

Kajian Penggunaan Obat Insomnia sebagai Penyakit Penyerta pada Salah Satu Rumah Sakit Khusus Daerah di Kalimantan Timur

Serly Monika Putri^{1,†}, Laode Rijai¹, Risna Agustina^{1,2,‡}

¹Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Kefarmasian “Farmaka Tropis”
Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

[†]Email: serlymp197@gmail.com

² Kelompok Bidang Ilmu Farmasi Klinik dan Komunitas, Fakultas Farmasi,
Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

[‡]Email: risna@farmasi.unmul.ac.id

Abstract

Insomnia is a sleep disorder such as dissatisfaction with sleep quality, difficulty in sleeping and maintaining sleep, causing physical and emotional symptoms that affect performance and also cognitively. The existence of mental disorders such as depression, fatigue and anxiety which culminate in insomnia so that a person does not sleep soundly. The purpose of this study is to determine the characteristics, variations of the diseases that cause insomnia, drug use, and drug interactions that occur. The research method used an observational retrospective method by tracing medical record data at a special regional hospital in East Kalimantan with a total sampling technique during 2019. The results obtained for characteristic data that insomnia was greater for women (57%) at the age of 56-65 years (40%) with primary and junior high school education (30%) who do not work (77%) and who do not have a history of disease (93%) and insomnia due to anxiety (94%). For the variation of insomnia, based on the causes and history of the disease, whether there is anxiety disorder or anxiety. Treatment is done with 87% single therapy, namely using the drugs Alprazolam (8%), Clozapine (41%), Fluoxetine (4%), Risperidone (8%), Lorazepam (8%), Diazepam (11%), Zolpidem tartrate (4%), Amitriptyline (4%), Clonazepam (4%), and Clorpromazin (8%) while 13% uses 2 combination of drug therapy is using combination of Fluoxetine and Amitriptyline (25%), Clozapine and Sertraline (50%), and Maprotiline hydrochloride and Clobazam (25%). The potential interactions are entirely pharmacokinetic interactions of the metabolic phase with major severity of 75% and moderate severity of 25%.

Keywords: sleep disturbance, insomnia, treatment pattern

Abstrak

Insomnia adalah suatu gangguan tidur seperti ketidakpuasan terhadap kualitas tidur, kesulitan untuk tidur maupun untuk mempertahankan tidur sehingga menyebabkan gejala fisik dan emosional yang berpengaruh terhadap kinerja dan juga terhadap kognitif. Adanya gangguan jiwa seperti depresi, kelelahan maupun kecemasan yang memuncak menyebabkan terjadinya insomnia sehingga tidur seseorang tidak pulas. Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui karakteristik, variasi penyakit yang menimbulkan insomnia, penggunaan obat, dan interaksi obat yang terjadi. Metode penelitian dengan menggunakan metode observasional secara retrospektif dengan penelusuran data rekam medik pada salah satu rumah sakit khusus daerah di Kalimantan Timur dengan teknik total sampling selama tahun 2019. Hasil yang diperoleh untuk data karakteristik yaitu insomnia lebih besar diderita oleh perempuan (57%) pada usia 56-65 tahun (40%) dengan tingkat pendidikan SD dan SMP (30%) yang tidak bekerja (77%) serta yang tidak memiliki riwayat penyakit (93%) dan insomnia yang disebabkan karena cemas (94%). Untuk variasi penyakit insomnia dilihat dari penyebab dan riwayat penyakit yang diderita diperoleh adanya gangguan kecemasan atau ansietas. Pengobatan yang dilakukan dengan terapi tunggal 87% yaitu menggunakan obat Alprazolam (8%), Clozapine (41%), Fluoxetine (4%), Risperidone (8%), Lorazepam (8%), Diazepam (11%), Zolpidem tartrate (4%), Amitriptyline (4%), Clonazepam (4%), dan Clorpromazin (8%) sedangkan terapi 2 kombinasi obat 13% yaitu menggunakan obat Fluoxetine dan Amitriptyline (25%), Clozapine dan Sertraline (50%), serta Maprotiline hidroklorida dan Clobazam (25%). Interaksi potensial seluruhnya merupakan interaksi farmakokinetik fase metabolisme dengan tingkat keparahan mayor 75% dan moderat 25%.

Kata Kunci: gangguan tidur, insomnia, pola pengobatan

DOI: <https://doi.org/10.25026/mpc.v12i1.415>

■ Pendahuluan

Insomnia adalah suatu gangguan tidur seperti ketidakpuasan terhadap kualitas tidur, kesulitan untuk tidur maupun untuk mempertahankan tidur sehingga menyebabkan gejala fisik dan emosional yang berpengaruh terhadap kinerja dan juga terhadap kognitif [1].

Insomnia adalah salah satu dari beberapa jenis gangguan tidur yang paling banyak diderita oleh masyarakat dunia. Terdapat 10% dari total keseluruhan penduduk Indonesia yang menderita gangguan tidur insomnia ini, artinya ada sekitar 28 juta orang dari total keseluruhan 238 juta penduduk Indonesia yang menderita insomnia [2].

Menurut penelitian sebelumnya, jika seseorang kekurangan tidur maka akan

mengalami halusinasi, paranoia, mudah tersinggung, gangguan penglihatan, selain itu suaranya menjadi tidak jelas, kehilangan kemampuan untuk konsentrasi dan mengingat [3]. Kombinasi terapi perilaku kognitif (*cognitive behavioral therapy*), obat-obatan, dan perubahan gaya hidup dapat dilakukan dalam hal upaya pencegahan insomnia [4].

Penatalaksanaan pada pasien insomnia ialah dengan menggunakan obat golongan benzodiazepine, agonis reseptor benzodiazepine, antidepresan. Obat golongan benzodiazepine seperti clonazepam, midazolam, dan estazolam. Agonis reseptor benzodiazepine seperti obat zolpidem, zolpiclone, dan zaleplon. Sedangkan untuk obat antidepresan seperti obat trazodon, doxepim, dan amitriptyline [1].

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai penggunaan obat insomnia untuk mengetahui karakteristik, variasi penyakit yang menimbulkan insomnia, penggunaan obat, dan interaksi potensial obat yang mungkin terjadi pada pasien insomnia di Rumah Sakit Jiwa Daerah Atma Husada Mahakam Samarinda.

Metode Penelitian

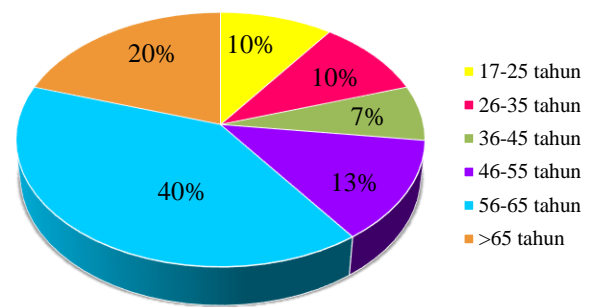
Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah observasional, yang dilakukan dengan penelusuran data yaitu rekam medik secara retrospektif dan data yang diambil termasuk data kualitatif dan kuantitatif yang akan dijabarkan secara deskriptif dengan periode yang ditentukan yaitu selama Januari – Desember 2019 pada pasien insomnia yang melakukan rawat jalan di Rumah Sakit Jiwa Daerah Atma Husada Mahakam Samarinda. Pengambilan sampel ditentukan dengan *total sampling* pada pasien diagnosa insomnia. Jumlah sampel pada penelitian ini adalah 30 pasien.

Hasil dan Pembahasan

Karakteristik Pasien Insomnia

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Jiwa Daerah Atma Husada Mahakam Samarinda. Data rekam medis yang didapatkan pada penelitian ini sebanyak 30 pasien. Dari 30 data tersebut maka dilakukan analisis karakteristiknya berdasarkan usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, pekerjaan, riwayat penyakit, dan penyebab insomnia.

Berdasarkan Gambar 1 diperoleh rentang usia terbesar 56-65 tahun yaitu 40%. Menurut Andiyanti 2010 usia 60 tahun merupakan usia dimana seseorang mengalami susah tidur yang paling serius, pada usia ini merupakan masa lansia dimana akan mengalami penurunan efektifitas tidur pada malam hari 70% hingga 80% dibandingkan kelompok usia lainnya [5].



Gambar 1. Karakteristik Usia

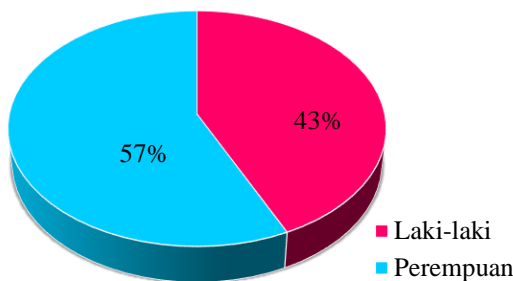
Pertambahan usia akan memberi masalah fisik, mental, maupun sosial ekonomi. Pada lansia terjadinya penurunan fungsi otak sehingga terjadi perubahan pada kinerja otak, otak yang bekerja mengirimkan sinyal rasa lelah dan mengantuk pada tubuh akan melemah dan menyebabkan sinyal tersebut tidak bekerja dengan baik [6].

Lansia mempunyai kecenderungan untuk mengalami insomnia. Lansia banyak mengalami perubahan salah satunya adalah perubahan neurologis. Akibat penurunan jumlah neuron fungsi neurotransmitter juga berkurang. Lansia sering mengeluh meliputi kesulitan untuk tidur, kesulitan untuk tetap terjaga, kesulitan untuk tidur kembali setelah terbangun di malam hari, terjaga terlalu cepat, dan tidur siang yang berlebihan. Masalah ini diakibatkan oleh perubahan terkait usia dalam siklus tidur-terjaga. Perubahan yang sangat menonjol yaitu terjadi pengurangan pada gelombang lambat, terutama stadium 4, gelombang alfa menurun, dan meningkatnya frekuensi terbangun di malam hari atau meningkatnya fragmentasi tidur karena seringnya terbangun [7].

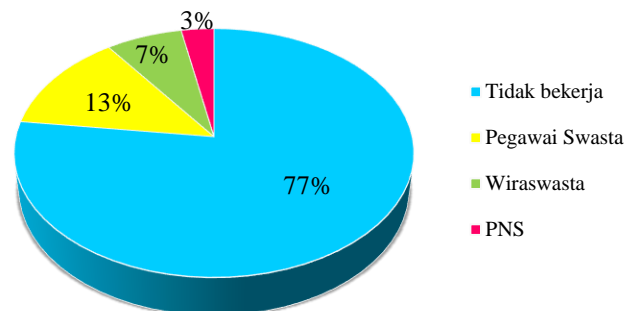
Berdasarkan Gambar 2 diperoleh jenis kelamin terbesar pada perempuan yaitu 57%. Hasil penelitian yang dilakukan sesuai dengan literature yang didapat yaitu perempuan lebih berpotensi untuk terkena insomnia hal ini diungkapkan menurut Susanti (2015) [8]. Patofisiologi mengapa wanita lebih berisiko mengalami insomnia tidak diketahui dengan pasti, namun beberapa penelitian menduga kejadian insomnia pada wanita berhubungan dengan

perubahan hormon, dimana penurunan kadar hormon estrogen dan progesterone diduga berhubungan dengan meningkatnya prevalensi insomnia. Turunnya kadar hormon esterogen dan progesterone disaat menstruasi, kehamilan maupun menopause menyebabkan peningkatan frekuensi bangun dan sulit tidur. Hal ini disebabkan terjadinya penurunan jumlah gelombang tidur lambat dan tidur REM sehingga terjadinya penurunan kualitas tidur [7].

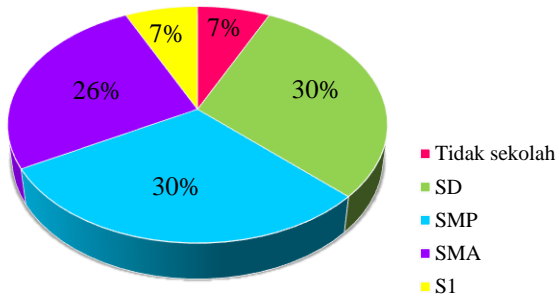
memiliki tingkat pendidikan tinggi. Hal ini disebabkan oleh apabila seseorang yang memiliki tingkat pendidikan yang lebih tinggi maka seseorang itu dapat memberikan kemungkinan untuk mengakses dan memahami informasi tentang kesehatan sehingga seseorang pasien tersebut dapat memiliki pengetahuan tentang kesehatan yang lebih memadai jika dibandingkan dengan pasien yang memiliki tingkat pendidikan yang lebih rendah. Sehingga pasien dengan tingkat pendidikan yang lebih tinggi dapat memperoleh strategi dalam mengatasi insomnia yang pasien itu alami [9].



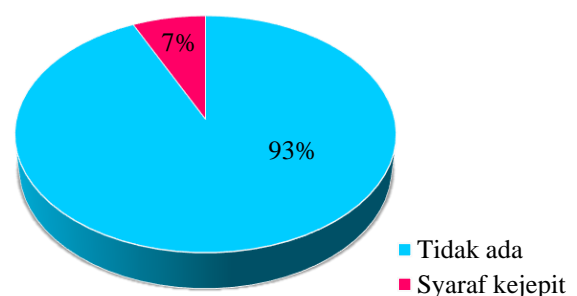
Gambar 2. Karakteristik Jenis Kelamin



Gambar 4. Karakteristik Pekerjaan



Gambar 3. Karakteristik Tingkat Pendidikan



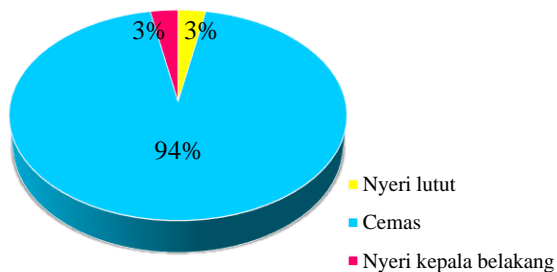
Gambar 5. Karakteristik Riwayat Penyakit

Berdasarkan Gambar 3 diperoleh tingkat pendidikan terbanyak SD dan SMP yaitu masing-masing 30%. tingkat pendidikan sangat memberikan pengaruh yang besar terhadap terjadinya insomnia, berdasarkan tingkat pendidikan dimana kejadian insomnia pada umumnya lebih banyak terjadi pada seseorang yang memiliki tingkat pendidikan yang cukup rendah jika dibandingkan dengan orang yang

Berdasarkan Gambar 4 diperoleh pekerjaan terbesar tidak bekerja yaitu 77%. Pada seseorang yang bekerja akan memiliki kualitas tidur yang baik, sebab ketika masih aktif bekerja seseorang akan cepat merasakan lelah dan capek sehingga kebutuhan istirahat juga meningkat. Sedangkan

pada orang-orang yang tidak bekerja memiliki waktu luang yang cukup banyak dan lebih banyak untuk beristirahat diluar jam tidur malam sehingga diwaktu malam hari orang yang tidak bekerja jauh lebih segar dibandingkan orang yang bekerja [9].

Berdasarkan Gambar 5 diperoleh riwayat penyakit terbesar tidak ada riwayat penyakit yaitu 93%. Ada beberapa penyakit yang menyebabkan insomnia seperti penyakit jantung, deviasi nasal septum dan gangguan pernapasan nocturnal, *Restless legs syndrome* (RLS), yang dapat menyebabkan insomnia onset tidur karena sensasi yang tidak nyaman dirasakan dan kebutuhan untuk menggerakkan kaki atau bagian tubuh lain, *Periodic limb movement disorder* (PLMD), yang terjadi selama tidur dan dapat menyebabkan gairah tidur yang tidak disadari, nyeri, cedera atau kondisi yang menyebabkan rasa sakit dapat menghalangi seseorang dari menemukan posisi yang nyaman untuk tertidur, perubahan hormon seperti proses menstruasi dan menopause, masalah gastrointestinal seperti mulas atau sembelit, gangguan neurologis seperti riwayat cedera otak, hipertiroidisme dan rheumatoid arthritis, dan gangguan mental seperti gangguan bipolar, depresi klinis, gangguan kecemasan umum, gangguan traumatik pasca stres, skizofrenia, gangguan obsesif kompulsif, demensia, dan ADHD [8].



Gambar 6. Karakteristik Penyebab Insomnia

Berdasarkan Gambar 6 diperoleh penyebab insomnia terbesar cemas yaitu 94%. Kecemasan

yang berlebih akan sesuatu yang dihadapinya akan membuat seseorang menjadi susah tidur, semakin tinggi tingkat kecemasan seseorang maka akan semakin susah tidur [10]. Tiga neurotransmitter utama yang berhubungan dengan kecemasan adalah norepinefrin, serotonin, dan *gamma-aminobutyric acid* (GABA). Pada kecemasan terjadi penurunan konsentrasi neurotransmitter *gamma-aminobutyric acid* (GABA) dan neurotransmitter serotonin serta peningkatan konsentrasi norepinefrin [11].

Variasi Penyakit Yang Menyebabkan Insomnia

Berdasarkan Tabel 1 dibawah, diperoleh variasi penyakit yang menyebabkan insomnia terbanyak adalah cemas yaitu 94% yang dilihat dari riwayat penyakit dan penyebab insomnia.

Tabel 1. Variasi Penyakit Pasien Insomnia

Riwayat Penyakit		Penyebab Insomnia		
Tidak ada	Saraf kejepit	Nyeri Kepala Belakang	Nyeri Lutut	Cemas
93%	7%	3%	3%	94%

Kecemasan adalah kekhawatiran yang tidak jelas dan menyebar yang berkaitan dengan perasaan tidak pasti dan tidak berdaya. Keadaan emosi ini tidak memiliki obyek yang spesifik. Kecemasan dialami secara subjektif dan dikomunikasikan secara interpersonal. Kecemasan adalah suatu sinyal yang menyadarkan dan memperingatkan adanya bahaya yang mengancam dan memungkinkan seseorang mengambil tindakan untuk mengatasi ancaman. Gangguan kecemasan atau ansietas ini beresiko mengakibatkan terjadinya insomnia [6].

Tiga neurotransmitter utama yang berhubungan dengan kecemasan adalah norepinefrin, serotonin, dan *gamma-aminobutyric acid* (GABA). Pertama norepinefrin, pasien yang menderita gangguan kecemasan mungkin memiliki sistem noradrenergik yang teregulasi secara buruk. Badan sel sistem noradrenergik terutama berlokasi di locus ceruleus di pons pars

rostralis dan aksonnya keluar ke korteks serebral, sistem limbik, batang otak, dan medula spinalis. Percobaan pada primata menunjukkan bahwa stimulasi lokus sereleus menghasilkan suatu respon ketakutan dan ablasi lokus sereleus menghambat kemampuan binatang untuk membentuk respon ketakutan. Pada pasien dengan gangguan kecemasan, khususnya gangguan panik, memiliki peningkatan kadar metabolit noradrenergik yaitu 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) yang tinggi dalam cairan serebrospinalis dan urin [11].

Kedua serotonin, badan sel pada sebagian besar neuron serotonergik berlokasi di nukleus raphe di batang otak rostral dan berjalan ke korteks serebral, sistem limbik, dan hipotalamus. Pemberian obat serotonergik pada binatang menyebabkan perilaku yang mengarah pada kecemasan. Beberapa laporan juga memberikan pernyataan bahwa obat-obatan yang menyebabkan pelepasan serotonin, menyebabkan

peningkatan kecemasan pada pasien dengan gangguan kecemasan [11].

Ketiga *gamma-aminobutyric acid* (GABA), peranan GABA dalam gangguan kecemasan telah dibuktikan oleh manfaat benzodiazepine sebagai salah satu obat beberapa jenis gangguan kecemasan. Benzodiazepine yang bekerja meningkatkan aktivitas GABA pada reseptor GABA terbukti dapat mengatasi gejala gangguan kecemasan umum bahkan gangguan panik. Beberapa pasien dengan gangguan kecemasan diduga memiliki fungsi reseptor GABA yang abnormal [11].

Pola Penggunaan Obat Insomnia

Berdasarkan Tabel 2 diperoleh hasil terbanyak yaitu pada terapi satu jenis obat dibandingkan dengan terapi kombinasi. Terapi kombinasi hanya diberikan ketika terapi dengan menggunakan satu jenis obat tidak terbukti dapat menyembuhkan atau mengurangi keluhan pasien [12].

Tabel 2. Penggunaan Obat Pasien Insomnia

Golongan Obat	Nama dan (%) Penggunaan Obat	Dosis
Agonis Reseptor Benzodiazepine	Zolpidem Tartrate (4%)	10 mg
	Alprazolam (8%)	0,5 mg dan 1 mg
Benzodiazepine	Lorazepam (8%)	0,5 mg, 1 mg, dan 2 mg
	Diazepam (11%)	5 mg
	Clonazepam (4%)	1 mg
Antipsikotik Tipikal	Chlorpromazine (8%)	100 mg
Antipsikotik Atipikal	Clozapine (41%)	25 mg
	Risperidone (8%)	2 mg
Antidepresan SSRI	Fluoxetine (4%)	20 mg
Antidepresan Trisiklik	Amitriptyline (4%)	25 mg
Terapi Kombinasi		
Antidepresan SSRI + Antidepresan Trisiklik	Fluoxetine + Amitriptyline (25%)	20 mg + 25 mg
Antipsikotik Atipikal + Antidepresan SSRI	Clozapine + Sertraline (50%)	25 mg + 50 mg
Antidepresan Trisiklik + Benzodiazepine	Marprotiline Hidroklorida + Clobazam (25%)	50 mg + 10 mg

Tabel 3. Interaksi Obat Insomnia

Obat Yang Digunakan	Interaksi Obat	Tingkat Keparahan	Jumlah	%
Fluoxetine + Amitriptyline	Meningkatkan kadar serotonin dan interval QTc dan meningkatkan efek amitriptyline melalui metabolisme enzim hati CYP2C19	Mayor	1	25%
Clozapine + Sertraline	Meningkatkan kadar clozapine melalui metabolisme enzim hati CYP2D6	Mayor	2	50%
Maprotiline Hidroklorida + Clobazam	Meningkatkan efek maprotiline HCL melalui metabolisme enzim hati CYP2D6	Moderat	1	25%

Penggunaan obat terbanyak pada satu jenis obat terdapat pada obat Clozapine yaitu 41%. Penggunaan obat Clozapine lebih disukai pada insomnia yang disebabkan oleh gejala psikotik seperti skizofrenia dan bipolar sebab merupakan lini pertama dalam keadaan tersebut. Juga disisi lain obat clozapine tidak menimbulkan gejala putus obat sehingga lebih aman disebabkan kerjanya lebih selektif di reseptor dopamine D1, D4, dan D5 sehingga meminimalisir timbulnya efek ekstrapiramidal [13].

Pemilihan obat insomnia tergantung pada kondisi pasien. Apabila insomnia akut digunakan obat golongan agonis reseptor benzodiazepine sebab efek samping kecil dan tidak ada gejala putus obat sedangkan insomnia yang lebih berat menggunakan obat golongan benzodiazepine. Untuk insomnia yang disebabkan depresi digunakan antidepresan, dengan lini pertama antidepresan SSRI dan lini kedua antidepresan trisiklik. Sedangkan insomnia yang disebabkan oleh gejala psikotik seperti penyakit skizofrenia dan bipolar menggunakan obat golongan antipsikotik dengan lini pertama golongan antipsikotik atipikal dan lini kedua antipsikotik tipikal.

Interaksi Obat Insomnia

Berdasarkan hasil penelusuran kajian interaksi obat menggunakan drug interaction checker [14] diketahui bahwa terdapat dugaan 4 kasus interaksi obat yang terjadi dari 30 rekam medik pasien insomnia yang menjalani rawat jalan di Rumah Sakit Jiwa Daerah Atma Husada Mahakam Samairnda. Mekanisme interaksi obat secara farmakokinetik fase metabolisme. Dari data tersebut diharapkan dapat digunakan oleh tenaga medis dalam melaksanakan peran terutama pada saat melakukan monitoring penggunaan obat.

■ Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian kajian penggunaan obat insomnia sebagai penyakit penyerta pada salah satu rumah sakit khusus

daerah di Kalimantan Timur yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa :

1. Karakteristik pasien insomnia berdasarkan jenis kelamin perempuan dengan persentase 57% usia 56 - 65 tahun 40%, memiliki tingkat pendidikan SD dan SMP sebesar 30%, tidak bekerja sebesar 77%, dan tidak memiliki riwayat penyakit sebesar 93%, namun penyebab insomnia berupa cemas 94%.
2. Variasi penyakit terbesar ialah ansietas dilihat dari riwayat penyakit dan penyebab insomnia dimana persentase terbesar 94% merasakan cemas.
3. Penggunaan obat dengan terapi tunggal 87% yaitu menggunakan obat Alprazolam, Clozapine, Fluoxetine, Risperidone, Lorazepam, Diazepam, Zolpidem tartrate, Amitriptyline, Clonazepam, dan Clorpromazin sedangkan terapi 2 kombinasi obat 13% yaitu menggunakan obat Fluoxetine dan Amitriptyline, Clozapine dan Sertraline, serta Maprotiline hidroklorida dan Clobazam
4. Interaksi obat yang didapatkan yaitu interaksi potensial antar obat insomnia, dimana interaksi yang terjadi seluruhnya merupakan interaksi farmakokinetik pada fase metabolisme serta memiliki tingkat keparahan mayor 75% dan minor 25%

■ Daftar Pustaka

- [1] Pinto Jr, L. R., Alves, R. C., Caixeta, E., Fontenelle, J. A., Bacellar, A., Poyares, D., Tavares, S. 2010. New guidelines for diagnosis and treatment of insomnia. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 68(4), 666-675.
- [2] Hidaayah, N., & Alif, H. 2016. Hubungan Tingkat Kecemasan Dengan Terjadinya Insomnia Pada Wanita Premenopause Di Dusun Ngablak Desa Kedungrukem. *Journal of Health Sciences*.
- [3] Beny Atmadja. 2010. *Fisiologi Tidur*. Bag:ISMF. Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Unpad. RS. Hasan Sadikin Bandung.
- [4] Syalfina, A. D., & Kusuma, Y. L. H. 2018. Stress dan Insomnia pada Menopause. *Medica Majapahit*, 10 (2), 123-142.

- [5] Adiyati, Sri. 2010. Pengaruh Aromaterapi Terhadap Insomnia Pada Lansia Di PSTW Unit Budi Luhur Kasongan Bantul Yogyakarta. *Jurnal Kebidanan Vol.II, No. 02*. Politeknik Kesehatan Semarang
- [6] Rianjani, E., Nugroho, H. A., & Astuti, R. (2011). *kejadian insomnia berdasar karakteristik dan tingkat kecemasan pada lansia di panti wredha pucang gading semarang (Vol. 4)*.
- [7] Februanty, S., Hartono, D., & Cahyati, A. (2019). Penyakit Fisik dan Lingkungan terhadap Insomnia bagi Lanjut Usia. *Quality: Jurnal Kesehatan*, 13(1), 1-4.
- [8] Susanti, L. 2015. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kejadian Insomnia di Poliklinik Saraf RS DR. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 4(3), 951-956.
- [9] Sumirta, I. N., & Laraswati, A. I. 2013. Faktor yang menyebabkan gangguan tidur (insomnia) pada lansia. *Jurnal Kesehatan Politeknik Kesehatan Denpasar*.
- [10] Hidaayah, N., & Alif, H. 2016. Hubungan Tingkat Kecemasan Dengan Terjadinya Insomnia Pada Wanita Premenopause Di Dusun Ngablak Desa Kedungrukem. *Journal of Health Sciences*.
- [11] Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. *Sinopsis psikiatri: ilmu pengetahuan perilaku psikiatri klinis. Edisi ke-7, Jilid 1*. Jakarta: Binarupa Aksara; 2010.
- [12] Karasu, T. B., Gelenberg, A., Merriam, A., & Wang, P. (2000, April). *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (2nd ed.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- [13] Andri. 2009. Tatalaksana Psikofarmaka dalam Manajemen Gejala Psikosis Penderita Usia Lanjut. *Maj Kedokt Indon, Volum: 59, Nomor: 9*
- [14] Drugs.com. *Drugs Interaction Checker*. https://www.drugs.com/drug_interactions diakses tanggal 16 November 2020.