

Review Artikel

Potensi Efek Terapeutik Suplementasi Melatonin Terhadap Perbaikan Penyakit Gagal Jantung

Ida Ayu Yadnyaningtias Permata Sari¹, Rini Noviyani^{2*}

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, iayadnyaningtias@gmail.com

²Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, rini.noviyani@unud.ac.id

*Penulis Korespondensi

Abstrak– Penyakit kardiovaskular menempati urutan tertinggi (35%) penyebab mortalitas di Indonesia dan mewakili 31% kematian global. Adapun salah satu penyakit kardiovaskular tersebut adalah gagal jantung. Gagal jantung dikenal sebagai sindrom klinis dengan gejala kompleks yang diakibatkan oleh abnormalitas fungsi jantung sebagai pemompa darah dan oksigen bagi tubuh. Menurut data yang diperoleh dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, prevalensi kejadian gagal jantung di Indonesia adalah 0,3%. Terjadinya peningkatan prevalensi dan mortalitas akibat gagal jantung dapat disebabkan oleh progresivitas perburukan penyakit. Berkaitan dengan manajemen penanganan penyakit gagal jantung, terapi suportif penunjang perbaikan gagal jantung dapat dilakukan dengan pemberian nutrasetikal, termasuk suplemen melatonin. Tujuan penulisan artikel ini adalah untuk mengetahui perkembangan lebih mendalam terkait luaran klinis pemberian suplemen melatonin pada penyakit gagal jantung. Metode pembuatan artikel dilakukan dengan meninjau berbagai literatur ilmiah yang dicari melalui penelusuran empat *database*, yaitu PubMed, ScienceDirect, Cochrane Library, dan Google Scholar. Artikel yang termasuk kriteria inklusi selanjutnya dianalisis dan disajikan secara naratif. Hasil kajian pustaka menunjukkan bahwa dari berbagai studi eksperimental yang ada, melatonin memiliki potensi yang bermanfaat secara klinis dalam perbaikan fungsi endotelium dan penurunan kadar serum NT-Pro BNP. Pemberian suplemen melatonin juga memberikan dampak positif terhadap peningkatan kualitas hidup dan nafsu makan, serta penurunan status kelelahan hingga insiden delirium pada pasien gagal jantung.

Kata Kunci– Melatonin, suplemen, gagal jantung

1. PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular merupakan permasalahan kesehatan yang berkaitan dengan organ vital manusia yakni jantung. Pada kajian profil penyakit tak menular disebutkan bahwa penyakit kardiovaskular menempati urutan tertinggi (35%) penyebab mortalitas di Indonesia dan mewakili 31% kematian global [1]. Adapun salah satu penyakit kardiovaskular tersebut adalah gagal jantung. Gagal jantung dikenal sebagai sindrom klinis dengan gejala kompleks yang diakibatkan oleh abnormalitas fungsi jantung sebagai pemompa darah dan oksigen bagi tubuh. Menurut data yang diperoleh dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, prevalensi kejadian gagal jantung di Indonesia adalah 0,3% [2].

Penyakit gagal jantung dapat diklasifikasikan berdasar kategori kelainan struktural jantung atau kategori kemampuan fungsional jantung. Selain itu, gagal jantung juga sering diklasifikasikan sebagai gagal jantung dengan penurunan fungsi sistolik (*Heart Failure with*

Reduced Ejection Fraction / HFrEF) dan penurunan fungsi diastolik (*Heart Failure with Preserved Ejection Fraction* / HFpEF) [3]. Gagal jantung dipandang sebagai tahapan kronis dari penyakit yang menyebabkan gangguan fungsi jantung sehingga faktor pencetusnya cenderung berasal dari kondisi multi-komorbiditas [4]. Keadaan yang diketahui menjadi penyebab gagal jantung diantaranya seperti gangguan irama jantung yang berat, komplikasi sindrom koroner akut, emboli paru, kardiomiopati, krisis hipertensi, disfungsi ginjal, anemia, gangguan metabolik dan infeksi kronis [5].

Terjadinya peningkatan prevalensi dan mortalitas akibat gagal jantung dapat disebabkan oleh progresivitas perburukan penyakit gagal jantung akut menjadi gagal jantung kronis. Perburukan kondisi pasien tersebut berpengaruh pula pada meningkatnya angka rehospitalisasi [2]. Kejadian perburukan gagal jantung (*worsening heart failure*) dapat terjadi setelah periode kestabilan kondisi klinis, umumnya ditandai dengan kelelahan, sesak napas, dan retensi cairan berlebih [6].

Hingga saat ini, terdapat banyak tantangan dalam mendeteksi hingga manajemen kejadian gagal jantung dan perburukannya. Tantangan tersebut meliputi kurangnya pengembangan diagnostik untuk deteksi dini, kurangnya kepatuhan terhadap pengobatan gagal jantung, serta keterbatasan dalam mengenali gejala perburukan gagal jantung baik [7]. Selain itu, pencarian pengobatan gagal jantung pada kondisi kronis masih menjadi permasalahan di Indonesia [2]. Oleh sebab itu, berdasar urgensi penyakit gagal jantung yang ada, tentunya diperlukan upaya berkelanjutan dalam penanganan gagal jantung.

Berkaitan dengan manajemen penanganan penyakit gagal jantung, terapi suportif penunjang perbaikan gagal jantung dapat dilakukan dengan pemberian nutrasetikal [8]. Salah satu penelitian terkait yang akhir-akhir ini ditemui adalah suplementasi melatonin pada pasien dengan gagal jantung. Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) merupakan hormon yang dihasilkan melalui kelenjar pineal, serta telah ditemukan pada tanaman, jamur, dan bakteri. Adapun biosintesis melatonin berasal dari asam amino esensial triptofan [9]. Melatonin eksogen diketahui memberi efek menguntungkan terhadap pemeliharaan sistem kardiovaskular tetapi penelitian-penelitian terkait masih termasuk baru digencarkan kembali [10]. Maka dari itu, artikel ini ditulis dengan tujuan untuk mengetahui perkembangan yang lebih mendalam terkait pendekatan potensi terapeutik pemberian suplemen melatonin pada penyakit gagal jantung.

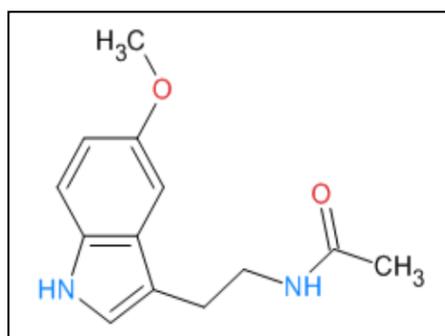
2. METODE

Artikel ini didesain dalam bentuk *literature review* atau kajian pustaka ilmiah. Adapun pustaka ilmiah yang dicari merupakan pustaka primer dan sekunder. Pustaka primer yang digunakan adalah artikel-artikel baik nasional maupun internasional yang berisikan topik penelitian terkait, sedangkan pustaka sekunder yang digunakan adalah berupa *textbook*. Pustaka ilmiah dapat dicari melalui penelusuran empat *database*, yaitu PubMed, ScienceDirect, Cochrane Library, dan Google Scholar. Dalam hal pencarian melalui *database* tersebut, digunakan beberapa kombinasi kata kunci berikut: "*melatonin*", "*supplementation*", "*exogenous melatonin*", "*heart failure*". Adapun kriteria artikel yang digunakan adalah artikel dalam rentang waktu

penelitian sejak 5 tahun terakhir. Artikel yang dipilih merupakan artikel yang mencakup penelitian terkait aktivitas atau kemampuan kardioprotektif dari melatonin terhadap subjek manusia juga hewan uji yang berada dalam kondisi gagal jantung. Artikel yang termasuk kriteria inklusi tersebut selanjutnya dikumpulkan, dianalisis, dan disajikan secara naratif.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Melatonin merupakan hormon yang dijumpai dalam semua spesies biologis, baik bersifat prokariotik maupun eukariotik termasuk hewan, tumbuhan, jamur, dan alga. Pada mamalia, melatonin diketahui sebagai neurohormon pleiotropik yang dilepas dari kelenjar hipofisis anterior dengan peran mengatur aktivitas tidur [11]. Hormon ini memiliki tingkat osilasi dalam aliran darah yang menyesuaikan dengan intensitas terang dan gelap cahaya yakni, rendah saat di siang hari dan meningkat di malam hari. Struktur melatonin tertera pada gambar 1 di bawah dan secara endogen diketahui bahwa peningkatan melatonin dalam darah selama waktu tidur adalah sebesar 150-220 pmol/mL [9].



Gambar 1. Struktur melatonin [12]

Suplemen Melatonin

Dalam perkembangannya, melatonin eksogen telah dipelajari sebagai antioksidan, protektor sel, membantu dalam regulasi metabolisme lipid dan karbohidrat, serta perbaikan penyakit. Salah satu manfaat melatonin eksogen yang paling dikenal di kalangan umum saat ini adalah untuk mengatasi masalah sulit tidur. Sintesis melatonin eksogen dari bahan alami diperkirakan semakin relevan menjadi target produksi dan konsumsi sebagai suplemen [12]. Tren penggunaan melatonin eksogen dengan dosis di atas 5 mg/hari di Amerika Serikat diketahui meningkat secara signifikan dari waktu ke waktu. Adapun persentase prevalensi pengguna suplemen melatonin yakni 0,4% (95% CI, 0,2%-1,0%) pada tahun 1999-2000 menjadi 2,1% (95% CI, 1,5%-2,9%) di tahun 2017-2018 ($P = 0,004$) [11].

Melatonin eksogen per oral diketahui mencapai puncak plasma dalam waktu sekitar 40 menit, tetapi memiliki bioavailabilitas yang rendah. Hal tersebut dipengaruhi oleh efek *first pass metabolism* yang lebih dari 90%. Pada beberapa penelitian yang ada terkait penggunaan suplemen melatonin, umumnya dosis penggunaan berkisar antara 1-10 mg per hari. Hingga saat ini, belum terdapat dosis yang paling optimum pada pemberian suplemen melatonin. Dosis yang dianggap dapat menimbulkan toksisitas adalah pada kisaran 30 mg [13].

Temuan Potensi Suplemen Melatonin untuk Gagal Jantung

Pemilihan literatur ilmiah yang akan dikaji telah dilakukan penulis berdasarkan kriteria inklusi yang telah ditetapkan. Penulis menemukan 4 penelitian RCT (*Randomized Clinical Trial*) serta 2 penelitian dengan desain eksperimen *in vivo* pada hewan uji. Semua jurnal yang didapatkan berkaitan dengan efek suplementasi melatonin terhadap sistem kardiovaskular, kejadian gagal jantung, hingga potensi perbaikan lainnya. Adapun kajian secara ringkas ke-6 penelitian yang terpilih disajikan dalam tabel 1.

Tabel 1. Potensi suplemen melatonin untuk gagal jantung

Jenis Penelitian	Judul Penelitian	Perlakuan	Hasil	Ref.
RCT	Effect of melatonin supplementation on endothelial function in heart failure with reduced ejection fraction: A randomized, double-blinded clinical trial	85 pasien gagal jantung dianalisis dengan pembagian 42 pasien mendapat intervensi suplemen melatonin 10 mg dan 43 pasien penerima plasebo selama 24 minggu	Perbedaan yang signifikan pada nilai FMD pasca intervensi, perolehan menguntungkan didapatkan oleh kelompok melatonin sebesar 7,84% (6,68-8,98; 95% CI) dan 5,98% (4,84-7,12; 95% CI), P = 0,027 pada kelompok plasebo. Rendahnya nilai FMD sejalan dengan meningkatnya prediksi perburukan gagal jantung	[14]
RCT	Melatonin supplementation improves N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and quality of life in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results from MeHR trial, a randomized clinical trial	42 pasien gagal jantung yang diberi suplemen melatonin dosis 10 mg dan 43 pasien gagal jantung yang diberi plasebo, berlangsung selama 24 minggu	Penurunan NT-proBNP secara signifikan pada kelompok pemberian suplemen melatonin dibanding kelompok plasebo (111,0 [6,2-215,7; CI 95%], P = 0,044). Penurunan NT-proBNP sejalan dengan peningkatan nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri	[15]
In vivo	Effect of melatonin on rat heart mitochondria in acute heart failure in aged rats	Kelompok tikus 1 dan 3 diberi perlakuan air, kelompok tikus 2 dan 4 diberi air yang dilarutkan melatonin (100 µg / mL). Kondisi gagal jantung dibuat melalui induksi	Kadar CNPase meningkat pada kelompok pemberian <i>isoprenaline-hydrochloride</i> dibanding kelompok kontrol. Berlawanan dengan kelompok tikus yang diberikan suplemen melatonin tidak merubah kadar CNPase yang mengindikasikan mitokondria terlindungi.	[16]

Tabel 1. Lanjutan potensi suplemen melatonin untuk gagal jantung

Jenis Penelitian	Judul Penelitian	Perlakuan	Hasil	Ref.
In vivo	Melatonin supplement plus exercise effectively counteracts the challenges of isoproterenol-induced cardiac injury in rats	<i>isoprenaline-hydrochloride</i> 8 kelompok perlakuan tikus meliputi <i>normal control</i> (NC), <i>melatonin control</i> (MC), <i>exercise control</i> (EC), <i>melatonin-exercise control</i> (MEC), <i>isoproterenol control</i> (IC), <i>exercise-isoproterenol</i> (EI), <i>melatonin-isoproterenol</i> (MI), dan grup <i>melatonin-exercise-isoproterenol</i> (MEI). Melatonin dalam etanol 0,1% diberikan (10 mg/kg) pada kelompok intervensi melatonin; kelompok NC, IC, dan EC diberikan etanol 0,1% per oral; serta kelompok aktivitas fisik (EC, EI, dan MEI)	Melatonin dan aktivitas fisik berperan dalam meningkatkan regulasi ekspresi PGC-1 α , penurunan produksi ROS dan kadar MDA (<i>malondialdehyde</i>), peningkatan agen antioksidan seperti SOD (<i>superoxide dismutase</i>) dan GSH (<i>glutathione</i>)	[17]
RCT	Effects of melatonin for delirium in elderly acute heart failure patients: a randomized, single-center, double-blind, and placebo-controlled trial	Subjek pasien gagal jantung dekompen-sasi akut sejumlah 497 (intervensi 249 pasien diberi plasebo dan 248 pasien diberikan melatonin oral 3 mg/hari selama 7 hari)	Perbedaan signifikan secara statistik terkait insiden delirium terjadi sebesar 27% (67/248) pada kelompok yang diberikan melatonin dan 36,9% (92/249) pada kelompok yang diberi plasebo (P = 0,021)	[18]
RCT	Cosupplementation on quality of life, fatigue, and nutritional status in cachectic heart failure patients: a randomized controlled trial	18 pasien diberikan tablet melatonin dengan dosis 20 mg selama 8 minggu, 18 pasien diberi melatonin + BCAA, 17 pasien diberi plasebo	Pasien penerima suplementasi melatonin memiliki QoL dan nafsu makan yang lebih tinggi serta status kelelahan yang rendah dibandingkan dengan pasien penerima plasebo	[19]

Penyakit gagal jantung dicirikan dengan perpaduan kompleks antara adanya perubahan struktural dan fungsional pada jantung. Kajian terkait patofisiologi dasar dari penyakit gagal jantung masih terus didalami hingga saat ini. Adapun pendekatan ilmiah terkait patogenesis dan perkembangan penyakit gagal jantung, salah satunya adalah disfungsi endotelium. Endotelium merupakan lapisan sel tunggal yang menyelubungi permukaan bagian paling dalam pembuluh darah dari seluruh sistem kardiovaskular. Endotelium berperan dalam mempertahankan struktur dan tonus pembuluh darah, mencegah agregasi dan adhesi trombosit dan leukosit, serta mengontrol permeabilitas aliran darah [20]. Disfungsi endotelium ditandai dengan ketidakseimbangan vasokonstriksi dan vasodilatasi, peningkatan spesies oksigen reaktif, serta defisiensi nitrit oksida sehingga terjadi penurunan curah jantung yang menjadi prekursor perkembangan gagal jantung [21].

Investigasi terkait efek suplementasi melatonin terhadap fungsi endotel pada pasien gagal jantung dengan reduksi fraksi ejeksi telah dilakukan melalui penelitian *randomized clinical trial* (RCT) [14]. Pada penelitian tersebut, dilakukan penilaian disfungsi endotel terhadap pasien gagal jantung dengan menggunakan metode *flow mediated dilatation* (FMD). Metode FMD termasuk dalam metode vaskuler non-invasif dengan memanfaatkan ultrasonografi arteri brakialis untuk mengevaluasi fungsi endotel. Pada kasus gagal jantung, metode ini telah terbukti menjadi prediktor terhadap kejadian perburukan klinis, hospitalisasi, hingga kematian [22]. Penelitian [14] menyertakan 85 pasien yang dianalisis dengan pembagian 42 pasien mendapat intervensi suplemen melatonin dan 43 pasien penerima plasebo. Hasil yang didapatkan yakni adanya perbedaan yang signifikan pada nilai FMD pasca intervensi, perolehan menguntungkan didapatkan oleh kelompok melatonin sebesar 7,84% (6,68-8,98; 95% CI) dan 5,98% (4,84-7,12; 95% CI), $P = 0,027$ pada kelompok plasebo. Berdasar hasil tersebut, dapat diinterpretasikan bahwa rendahnya nilai FMD sejalan dengan berkurangnya pelebaran arteri brakialis atau semakin tingginya prediksi perburukan kardiovaskular [23]. Melatonin bereaksi secara spesifik pada reseptor yang disebut reseptor MT. Mekanisme seluler yang dapat terjadi diantaranya aktivasi reseptor MT_2 pada sel endotel berpengaruh pada peningkatan produksi nitrit oksida dan berpengaruh pada vasodilatasi endotel [24]. Melatonin juga telah dipelajari melalui stimulasi oleh reseptor MT_1 yang menginduksi peningkatan tonus arteriol serebral serta aktivitas dengan MT_2 menghasilkan blokade saluran kalium [25].

Selain disfungsi endotel, penanda diagnostik dan prognostik penyakit gagal jantung juga dapat dilihat melalui parameter serum *N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide* (NT-proBNP). BNP disintesis dalam bentuk pro-hormon yang kemudian dipecah menjadi bentuk aktif dan bentuk tidak aktif sebagai NT-proBNP. Peningkatan kadar NT-proBNP dalam tubuh secara langsung meningkat seiring dengan peningkatan kadar BNP. Bentuk respon adanya volume dan tekanan berlebih oleh dinding ventrikel jantung ditandai dengan meningkatnya produksi BNP oleh kardiomiosit. BNP bekerja sebagai hormon dengan mekanismenya menghambat peningkatan rangsangan simpatis. Hal tersebut akan berpengaruh pada pengurangan volume dan tekanan berlebih pada dinding ventrikel jantung [26]. Penelitian oleh [27] menyatakan bahwa kadar NT-proBNP memiliki kaitan yang erat dengan keadaan fungsi fraksi

ejeksi ventrikel kiri pada kasus gagal jantung. Terdapat korelasi bermakna antara kedua variabel tersebut ($r = -0.624$, $P = 0.001$), yang menandakan adanya hubungan peningkatan kadar NT-proBNP diiringi dengan penurunan nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri. Adapun kondisi penurunan fraksi ejeksi ventrikel pada pasien gagal jantung akan membutuhkan volume yang lebih besar untuk mencapai curah ventrikel normal, sehingga kadar NT-proBNP akan meningkat [27].

Penelitian RCT oleh [15] telah dilakukan untuk mengetahui efek suplementasi melatonin dosis 10 mg terhadap level NT-proBNP dengan melibatkan 42 pasien gagal jantung yang diberi melatonin dan 43 pasien gagal jantung yang diberi plasebo, berlangsung selama 24 minggu. Hasil yang didapatkan berupa penurunan NT-proBNP secara signifikan pada kelompok pemberian suplemen melatonin dibanding kelompok plasebo (111,0 [6,2-215,7; CI 95%], $P = 0,044$). Hal tersebut dapat disebabkan oleh efek melatonin yang bersifat antagonis dengan aksi angiotensin II, yakni suatu vasokonstriktor kuat dan stimulator sekresi aldosteron yang umum dijumpai pada kejadian gagal jantung. Perlu diketahui bahwa modulasi sistem neurohormonal yang terjadi di luar keadaan normal seperti ekspresi aldosteron berlebih dapat menyebabkan hipertrofi dan fibrosis pada vaskuler sehingga terjadi peningkatan kekakuan ventrikel dan disfungsi endotel jantung. Maka dari itu, peran antagonis melatonin bermanfaat terhadap penurunan beban minimal jantung sekaligus penurunan kadar BNP dalam tubuh [28].

Secara *in vivo*, terdapat beberapa penelitian yang telah dilakukan, salah satunya pengujian pengaruh pemberian melatonin pada mitokondria jantung tikus dengan gagal jantung akut. Secara normal, mitokondria memiliki cadangan ATP yang secara konsisten berubah sesuai dengan kebutuhan jantung melalui rute transportasi Ca^{2+} . Kanal Ca^{2+} memiliki fungsi dalam pembukaan pori permeabilitas mitokondria serta berperan pula dalam pembentukan spesies oksigen reaktif. Penuaan diketahui mempengaruhi penurunan Ca^{2+} mitokondria sehingga terjadi pengurangan mediasi pembukaan pori transisi permeabilitas mitokondria sebagai saluran ATP dengan modulator berupa *20,30-cyclicnucleotide-30-phosphodiesterase* (CNPase) serta menjadi faktor yang terlibat menimbulkan kejadian gagal jantung dan iskemia-reperfusi [29]. Pada penelitian [16], dilakukan pengujian terhadap 4 kelompok tikus dengan perlakuan kelompok 1 dan 3 menerima air biasa, sedangkan kelompok 2 dan 4 diberikan air yang dilarutkan melatonin (100 $\mu\text{g} / \text{mL}$). Perlakuan dilakukan selama 2 bulan dengan asupan air harian yakni $33 \pm 3 \text{ mL}$ per tikus (7 mg Melatonin/kgBB tikus). Setelah 2 bulan, tikus kelompok 3 dan 4 disuntikkan dengan *isoprenaline hydrochloride* (ISO) yang dilarutkan dalam larutan salin (85 mg/kgBB tikus) untuk menginduksi keadaan gagal jantung akut, sedangkan kelompok 1 (kontrol) dan kelompok 2 (hanya melatonin) disuntikkan larutan salin secara subkutan. Selanjutnya dilakukan isolasi mitokondria jantung tikus (*rat heart mitochondria / RHM*) serta evaluasi fungsi mitokondria. Hasil yang didapat berupa tikus pada kelompok 2 (melatonin) memiliki tingkat CNPase 2 kali lebih tinggi dalam RHM sedangkan kelompok 3 (air + ISO) memiliki kadar CNPase 1,7 kali dibanding dengan kelompok kontrol. Lain halnya dengan kelompok 4 (melatonin + ISO) yakni ISO tidak merubah kadar CNPase bila dibandingkan dengan kelompok 3 (signifikan $P < 0,05$). Berdasar hasil tersebut, ditunjukkan bahwa kadar CNPase meningkat pada kondisi gagal jantung akut dengan tujuan untuk melindungi mitokondria dari kerusakan dan

melatonin dapat memperkuat efek perlindungan tersebut. Melatonin mencegah efek induksi gagal jantung dengan meningkatkan kapasitas retensi Ca^{2+} [16].

Masih berkaitan dengan aktivitas mitokondria, keadaan disfungsi sel mitokondria pada sistem kardiovaskular perlu diwaspadai karena menjadi pencetus morbiditas dan mortalitas penyakit khususnya gagal jantung pada manusia. Peran seperti produksi ATP serta transduksi berbagai pensinyalan dalam setiap organisme dipegang oleh organel mitokondria. Pemasokan ATP menuju jaringan untuk mempertahankan fungsi normal jantung dipengaruhi oleh ketahanan biogenesis mitokondria. Disfungsi mitokondria tidak dapat terlepas dari ketidakseimbangan oksidatif jantung yang pengaturannya didasarkan pada produksi sistem oksidan dan antioksidan. Antioksidan sendiri diketahui memiliki peran dalam mengatur produksi dan penghilangan spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species* / ROS) [30].

Studi *in vivo* terkait suplementasi melatonin juga telah dipublikasikan untuk mengetahui efektivitas melatonin dan aktivitas fisik dalam menangkal cedera jantung pada tikus akibat induksi isoproterenol. Penelitian tersebut dilakukan menggunakan 8 kelompok perlakuan tikus meliputi *normal control* (NC), *melatonin control* (MC), *exercise control* (EC), *melatonin-exercise control* (MEC), *isoproterenol control* (IC), *exercise-isoproterenol* (EI), *melatonin-isoproterenol* (MI), dan grup *melatonin-exercise-isoproterenol* (MEI). Adapun melatonin dilarutkan dalam etanol 0,1% yang akan diberikan setiap hari (10 mg/kg) pada kelompok yang mendapatkan intervensi melatonin per oral; kelompok NC, IC, dan EC diberikan etanol 0,1% per oral; serta kelompok aktivitas fisik (EC, EI, dan MEI) dirancang untuk melakukan aktivitas renang 40 menit/5 hari selama 3 minggu. Isoproterenol dalam penelitian ini merupakan katekolamin sintesis dan bersifat agonis β -adrenergik yang digunakan untuk menginduksi disfungsi jantung. Setelah 3 minggu, tikus kelompok NC, EC, MC, dan MEC dievaluasi, sedangkan kelompok IC, EI, MI, dan MEI diberikan induksi cedera jantung dengan isoproterenol (85 mg/kg) pada hari ke-22 dan 23 lalu dievaluasi pada hari ke-24 untuk mengetahui fungsi mitokondria jantung. Hasil yang dapat disimpulkan dari penelitian ini adalah melatonin dan aktivitas fisik memiliki peran dalam meningkatkan regulasi ekspresi PGC-1 α (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator-1 α*) yang berfungsi dalam regulasi biogenesis mitokondria. Selain itu, pada kelompok MEI juga didapatkan penurunan produksi ROS dan kadar MDA (*malondialdehyde*) sebagai *marker* stres oksidatif mitokondria jantung. Sementara itu, agen antioksidan seperti SOD (*superoxide dismutase*) dan GSH (*glutathione*) ditemukan lebih tinggi secara signifikan dibandingkan pada kelompok IC. Berdasar hasil tersebut, penggunaan suplemen melatonin yang disertai dengan aktivitas fisik berpotensi baik dalam upaya pemeliharaan mitokondria jantung dan penghambatan stres oksidatif. Melalui pemeliharaan mitokondria juga secara langsung akan berpengaruh baik terhadap produksi dan atau pemasokan ATP sehingga mampu melawan cedera jaringan dan fungsi kontraktilitas jantung [17].

Peningkatan mortalitas dan lamanya hospitalisasi pasien gagal jantung baik akut hingga kronis juga tidak terlepas kaitannya dengan kejadian delirium. Kondisi yang disebut sebagai delirium adalah ketika terjadi perubahan kesadaran, gangguan pemusatan perhatian, dan

disfungsi kognitif secara cepat. Gejala dapat timbul umumnya dalam hitungan jam atau hari dengan kecenderungan onset yang berfluktuasi. Terjadinya delirium diasosiasikan dengan teori keadaan defisiensi neurotransmitter asetilkolin yang berperan dalam fungsi kesadaran dan hiperaktivitas dopaminergik melalui beberapa mekanisme seperti adanya hipoksia, inflamasi, dan stres oksidatif [31]. Pasien gagal jantung menjadi pasien berisiko tinggi mengalami delirium karena gagal jantung mempengaruhi aliran darah dan oksigen di otak.

Pada penelitian [32], ditemukan insiden delirium dengan kondisi gagal jantung dekompensasi akut sebesar 27,3% dari populasi penelitian. Selain itu, ditemukan juga prognosis memburuk pada pasien dengan gagal jantung dekompensasi dibanding dengan pasien tanpa delirium. Tingginya angka kematian (*90-days mortality*) pasien dengan delirium didapatkan secara signifikan (21.6%; 95% CI, 3.4–36.4) dibanding pasien tanpa delirium (3.9%, 95% CI 0.0–8.3). Pada studi RCT [18], terdapat subjek pasien gagal jantung dekompensasi akut sejumlah 497 dengan pembagian intervensi 249 pasien diberi plasebo dan 248 pasien diberikan melatonin oral 3 mg/hari selama 7 hari. Total kejadian delirium pada pasien ditemukan sebesar 32% (159/497). Adapun luaran klinis primer yang ditemukan yakni terdapat perbedaan signifikan secara statistik terkait insiden delirium terjadi sebesar 27% (67/248) pada kelompok yang diberikan melatonin dan 36,9% (92/249) pada kelompok yang diberi plasebo ($P = 0,021$). Di luar itu, peneliti juga menyatakan hanya terdapat dua kasus yang kemungkinan berkaitan dengan pemberian suplemen melatonin. Belum banyak terdapat kajian mekanisme molekuler melatonin sebagai anti-delirium, tetapi terdapat beberapa pendekatan ilmiah bahwa melatonin berperan dalam mengurangi apoptosis neuron, supresi aktivasi neuro-inflamasi utamanya terhadap sel mikroglia dan astrosit [33], serta melindungi kerusakan yang ditimbulkan oleh spesies oksigen reaktif dalam kondisi hipoksia [34].

Penyakit gagal jantung juga secara langsung tentunya mempengaruhi kondisi fisik pasien. Ketidakmampuan jantung untuk menyuplai darah menimbulkan banyak gejala seperti sesak napas, pusing, kelelahan, hingga sindrom kompleks kakeksia. Hal tersebut tentunya berdampak pada perubahan *quality of life* (QoL) pasien. Penelitian RCT terkait telah dilakukan oleh [19], suplementasi melatonin pada pasien gagal jantung dengan kondisi kakeksia berdampak baik pada kualitas hidup pasien, status kelelahan, dan nafsu makan. Sebanyak 18 pasien diberikan tablet melatonin dengan dosis 20 mg, diberikan melatonin + *Branched-Chain Amino Acids* pada 18 pasien, dan plasebo pada 17 pasien, masing-masing selama 8 minggu. Penilaian kualitas hidup pasien dilakukan dengan menggunakan metode *The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ) yang berisikan 2 domain pertanyaan meliputi gejala fisik dan emosional. Hasil yang didapatkan berupa skor, semakin tinggi skor MLHFQ, maka merepresentasikan rendahnya kualitas hidup pasien. Nilai MLHFQ pasien yang menerima plasebo (*mean* 50,18 (SD 8,37)) lebih tinggi dibanding pasien yang mendapatkan suplemen melatonin (42,89 (10,14)), sehingga terdapat perbaikan kualitas hidup yang dirasakan oleh pasien ($P < 0.05$). Selanjutnya pengukuran status kelelahan pasien dilakukan melalui pengujian *Fatigue Symptom Inventory* (FSI) dengan interpretasi semakin rendah skor FSI, maka mengindikasikan rendahnya status kelelahan pasien. Adapun nilai FSI yang didapatkan pada pasien yang diberi

suplemen melatonin adalah 17,66 (SD 6,14), sedangkan pasien yang diberi plasebo memiliki nilai FSI sebesar 20,23 (SD 5,54) ($P < 0,001$).

Kemampuan melatonin dalam mengurangi status kelelahan diketahui berhubungan dengan sifat antioksidan melatonin untuk memproteksi kerusakan dan mengembalikan fungsi membran sel mitokondria akibat stres oksidatif yang mempengaruhi kekuatan otot. Hal tersebut didukung oleh beberapa penelitian serupa yang mengkaji efek pemberian melatonin terhadap kondisi kelelahan / *fatigue* [35] [36]. Pendekatan mekanisme kakeksia pada pasien gagal jantung juga dikaitkan dengan ketidakseimbangan anabolisme/katabolisme dalam tubuh. Peradangan kronis pada otot rangka dapat disebabkan oleh kondisi katabolisme *growth factor* (GH) dan *insulin-like growth factor-1* (IGF-1). Melatonin memiliki kemungkinan dalam mengatur jalur sinyal pengaktifan ekspresi gen IGF-1 sehingga mengakibatkan peningkatan sintesis protein [19]. Selain itu, peningkatan nafsu makan pada pasien juga diukur menggunakan *The Simplified Nutritional Appetite Questionnaire* (SNAQ), dengan hasil bahwa nilai SNAQ kelompok yang diberi intervensi suplemen melatonin memiliki nilai yang lebih tinggi dibanding kelompok plasebo [19]. Berdasar hasil penelitian tersebut, suplementasi melatonin pada pasien dengan gagal jantung memberikan luaran yang bermanfaat dalam meningkatkan kualitas hidup pasien serta mencegah berbagai perburukan yang dapat terjadi.

4. KESIMPULAN

Prognosis perburukan gagal jantung secara langsung akan berpengaruh pada peningkatan mortalitas, lama hospitalisasi, dan penambahan biaya kebutuhan terapi. Salah satu pengembangan manajemen terapi yang memberi kebermanfaatan adalah suplementasi nutrasetikal melatonin. Berdasarkan studi-studi eksperimental yang telah dikaji, melatonin eksogen mampu berperan dalam meminimalisasi kemungkinan disfungsi endotelium dan beban kerja jantung dengan memperkuat efek perlindungan kardiyak, mencegah perburukan inflamasi dengan aktivitas antioksidan, serta mengurangi risiko kejadian delirium dan status kelelahan. Suplementasi melatonin juga berpotensi memberikan peningkatan kualitas hidup pasien gagal jantung. Dengan demikian, penggunaan suplemen melatonin berpotensi baik dijadikan sebagai terapi komplementer dengan tujuan perbaikan kondisi klinis pada pasien gagal jantung. Diharapkan pula akan terdapat penelitian lebih lanjut terkait toksisitas penggunaan suplemen melatonin.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada seluruh pihak yang terlibat dalam penulisan artikel sehingga penulis dapat menyelesaikan artikel ini dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] WHO, *Non Communicable Diseases Country Profiles 2018*, Switzerland: World Health Organization, 2018.
- [2] Kemenkes RI, “Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Gagal Jantung” *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Nomor HK.01.07/Menkes/4801/2021*,

- pp. 1–6, 2021.
- [3] P. A. Heidenreich *et al.*, "2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines", vol. 145, no. 18. 2022. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
- [4] A. Groenewegen, F. H. Rutten, A. Mosterd, and A. W. Hoes, "Epidemiology of heart failure," *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 22, no. 8, pp. 1342–1356, 2020, doi: 10.1002/ejhf.1858.
- [5] PERKI, Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung, Jakarta: *Perhimpun. Dr. Spes. Kardiovask. Indonesia*, pp. 848–853, 2020.
- [6] T. A. McDonagh *et al.*, "2021 ESC Guidelines for The Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure," *Eur. Heart J.*, vol. 42, no. 36, pp. 3599–3726, 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- [7] N. Girerd, P. Gunther, S. Störk, and I. Uchmanowicz, *Heart Failure Policy Network, Spotlight on Worsening Heart Failure*, London: HFPN, 2022, pp. 1–23.
- [8] V. Mollace *et al.*, "Pathophysiological Basis For Nutraceutical Supplementation In Heart Failure: A Comprehensive Review," *Nutrients*, vol. 13, no. 1, pp. 1–31, 2021, doi: 10.3390/nu13010257.
- [9] X. Meng *et al.*, "Dietary Sources and Bioactivities Of Melatonin," *Nutrients*, vol. 9, no. 4, pp. 1–64, 2017, doi: 10.3390/nu9040367.
- [10] M. Tobeiha *et al.*, "Evidence for the Benefits of Melatonin in Cardiovascular Disease," *Front. Cardiovasc. Med.*, vol. 9, no. June, pp. 1–39, 2022, doi: 10.3389/fcvm.2022.888319.
- [11] J. Li, V. K. Somers, H. Xu, F. Lopez-Jimenez, and N. Covassin, "Trends in Use of Melatonin Supplements among US Adults, 1999-2018," *Jama*, vol. 327, no. 5, pp. 483–485, 2022, doi: 10.1001/jama.2021.23652.
- [12] M. B. Arnao *et al.*, "Melatonin from Microorganisms, Algae, and Plants as Possible Alternatives to Synthetic Melatonin," *Metabolites*, vol. 13, no. 1, pp.1–16, 2023, doi: 10.3390/metabo13010072.
- [13] B. Carriedo-Diez, J. L. Tosoratto-Venturi, C. Cantón-Manzano, C. Wanden-Berghe, and J. Sanz-Valero, "The Effects of the Exogenous Melatonin on Shift Work Sleep Disorder in Health Personnel: A Systematic Review," *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 19, no. 16, pp.1–19, 2022, doi: 10.3390/ijerph191610199.
- [14] S. G. Hoseini *et al.*, "Effect of Melatonin Supplementation on Endothelial Function oin Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Randomized, Double-Blinded Clinical Trial," *Clin. Cardiol.*, vol. 44, no. 9, pp. 1263–1271, 2021, doi: 10.1002/clc.23682.
- [15] S. G. Hoseini *et al.*, "Melatonin Supplementation Improves N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels and Quality of Life in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Results From MEHR Trial, A Randomized Clinical Trial," *Clin. Cardiol.*, vol. 45, no. 4, pp. 417–426, 2022, doi: 10.1002/clc.23796.
- [16] I. Odinkova *et al.*, "Effect of Melatonin on Rat Heart Mitochondria in Acute Heart Failure in Aged Rats," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 19, no. 6, pp.1–16, 2018, doi: 10.3390/ijms19061555.
- [17] M. M. Rahman and D. K. Yang, "Melatonin Supplement Plus Exercise Effectively Counteracts the Challenges of Isoproterenol-Induced Cardiac Injury in Rats," *Biomedicines*, vol. 11, no. 2, pp. 1–17, 2023, doi: 10.3390/biomedicines11020428.
- [18] B. Yin, T. Ye, Y. Liu, R. Wan, L. Gu, and G. Zong, "Effects of Melatonin for Delirium in

- Elderly Acute Heart Failure Patients: A Randomized, Single-Center, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trial,” *Heart Surg. Forum*, vol. 25, no. 1, pp. E37–E41, 2022, doi: 10.1532/hsf.4325.
- [19] H. Jafari-Vayghan, J. Moludi, S. Saleh-Ghadimi, E. Enamzadeh, M. H. Seyed-Mohammadzad, and M. Alizadeh, “Impact of Melatonin and Branched-Chain Amino Acids Cosupplementation on Quality of Life, Fatigue, and Nutritional Status in Cachectic Heart Failure Patients: A Randomized Controlled Trial,” *Am. J. Lifestyle Med.*, vol. 16, no. 1, pp. 130–140, 2022, doi: 10.1177/1559827619874044.
- [20] H. J. Sun, Z. Y. Wu, X. W. Nie, and J. S. Bian, “Role of Endothelial Dysfunction In Cardiovascular Diseases: The Link Between Inflammation and Hydrogen Sulfide,” *Front. Pharmacol.*, vol. 10, pp. 1–15, Jan. 2020, doi: 10.3389/fphar.2019.01568.
- [21] S. Giannitsi, B. Maria, A. Bechlioulis, and K. Naka, “Endothelial Dysfunction and Heart Failure: A Review of The Existing Bibliography with Emphasis on Flow Mediated Dilation,” *JRSM Cardiovasc. Dis.*, vol. 8, pp. 1–7, 2019, doi: 10.1177/2048004019843047.
- [22] G. P. T. Areas *et al.*, “Flow-mediated Dilation and Heart Failure: A Review With Implications to Physical Rehabilitation,” *Heart Fail. Rev.*, vol. 24, no. 1, pp. 69–80, 2019, doi: 10.1007/s10741-018-9719-7.
- [23] T. L. Weissgerber, “Flow-mediated Dilation: Can New Approaches Provide Greater Mechanistic Insight into Vascular Dysfunction in Preeclampsia and Other Diseases?,” vol. 16, no. 11, pp. 487–505, 2014, doi: 10.1007/s11906-014-0487-z.Flow-mediated.
- [24] T. Zhao, H. Zhang, C. Jin, F. Qiu, Y. Wu, and L. Shi, “Melatonin mediates vasodilation through both direct and indirect activation of BKCa channels,” *J. Mol. Endocrinol.*, vol. 59, no. 3, pp. 219–233, 2017, doi: 10.1530/JME-17-0028.
- [25] Z. N. Guo *et al.*, “Antioxidant Melatonin: Potential Functions in Improving Cerebral Autoregulation After Subarachnoid Hemorrhage,” *Front. Physiol.*, vol. 9, pp. 1–12, Aug. 2018, doi: 10.3389/fphys.2018.01146.
- [26] N. Hersunarti and M. S. Rohman, “Pemeriksaan BNP atau NT pro BNP pada Pasien Gagal Jantung,” *Indones. J. Cardiol.*, vol. 28, no. 3, pp. 229–232, 2017, [Online]. Available: <https://ijconline.id/index.php/ijc/article/view/247>
- [27] K. Syamsi, D. Hariyanto, and R. B. Herman, “Korelasi Kadar NT- proBNP dengan Fungsi Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri pada Gagal Jantung Anak,” *Sari Pediatr.*, vol. 22, no. 1, p. 30, 2020, doi: 10.14238/sp22.1.2020.30-6.
- [28] K. Kuwahara, “The Natriuretic Peptide System in Heart Failure: Diagnostic and Therapeutic Implications,” *Pharmacol. Ther.*, vol. 227, 2021, doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107863.
- [29] O. Krestinina *et al.*, “In Aging, The Vulnerability of Rat Brain Mitochondria is Enhanced Due to Reduced Level of 2',3'-cyclic nucleotide-3'-phosphodiesterase (CNP) and Subsequently Increased Permeability Transition in Brain Mitochondria in Old Animals,” *Neurochem. Int.*, vol. 80, pp. 41–50, 2015, doi: 10.1016/j.neuint.2014.09.008.
- [30] T. Münzel, G. G. Camici, C. Maack, N. R. Bonetti, V. Fuster, and J. C. Kovacic, “Impact of Oxidative Stress on the Heart and Vasculature: Part 2 of a 3-Part Series,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 70, no. 2, pp. 212–229, 2017, doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.035.
- [31] R. P. Thom, N. C. Levy-Carrick, M. Bui, and D. Silbersweig, “Delirium,” *Am. J. Psychiatry*, vol. 176, no. 10, pp. 785–793, 2019, doi: 10.1176/appi.ajp.2018.18070893.
- [32] M. Pak *et al.*, “Delirium is Associated with High Mortality in Older Adult Patients with

- Acute Decompensated Heart Failure,” *BMC Geriatr.*, vol. 20, no. 1, pp. 1–9, 2020, doi: 10.1186/s12877-020-01928-7.
- [33] N. T. Prendergast, P. J. Tiberio, and T. D. Girard, “Treatment of Delirium During Critical Illness,” *Annu. Rev. Med.*, vol. 73, pp. 407–421, 2022, doi: 10.1146/annurev-med-042220-013015.
- [34] R. Hardeland, “Melatonin and Microglia,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 15, pp. 1–17, 2021, doi: 10.3390/ijms22158296.
- [35] J. Castro-Marrero *et al.*, “Effect of Melatonin Plus Zinc Supplementation on Fatigue Perception in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial,” *Antioxidants*, vol. 10, no. 7, pp. 1–17, 2021, doi: 10.3390/antiox10071010.
- [36] G. Bjørklund, M. Dadar, J. J. Pen, S. Chirumbolo, and J. Aaseth, “Chronic Fatigue Syndrome (CFS): Suggestions for A Nutritional Treatment in The Therapeutic Approach,” *Biomed. Pharmacother.*, vol. 109, no. June 2018, pp. 1000–1007, 2019, doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.076.