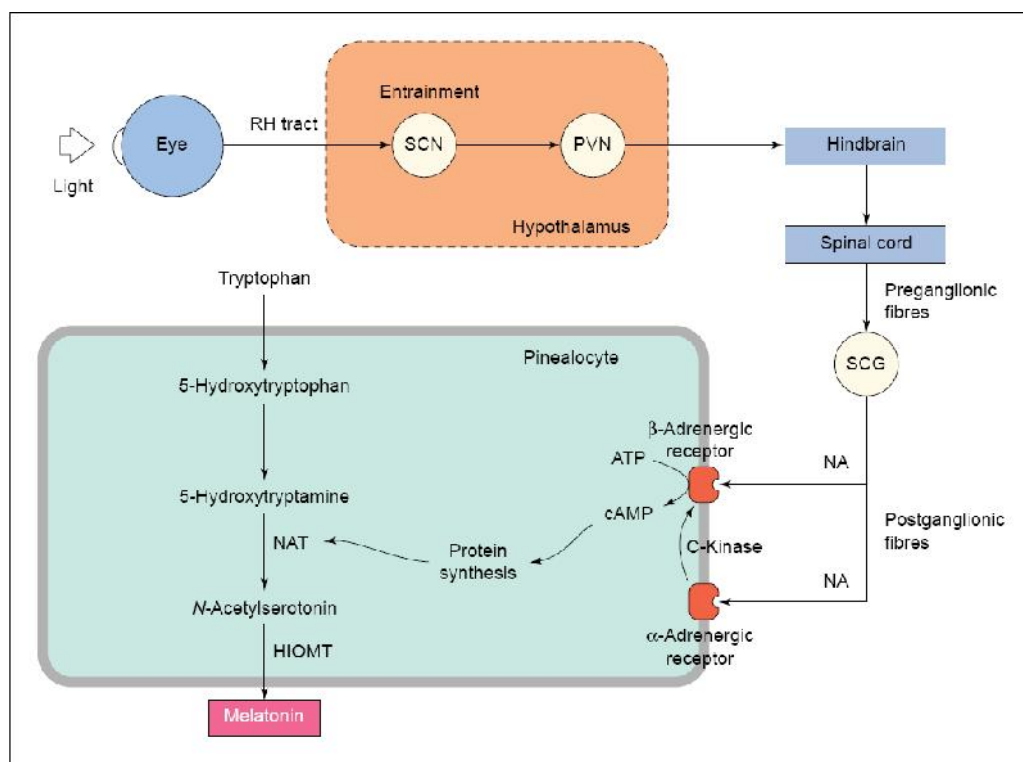
Melatonin merupakan hormon yang disintesis dan disekresikan oleh kelenjar pineal, sebuah kelenjar yang berukuran sekitar 1 cm, terletak pada *midline*, melekat pada ujung posterior dari *third ventricle* di otak. Secara histologis, kelenjar pineal tersusun oleh *pinealocytes* dan sel-sel glial. Melatonin disintesis dari tryptophan melalui 5-hidoksilasi oleh *tryptophan-5-hydroxylase* menjadi 5-hydroxytryptophan, kemudian mengalami dekarboksilasi oleh *aromatic aminoacid decarboxylase* menjadi 5-hydroxy tryptamine

(serotonin). Di kelenjar pineal, serotonin mengalami N-asetilasi oleh *N-acetyl transferase* (NAT) menjadi N-acetylserotonin, kemudian mengalami O-metilasi oleh *hydroxyindole-O-methyl transferase* (HIOMT) menjadi melatonin (*N-acetyl-5-methoxytryptamine*). Melatonin disekresikan langsung ke dalam sirkulasi dan didistribusikan ke seluruh tubuh. Melatonin juga disekresikan ke dalam cairan cerebrospinal melalui *pineal recess*, mencapai konsentrasi yang lebih tinggi dibandingkan melatonin pada serum.^{5,6}

Sleep-wake cycle pada manusia mengikuti ritme sirkadian yang diatur oleh *suprachiasmatic nucleus* (SCN) yang terletak di hipotalamus anterior pada otak. SCN sering disebut sebagai *master circadian clock of the body* karena perannya dalam mengatur semua fungsi tubuh yang berhubungan dengan ritme sirkadian termasuk *core body temperature*, sekresi hormon, fungsi kardio-pulmoner, ginjal, gastrointestinal, dan fungsi neurobehavioral. Mekanisme molekuler dasar dimana neuron pada SCN mengatur dan mempertahankan ritmenya adalah melalui *autoregulatory feedback loop* yang mengatur produk gen sirkadian melalui proses transkripsi, translasi, dan posttranslasi yang kompleks. Penyesuaian antara ritme sirkadian internal 24 jam dengan kondisi lingkungan dipengaruhi oleh beberapa faktor, terutama cahaya, aktivitas fisik, dan sekresi hormon melatonin oleh kelenjar pineal.^{3,5}

Fotoreseptor pada retina yang terlibat dalam ritme sirkadian berbeda dengan fotoreseptor yang berfungsi dalam pengelihatian (rod dan cone). Secara spesifik, *suprachiasmatic nucleus* (SCN) menerima input dari sel ganglion pada retina yang mengandung fotopigmen yang disebut melanopsin melalui *retino-hypothalamic pathway* (*RH tract*) dan beberapa melalui *lateral geniculate nucleus*. Sinyal tersebut kemudian melewati *paraventricular nucleus* (PVN), *hindbrain*, *spinal cord*, dan *superior cervical ganglion* (SCG) menuju ke reseptor noradrenergic (NA) pada kelenjar pineal. Aktivitas yang dipengaruhi oleh sinyal ini adalah *N-acetyltransferase* (NAT)

yang merupakan enzim yang mengatur sintesis melatonin dari serotonin (Gambar 1), dimana aktivitas NAT akan meningkat 30-70 kali dalam keadaan tidak adanya cahaya. Sekresi melatonin mulai meningkat pada malam hari, sekitar 2 jam sebelum jam tidur normal, kemudian terus meningkat selama malam hari dan mencapai puncak antara pukul 02.00-04.00 pagi. Setelah itu, sekresi melatonin akan menurun secara gradual pada pagi hari dan mencapai level yang sangat rendah pada siang hari.⁴



Gambar 1. Diagram Mekanisme Sekresi Melatonin⁴

Sepanjang hari, *suprachiasmatic nucleus* (SCN) secara aktif memproduksi *arousal signal* yang mempertahankan kesadaran dan menghambat dorongan untuk tidur. Pada malam hari, sebagai respon pada keadaan gelap, terjadi *feedback loop* pada SCN yang diawali dengan pengiriman sinyal untuk memicu produksi hormon melatonin yang menghambat aktivitas SCN. Melatonin dapat memicu tidur dengan cara menekan *wake-promoting signal* atau *neuronal firing* pada SCN. Di samping itu, melatonin dapat

mengatur *wake-sleep cycle* melalui mekanisme termoregulator dengan menurunkan *core body temperature*.³

Efek yang paling dapat dijelaskan dari peranan melatonin dalam mengatur mekanisme tidur adalah menurunkan *sleep onset latency* melalui *sleep-switch model*. Secara anatomi dan fisiologis ditemukan adanya inhibisi mutual pada aktivitas pemicu tidur pada *hypothalamic ventrolateral preoptic nucleus* dan aktivitas pemicu terjaga pada *locus coeruleus*, *dorsal raphe*, dan *tuberomammillary nuclei*, sistem yang dapat mengatur *sleep switching*.^{6,7}

SCN dapat mempengaruhi kedua subsistem ini melalui *ventral subparaventricular zone* menuju ke *hypothalamic dorsomedial nucleus*, dimana berbagai fungsi sirkadian diregulasi. Proyeksi dari *dorsomedial nucleus* menuju *ventrolateral preoptic nucleus* dapat memicu tidur, sedangkan proyeksi menuju *lateral hypothalamus* berhubungan dengan aktivitas yang terjadi dalam keadaan terjaga. Melatonin dapat mempengaruhi *switching mechanism* ini dan mempercepat *sleep onset* melalui reseptor-reseptor yang banyak terdapat pada SCN. Sedangkan peranan melatonin dalam *sleep maintenance* tergantung pada durasi dan tingkat desensitisasi reseptor serta ketersediaan melatonin dalam sirkulasi selama *sleep period*.⁷

MEKANISME KERJA MELATONIN DAN MELATONIN RECEPTOR AGONIST DALAM TERAPI INSOMNIA

Melatonin bekerja pada reseptor membran yang disebut MT₁, MT₂, dan MT₃ yang tersebar di seluruh tubuh. Reseptor MT₁ dan MT₂ tersebar di berbagai bagian pada otak, namun paling banyak ditemukan di *suprachiasmatic nucleus* (SCN). MT₁ menimbulkan efek hipnotik dengan cara menekan *neural firing* pada SCN, sedangkan MT₂ memiliki efek *chronobiotic* yaitu "mengatur ulang" ritme sirkadian.⁷ Efek selular yang ditimbulkan meliputi aktivasi phospholipase-C pada MT₂, dan pengaturan *inward*

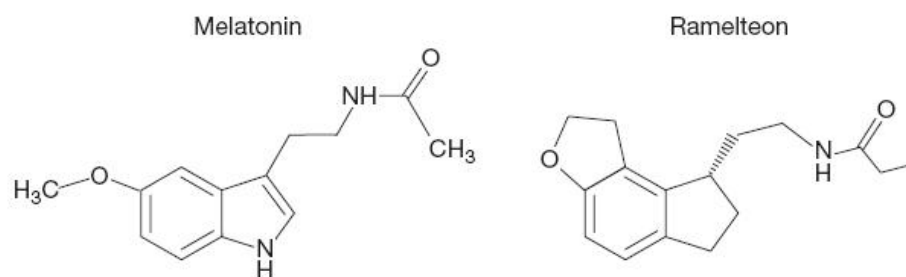
rectifier K⁺ (Kir) channel, dengan efek sekunder pada *voltage-gated Ca²⁺ channel* oleh MT₁.^{2,7}

Berbeda dengan obat-obat hipnotik lain seperti *benzodiazepine receptor agonist* (BzRA) yang menyebabkan penekanan sistem saraf pusat menyeluruh melalui reseptor *Gamma aminobutyric acid* (GABA), melatonin menimbulkan efek hipnotik melalui penekanan *neuronal firing* dan berperan dalam memicu tidur melalui *hypothalamic sleep switch*. Karena itu penggunaan melatonin tidak akan menimbulkan efek sedatif seperti yang terjadi pada pemberian BzRA. Melihat mekanisme di atas, maka melatonin merupakan salah satu agen yang dapat menjadi alternatif baru dalam penanganan insomnia primer.^{6,7}

Secara fisiologis, melatonin memiliki waktu paruh yang pendek dalam sirkulasi, yaitu sekitar 20-30 menit, karena metabolisme 6-hidroksilasi di hati yang sangat cepat oleh sitokrom P450. Melatonin dikonjugasi dan diekskresikan dalam bentuk 6-hidroksimelatonin yang tidak menimbulkan efek pada tidur.² Karena waktu paruh yang pendek tersebut, walaupun pemberian melatonin eksogen mampu menurunkan *sleep latency*, tidak ada perbaikan signifikan yang terlihat pada *sleep maintenance* dan *total sleep time*. Salah satu alternatif dalam mengatasi masalah ini adalah dengan menggunakan *prolonged-release melatonin* (PR-melatonin) atau *melatonin receptor agonist* seperti Ramelteon.^{6,7}

Pada *prolonged-release melatonin* (PR-melatonin), waktu eliminasi tidak jauh berbeda dari melatonin konvensional yaitu sekitar 40-50 menit. Pemberian PR-melatonin eksogen dalam dosis terapi yang direkomendasikan (2 mg) dapat memperpanjang durasi kenaikan level melatonin pada serum hingga sekitar 5-7 jam, setara dengan efek yang ditimbulkan oleh melatonin pada dosis fisiologis (0,1-0,3 mg). Hal ini terjadi karena adanya siklus enterohepatik yang mengakibatkan lebih tingginya melatonin yang diabsorpsi dari saluran gastrointestinal sebagai respon posprandial.^{2,7}

Ramelteon merupakan analog sintetik dari melatonin dengan nama kimia (S) -N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl] propionamide (Gambar 2). Obat ini telah diakui oleh FDA pada Juli 2005 untuk terapi insomnia. Berbeda dengan melatonin, Ramelteon merupakan agonis spesifik yang bekerja secara eksklusif pada reseptor MT₁ dan MT₂ yang memiliki efek dalam pengaturan tidur, dan tidak bekerja secara signifikan pada reseptor-reseptor lain termasuk MT₃.^{3,7} Ramelteon tidak memiliki afinitas yang relevan pada kompleks reseptor GABA ataupun reseptor lain yang mengikat *dopamine, norepinephrine, acetylcholine, opiates*, atau neuropeptida, serta memiliki afinitas yang sangat rendah pada reseptor serotonin sehingga tidak akan menimbulkan interaksi dengan *serotonergic system*.⁷ Mekanisme Ramelteon dalam pengaturan tidur melalui reseptor MT₁ dan MT₂ pada *suprachiasmatic nucleus* (SCN) sama dengan mekanisme yang terjadi pada melatonin.⁷



Gambar 2. Struktur Kimia Melatonin dan Ramelteon ⁷

Umumnya Ramelteon diadministrasikan secara oral dengan dosis terapi 8 mg, 30 menit sebelum waktu tidur. Obat diabsorpsi dengan cepat dan mencapai konsentrasi puncak dalam 0,5-1,5 jam. Dalam serum, 82% Ramelteon berikatan dengan protein plasma, dan 70% diantaranya berikatan dengan albumin. Absorpsi dari Ramelteon yang dikonsumsi secara oral mencapai 84% namun bioavailabilitas absolutnya hanya sekitar 1,8%, karena adanya *first-pass metabolism* yang sangat tinggi di hati dan adanya *uptake*

ke dalam jaringan. Dibandingkan dengan melatonin yang dapat memasuki jaringan dengan mudah, Ramelteon memiliki sifat lipofilik yang lebih tinggi sehingga penyerapannya ke jaringan bahkan lebih mudah dari melatonin.⁷

Waktu paruh Ramelteon dalam sirkulasi adalah sekitar 1-2,6 jam. Meskipun melatonin maupun Ramelteon sama-sama dimetabolisme di hati oleh sitokrom P450, lokasi oksidasi pada Ramelteon berbeda dengan melatonin sehingga menghasilkan metabolit yang berbeda pula. Empat metabolit ramelteon yang sudah teridentifikasi disebut dengan M-I, M-II, M-III, dan M-IV. Salah satu metabolit yang berperan dalam efek farmakologis ramelteon adalah M-II, yang walaupun afinitasnya terhadap reseptor MT₁ dan MT₂ hanya 10% dari Ramelteon, namun memiliki waktu paruh 2-5 jam lebih panjang dan dapat mencapai konsentrasi 20-100 kali lebih tinggi. Ramelteon diekskresikan 84% melalui urine dan 4% melalui feses. Eliminasi total membutuhkan waktu 96 jam.^{2,7}

Ramelteon mampu menurunkan *sleep latency* dan meningkatkan *total sleep time* mulai penggunaan selama 1 minggu hingga 5 minggu, tanpa terjadi efek samping berupa *rebound insomnia* ataupun *withdrawal symptom*.⁷ Pada sebuah penelitian yang dilakukan tahun 2009 pada sampel usia 18 tahun di Amerika Serikat, Eropa, Rusia, dan Australia, dilaporkan penggunaan Ramelteon jangka panjang (6 bulan) dapat menurunkan *sleep latency* secara signifikan tanpa efek residual pada pagi hari ataupun *rebound insomnia* dan *withdrawal symptom*. Ramelteon baik untuk dikonsumsi oleh pasien usia lanjut yang rentan mengalami efek samping berhubungan dengan penekanan fungsi sistem saraf pusat seperti fungsi memori dan pengaturan fungsi pernafasan karena mekanisme kerjanya yang sangat spesifik pada reseptor MT₁ dan MT₂ di *suprachiasmatic nucleus* (SCN).³

Obat-obatan yang menghambat kerja enzim CYP1A2 seperti fluvoxamine, ciprofloxacin, dan norfloxacin dapat meningkatkan konsentrasi dan efek Ramelteon

dalam tubuh. Peningkatan level Ramelteon juga terjadi pada kombinasi dengan CYP2C9 *inhibitor* seperti fluconazole dan CYP3A4 *inhibitor* seperti ketoconazole. Sedangkan CYP *inducer* seperti rifampicin dapat menurunkan konsentrasi Ramelteon dan metabolit M-II.^{5,7}

Beberapa efek samping dari penggunaan Ramelteon yang dilaporkan oleh FDA dan beberapa publikasi lain diantaranya adalah sakit kepala (7%), *somnolence* (5%), *dizziness* (5%) dan sakit tenggorokan serta kelelahan (4%). Efek samping yang lebih parah seperti penurunan libido, *galactorrhea*, *amenorrhea*, mual, dan depresi sangat jarang terjadi pada penggunaan Ramelteon sesuai dosis terapi yang dianjurkan. Ramelteon juga dilaporkan tidak memiliki efek karsinogenik maupun mutagenik.^{6,7}

Melatonin tidak hanya bekerja pada SCN, tetapi juga menimbulkan efek pada sistem imun, pembuluh darah, dan sistem gastrointestinal. Karena itu, melatonin maupun ramelteon sebaiknya tidak diberikan pada pasien dengan penyakit autoimun karena memiliki efek imunomodulator stimulan. Kontraindikasi absolut untuk penggunaan Ramelteon adalah pada pasien dengan penyakit Parkinson. Penggunaan *prolonged-release melatonin* sebaiknya dihindari pada defisiensi laktase dan malabsorpsi glukosa-galaktosa, sedangkan Ramelteon sangat tidak dianjurkan pada pasien dengan gangguan fungsi hati atau ginjal, dan sebaiknya tidak dikonsumsi bersamaan dengan makanan tinggi lemak atau alkohol. Melatonin dan Ramelteon diduga memiliki interaksi dengan hormon-hormon reproduksi, sehingga penggunaannya sebaiknya dihindari pada wanita usia prapubertas dan wanita hamil.^{2,7}

KEUNTUNGAN DAN KERUGIAN PENGGUNAAN MELATONIN DAN MELATONIN RECEPTOR AGONIST DALAM TERAPI INSOMNIA

Walaupun terbukti efektif untuk penanganan insomnia secara farmakologis, penggunaan BzRA (terutama *long-acting* BzRA) dapat menimbulkan efek samping seperti mual,

haus, lemah, sakit kepala, hipotensi, dan gangguan fungsi pernafasan. Sedangkan pada penggunaan *short-acting* BzRA yang sering terjadi adalah *rebound insomnia* pada saat penggunaannya dihentikan secara tiba-tiba. Selain itu, penggunaan BzRA dapat menurunkan durasi *stage* 3 dan 4 NREM, menurunkan durasi REM, dan meningkatkan durasi *stage* 1 dan 2 NREM. Akibatnya, walaupun *total sleep time* dapat ditingkatkan, pasien akan mengalami *non-restorative sleep* akibat menurunnya durasi *stage* 3 dan 4 dari NREM yang merupakan fase terpenting dalam memberikan efek penyegaran dalam tidur.^{2,6,7}

Melatonin, baik dalam bentuk *prolonged-release* maupun Ramelteon, bekerja spesifik pada reseptor melatonin (MT₁ maupun MT₂) yang banyak terdapat di *suprachiasmatic nucleus* (SCN), dan tidak mengalami ikatan dengan reseptor-reseptor lain pada otak. Karena itu penggunaan melatonin tidak menimbulkan efek sedatif seperti yang terjadi pada pemberian BzRA. Selain itu, melatonin sangat sedikit mengakibatkan perubahan pada siklus REM/nonREM karena pusat pengaturan periodisitas ini yaitu *pontine sleep switch* bukan merupakan target utama dari melatonin. Melatonin tidak menimbulkan *rebound insomnia*, ketergantungan gangguan psikomotor seperti kemampuan mengemudi, maupun gangguan kognitif, konsentrasi, dan kemampuan mengingat. PR-melatonin dengan dosis 2 mg juga dapat digunakan untuk mengatasi *withdrawal symptom* yang timbul akibat penghentian penggunaan BzRA.²

Berdasarkan mekanisme kerjanya, Ramelteon dalam dosis terapi yang direkomendasikan (8 mg) lebih efektif dalam terapi insomnia primer kronis dibandingkan dengan *prologed-release melatonin* (PR-melatonin). Beberapa faktor yang mempengaruhi hal tersebut adalah karena Ramelteon memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap reseptor melatonin, terutama MT₁, bioavailabilitasnya yang lebih tinggi karena waktu paruhnya yang lebih panjang, dan adanya metabolit M-II yang bertahan

lama di sirkulasi.^{2,7} Walaupun demikian, baik penggunaan PR-melatonin maupun Ramelteon untuk terapi jangka panjang masih perlu diteliti lebih lanjut karena sampai saat ini data mengenai efektivitas dan keamanannya masih terbatas hingga penggunaan sepanjang 6 bulan.^{6,7}

RINGKASAN

Sampai saat ini, penanganan kasus insomnia masih difokuskan pada pemberian obat untuk mengatasi gejala akutnya, atau dengan menitikberatkan pada pengobatan penyakit penyerta yang diduga menyebabkan terjadinya gejala insomnia. *Benzodiazepine Receptor Agonist* (BzRA) merupakan pilihan obat yang banyak digunakan karena efek hipnotiknya yang mampu menurunkan *sleep latency* dan meningkatkan *total sleep time*. Namun penggunaannya sangat terbatas pada terapi jangka pendek karena dapat menimbulkan efek samping yang cukup berbahaya terutama efek sedatif, depres napas, gangguan psikomotor, kognitif, maupun konsentrasi, *rebound insomnia*, dan ketergantungan. Pendekatan terbaru pada penanganan insomnia primer adalah dengan menggunakan *prolonged-release melatonin* (PR-melatonin) dan Ramelteon (*melatonin receptor agonis*) sebagai terapi farmakologis. Keduanya merupakan analog dari hormon melatonin yang di otak secara alami oleh kelenjar pineal. Melatonin memiliki efek hipnotik dan *chronobiotic* pada *suprachiasmatic nuclei* (SCN) yang merupakan pusat pengatur ritme sirkadian pada manusia melalui dua reseptor spesifik yaitu MT₁ dan MT₂. PR-melatonin maupun ramelteon terbukti dapat menurunkan *sleep latency* maupun *nocturnal awakening* dan meningkatkan kualitas tidur dan *total sleep time* secara signifikan tanpa menimbulkan efek samping seperti pada penggunaan BzRA.

DAFTAR PUSTAKA

1. Clark CP, Moore PJ, Gillin JC. Sleep Disorders. Dalam: Elbert MH, Nurcombe B, Loosen PT, Leckman JF. *Current Diagnosis and Treatment Psychiatry*. Edisi ke-2. Singapore. 2008. hal.470-478.
2. Rüdiger Hardeland. New Approach in The Management of Insomnia: Weighing The Advantages of Prolong-Release Melatonin and Synthetic Melatonergic Agonist. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2009; 5:341-354.
3. Sadock BJ dan Sadock VA. *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*. Edisi ke-10. New York: Lippincott Williams & Wilkins. 2007. hal.750-773
4. Pigeon WR. Diagnosis, Prevalence, Pathways, Consequences, and Treatment of Insomnia. *Indian Journal of Medicine*. 2010; 131: 321-332
5. Devi V dan Shankar PK. Ramelteon: A Melatonin Receptor Agonist for The Treatment of Insomnia. *J Postgrad Med*. 2008; 54:45-48.
6. Karl Doghramji. Melatonin and Its Receptors: A New Class of Sleep-Promoting Agents. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2007; 3(5):S17-S23.
7. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Poeggeler B, Hardeland R, dan Cardinali DP. Drug Insight: The Use of Melatonergic Agonists for The Treatment of Insomnia—Focus on Ramelteon. *Nature Clinical Practice Neurology*. 2007; 3(4): 221-228.