

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tidur merupakan salah satu kebutuhan fisiologis yang sangat penting bagi manusia karena berperan dalam memulihkan energi, mempertahankan fungsi metabolisme, memperkuat sistem imun, serta menjaga fungsi kognitif dan emosional. Tidur yang berkualitas berlangsung melalui dua fase utama, yaitu *non-rapid eye movement* (NREM) dan *rapid eye movement* (REM), yang terjadi secara bergantian sebanyak empat hingga enam siklus dalam satu malam. Selama proses tersebut, tubuh melakukan berbagai mekanisme pemulihan, seperti perbaikan jaringan, regulasi hormon, konsolidasi memori, serta pengaturan fungsi sistem saraf pusat. Oleh karena itu, gangguan pada durasi maupun kualitas tidur dapat menyebabkan terganggunya berbagai fungsi fisiologis tubuh dan berdampak terhadap kesehatan secara menyeluruh^{1,2}.

Gangguan tidur merupakan kondisi yang memengaruhi kemampuan seseorang untuk memulai tidur, mempertahankan tidur, maupun memperoleh kualitas tidur yang optimal. Salah satu gangguan tidur yang paling sering dijumpai adalah insomnia. Insomnia ditandai dengan kesulitan memulai tidur, sering terbangun pada malam hari, atau bangun lebih awal dari waktu yang diinginkan sehingga menyebabkan gangguan fungsi pada siang hari, seperti penurunan konsentrasi, mudah lelah, gangguan memori, perubahan suasana hati, serta penurunan produktivitas. Apabila berlangsung dalam jangka panjang, insomnia dapat meningkatkan risiko terjadinya gangguan kardiovaskular, diabetes melitus, obesitas, gangguan kecemasan, depresi, serta penurunan kualitas hidup^{3,4}.

Insomnia merupakan masalah kesehatan masyarakat dengan prevalensi yang cukup tinggi di berbagai negara. World Health Organization (WHO) melaporkan bahwa gangguan tidur dialami oleh jutaan penduduk di dunia dan menjadi salah satu masalah kesehatan yang terus meningkat. Di Indonesia, prevalensi insomnia pada orang dewasa diperkirakan mencapai sekitar 10-19%, dengan angka yang lebih tinggi pada kelompok lanjut usia, pekerja dengan sistem kerja bergilir (*shift work*), serta individu yang memiliki penyakit kronis⁵. Tingginya

angka kejadian tersebut menunjukkan bahwa insomnia bukan hanya berdampak pada individu, tetapi juga berpengaruh terhadap produktivitas masyarakat dan beban pelayanan kesehatan.

Secara fisiologis, insomnia dipengaruhi oleh berbagai mekanisme yang kompleks, meliputi faktor biologis, psikologis, dan lingkungan. Salah satu mekanisme yang banyak dijelaskan adalah kondisi *hyperarousal*, yaitu peningkatan aktivitas sistem saraf pusat yang menyebabkan individu tetap berada dalam keadaan waspada sehingga sulit untuk memulai maupun mempertahankan tidur. Selain itu, gangguan ritme sirkadian akibat paparan cahaya berlebihan pada malam hari, proses penuaan, stres, maupun perubahan pola aktivitas juga berkontribusi terhadap terjadinya insomnia. Gangguan ritme sirkadian tersebut berhubungan erat dengan perubahan sekresi hormon melatonin yang berperan sebagai pengatur siklus tidur dan bangun ⁴.

Penatalaksanaan insomnia dapat dilakukan melalui terapi nonfarmakologis maupun farmakologis. Pendekatan nonfarmakologis, seperti penerapan sleep hygiene, terapi perilaku kognitif (*Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia/CBT-I*), relaksasi, dan pengaturan pola tidur, merupakan terapi lini pertama terutama pada insomnia kronis. Namun, pada kondisi tertentu ketika terapi nonfarmakologis belum memberikan hasil yang optimal, penggunaan obat menjadi salah satu pilihan untuk membantu memperbaiki kualitas tidur ⁶.

Terapi farmakologis insomnia umumnya menggunakan obat golongan benzodiazepin maupun *non-benzodiazepine hypnotics*. Obat-obatan tersebut bekerja dengan meningkatkan aktivitas neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA) pada sistem saraf pusat sehingga menghasilkan efek sedatif, ansiolitik, dan hipnotik yang membantu mempercepat proses tidur. Walaupun efektif dalam penggunaan jangka pendek, penggunaan benzodiazepin dalam jangka panjang memiliki berbagai keterbatasan, seperti risiko toleransi, ketergantungan fisik maupun psikologis, gangguan memori, penurunan fungsi motorik, pusing, gangguan koordinasi, serta peningkatan risiko jatuh pada pasien geriatri. Selain itu, penghentian terapi secara mendadak dapat menimbulkan gejala putus obat (*withdrawal syndrome*) yang berdampak pada kenyamanan dan keselamatan pasien ⁷.

Keterbatasan tersebut mendorong pengembangan alternatif terapi yang memiliki efektivitas baik dengan profil keamanan yang lebih menguntungkan.

Salah satu alternatif yang banyak digunakan adalah melatonin. Melatonin merupakan hormon endogen yang diproduksi oleh kelenjar pineal dari asam amino triptofan melalui perantara serotonin. Produksi hormon ini dipengaruhi oleh siklus terang dan gelap, di mana sekresi melatonin meningkat pada malam hari dan menurun pada siang hari. Oleh karena itu, melatonin berperan penting dalam mengatur ritme sirkadian dan siklus tidur-bangun sehingga membantu proses inisiasi maupun pemeliharaan tidur ⁸.

Selain diproduksi secara alami oleh tubuh, melatonin juga tersedia dalam bentuk sediaan farmasi yang digunakan sebagai terapi gangguan tidur, khususnya insomnia yang berkaitan dengan gangguan ritme sirkadian. Dibandingkan dengan obat hipnotik konvensional, melatonin memiliki risiko ketergantungan yang lebih rendah, tidak menyebabkan perubahan struktur tidur secara bermakna, serta memiliki profil keamanan yang lebih baik sehingga banyak digunakan pada pasien lanjut usia, pekerja shift, maupun individu yang mengalami *jet lag*. Karakteristik tersebut menjadikan melatonin sebagai salah satu zat aktif yang terus dikembangkan dalam bidang teknologi sediaan farmasi untuk meningkatkan efektivitas terapi insomnia ⁹.

Melatonin menjalankan efek fisiologisnya melalui ikatan dengan reseptor melatonin tipe 1 (MT1) dan tipe 2 (MT2) pada suprachiasmatic nucleus (SCN) di hipotalamus, sehingga berperan penting dalam inisiasi tidur dan sinkronisasi ritme sirkadian ^{8,9}. Meskipun memiliki profil keamanan yang baik, penggunaan melatonin secara oral masih menghadapi keterbatasan farmakokinetik, terutama bioavailabilitas yang rendah akibat metabolisme lintas pertama (*first-pass metabolism*) serta waktu paruh eliminasi yang relatif singkat, sehingga efek terapeutiknya tidak selalu dapat dipertahankan sepanjang malam, khususnya pada pasien dengan *sleep maintenance insomnia* ¹⁰.

Karakteristik farmakokinetik tersebut menjadi salah satu pertimbangan penting dalam pengembangan teknologi sediaan farmasi, termasuk pemilihan bentuk sediaan sebagai strategi untuk mengatasi keterbatasan farmakokinetik melatonin ¹¹. Perkembangan teknologi formulasi telah menghasilkan berbagai bentuk sediaan oral berbasis melatonin dengan karakteristik pelepasan dan penggunaan yang berbeda-beda ¹². Perbedaan profil pelepasan pada masing-masing bentuk sediaan diperkirakan berpengaruh terhadap kesesuaiannya dengan jenis insomnia yang dialami pasien ¹³. Selain tablet *immediate-release* dan

extended-release, kapsul, tablet orodispersibel, dan oral spray juga dikembangkan dengan karakteristik pelepasan dan kemudahan penggunaan yang berbeda-beda^{11,12}. Perbedaan bentuk sediaan dapat memengaruhi profil pelepasan, farmakokinetik, dan efektivitas melatonin, sehingga pemahaman mengenai karakteristik masing-masing sediaan penting bagi tenaga kefarmasian dalam mendukung pemilihan terapi insomnia yang sesuai dengan kondisi klinis pasien.

Berbagai penelitian mengenai sediaan oral berbasis melatonin telah dipublikasikan dalam beberapa tahun terakhir. Penelitian tersebut membahas berbagai aspek, mulai dari karakteristik formulasi, sistem penghantaran obat, profil farmakokinetik, bioavailabilitas, hingga efektivitas klinis pada pasien insomnia. Namun, sebagian besar penelitian masih berfokus pada satu jenis sediaan atau satu aspek tertentu sehingga informasi mengenai perbandingan berbagai bentuk sediaan oral berbasis melatonin masih tersebar pada berbagai publikasi ilmiah. Akibatnya, belum tersedia suatu kajian yang mengintegrasikan hasil-hasil penelitian tersebut secara komprehensif, khususnya dari sudut pandang teknologi sediaan farmasi.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana perbandingan bentuk berbagai sediaan oral berbasis melatonin dalam terapi insomnia berdasarkan hasil penelitian yang telah dipublikasikan?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis perbandingan karakteristik farmasetik, kelebihan, dan keterbatasan berbagai sediaan oral berbasis melatonin dalam terapi insomnia berdasarkan hasil penelitian dan literatur ilmiah yang telah dipublikasikan.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui karakteristik dari sediaan oral berbasis melatonin
2. Untuk mengetahui bioavailabilitas dari sediaan oral berbasis melatonin
3. Untuk mengetahui efektivitas dari sediaan oral berbasis melatonin

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan wawasan peneliti mengenai karakteristik, bioavailabilitas, dan efektivitas berbagai sediaan oral berbasis melatonin dalam terapi insomnia. Selain itu, penelitian ini dapat meningkatkan kemampuan peneliti dalam melakukan penelusuran literatur, mengevaluasi dan menganalisis artikel ilmiah menggunakan metode *Narrative Literature Review* (NLR), serta menyusun sintesis hasil penelitian secara sistematis. Hasil penelitian ini juga diharapkan menjadi bekal bagi peneliti dalam mengembangkan kompetensi di bidang kefarmasian, khususnya terkait teknologi sediaan farmasi dan penggunaan melatonin sebagai alternatif terapi insomnia.

1.4.2 Manfaat untuk Institusi

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber referensi ilmiah bagi Program Studi D3 Farmasi dalam pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya pada bidang Teknologi Sediaan Farmasi. Selain itu, hasil penelitian ini dapat dimanfaatkan sebagai bahan pendukung dalam kegiatan pembelajaran serta menjadi referensi bagi mahasiswa yang akan melakukan penelitian dengan topik sejenis.

1.4.3 Manfaat untuk Umum

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi yang lebih komprehensif kepada masyarakat mengenai berbagai sediaan oral berbasis melatonin yang digunakan dalam terapi insomnia. Informasi tersebut diharapkan dapat meningkatkan pemahaman masyarakat mengenai pentingnya penggunaan obat secara rasional sesuai anjuran tenaga kesehatan serta memberikan gambaran mengenai perkembangan teknologi sediaan farmasi dalam upaya meningkatkan kualitas terapi gangguan tidur.

1.5 Ruang Lingkup

Penelitian ini berfokus pada kajian mengenai berbagai bentuk sediaan oral berbasis melatonin yang digunakan dalam terapi insomnia. Pembahasan meliputi perbandingan tablet *immediate-release* (IR), tablet *extended-release* (ER), kapsul, tablet orodispersibel (*orodispersible tablet*/ODT), dan *oral spray* berdasarkan karakteristik sediaan, bioavailabilitas, farmakokinetik, serta efektivitas terapi terhadap insomnia.

Ruang lingkup penelitian dibatasi pada hasil penelitian yang membahas penggunaan melatonin sebagai terapi insomnia dalam bentuk sediaan oral. Kajian tidak mencakup sediaan melatonin nonoral, seperti transdermal, intranasal, injeksi, maupun implan, serta tidak membahas terapi farmakologis selain melatonin maupun intervensi nonfarmakologis untuk insomnia. Hasil penelitian yang dianalisis diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai kelebihan dan keterbatasan masing-masing bentuk sediaan oral berbasis melatonin sebagai dasar pertimbangan dalam pemilihan terapi insomnia.