

SUPLEMEN UNTUK MENINGKATKAN KUALITAS TIDUR

Jihan N Thurfah*, Irma M Puspitasari, Sofa D Alfian

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

jihan18004@mail.unpad.ac.id

diserahkan 25/12/2021, diterima 28/03/2022

ABSTRAK

Tidur adalah bagian penting dari rutinitas manusia untuk memulihkan kondisi fisik dan mental. Tidur dapat mengalami gangguan yang meningkatkan risiko beberapa penyakit medis dan mental. Gangguan tidur dapat diobati dengan obat golongan sedatif (penenang), namun terdapat efek samping penggunaannya sehingga terdapat terapi alternatif yang dapat digunakan untuk memperbaiki gangguan tidur. Artikel ini merupakan studi literatur yang bertujuan untuk mengeksplorasi dan merangkum jenis, dosis, dan efektivitas suplemen yang dapat digunakan untuk mencegah dan memperbaiki gangguan tidur. Pencarian literatur menggunakan basis data elektronik *PubMed*. Sebanyak 11 studi diidentifikasi dari 36 studi yang ditemukan. Empat dari enam suplemen menghasilkan efek signifikan terhadap penurunan gangguan tidur, yaitu melatonin, zat besi, carnosine, dan resveratrol, sedangkan vitamin D dan DHA (*docosahexaenoic acid*) tidak menghasilkan efek yang diharapkan. Dengan demikian, suplemen-suplemen di atas dapat digunakan sebagai terapi alternatif atau terapi tambahan untuk gangguan tidur.

Kata Kunci: Gangguan tidur, suplemen, kualitas tidur, studi literatur

ABSTRACT

Sleep is an important part of human routine to restore physical and mental condition. Sleep can be disturbed that increases the risk of several medical and mental illnesses. Sleep disorders can be treated with sedative drugs (sedatives), but there are side effects so there are alternative therapies that can be used to improve sleep disorders. This article is a literature study that aims to explore and summarize the types, doses, and effectiveness of supplements that can be used to prevent and improve sleep disorders. Literature search using the PubMed electronic database. A total of 11 studies were identified out of 36 found studies. Four of the six supplements produced a significant effect on reducing sleep disturbances, namely melatonin, iron, carnosine, and resveratrol, while vitamins D and DHA (docosahexaenoic acid) did not produce the expected effect. Thus, the above supplements can be used as an alternative therapy or adjunct therapy for sleep disorders.

Keywords: Sleep disorders, supplements, sleep quality, literature study

PENDAHULUAN

Tidur adalah kegiatan yang melakukan fungsi penyembuhan untuk otak dan tubuh. Tiga faktor utama yang mempengaruhi siklus tidur dan bangun tidur yang normal, yaitu ritme sirkadian intrinsik, perilaku tidur dalam homeostatik, dan faktor eksternal. Tidur dapat terganggu oleh faktor lingkungan, seperti kebisingan dari perangkat, cahaya, bau yang tidak biasa, intervensi perawatan medis, gaya hidup kontemporer,

mengalami stres, dan penurunan aktivitas fisik atau obesitas (Sepahvand *et al.*, 2014). Gangguan tidur meningkatkan risiko beberapa penyakit medis dan mental, di antaranya penyakit menular, penyakit kardiovaskular, kanker, dan depresi yang pada akhirnya berkontribusi pada kematian (Irwin, 2015; Vgontzas *et al.*, 2013). Untuk memperbaiki gangguan tidur, dapat diberikan terapi farmakologi terutama golongan benzodiazepin, nonbenzodiazepine

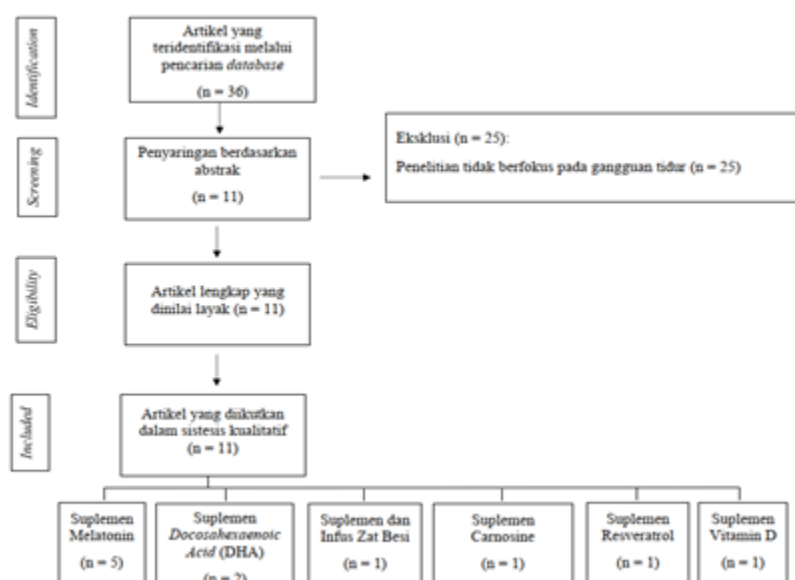
agonis reseptor omega (zolpidem), antidepresan trisiklik, agen asam gamma-aminobutirat selektif (GABA), dan antihistamin, telah diperkenalkan secara luas di era di mana gangguan tidur dan kecemasan umum terjadi (Liao *et al.*, 2021). Zolpidem umumnya diresepkan di seluruh dunia karena durasi kerjanya yang singkat. Tidak seperti benzodiazepin, zolpidem tidak memiliki efek antikonvulsan atau antikonvulsan (Jhee *et al.*, 2017). Menggunakan obat tidur dapat menimbulkan efek samping diantaranya adalah pusing, kantuk di siang hari, diare, sembelit, dan kesulitan dalam menjaga keseimbangan (Yang *et al.*, 2019). Namun, terbukti bahwa mengonsumsi obat tidur dapat meningkatkan risiko rawat inap sebesar 1,7 kali dan dapat meningkatkan onset demensia (De Gage *et al.*, 2014; Lai *et al.*, 2014). Selain itu, terapi tambahan berupa suplemen yang mengandung melatonin ataupun herbal dapat digunakan untuk memperbaiki gangguan tidur (Wijayantha *et al.*, 2018).

Sebelumnya telah terdapat penelitian mengenai melatonin yang memiliki efek positif terhadap perbaikan kualitas tidur (Ferlazzo *et al.*, 2020), namun hanya terbatas dengan fokus terhadap satu jenis suplemen, sedangkan

penggunaan suplemen untuk memperbaiki gangguan tidur merupakan alternatif pilihan untuk menghindarkan individu dari efek samping. Oleh karena itu, artikel ini bertujuan untuk mengeksplorasi dan merangkum jenis, dosis, dan efektivitas suplemen dalam mencegah dan memperbaiki gangguan tidur.

METODE

Artikel ditelusuri di *database PubMed* menggunakan kata kunci "*Supplementation for treating sleep disturbance*" pada kotak pencarian dengan beberapa batasan: artikel dalam Bahasa Inggris, jenis artikel termasuk uji acak terkendali atau dikenal dengan *randomized controlled trial* (RCT), *free full-text*, dan publikasi maksimum 10 tahun terakhir. Sebanyak 36 artikel diidentifikasi melalui data pencarian lanjutan. Referensi artikel diekstraksi, dicari secara manual, dan dipilih untuk relevansinya. Sebanyak 25 artikel dieksklusi karena penelitian tidak membahas terkait suplemen dengan gangguan tidur, melainkan dengan gangguan lainnya. Sebelas artikel memenuhi kriteria inklusi karena berfokus pada suplemen untuk memperbaiki gangguan tidur, dapat dilihat pada **Gambar 1**.



Gambar 1. Skema Alur Penelitian

HASIL DAN PEMBAHASAN

Studi Klinis Pada Suplementasi Untuk Gangguan Tidur

Sebanyak 11 artikel dimasukkan dan selanjutnya dikelompokkan menjadi enam kelompok besar berdasarkan jenis suplemen. Keenam kelompok tersebut adalah melatonin, zat besi, DHA, carnosine, resveratrol, dan vitamin D. Berikut merupakan informasi yang diekstraksi: negara studi, usia subjek yang diteliti, dan jenis suplemen yang dipelajari. Kelompok usia subjek yang diteliti dikelompokkan berdasarkan rentang usia pengguna di sebagian besar jurnal yang ditemukan.

Tabel 1 merangkum karakteristik dari total 11 studi yang dipilih. Berdasarkan penelitian yang ditemukan, suplementasi yang paling umum digunakan adalah Melatonin ($n = 5$; 45,5%),

sebagian besar studi klinis dilakukan di Amerika Serikat ($n = 4$; 36,4%) dengan subjek dewasa berusia di atas 18 tahun ($n = 7$; 63,6%).

Gangguan tidur merupakan suatu kondisi dimana terjadi gangguan dalam jumlah, waktu tidur, serta kualitas tidur individu (Natalita *et al.*, 2016). Kualitas tidur dapat diukur secara kualitatif, salah satunya pada *big data Indonesia Family Life Survey* (IFLS) melalui kuesioner yang diadopsi pada *Patient Recorded Outcomes Measurement Information System* (PROMIS). Kuesioner ini berisikan 10 pertanyaan mengenai pengalaman tidur selama satu minggu terakhir, dimana semakin tinggi skor memperlihatkan tingkat keparahan dari gangguan tidur (Sujarwoto, 2020). Kualitas tidur juga dapat diukur secara kuantitatif dengan mengukur latensi tidur (durasi waktu antara saat lampu dimatikan dianggap sebagai

Tabel 1. Karakteristik Pada Penelitian

Karakteristik	Jumlah Studi (%)
Negara	
Australia	1 (9,1)
Amerika Selatan	4 (36,4)
Austria	1 (9,1)
Iran	1 (9,1)
Inggris	1 (9,1)
Italia	1 (9,1)
Korea Selatan	1 (9,1)
Belanda	1 (9,1)
Usia Subjek yang Dipelajari	
≥18 years old	7 (63,6)
<18 years old	3 (27,3)
Data missing	1 (9,1)
Jenis Studi Suplementasi	
Melatonin	5 (45,5)
DHA	2 (18,2)
Zat Besi	1 (9,1)
Carnosine	1 (9,1)
Resveratrol	1 (9,1)
Vitamin D	1 (9,1)

Tabel 2. Penggunaan Suplemen Untuk Memperbaiki Gangguan Tidur

Author	Tahun	Negara	Dosis	Durasi	Komorbid	Hasil
Melatonin						
Grima <i>et al.</i>	2018	Australia	2 mg/malam	4 minggu	TBI	Memiliki efek terhadap gangguan tidur
Scheer <i>et al.</i>	2012	Amerika Serikat	2,5 mg/malam	3 minggu	Hipertensi dengan pengobatan beta blocker	Memiliki efek terhadap gangguan tidur
Kim <i>et al.</i>	2021	Korea Selatan	2 mg/malam	6 minggu	-	Memiliki efek terhadap gangguan tidur
Chen <i>et al.</i>	2014	Amerika Serikat	3 mg/malam	4 bulan	Kanker payudara	Memiliki efek terhadap gangguan tidur
Russcher <i>et al.</i>	2013	Belanda	3 mg/malam	12 bulan	Menjalani hemodialisis	Tidak memiliki efek terhadap gangguan tidur
DHA						
Boone <i>et al.</i>	2019	Amerika Serikat	200 mg DHA + 200 mg AA/hari	6 bulan	-	Tidak memiliki efek signifikan terhadap gangguan tidur
Montgomery <i>et al.</i>	2014	Inggris	600 mg/hari	16 minggu	-	1. Tidak memiliki efek signifikan terhadap gangguan tidur (<i>Children's Sleep Habits Questionnaires</i>) 2. Dapat meningkatkan tidur anak-anak, tetapi penyelidikan lebih lanjut diperlukan (Aktigrafi)
Zat Besi						
Macher <i>et al.</i>	2020	Austria	1. 100 mg suplemen zat besi 2. 1 g zat besi dalam infus	10 minggu	Kekurangan zat besi	Memiliki efek terhadap gangguan tidur
Carnosine						
Mehrazad-Saber <i>et al.</i>	2018	Iran	500 mg/hari	2 bulan	Autis	Memiliki efek terhadap gangguan tidur
Resveratrol						
Pennisi <i>et al.</i>	2017	Italia	19,8 mg	12 bulan	Hepatitis C kronis dengan pengobatan Peg-IFN- α dan RBV	Memiliki efek terhadap gangguan tidur
Vitamin D						
Mason <i>et al.</i>	2016	Amerika Serikat	2000 IU	12 bulan	Kelebihan berat badan	Tidak memiliki efek signifikan terhadap gangguan tidur

Keterangan :

PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Inventory; TBI = Traumatic Brain Injury, ESS = Epworth Sleepiness Scale, IU = International Unit; Peg-IFN- α = Pegylated-Interferon- α 2b; RBV = Ribavirin

pasien mencoba untuk tidur sampai pasien benar-benar tertidur) dan durasi tidur (Sukmawati & Putra, 2019). Kualitas tidur yang baik ditunjukkan dengan latensi tidur yang singkat (Purwanto *et al.*, 2016) dan durasi tidur 7-8 jam untuk orang dewasa (Kementerian Kesehatan RI, 2022).

Dalam pencarian, suplementasi yang paling banyak digunakan adalah kelompok melatonin di mana empat dari lima studi menunjukkan efek positif pada peningkatan kualitas tidur. Berdasarkan hasil analisis empat studi, efek positif diberikan pada penggunaan suplemen melatonin sebanyak 2-3 mg setiap malam selama tiga minggu hingga empat bulan. Telah diketahui bahwa melatonin mengurangi latensi onset tidur, meningkatkan waktu tidur total, dan meningkatkan kualitas tidur secara keseluruhan (Ferracioli-Oda *et al.*, 2013). Paparan cahaya dan melatonin adalah pengatur inti ritme sirkadian. Jika tingkat melatonin meningkat beberapa jam sebelum tidur, maka dapat membantu makhluk hidup untuk tidur (Chowdhury *et al.*, 2021). Suatu studi di China mengevaluasi efikasi dan keamanan melatonin dalam pengobatan pada anak-anak dan remaja, dimana melatonin efektif dan dapat ditoleransi dalam pengobatan insomnia pada anak-anak dan remaja (Wei *et al.*, 2019). Namun studi yang dilakukan oleh Russcher, *et al.* (2013) menunjukkan bahwa suplementasi melatonin selama 12 bulan pada pasien hemodialisis tidak memiliki efek yang signifikan untuk meningkatkan kualitas tidur (Russcher *et al.*, 2013). Kemungkinan penurunan efek tersebut dikarenakan konsumsi melatonin jangka panjang. Melatonin termasuk golongan hipnosis dimana penurunan efek hipnosis setelah tiga bulan dapat mengubah sensitivitas reseptor melatonin atau penurunan kepadatan (*density*) reseptor. Respon sensitivitas ini mencerminkan perubahan dalam kepadatan reseptor melatonin. Mekanisme yang

mendasari perubahan dalam kepadatan dan fungsi reseptor melatonin masih belum diketahui, namun peristiwa transkripsi dan pelepasan *G-protein* mungkin terlibat. Russcher, *et al.* (2013) menyimpulkan efek positif penggunaan melatonin untuk meningkatkan kualitas tidur menjadi tidak signifikan apabila dikonsumsi lebih dari enam bulan, bahkan penggunaan melatonin jangka panjang memiliki efek negatif terhadap penurunan aktivitas fisik.

Suplemen lainnya DHA yang mendukung transformasi enzimatik serotonin menjadi melatonin oleh aralkylamine N-acetyltransferase melalui efek positifnya pada fluiditas membran dan kadar serotonin di korteks prefrontal sehingga membantu memodulasi transisi antara tidur dan terjaga. Hal tersebut mendasari mekanisme DHA pada tidur, dimana pelepasan melatonin di malam hari mempersiapkan tubuh untuk tidur, menyebabkan kantuk dan akhirnya tidur (Jansen *et al.*, 2019). Terdapat dua studi penggunaan suplemen DHA berdasarkan hasil pencarian, namun *outcome* kedua studi menunjukkan efek negatif pada peningkatan kualitas tidur. Studi pertama oleh Boone, *et al.* (2019) (Boone *et al.*, 2019) meneliti efek kombinasi DHA dengan *arachidonic acid* (AA) kepada balita yang lahir prematur. Balita yang lahir prematur memiliki waktu tidur kurang dari rekomendasi American Academy of sleep Medicine (Paruthi *et al.*, 2016). Secara umum pemberian suplementasi pada studi ini tidak memberikan hasil yang signifikan terhadap peningkatan kualitas tidur, namun terdapat efek positif pada subkelompok berdasarkan *gender*. Anak laki-laki dilaporkan mengalami perbaikan dalam tidurnya dibandingkan dengan kelompok plasebo. Perbaikan tidur ini dapat dilihat dari durasi tidur nokturnal (jam), durasi tidur total (jam), dan waktu onset tidur (jam). Studi kedua oleh Montgomery,

et al. (2014) pada anak-anak menunjukkan efek yang tidak signifikan dari pemberian suplemen DHA berdasarkan *Children's Sleep Habits Questionnaires* (CSHQ), sedangkan berdasarkan parameter aktigrafi, terdapat peningkatan durasi tidur selama 58 menit dengan lebih sedikit dan singkatnya terbangun di malam hari serta peningkatan efisiensi tidur. Aktigrafi adalah metode yang mencatat dan mengintegrasikan kejadian dan tingkat aktivitas gerakan anggota tubuh dari waktu ke waktu. Untuk aplikasi tidur, perangkat aktigrafi biasanya dikenakan di pergelangan tangan atau pergelangan kaki. Perbedaan hasil dari parameter yang digunakan mungkin akibat dari keterbatasan penelitian, yaitu karena jumlah sampel pada pengujian aktigrafi lebih sedikit sehingga perlu adanya pengujian lebih lanjut mengenai suplementasi DHA terhadap kualitas tidur. Terdapat studi lain oleh Patan *et al.* (2021) yang menunjukkan efek positif penggunaan suplemen kombinasi DHA dengan EPA pada subjek berusia 25-49 tahun dilihat dari latensi dan efisiensi tidur, *wake after sleep onset* (WASO), jumlah terbangun, rata-rata lamanya terbangun, serta indeks fragmentasi tidur (Patan *et al.*, 2021). Studi lain yang dilakukan oleh Fard *et al.* (2020) dengan subjek balita (1-4 tahun) menunjukkan efek negatif penggunaan suplemen DHA dari minyak ikan tuna terhadap perbaikan tidur. Perbedaan hasil yang kontras dapat dilihat dari usia subjek penelitian dimana subjek balita dan anak-anak memberikan hasil negatif, sedangkan pada dewasa memberikan hasil positif. Hal tersebut mungkin dikarenakan perbedaan farmakokinetik DHA akibat usia.

Penggunaan suplementasi zat besi dapat dijadikan alternatif memperbaiki kualitas tidur pada individu yang mengalami gangguan tidur disertai kondisi defisiensi zat besi. Studi yang dilakukan oleh Macher, *et al.* (2020)

menunjukkan efek positif penggunaan zat besi (berupa suplemen dan infus) selama 10 minggu terhadap peningkatan kualitas tidur pada individu yang mengalami defisiensi zat besi. Zat besi pada studi ini diberikan secara oral (100 mg suplemen) dan intravena (1 g zat besi dalam infus). Efek positif ditunjukkan dengan adanya perbaikan pada kesulitan tidur, terbangun beberapa kali setiap malam, sulit untuk tetap tidur, dan bangun dengan perasaan lelah setelah terbangun pada jam tidur normal. Terdapat penelitian bahwa gangguan tidur dikaitkan dengan defisiensi zat besi atau *iron deficiency* (ID) (Delrosso *et al.*, 2018). Zat besi memiliki efek kompleks pada fungsi dopaminergik, zat ini sebagai kofaktor untuk tirosin hidroksilase dan merupakan bagian integral dari fungsi reseptor D227. Neuromodulasi oleh dopamin memainkan peran penting dalam pengaturan tidur, termasuk modulasi kualitas, kuantitas, dan waktu tidur REM. Selain itu, transporter dopamin berkontribusi pada pengaturan homeostatik tidur-bangun tidur pada manusia (Murat *et al.*, 2015) sehingga secara tidak langsung, apabila terjadi *iron deficiency* maka pengaturan homeostatik tidur-bangun tidur terganggu melalui malfungsi dopaminergik.

Pada studi Mehrazad-Saber, *et al.* (2018) menunjukkan efek positif penggunaan suplemen carnosine terhadap peningkatan kualitas tidur pada anak yang mengidap autisme. Suplementasi carnosine diberikan 500 mg/hari selama dua bulan. Peningkatan kualitas tidur ditunjukkan dengan adanya penurunan yang signifikan pada durasi tidur, parasomnia dan skor gangguan tidur total pada kelompok yang diberi suplemen carnosine bila dibandingkan dengan kelompok plasebo. Aspek yang menghubungkan aktivitas fungsional carnosine dengan gangguan tidur pada pengidap autisme adalah efektivitasnya dalam mengurangi stres oksidatif atau meningkatkan antioksidan

(Aldini *et al.*, 2021). Penurunan sistem pertahanan antioksidan dikarenakan peningkatan konsentrasi malondialdehyde (MDA), kemudian masuk ke dalam sistem sirkulasi akibat dari kualitas tidur yang buruk. Selain itu, sinyal kognitif yang tinggi terjadi selama jam bangun atau terjaga dan meningkatkan transmisi glutamatergik kortikal rangsang serta suplai dan konsumsi oksigen. Peningkatan metabolisme oksigen meningkatkan kadar *reactive oxygen species* (ROS) (Gulec *et al.*, 2012). Penurunan stres oksidatif telah ditunjukkan oleh beberapa penelitian menggunakan variatif hewan uji setelah diberikan *treatment* carnosine secara oral (Chmielewska *et al.*, 2020; Davies & Zhang, 2017; Ghodsi & Kheirouri, 2018).

Studi oleh Pennisi, *et al.* (2017) menunjukkan efek positif berupa peningkatan kualitas tidur dari penggunaan suplemen resveratrol. Suplemen ini digunakan selama 12 bulan sebanyak 19,8 mg pada partisipan dengan komorbiditas berupa *Hepatitis C Virus* (HCV) kronis dengan pengobatan *pegylated-Interferon-α2b* dan ribavirin. HCV di sistem saraf pusat memicu respon imun-inflamasi. Terdapat studi yang menunjukkan bahwa sitokin pro-inflamasi memainkan peran yang relevan dalam regulasi dan modulasi tidur serta berkontribusi pada kontrol fisiologis siklus tidur dan bangun tidur (Malaguarnera *et al.*, 2017). Selain itu, sitokin inflamasi berfungsi sebagai mediator dari faktor lingkungan dan genetik yang dapat memicu perkembangan gangguan ansiolitik dan depresi. Resveratrol (RV) merupakan produk alami polifenol yang mengubah metabolisme sel sehingga berdampak besar pada status sel dan fungsi inflamasi. Berkurangnya gejala kecemasan, depresi, dan gangguan tidur akibat suplementasi juga menunjukkan bahwa RV memiliki manfaat ansiolitik. Kebanyakan ansiolitik (sedatif) akan menginduksi tidur jika diberikan malam hari

(PioNas, 2021). Terdapat penelitian lain yang dilakukan oleh Davinelli *et al.* (2017) dimana terdapat efek positif perbaikan kualitas tidur berdasarkan parameter *Nottingham Health Profile* (NHP) dengan subjek wanita menopause (50 dan 55 tahun) tanpa komorbid penyakit kronis. Namun, penelitian ini menggunakan produk yang mengandung kedelai fermentasi (termasuk aglikon isoflavon dan equol) dan resveratrol (Davinelli *et al.*, 2017) sehingga perlu dilakukan studi lebih lanjut penggunaan tunggal resveratrol terhadap kualitas tidur pada subjek tanpa komorbiditas.

Berdasarkan hasil pencarian pada *data base* PubMed, ditemukan satu studi yang dilakukan oleh Mason, *et al.* (2016) yang menunjukkan efek negatif suplementasi vitamin D terhadap kualitas tidur. Kontras dengan hasil yang diharapkan, pemberian suplemen vitamin D (2000 IU/hari) pada studi ini menyebabkan perburukan kualitas tidur. Studi ini konsisten dengan *The US National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) yang melaporkan lebih banyak keluhan tidur pada orang-orang dengan kadar vitamin D yang lebih tinggi (Shiue, 2013). Namun, studi lain pada veteran Amerika Serikat dengan rasa nyeri kronis dan serum 25(OH) D rendah (<30 ng/ml) menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D mengurangi gejala nyeri dan meningkatkan kualitas tidur serta vitalitas, kesehatan umum, dan skor fungsi sosial HRQOL (Huang *et al.*, 2013). Penelitian lainnya dilakukan oleh Gominak dan Stumpf (2012) menggunakan uji tidak terkontrol (*uncontrolled trial*) selama dua tahun terhadap 1500 pasien dengan keluhan neurologis bahwa suplementasi vitamin D dapat memperbaiki beberapa gangguan tidur. Perbedaan hasil ini perlu diarahkan pada studi lebih lanjut antara pemberian suplementasi vitamin D terhadap kualitas tidur karena mungkin faktor genetik, nilai *baseline* serum 25(OH)D, serta dosis

pemberian dapat terlibat. Mekanisme Vitamin D terhadap kualitas tidur dapat dijelaskan melalui fakta bahwa Vitamin D adalah hormon steroid. Hormon steroid mengontrol sistem regulasi endokrin-otonom yang dimulai pada sumsum tulang belakang leher, meluas melalui medula oblongata, pontine dan inti otak tengah ke daerah hipotalamus-preoptik-septum. Sistem endokrin-otonom yang terintegrasi ini mengoordinasikan fungsi pernapasan, kardiovaskular, reproduksi, metabolisme, pencernaan, dan tidur. Reseptor vitamin D juga berada di hipotalamus anterior dan posterior, substantia nigra, abu-abu tengah otak tengah, inti raphe, dan nukleus retikularis pontis oralis dan caudalis. Area yang sama ini dianggap berperan dalam inisiasi dan pemeliharaan tidur. Hipotalamus dan nukleus retikularis pontis mengoordinasikan keadaan tidur-bangun dan kelompok otot bulbar dan somatik selama tidur. Sel-sel pacu jantung di batang otak juga memainkan peran penting dalam pengaturan waktu tidur (Gao *et al.*, 2018).

SIMPULAN

Berbagai suplemen telah dipelajari untuk mengurangi gangguan tidur, dari enam tipe suplemen, hanya melatonin, zat besi, carnosine, dan resveratrol yang menghasilkan efek signifikan terhadap penurunan gangguan tidur, sedangkan vitamin D dan DHA tidak menghasilkan efek yang diharapkan. Dosis harian total melatonin telah menunjukkan efek menguntungkannya dalam kisaran 2 hingga 3 mg, dalam durasi tiga minggu hingga enam bulan, efek positif menjadi tidak signifikan apabila dikonsumsi lebih dari enam bulan, bahkan penggunaan melatonin jangka panjang memiliki efek negatif terhadap penurunan aktivitas fisik. Individu yang mengalami gangguan tidur dengan kondisi defisiensi zat besi dapat menggunakan suplemen zat besi dengan dosis

100 mg (berbentuk suplemen) dan 1 g dalam infus, dalam durasi 10 minggu. Carnosine memberikan efek positif terhadap penurunan gangguan tidur dengan dosis harian 500 mg selama dua bulan, sedangkan resveratrol dengan dosis 19,8 mg selama 12 bulan. Dengan demikian, suplemen-suplemen di atas dapat digunakan sebagai terapi alternatif atau terapi tambahan untuk gangguan tidur.

DAFTAR PUSTAKA

- Aldini, G., de Courten, B., Regazzoni, L., Gilardoni, E., Ferrario, G., Baron, G., Altomare, A., D'Amato, A., Vistoli, G., & Carini, M. (2021). Understanding the antioxidant and carbonyl sequestering activity of carnosine: direct and indirect mechanisms. *Free Radical Research*, 55(4), 321–330. <https://doi.org/10.1080/10715762.2020.1856830>
- Boone, K. M., Rausch, J., Pelak, G., Li, R., Turner, A. N., Klebanoff, M. A., & Keim, S. A. (2019). Docosahexaenoic acid and arachidonic acid supplementation and sleep in toddlers born preterm: Secondary analysis of a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 15(9), 1197–1208. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7902>
- Chmielewska, K., Dzierzbicka, K., Inkielewicz-Stępnia, I., & Przybyłowska, M. (2020). Therapeutic Potential of Carnosine and Its Derivatives in the Treatment of Human Diseases. *Chemical Research in Toxicology*, 33(7), 1561–1578. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00010>
- Chowdhury, M. A. R., Haq, M. M., Kumar, N., & Sharma, C. (2021). Pathophysiology of memory inception and retrogression and clock dependent divergence in cognizance.

- Chronobiology in Medicine, 3(2), 43–52. <https://doi.org/10.33069/cim.2021.0005>
- Davies, S. S., & Zhang, L. S. (2017). Reactive Carbonyl Species Scavengers—Novel Therapeutic Approaches for Chronic Diseases. *Current Pharmacology Reports*, 3(2), 51–67. <https://doi.org/10.1007/s40495-017-0081-6>
- Davinelli, S., Scapagnini, G., Marzatico, F., Nobile, V., Ferrara, N., & Corbi, G. (2017). Maturitas Influence of equol and resveratrol supplementation on health-related quality of life in menopausal women : A randomized , placebo-controlled study □. *Maturitas*, 96, 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.016>
- De Gage, S. B., Moride, Y., Ducruet, T., Kurth, T., Verdoux, H., Tournier, M., Pariente, A., & Bégau, B. (2014). Benzodiazepine use and risk of Alzheimer’s disease: Case-control study. *BMJ (Online)*, 349(September), 1–10. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5205>
- Delrosso, L. M., Bruni, O., & Ferri, R. (2018). Restless sleep disorder in children: A pilot study on a tentative new diagnostic category. *Sleep*, 41(8), 1–7. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy102>
- Ferlazzo, N., Andolina, G., Cannata, A., Costanzo, M. G., Rizzo, V., Currò, M., Ientile, R., & Caccamo, D. (2020). Is melatonin the cornucopia of the 21st century? *Antioxidants*, 9(11), 1–29. <https://doi.org/10.3390/antiox9111088>
- Ferracioli-Oda, E., Qawasmi, A., & Bloch, M. H. (2013). Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders. *PLoS ONE*, 8(5), 6–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063773>
- Gao, Q., Kou, T., Zhuang, B., Ren, Y., Dong, X., & Wang, Q. (2018). The Association between Vitamin D Deficiency and. 25(Vdd). <https://doi.org/10.3390/nu10091395>
- Ghods, R., & Kheirouri, S. (2018). Carnosine and advanced glycation end products: a systematic review. *Amino Acids*, 50(9), 1177–1186. <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2592-9>
- Gominak, S. C., & Stumpf, W. E. (2012). The world epidemic of sleep disorders is linked to vitamin D deficiency. *Medical Hypotheses*, 79(2), 132–135. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.03.031>
- Gulec, M., Ozkol, H., Selvi, Y., Tulu, Y., Aydin, A., Besiroglu, L., & Ozdemir, G. (2012). Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry Oxidative stress in patients with primary insomnia. 37, 247–251. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.02.011>
- Huang, W., Shah, S., Long, Q., Crankshaw, A., & Tangpricha, V. (2013). Improvement of Pain , Sleep , and Quality of Life in Chronic Pain Patient With Vitamin D Supplementation. 29(4), 341–347.
- Irwin, M. R. (2015). Why sleep is important for health: A psychoneuroimmunology perspective. *Annual Review of Psychology*, 66(July 2014), 143–172. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115205>
- Jansen, E. C., Conroy, D. A., Burgess, H. J., Brien, L. M. O., Cantoral, A., Téllez-rojo, M. M., Peterson, K. E., & Baylin, A. (2019). Plasma DHA Is Related to Sleep Timing and Duration in a Cohort of Mexican Adolescents.
- Jhee, J. H., Kim, H., Park, S., Yun, H., Jung, S., Kee, Y. K., Yoon, C., Park, J. T., Han, S. H., Kang, W., & Yoo, T. (2017). Vitamin D deficiency is significantly associated with

- depression in patients with chronic kidney disease. 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171009>
- Kementerian Kesehatan RI. (2022). Kebutuhan Tidur Sesuai Usia. [https://promkes.kemkes.go.id/wp-content/uploads/pdf/publikasi_materi_promosi/Informasi CERDIK/6.Istirahat Cukup_285x285mm.pdf](https://promkes.kemkes.go.id/wp-content/uploads/pdf/publikasi_materi_promosi/Informasi_CERDIK/6.Istirahat_Cukup_285x285mm.pdf)
- Lai, M. M., Lin, C. C., Lin, C. C., Liu, C. S., Li, T. C., & Ka, C. H. (2014). Long-term use of zolpidem increases the risk of major injury: A population-based cohort study. *Mayo Clinic Proceedings*, 89(5), 589–594. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.01.021>
- Liao, C. Y., Chung, C. H., Lu, K. C., Cheng, C. Y., Yang, S. Sen, Chien, W. C., & Wu, C. C. (2021). Taking Sleeping Pills and the Risk of Chronic Kidney Disease: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Pharmacology*, 11(January), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.524113>
- Macher, S., Herster, C., Holter, M., Moritz, M., Matzhöld, E. M., Stojakovic, T., Pieber, T. R., Schlenke, P., Drexler, C., & Amrein, K. (2020). The effect of parenteral or oral iron supplementation on fatigue, sleep, quality of life and restless legs syndrome in iron-deficient blood donors: A secondary analysis of the ironwoman rct. *Nutrients*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/nu12051313>
- Malaguarnera, G., Bertino, G., Greco, C., Gagliano, C., Motta, M., Chisari, G., Rapisarda, V., Nunnari, G., Vecchio, M., Drago, F., & Malaguarnera, M. (2017). Job performance in chronic hepatitis C virus patients treated with pegylated interferon- α 2b plus ribavirin: an observational study. *Translational Medicine Communications*, 2(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s41231-016-0010-4>
- Mason, C., de Dieu Tapsoba, J., Duggan, C., Wang, C. Y., Korde, L., & McTiernan, A. (2016). Repletion of vitamin D associated with deterioration of sleep quality among postmenopausal women. *Preventive Medicine*, 93, 166–170. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.09.035>
- Mehrazad-Saber, Z., Kheirouri, S., & Noorazar, S. G. (2018). Effects of l-Carnosine Supplementation on Sleep Disorders and Disease Severity in Autistic Children: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 123(1), 72–77. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12979>
- Montgomery, P., Burton, J. R., Sewell, R. P., Spreckelsen, T. F., & Richardson, A. J. (2014). Fatty acids and sleep in UK children: Subjective and pilot objective sleep results from the DOLAB study - a randomized controlled trial. *Journal of Sleep Research*, 23(4), 364–388. <https://doi.org/10.1111/jsr.12135>
- Murat, S., Ali, U., Serdal, K., Süleyman, D., & İlknur, P. (2015). Assessment of subjective sleep quality in iron deficiency anaemia. 15(2), 5–8.
- Natalita, C., Sekartini, R., & Poesponegoro, H. (2016). Skala Gangguan Tidur untuk Anak (SDSC) sebagai Instrumen Skrining Gangguan Tidur pada Anak Sekolah Lanjutan Tingkat Pertama. *Sari Pediatri*, 12(6), 365. <https://doi.org/10.14238/sp12.6.2011.365-72>
- Paruthi, S., Brooks, L. J., D'Ambrosio, C., Hall, W. A., Kotagal, S., Lloyd, R. M., Malow, B. A., Maski, K., Nichols, C., Quan, S. F., Rosen, C. L., Troester, M. M., & Wise, M. S. (2016). Consensus Statement of the

- American Academy of Sleep Medicine on the Recommended Amount of Sleep for Healthy Children: Methodology and Discussion. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 12(11), 1549–1561. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6288>
- Patan, M. J., Kennedy, D. O., Husberg, C., Hustvedt, S. O., Calder, P. C., Middleton, B., Khan, J., Forster, J., & Jackson, P. A. (2021). Differential Effects of DHA- and EPA-Rich Oils on Sleep in Healthy Young Adults : A Randomized Controlled Trial. 1–17.
- Pennisi, M., Bertino, G., Gagliano, C., Malaguarnera, M., Bella, R., Borzi, A. M., Madeddu, R., Drago, F., & Malaguarnera, G. (2017). Resveratrol in hepatitis C patients treated with pegylated-interferon- α -2b and ribavirin reduces sleep disturbance. *Nutrients*, 9(8), 1–14. <https://doi.org/10.3390/nu9080897>
- PioNas. (2021). 4.1 Hipnosis dan Ansietas. <http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-4-sistem-saraf-pusat/41-hipnosis-dan-ansietas>
- Purwanto, S., Psikologi, F., & Muhammadiyah, U. (2016). HUBUNGAN ANTARA INTENSITAS MENJALANKAN DZIKIR. 1(1), 32–38.
- Russcher, M., Koch, B. C. P., Nagtegaal, J. E., van Ittersum, F. J., Pasker-de Jong, P. C. M., Hagen, E. C., van Dorp, W. T., Gabreëls, B., Wildbergh, T. X., van der Westerlaken, M. M. L., Gaillard, C. A. J. M., & ter Wee, P. M. (2013). Long-term effects of melatonin on quality of life and sleep in haemodialysis patients (Melody study): A randomized controlled trial. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 76(5), 668–679. <https://doi.org/10.1111/bcp.12093>
- Sepahvand, E., Jalali, R., Khaledi Paveh, B., & Rezaei, M. (2014). Development and Validation of Sleep Disturbance Questionnaire in Patients with Acute Coronary Syndrome. *International Scholarly Research Notices*, 2014, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/978580>
- Shiue, I. (2013). Low vitamin D levels in adults with long time to fall asleep : USNHANES , 2005 – 2006. *International Journal of Cardiology*, 370, 2005–2006. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.195>
- Sujarwoto, S. (2020). Sleep Disturbance in Indonesia: How Much Does Smoking Contribute? *Behavioral Sleep Medicine*, 18(6), 760–773. <https://doi.org/10.1080/15402002.2019.1682584>
- Sukmawati, N. M. H., & Putra, I. G. S. W. (2019). RELIABILITAS KUSIONER PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX (PSQI) VERSI BAHASA INDONESIA DALAM MENGUKUR KUALITAS TIDUR LANSIA. 3(2).
- Vgontzas, A. N., Fernandez-Mendoza, J., Liao, D., & Bixler, E. O. (2013). Insomnia with objective short sleep duration: The most biologically severe phenotype of the disorder. *Sleep Medicine Reviews*, 17(4), 241–254. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2012.09.005>
- Wei, S., Smits, M. G., Tang, X., Kuang, L., Meng, H., Ni, S., Xiao, M., & Zhou, X. (2019). Efficacy and safety of melatonin for sleep onset insomnia in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.02.017>
- Wijayantha, I. P. A., Putra, I. G. Y., Rasdini, I. G. A. A., & Sukanti, I. N. (2018). Jurnal Kesehatan Medika Udayana Vol.04 No.02 September 2018 Page 63 GAMBARAN UPAYA

DALAM MEMENUHI KEBUTUHAN
TIDUR LANSIA DI PANTI SOSIAL
TRESNA WERDHA JARA MARA PATI
SINGARAJA. 04(02), 63–72.

Yang, C. W., Li, C. I., Li, T. C., Liu, C. S., Lin,
C. H., Lin, W. Y., & Lin, C. C. (2019).

Combined Effects of Having Sleep
Problems and Taking Sleeping Pills on the
Skeletal Muscle Mass and Performance of
Community-Dwelling Elders. *Scientific
Reports*, 9(1), 1–8. [https://doi.org/10.1038/
s41598-019-50295-w](https://doi.org/10.1038/s41598-019-50295-w)