



## Peranan melatonin pada nyeri kepala migren, klaster, dan hipnik



I Made Phala Kesanda, I Putu Eka Widyadharma, I Made Oka Adnyana  
Bagin/SMF Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/  
Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali  
email:medicina\_fkudayana@yahoo.co.id

### Abstrak

Nyeri kepala adalah keluhan yang sering dialami. Hampir 95% manusia pernah mengeluhkan nyeri kepala setiap tahunnya. Nyeri kepala dapat merupakan nyeri kepala primer yang belum diketahui penyebabnya, atau nyeri kepala sekunder akibat kelainan intrakranial ataupun ekstrakranial. Melatonin adalah hormon yang dihasilkan oleh kelenjar pineal yang sekresinya berkaitan dengan hipotalamus. Melatonin memiliki peranan dalam berbagai sistem vital di dalam tubuh, salah satunya sebagai pengatur siklus sirkadian dan sebagai anti-nyeri. Defisiensi melatonin atau gangguan sekresi melatonin dikaitkan dengan patogenesis beberapa nyeri kepala primer seperti nyeri kepala migren, nyeri kepala klaster, dan nyeri kepala hipnik. Saat ini melatonin sudah mulai digunakan sebagai terapi yang potensial maupun sebagai profilaksis pada nyeri kepala migren, nyeri kepala klaster, dan nyeri kepala hipnik. [MEDICINA. 2016;50(3):30-37]

**Kata kunci:** melatonin, nyeri kepala migren, klaster, hipnik

### Abstract

Headache is a common complaint. Approximately 95% of people complained of headaches annually. Headache can be as a primary headache of unknown cause, or secondary headache as a result of intracranial or extracranial abnormalities. Melatonin is a hormone produced by the pineal gland which is associated with the hypothalamus. Melatonin play role in many vital systems in the body, one of them as a circadian cycle regulator and as a pain killer. Deficiency of melatonin or melatonin secretion disorders are associated with the pathogenesis of several primary headaches such as migraine headache, cluster headache, and hypnic headache. Currently melatonin has been used as pain killer as well as prophylaxis in migraine headache, cluster headache, and hypnic headache. [MEDICINA. 2016;50(3):30-37]

**Keywords:** melatonin, migraine, cluster, hypnic headache

### Pendahuluan

Nyeri kepala merupakan bagian dari gejala suatu penyakit sistemik dan neurologi. Nyeri kepala mencakup sebuah kondisi dengan karakteristik episode nyeri kepala berulang dan gejala-gejala yang menyertainya. Nyeri kepala dibagi menjadi nyeri kepala primer dan sekunder. Nyeri kepala migren, nyeri kepala klaster, dan nyeri kepala hipnik merupakan nyeri kepala primer.<sup>1</sup>

Beberapa teori mencoba menjelaskan etiologi migren. Sebuah teori menyatakan bahwa kelenjar pineal mungkin terlibat dalam etiologi migren. Beberapa penelitian menemukan adanya kadar hormon melatonin yang rendah pada pasien migren. Selain itu, beberapa studi menemukan pemberian melatonin dapat menghilangkan nyeri kepala dan menurunkan kekambuhan nyeri kepala dalam beberapa kasus. Studi saat ini mendukung hipotesis bahwa migren adalah respon terhadap iregularitas sirkadian pineal. Siklus sirkadian ini akan normal bila diberikan melatonin.<sup>2</sup>

Sebagian besar pasien mengalami nyeri kepala klaster episodik, dengan periode klaster yang biasanya terjadi dalam irama *circannual*, sementara 10% menderita bentuk kronis, tanpa remisi signifikan antara periode klaster.<sup>3</sup> Nyeri kepala ini ditandai dengan *circadian rhythmicity* dari serangan yang pendek, dan kekambuhan reguler serangan nyeri kepala, yang diselingi oleh periode remisi lengkap pada sebagian besar individu. Nyeri kepala sering dimulai sekitar 1-2 jam setelah tertidur atau di pagi hari dan menunjukkan variasi musiman, menunjukkan bahwa hipotalamus memiliki peran dalam penyakit ini.<sup>4</sup>

Nyeri kepala hipnik adalah nyeri kepala yang dirasakan sebagai nyeri tumpul, yang terjadi malam hari dan selalu membuat pasien terbangun dari tidurnya pada malam hari. Nyeri kepala ini sering terjadi pada orang tua. Nyeri kepala hipnik sering dihubungkan dengan gangguan sekresi hormon melatonin dan disfungsi hipotalamus.<sup>5</sup> Dalam makalah ini kami membahas peran melatonin terhadap terjadinya nyeri kepala primer.

### **Melatonin dan kelenjar pineal**

Hidup di bumi mengikuti siklus 24 jam (siklus pagi-malam), sebagai akibat rotasi bumi pada aksisnya. Sistem saraf juga berinteraksi dengan lingkungan (siklus pagi-malam) agar makhluk hidup dapat bertahan dan aktif di lingkungannya. Sinkronisasi sistem yang menyebabkan adaptasi lingkungan internal terhadap lingkungan eksternal adalah salah satu elemen sistem saraf pusat untuk bertahan hidup.<sup>1</sup>

Elemen terpenting adaptasi lingkungan internal terhadap lingkungan eksternal adalah kelenjar pineal dan sekretnya, melatonin. Pada manusia, melatonin tidak didapatkan saat terang dan sekresinya saat malam hari menyebabkan manusia menyadari kondisi malam pada lingkungannya. Kelenjar pineal terletak pada bagian tengah otak. Diameter organ ini 8 mm dengan berat 1 gram. Kelenjar ini mengandung 2 jenis sel, pinealosit yang menghasilkan indoleamine (melatonin), dan peptida (aginin vasotoksin) dan sel neuroglia. Kelenjar pineal mengandung banyak pembuluh darah. Melatonin berasal dari derivat asam amino tryptophan dan pinealosit merupakan tempat utama produksi hormon ini. Setelah di ambil oleh pinealosit, tryptophan mengalami hidroksilasi dan dekarboksilasi menjadi 5-HT, kemudian mengalami N-asetilasi menjadi N-asetil-5HT. Selanjutnya, senyawa tersebut mengalami O-metilasi menjadi melatonin. Produksinya sangat tergantung pada ritme sirkadian. Ketika melatonin diproduksi di kelenjar pineal, hormon ini segera dibebaskan ke darah, membuat ritme melatonin darah yang sesuai dengan ritme sirkadian. Melatonin merupakan molekul amfipilik sehingga mampu menembus setiap sel di seluruh tubuh dan mampu menembus *barrier* morfofisiologi seperti plasenta dan sawar darah otak. Melatonin didegradasi di hati menjadi 6-hidroksimelatonin dan disekresikan di urin sebagai 6-*sulfatoxymelatonin*, yang mana secara luas digunakan untuk mengukur kondisi nokturnal sekresi melatonin plasma.<sup>1</sup>

Melatonin adalah suatu hormon yang bereaksi pada reseptor seperti halnya radikal bebas. Melatonin dapat ditemukan pada sayur-sayuran, buah, beras, gandum, dan obat herbal, melatonin juga dapat diklasifikasikan sebagai vitamin, dan antioksidan. Saat ini telah

ditemukan 3 reseptor yang memiliki afinitas terhadap melatonin (MLE 1a, -1b dan -1c) dua di antaranya ditemukan pada manusia. Melatonin 1a dikode pada kromosom 4q35.1 dan MLE 1b pada kromosom 11q21-22.<sup>1,6</sup>

Awalnya melatonin digunakan sebagai terapi gangguan tidur, gangguan siklus sirkadian, insomnia pada pasien buta, insomnia pada orang tua, penyakit Alzheimer serta ajuvan terapi kanker. Saat ini melatonin mulai dipertimbangkan sebagai terapi untuk nyeri kepala.<sup>7</sup>

### **Melatonin dan gangguan kronobiologi**

Gangguan kronobiologi yang terjadi pada manusia dapat dibagi menjadi dua tipe yaitu tipe eksternal dan tipe internal. Tipe eksternal dipengaruhi oleh berbagai penyebab seperti gaya hidup dan lingkungan; contohnya individu yang melintasi zona waktu (*jet lag syndrome*) akan mengalami gangguan adaptasi pagi dan malam. Tipe internal terjadi akibat gangguan biologis sehingga terjadi gangguan dalam sekresi melatonin mengikuti ritme sirkadian, seperti depresi, kelelahan kronik, fibromialgia, dan nyeri kepala primer.<sup>1</sup>

Tidur telah diketahui memiliki peranan yang penting dalam fungsi restorasi. Pada kehidupan manusia, umumnya tidur terjadi pada saat malam hari dan mengikuti sekresi nokturnal melatonin. Hal ini memunculkan konsep melatonin sebagai inisiator internal untuk terjadinya tidur pada manusia, sehingga melatonin digunakan sebagai terapi insomnia dan gangguan ritme sirkadian. Terdapat bukti bahwa pemberian melatonin dapat menginduksi tidur ketika dorongan tidur tidak mencukupi, menghambat dorongan untuk terjaga yang berasal dari nukleus *suprachiasma*, dan menginduksi perubahan fase pada ritme sirkadian. Banyak gangguan neurologi yang gejalanya memberat mengikuti ritme sirkadian seperti stroke, sklerosis multipel, paralisis nervus fasial, dan gangguan afektif musiman, yang semuanya tergantung pada siklus 24 jam atau siklus musiman dan dihubungkan dengan fungsi kelenjar pineal dan sekresi melatonin.<sup>7</sup>

Kelenjar pineal adalah organ fotoneuroendokrin, yang berfungsi mengubah stimulus cahaya eksternal menjadi sekresi

hormon dan bertanggung jawab sebagai pengatur sinkronisasi homeostasis internal dan lingkungan eksternal, karena itu gangguan pada sinkronisasi sistem ini akan mengakibatkan gangguan neurologi (tidur dan ritme sirkadian biasanya terganggu pada pasien dengan kelainan neurologi). Gangguan neurologi dapat mengakibatkan gangguan siklus tidur-terjaga, sebaliknya gangguan siklus tidur dapat mengakibatkan perburukan gangguan klinis neurologi. Nyeri kepala primer sering dihubungkan dengan perubahan kronobiologi, disfungsi melatonin dan terapi melatonin dikatakan memiliki tempat pada nyeri kepala primer. Nyeri kepala migren, klaster, *indometacin-responsive headaches*, dan nyeri kepala hipnik sering dikaitkan dengan kadar melatonin yang rendah.<sup>7</sup>

### **Melatonin dan patofisiologi nyeri kepala**

Melatonin berperan pada patofisiologi nyeri kepala melalui beberapa mekanisme. Melatonin memiliki efek anti-inflamasi melalui kemampuannya mengikat radikal bebas sehingga mampu menekan kerusakan makro molekul pada seluruh organ. Radikal bebas, spesies oksigen reaktif, dan spesies nitrogen reaktif dapat diikat dan diinaktivasi oleh melatonin. Melatonin juga mencegah translokasi *NF-kB* ke dalam nukleus dan berikatan pada DNA, sehingga mengurangi peningkatan beberapa faktor sitokin proinflamasi, interleukin dan TNF-. Melatonin menghambat produksi molekul adhesi yang dapat mengaktifasi leukosit untuk berikatan pada endotel, menyebabkan migrasi transendotelial dan udem. Melatonin juga menghambat aktivitas *nitric oxide synthase*, yang menyebabkan stabilisasi membran.<sup>1</sup>

Melatonin juga menghambat pembebasan dopamin pada sistem saraf pusat (dopamin telah diketahui memiliki peranan dalam patofisiologi migren). Melatonin juga dihubungkan dengan GABA dan glutamat dalam patofisiologi nyeri kepala. Efek hipnosis melatonin didapat melalui mekanisme GABA-ergik yaitu kerja cepat melatonin meningkatkan potensiasi GABA reseptor secara reversibel. Melatonin juga memiliki efek neuroproteksi dengan menghambat pembebasan glutamat sehingga mengurangi efek neurotoksisitas dari glutamat.<sup>1</sup>

Terdapat hubungan melatonin-immunoploid melalui aktivasi limfosit T oleh melatonin, kemudian diikuti dengan pelepasan opioid peptida, mekanisme ini dapat menimbulkan efek pengikatan sistem imun dan mekanisme anti-stres. *Melatonin induced opioid* (MIO) adalah sitokin yang berikatan pada reseptor opioid. Karena melatonin memiliki efek agonis opioid, melatonin juga dapat menimbulkan potensiasi kemampuan analgesik dari opioid. Melatonin juga memiliki peranan dalam regulasi serebrovaskular dengan meningkatkan efek vasokonstriksi dari noradrenalin. Melatonin juga mampu memodulasi neurotransmisi 5-HT.<sup>1</sup>

### **Melatonin dan nyeri kepala migren**

Melatonin dan nyeri kepala migren dihubungkan melalui beberapa mekanisme. Klinis nyeri kepala dapat berfluktuasi sepanjang hari, beberapa pasien melaporkan puncak nyeri kepala terutama dirasakan pada periode tertentu dalam satu hari. Nyeri kepala migren baik yang episodik ataupun kronik sering menyebabkan terbangun pada malam atau pagi hari akibat nyeri kepala. Dalam studi mengenai kronobiologi 200 pasien dengan migren kronik dan migren episodik, 93 (46,5%) pasien mengeluhkan nyeri kepala setelah mengalami perubahan jadwal tidur. Perubahan jadwal tidur yang signifikan akan terjadi pergeseran jam tidur antara -2,5 sampai +5 jam pada 54% pasien, 69% pasien terlambat memulai tidur, 31% memulai tidur lebih awal. Pada studi ini didapatkan 12,5% pasien mengalami pergeseran jam tidur lebih dari 2 jam. Dari sini didapatkan korelasi antara perubahan jadwal tidur dengan migren. Melatonin dihubungkan dengan migren melalui potensinya sebagai GABA-ergik, yaitu menyebabkan potensiasi GABA dengan berikatan pada GABA reseptor dan mencegah pembebasan glutamat, sehingga gelombang *cortical spreading depression* (CSD) dalam patofisiologi migren dapat dicegah (**Gambar 1**). Pada pasien dengan kadar melatonin yang rendah, gelombang CSD dapat terlepas dan menimbulkan klinis migren. Melatonin juga dapat menimbulkan pelepasan sitokin MIO yang berikatan pada reseptor opioid sehingga menimbulkan efek analgetik.<sup>1,6</sup>

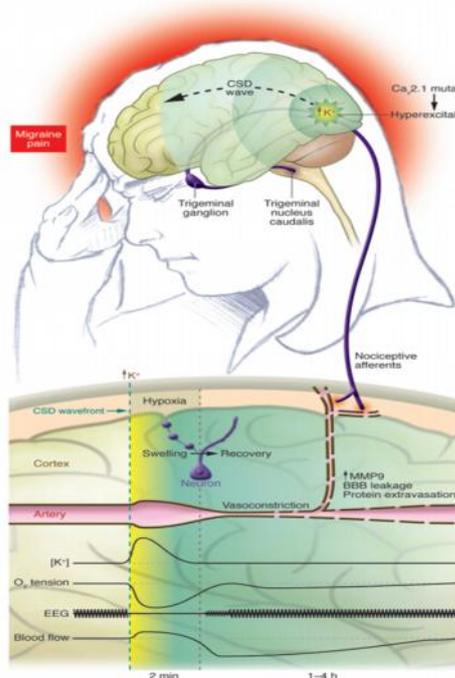
Melatonin pertama kali dipelajari pada pasien migren tahun 1989. Didapatkan kadar melatonin plasma yang rendah pada pukul 23.00 pada kasus dibandingkan kontrol. Kadar melatonin yang rendah juga didapatkan pada pasien migren dengan depresi. Kadar melatonin urin nokturnal juga mengalami penurunan pada pasien migren. Kadar melatonin normalnya meningkat pada fase luteal, sedangkan pada pasien migren tidak ditemukan peningkatan kadar melatonin yang signifikan dibandingkan kontrol. Hal ini dipertegas dengan didapatnya kadar melatonin plasma yang berkurang pada saat serangan migren.<sup>6</sup>

Brun dkk<sup>8</sup> melaporkan kadar melatonin urin pada wanita dengan migren yang dihubungkan dengan siklus haid, didapatkan pada wanita dengan migren kadar melatonin urin yang rendah pada keseluruhan siklus haid secara signifikan. Pada wanita tanpa migren umumnya terjadi peningkatan kadar melatonin dari fase folikular ke fase luteal (hal ini tidak ditemukan pada pasien wanita dengan migren). Dari sini disimpulkan bahwa melatonin berperan dalam patogenesis migren menstrual.

Hanya sedikit studi yang menunjukkan efikasi pemberian melatonin pada pasien migren. Claustrat dkk<sup>8,9</sup> mempelajari kadar plasma

nokturnal melatonin dan kinetik melatonin saat pemberian infus melatonin pada 6 pasien dengan status migrenosus. Mereka menemukan gangguan profil plasma melatonin pada 3 pasien; 2 pasien terjadi pada fase terlambat dan 1 pasien pada fase awal. Dari 6 pasien, setelah pemberian infus melatonin 20 mg, ditemukan 4 pasien mengalami perbaikan keluhan nyeri kepala saat pagi hari dan 2 pasien sisanya mengalami perbaikan setelah pemberian infus melatonin hari ke tiga.

Pada studi *open-label* dengan menggunakan melatonin 3 mg sebagai pencegahan migren yang diikuti oleh 34 pasien (27 perempuan dan 5 lelaki), didapatkan perbaikan nyeri kepala yang signifikan pada 64,7% pasien, hanya 2 pasien yang keluar. Terjadi penurunan keluhan, frekuensi, intensitas, lama nyeri kepala dan penggunaan analgesik yang signifikan ( $P < 0,001$ ). Pengobatan ini memiliki efek samping yang rendah, efek samping yang sering dikeluhkan adalah rasa kantuk yang berlebihan dan alopesia. Melatonin memiliki peranan dalam patogenesis migren termasuk migren menstrual dan migren kronis. Melatonin juga berperan dalam komorbiditas migren seperti depresi dan insomnia.<sup>9</sup>



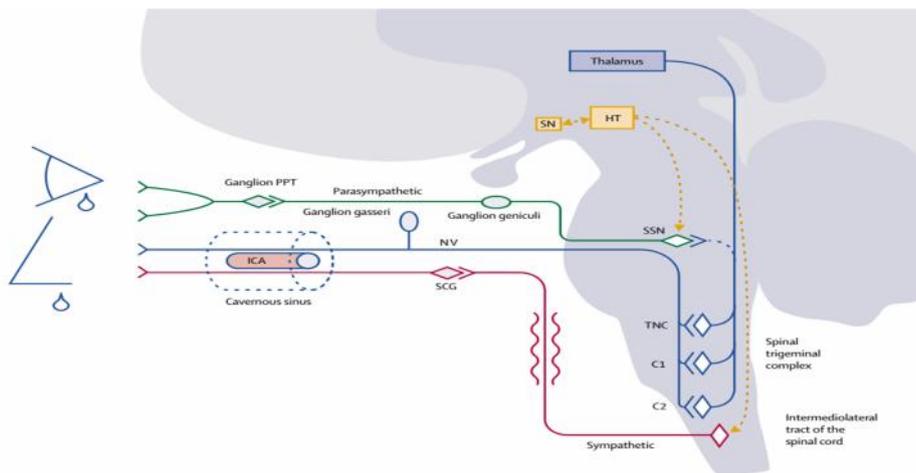
Gambar 1. Patogenesis nyeri kepala migren.<sup>6</sup>

### Melatonin dan nyeri kepala kluster

Patofisiologi nyeri kepala klaster sampai saat ini masih belum sepenuhnya dimengerti. Beberapa model patogenesis menyebutkan nyeri kepala klaster sebagai akibat kombinasi dari pengaruh ritme sirkadian, iritasi pada cabang nervus trigeminus dan gejala otonom ipsilateral. Awalnya proses ini dikatakan sebagai akibat dari adanya inflamasi di daerah sinus kavernosus yang menyebabkan iritasi pada nervus trigeminus cabang V<sub>1</sub> dan gangguan saraf simpatis, tetapi teori ini tidak dapat menjelaskan gejala nyeri kepala klaster yang cenderung mengikuti ritme sirkadian dan aktivasi saraf parasimpatis. Dari sini disimpulkan adanya keterlibatan struktur sentral dalam patogenesis nyeri kepala klaster.<sup>4</sup>

Pada pasien dengan nyeri kepala klaster, saat episode klaster ditemukan kadar melatonin plasma rendah yang menyebabkan penekanan fungsi simpatis pada hipotalamus dan aktivasi parasimpatis.

Peningkatan aktivitas parasimpatis menyebabkan aktivasi sistem otonom yang dibawa oleh saraf fasial menuju ganglion pterigopalatina dan menimbulkan efek berupa lakrimasi, rinorea dan hidung tersumbat, vasodilatasi pembuluh darah setempat sehingga menyebabkan injeksi konjungtiva dan udem periorbital. Selain itu efek dari perangsangan parasimpatis menimbulkan vasodilatasi pada sinus kavernosus dan arteri karotis interna yang menimbulkan efek inflamasi steril yang menimbulkan disfungsi saraf simpatis (miosis dan ptosis) dan iritasi saraf trigeminus cabang oftalmika (nyeri pada daerah yang dipersarafi oleh nervus trigeminus cabang V<sub>1</sub>). Selain itu melatonin memiliki efek potensiasi terhadap opioid, sehingga penurunan kadar melatonin darah menyebabkan gangguan pada fungsi analgesik. Kedua proses ini berperan sentral dalam proses patogenesis nyeri kepala klaster (**Gambar 2**).<sup>4</sup>



**Gambar 2.** Patogenesis nyeri kepala klaster.<sup>4</sup>

Telah lama dipelajari bahwa melatonin berperan dalam patogenesis nyeri kepala klaster. Melatonin adalah penanda yang sensitif terhadap ritme endogen yang terganggu pada nyeri kepala klaster. Chazot dkk<sup>9</sup> mengidentifikasi adanya penurunan sekresi nokturnal melatonin dan hilangnya ritme melatonin pada pasien dengan nyeri kepala klaster. Claustrat dkk<sup>8</sup> juga mendapatkan kadar melatonin nokturnal yang rendah selama periode klaster dibandingkan saat remisi. Selain itu juga didapatkan kadar melatonin yang rendah pada perokok dibandingkan pasien yang tidak merokok. Naegle dkk<sup>5</sup> menemukan bahwa peningkatan suhu tubuh karena olahraga, berendam air panas

ataupun suhu lingkungan yang meningkat dapat memicu nyeri kepala klaster pada 75 dari 200 pasien. Hal ini disebabkan adanya peningkatan suhu tubuh yang menurunkan sekresi melatonin. Pemberian melatonin untuk mencegah nyeri kepala klaster dengan dosis 10 mg saat malam hari selama 14 hari pada 20 pasien dengan nyeri kepala klaster (10 pasien mendapatkan melatonin dan 10 pasien mendapatkan plasebo), dari 10 pasien yang mendapatkan melatonin, sebanyak 5 pasien mengalami penurunan frekuensi serangan 3-5 hari setelah pengobatan dan tidak ada serangan sampai pengobatan melatonin dihentikan.<sup>1</sup>

### **Melatonin dan nyeri kepala hipnik**

Nyeri kepala hipnik dimulai dengan serangan nyeri kepala terjadi hanya saat tidur pada malam hari. Nyeri kepala biasanya sering terjadi saat malam hari yang konsisten dalam waktu yang sama. Nyeri kepala hipnik terjadi umumnya pada orang tua karena pada usia tua sekresi melatonin berkurang secara signifikan, salah satu yang dianggap sebagai pencetus nyeri kepala hipnik. Silberte in melaporkan pemberian melatonin pada tiga pasien dengan nyeri kepala hipnik memberikan respon yang baik. Irama sirkadian dari nyeri kepala merupakan patognomonik dari nyeri kepala hipnik dan diperkirakan adanya keterlibatan dari melatonin dan hipotalamus.<sup>10</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan nyeri kepala hipnik berkaitan dengan tidur fase REM. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa 73% dari nyeri kepala hipnik justru berasal dari nyeri kepala pada fase NREM. Penelitian lain menyatakan bahwa nyeri kepala hipnik ini mungkin berkaitan dengan defisiensi melatonin.<sup>10</sup>

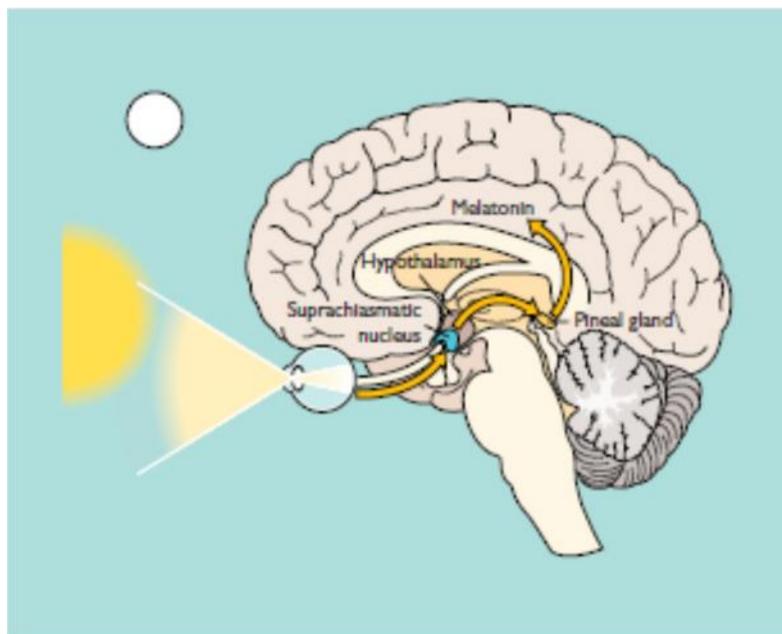
Gambaran klinik nyeri kepala hipnik dengan kronobiologinya menunjukkan adanya kelainan pada hipotalamus dan defisiensi melatonin. Hipotalamus diperkirakan berperan pada regulasi siklus tidur-bangun, juga pada pusat pengatur rasa nyeri. Irama sirkadian (irama fisiologik 24 jam) diatur oleh *pacemaker endogen* yang terdapat di nukleus suprachiasmaticus dari hipotalamus bagian anterior dan sekresi melatonin. Siklus tidur-

bangun, sekresi hormon, suhu inti tubuh, dan tekanan darah diatur oleh irama sirkadian ini. Hilangnya neuron yang disebabkan bertambahnya usia akan mengganggu irama sirkadian dan akan menimbulkan desinkronisasi antara *pacemaker* sirkadian dan lingkungan sekitarnya (**Gambar 3** dan **Gambar 4**).<sup>5,9</sup>

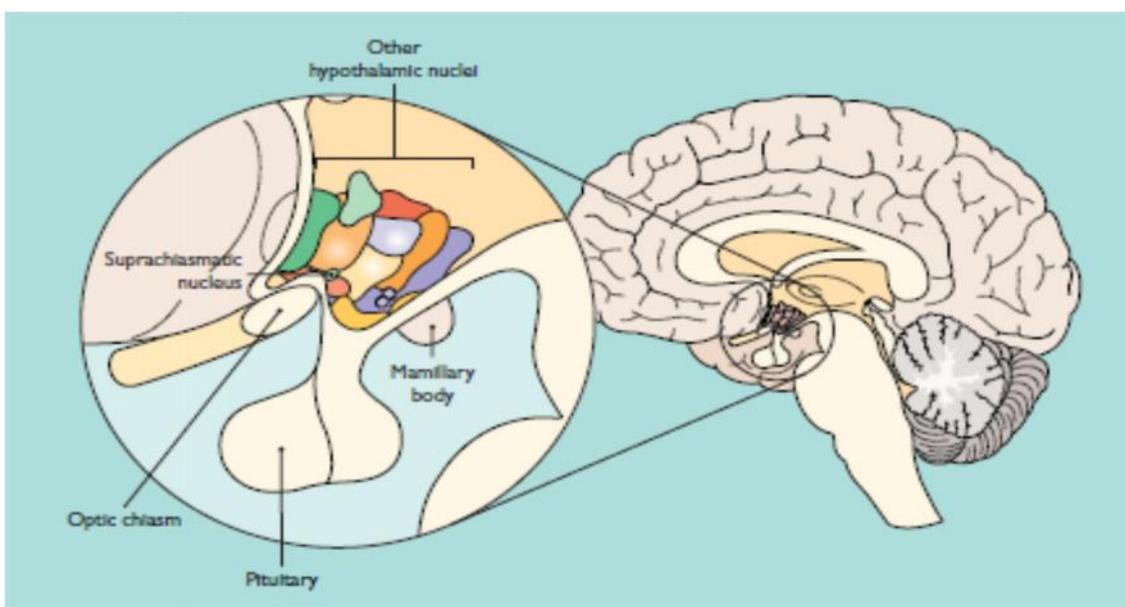
Dari pemeriksaan *voxel-based morphometry* (VBM) didapatkan penurunan pada daerah substansia grisea terutama di daerah hipotalamus posterior. Hal ini menunjukkan bahwa patofisiologi nyeri kepala hipnik ini berkaitan dengan disfungsi dari hipotalamus.<sup>10</sup>

### **Melatonin sebagai terapi anti-nyeri kepala**

Terapi melatonin untuk nyeri kepala sangat menjanjikan, terutama untuk nyeri kepala klaster, nyeri kepala hipnik, migren dan nyeri kepala yang merespon terhadap indometasin. Melatonin juga penting untuk terapi komorbiditas migren. Insomnia pada pasien nyeri kepala adalah kondisi yang dihubungkan dengan respon terapi yang baik dengan pemberian melatonin. Kadar melatonin yang rendah memprediksi respon yang baik terhadap pemberian melatonin. Dosis melatonin yang biasa diberikan antara 0,1-100 mg peroral. Kontraindikasi dan perhatian perlu diberikan pada kondisi seperti kehamilan, penyakit autoimun, dan pemberian pada siang hari. Melatonin memainkan peranan yang penting pada nyeri kepala yaitu sebagai terapi nyeri kepala primer.<sup>1</sup>



**Gambar 3.** Peranan hipotalamus dan melatonin pada nyeri kepala hipnik.<sup>11</sup>



**Gambar 4.** Nukleus suprachiasmaticum sebagai alarm sirkadian manusia.<sup>11</sup>

### Simpulan

Nyeri kepala adalah keluhan yang sering dialami oleh manusia. Nyeri kepala dibagi menjadi nyeri kepala primer dan sekunder. Melatonin adalah hormon yang dihasilkan oleh kelenjar pineal dan sekresinya dihubungkan dengan hipotalamus dan siklus sirkadian. Fungsi melatonin dikaitkan dengan beberapa fungsi vital tubuh dan sebagai salah satu anti nyeri. Nyeri kepala primer seperti nyeri kepala migren, kluster, dan hipnik dikaitkan dengan defisiensi dan gangguan

sekresi melatonin. Saat ini melatonin dianggap memiliki potensi sebagai terapi dan profilaksis untuk nyeri kepala primer.

### Daftar pustaka

1. Peres MF, Masruha MR, Zukerman E, Moreira-Filho CA, Cavalheiro EA. Potensial therapeutic use of melatonin in migraine and other headache disorder. Ashley publication. 2006;15(4):365-75.

2. Gagnier JJ. The Therapeutic Potential of Melatonin in Migraines and other Headache Types. *Altern Med Rev* 2001;6(4):383-9.
3. Ashkenazi AA, Schwedt T. Cluster Headache-Acute and Prophylactic Therapy. *Headache*. 2011;51:272-86.
4. May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis and management. *Lancet Journal*. 2005;366:843-55.
5. Holle D, Naegel S, Obermann M. Hypnic Headache. *Cephalgia*. 2013;33(16):1349-57.
6. Alstandhaug KB. Migraine and Hypothalamus. *Cephalgia*. 2009;29(8):809-17.
7. Hardeland R. Neurobiology, Pathophysiology, and treatment of Melatonin Deficiency and Dysfunction. *The Scientific World Journal*. 2012;2012:640389.
8. Brun J, Claustrat B, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Elsevier*. 2005;9:11-24.
9. Brun J, Claustrat B, Geoffriau M, Zaidan R, Mallo C, Chazot G. Nocturnal plasma melatonin profile and melatonin kinetic during infusion in status migrenosus. *Cephalgia*. 1997;17:511-7.
10. Diener HC, Obermann M, Holle D. Hypnic Headache : Clinical Course and Treatment. *Current Treatment Options in Neurology*. 2012;14(1):15-26.
11. Silberstein SD, Stiles A, Young WB, Rozen TD. *An Atlas Of Headache*. London: Taylor & Francis Ltd; 2002.