

## BAB 2

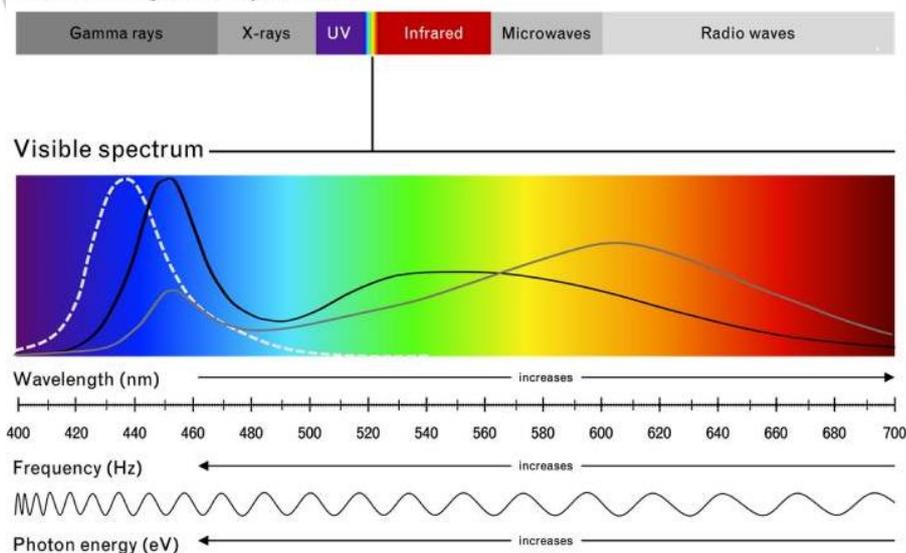
### TINJAUAN PUSTAKA

#### 1.1 Konsep *Blue Light*

##### 1.1.1 Pengertian *Blue Light*

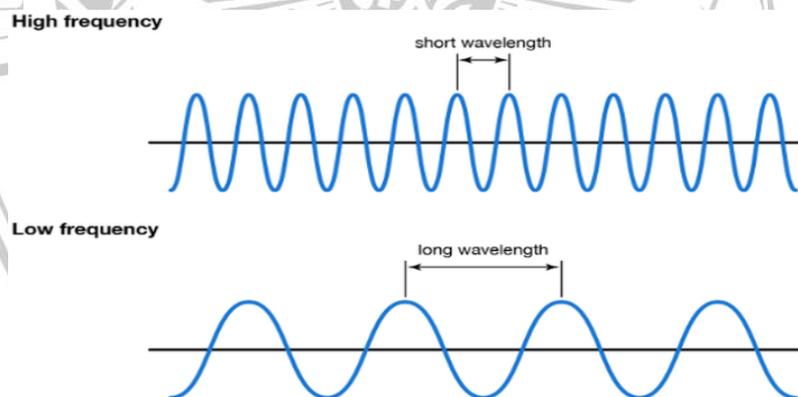
*Blue light* diambil dari kata bahasa Inggris yang berarti ‘sinar biru’. Menurut istilah, *Blue light* adalah bagian dari spektrum cahaya tampak dengan panjang gelombang 415 nm hingga 455 nm (Saputra et al, 2022). Spektrum cahaya tampak adalah rentang panjang gelombang yang dapat dideteksi oleh mata manusia (tampak), yakni dari 380 nm sampai 750 nm. Gelombang dengan panjang diluar jangkauan tersebut tidak dapat diindera oleh mata manusia, namun eksistensinya tetap ada dan dapat dimanfaatkan di kehidupan sehari-hari dalam bentuk gelombang seperti pemancar radio, *microwave*, dan *rontgen* (Wong & Bahmani, 2022).

#### Electromagnetic spectrum



**Gb. 2.1** Spektrum Gelombang Elektromagnetik dan Cahaya Tampak

Cahaya tampak terdiri atas 7 spektrum warna cahaya pelangi, yaitu merah, jingga, kuning, hijau, biru, nila dan ungu (Santoso et al, 2020). Sinar biru memiliki panjang gelombang terpendek (415-455 nm) diantara 7 spektrum warna tersebut, namun mengeluarkan energi tertinggi (Wong & Bahmani, 2022). Hal ini sesuai dengan rumus  $\lambda = v / F$ , dimana Panjang Gelombang ( $\lambda$ ) didefinisikan sebagai jarak dari dua gunung yang berdekatan atau jarak dari dua lembah yang berdekatan. Sementara Frekuensi ( $F$ ) adalah banyaknya gelombang/getaran yang dapat terbentuk dalam 1 detik. Semakin pendek panjang gelombang (nilai  $\lambda$  kecil), maka gelombang yang dapat terbentuk tiap detiknya akan semakin banyak (nilai  $F$  tinggi). Hal ini membuktikan bahwa panjang gelombang berbanding terbalik dengan frekuensi (Zwinkels, 2015).



**Gb. 2.2** Panjang Gelombang ( $\lambda$ ) dan Hubungannya dengan Frekuensi ( $F$ )

Cahaya selain didefinisikan sebagai gelombang, juga didefinisikan sebagai partikel energi yang bergerak. Partikel energi ini disebut dengan *foton*. Energi foton ini berbanding lurus dengan frekuensi gelombang yang

ditunjukkan dalam hukum Planck,  $E = hF$ , di mana  $E$  adalah energi foton,  $h$  ialah konstanta Planck ( $6.626 \times 10^{-34}$  J·s), dan  $F$  adalah frekuensi gelombang. Berdasarkan rumus tersebut, nilai  $F$  dan  $E$  berbanding lurus membuktikan bahwa semakin tinggi frekuensi ( $F$ ), maka semakin tinggi juga energi yang dihasilkan ( $E$ ) (Sloney, 2016).

Dari kedua pemaparan tersebut, dapat disimpulkan bahwa panjang gelombang berbanding terbalik dengan energi yang dikeluarkan. *Blue light* terbukti memiliki panjang gelombang terpendek (nilai  $\lambda$  terkecil) justru mengeluarkan energi terbesar (nilai  $E$  terbesar) dalam spektrum cahaya tampak. Oleh sebab itu *blue light* termasuk dalam golongan *high-energy visible light (HEV light)* (Saputra et al, 2022).

Dalam kehidupan sehari-hari, *blue light* sangat mudah ditemui. Secara alami, matahari memancarkan sinar putih yang sejatinya terdiri dari 7 spektrum cahaya tampak, termasuk sinar biru. Selain itu, *blue light* juga dapat ditemui di berbagai benda-benda elektronik yang memancarkan cahaya putih-kebiruan seperti televisi LED, *smartphone*, layar tablet, lampu fluorescent, sistem permainan genggam, layar komputer, dan laptop (Herryawan et al, 2020).

### **1.1.2 Manfaat dan Bahaya *Blue Light***

Apabila digunakan dengan intensitas dan rentang waktu yang tepat, *bluelight* bisa membawa manfaat bagi manusia, terutama di bidang kesehatan. Sebagai teknologi temuan yang tergolong baru, penemuan-penemuan mengenai manfaat *bluelight* masih banyak yang perlu diteliti dan diuji coba

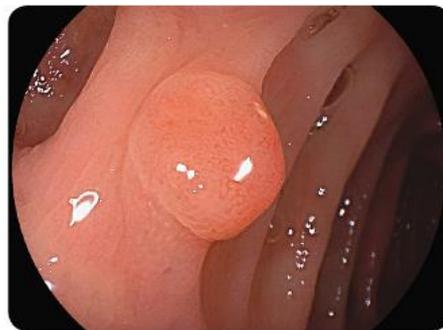
lebih lanjut. Salah satu penggunaan teknologi *bluelight* adalah penggunaan BLI (*Blue Light Imaging*) dan sistoskopi sebagai sarana diagnosis. Panjang gelombang yang dimiliki *bluelight* ( $\pm 410$  nm) lebih mudah diserap oleh hemoglobin dibanding cahaya putih yang biasa digunakan dalam *imaging*, sehingga penggunaan BLI mampu memberikan gambaran pola vaskular dan mukosa yang lebih mendetail (Cahill et al, 2022; Zhu et al, 2020).

BLI mode



Colon - BLI Mode

White light mode



Colon - White Light Mode

**Gb. 2.3** Perbandingan penggunaan BLI dan Sinar Putih pada endoskopi

Sebagai media terapi, *blue light* dapat menjadi agen antimikroba non-oral untuk infeksi luka kronis akibat *multi resistance bacteria*. Namun keamanannya masih perlu melalui uji klinis lebih lanjut (Leanse et al, 2022). Selain itu, *blue light* juga dapat dimanfaatkan sebagai terapi insomnia dan depresi, serta fototerapi untuk anak baru lahir dengan hiperbilirubin (Ebbesen et al, 2022).

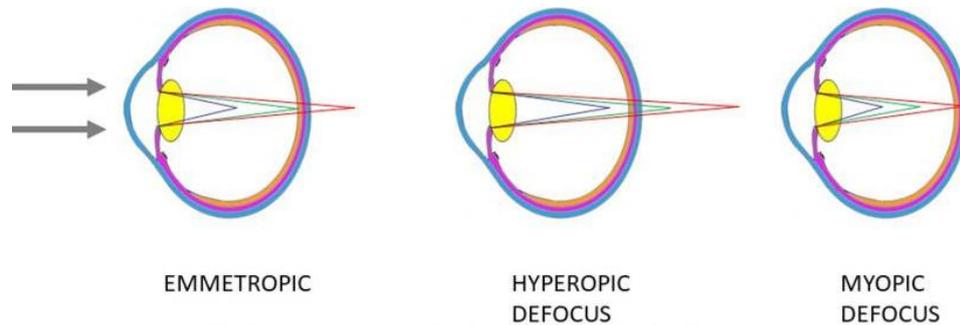
Salah satu sumber terbesar *blue light* berasal dari matahari. Terpapar *blue lights* di pagi hari sangat bagus untuk tubuh karena mampu memicu mode bangun alami tubuh. Sinar biru dapat memicu inhibisi produksi melatonin—hormon yang menciptakan rasa kantuk pada manusia—melalui

perangsangan kelenjar pineal sehingga meningkatkan refleks, memori, bahkan sikap dan suasana hati (Tähhämö et al, 2019). Namun apabila terpapar tidak dengan intensitas dan rentang waktu yang tepat, radiasi *blue light* dapat menimbulkan efek negatif terutama pada mata, kulit, dan ritme sirkadian manusia.

Pada mata, Xinli Ouyang, dkk. (2020) menjelaskan bahwa paparan *blue light* dalam intensitas berlebih dalam waktu yang cukup lama mampu menyebabkan kerusakan *photochemical* pada retina. Paparan *Bluelight* menginduksi peningkatan produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang menyebabkan respon stress oksidatif, apoptosis pada mitokondria dan lisosom, reaksi inflamasi, dan kerusakan DNA pada retina. Perubahan-perubahan patologis ini dapat berimbas pada berbagai penyakit mata seperti retinopati diabetik, degenerasi makula, dan glaukoma.

Gelombang pendek *blue light* memiliki sifat gelombang yang lebih mudah menyebar dan memiliki kontras rendah. Sifat gelombang ini mengakibatkan otot mata perlu bekerja lebih keras untuk memproses gambar, akibatnya mata jarang berkedip dan mudah lelah, serta kering karena kurang mendapat asupan cairan mata. Kelelahan mata akibat menatap layar terlalu lama ini disebut dengan CVS (*Computer Vision Syndrome*) (Dabrowiecki et al, 2020). Panjang gelombang pendek yang dimiliki cahaya biru cenderung jatuh di depan retina, sehingga mata mengakomodasi keadaan tersebut dengan memipih (hiperopik). Apabila dibiarkan dalam waktu yang cukup lama, bola mata akan terbiasa pipih dan diameter bola mata akan memendek

permanen dan bintik kuning retina lebih maju dibanding sebelumnya. Kondisi ini menyebabkan hipermetropi atau rabun dekat (Rucker, 2019).



**Gb. 2.4** Perbandingan tempat jatuh sinar biru, hijau, dan merah pada bola mata emetropik, hiperopik, dan miopik.

Sementara dari sisi dermatologi, *bluelight* dapat membawa efek positif dan negatif. Dengan panjang gelombang spesifik, kekuatan paparan, dan jangka waktu yang tepat, *bluelight* melalui sinar LED dapat menjadi salah satu terapi *acne vulgaris*. Paparan *bluelight* mampu menghancurkan porfirin yang dihasilkan oleh bakteri *acne* dan menghancurkan bakteri tersebut (Diogo et al, 2021). Namun apabila penggunaannya tidak tepat, *bluelight* juga dapat menyebabkan stress oksidatif pada jaringan kulit. Hal ini merusak kolagen dan menghasilkan radikal bebas yang merusak kulit sehingga kulit mudah mengkerut dan penuaan dini. Stress oksidatif yang ditimbulkan oleh *bluelight* juga memicu aktifnya melanin pada kulit yang dapat menyebabkan hiperpigmentasi dan flek hitam pada wajah (Campiche, 2020)

### 1.1.3 Pengurangan Paparan *Blue Light*

Efek negatif paparan *blue light* diatas perlu dikurangi agar tidak menimbulkan penyakit pada tubuh manusia. Tindakan pengurangan paparan

*blue light* bisa menjadi upaya preventif dan kuratif terhadap masalah-masalah akibat menatap layar gadget maupun terpapar lampu artifisial terlalu lama.

Langkah-langkah yang dapat mengurangi paparan *blue light* adalah: *Pertama*, menyesuaikan kadar *blue light* pada layar elektronik seperti komputer, *smartphone* dsb. dengan mengaktifkan fitur *night shift* agar tampilan perangkat lebih hangat. Layar penyaring *blue light* juga dapat menjadi alternatif apabila gadget tidak menyediakan fitur *night-shift*.

*Kedua*, menerapkan strategi 20/20/20. Yakni mengambil istirahat 20 detik setiap menatap layar 20 menit dengan melihat sesuatu yang berjarak 20 kaki (6 meter). Sembari mengistirahatkan mata sebaiknya turut beranjak dari tempat duduknya dan berjalan sejenak, dan minum air putih sebagai rehidrasi. Melakukan pemeriksaan mata secara rutin juga dianjurkan setidaknya 6 bulan sekali (Anshel, 2020).

*Ketiga*, menggunakan kacamata anti radiasi yang tepat. Kacamata anti radiasi didesain khusus, sehingga berbeda dengan lensa kacamata biasa. Kacamata anti radiasi terbagi menjadi dua berdasar cara kerjanya, yakni *coated* dan *tinted*.

#### 1. Kacamata *Coated*

*Coated* memiliki arti 'dilapisi'. Sesuai artinya, *coated glass* adalah kacamata BLB (*blue-light-blocking*) yang diberi lapisan *blue-reflective* sehingga memantulkan sinar biru yang melewati kacamata tersebut. Hal ini menyebabkan *coated glass* seringkali terlihat biru dari luar. Kacamata jenis ini mampu menghalangi  $\pm 10\%$  sinar biru yang masuk ke mata.

## 2. Kacamata *Tinted*

Sementara kacamata *tinted* adalah kacamata BLB yang menggunakan konsep *complementary color* untuk menyerap sinar biru yang melewati kacamata tersebut. Berdasar teori warna, sinar biru berkomplemen dengan warna warna hangat seperti kuning dan oranye. Hal ini menyebabkan *tinted glass* tampak kuning atau oranye dari luar. Kacamata jenis ini mampu mengurangi sinar biru sampai  $\pm 35\%$ , dan efektivitasnya dapat ditingkatkan dengan meningkatkan kadar warna kuning/oranyenya, namun hal ini dapat mengganggu penglihatan karena pergeseran saturasi. (Mason et al, 2022)

Dalam memilih kacamata BLB—selain dari cara kerja dan kualitasnya—perlu juga diperhatikan desain kacamata agar tetap nyaman digunakan saat beraktifitas. Kacamata dengan bingkai dan lensa berukuran besar lebih disarankan karena dapat menutupi area sekitar mata dengan baik (Andrian, 2022).

*Keempat*, mengelola waktu penggunaan gadget. Penggunaan gadget sebaiknya diberi jeda rutin setiap beberapa menit sekali, begitupun penggunaan benda-benda lain yang memancarkan *blue light*. Saat menatap layar, mata seseorang secara tidak sadar akan menahan kedip sehingga mengurangi intensitas kedipan. Intensitas kedipan yang berkurang menimbulkan kekeringan mata. Dengan demikian penting untuk membatasi penggunaan benda elektronik dan mengistirahatkan mata dari waktu ke waktu selama bekerja di depan layar komputer (Insani, 2020).

*Kelima*, melakukan persiapan tidur yang baik. Untuk mendapat kualitas tidur yang baik sebaiknya menggelapkan lampu kamar tidur atau menggunakan masker penutup mata pada saat tidur. Penggunaan lampu dengan warna gelombang panjang (warna merah-oranye-kuning) juga dapat menjadi alternatif apabila tidak suka keadaan gelap. Selain itu juga disarankan untuk mematikan perangkat elektronik dan menghindar dari layar terang 2-3 jam sebelum tidur (Septi, 2018).

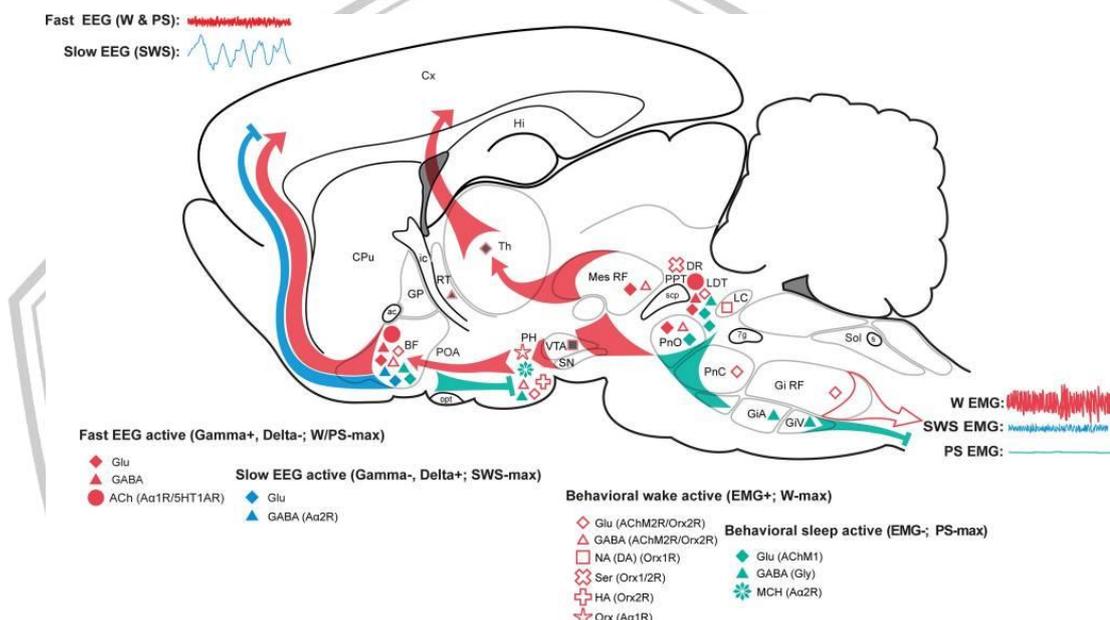
## **1.2 Fisiologi Tidur**

Tidur adalah salah satu kebutuhan manusia untuk menjaga kesehatan tubuhnya. Tidur adalah masa tidak sadar dimana kemampuan sensorik dan motorik menurun, dan mimpi dapat terjadi (Vasey et al, 2021). Berbeda dengan keadaan koma, tidur adalah masa tidak sadar yang dapat dibangunkan melalui rangsangan, sedangkan tidak dengan koma (Guyton & Hall, 2019). Siklus tidur-bangun manusia diatur melalui dua proses yang berjalan beriringan, yakni homeostasis tidur dan ritme sirkadian. Homeostasis tidur adalah sistem keseimbangan tidur-bangun manusia yang menghasilkan ‘*sleep drive*’, yakni rasa kebutuhan untuk tidur. Sementara sistem sirkadian adalah siklus biologis manusia yang mengatur fisiologis tubuh selama 24-jam (Brinkman et al, 2023). Keduanya bersama-sama menjaga pola tidur manusia.

### **1.2.1 Homeostasis Tidur**

#### **2.2.1.1 Fisiologi Homeostasis Tidur**

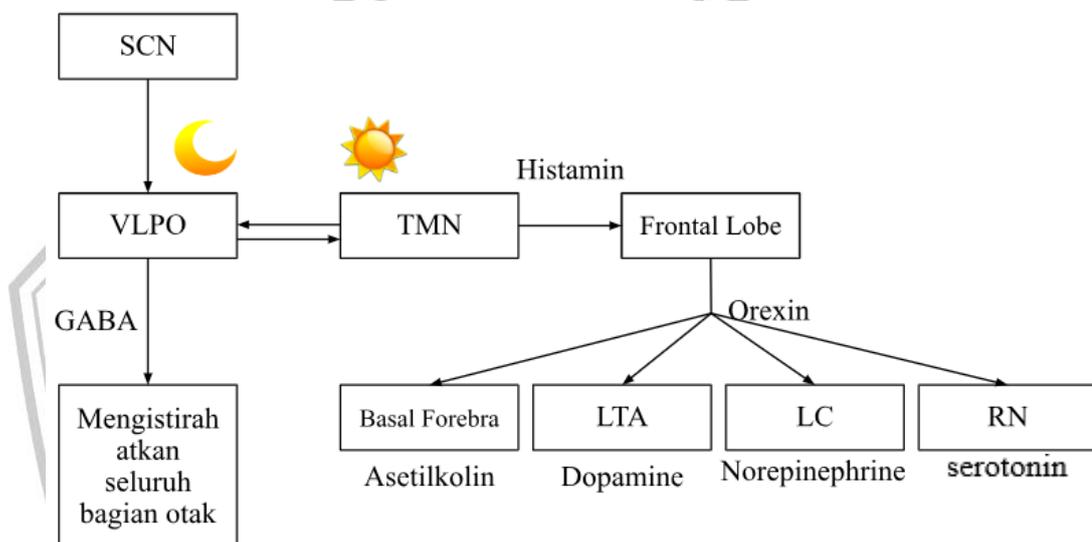
Siklus bangun-tidur pada manusia dikendalikan oleh 6 neuromediator dalam otak manusia yakni; serotonin (5-HT), norepinefrin (NE), histamin, hipokretin/orexin, asetilkolin (ACh), dopamin, dan GABA (Falup-Pecurariu et al, 2021). Dari keenam ini, hanya GABA yang berperan menciptakan rasa kantuk karena cara kerjanya sebagai inhibisi neuromediator-neuromediator lain.



### Gb. 2.5 Alur perjalanan neuromediator dalam siklus tidur-bangun manusia

Gambar di atas (**Gb 2.5**) adalah penampang aktivitas otak tikus pada fase bangun (warna merah), fase REM/PS (warna hijau), dan fase nREM/SWS (warna biru). Dalam transisi dari tidur-ke-bangun, neuron hipokretin mulai aktif dan mengaktifkan neurotransmitter lain (histamin, serotonin, NE, dopamin, dan kolinergik). Hormon-hormon ini mengaktifkan talamus yang menghambat reseptor GABA, sehingga manusia tidak mengantuk lagi (Luppi & Fort, 2019; Jones, 2020).

Permulaan waktu tidur diawali ketika manusia mulai merasa mengantuk. Rasa kantuk ini timbul dari sinyal yang dikirimkan oleh neurotransmitter eksitatorik dan homeostasis, serta dorongan sirkadian dari SCN. Sinyal-sinyal ini meningkatkan produksi GABA yang menghambat kerja neurotransmitter histamin, serotonin, NE, dopamin, kolinergik sehingga lambat bekerja dan jadi mengantuk (Luppi & Fort, 2019).

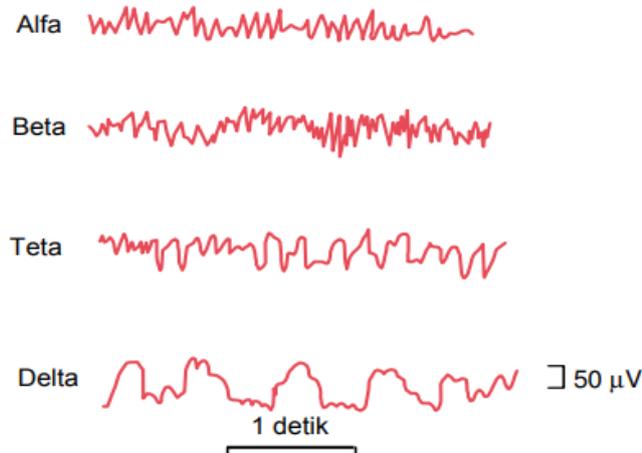


**Gb. 2.6** Siklus sederhana neuromediator homeostasis tidur manusia

### 2.2.1.2 Tahapan Tidur (REM dan nREM)

Manusia termasuk makhluk *monophasic*, yakni makhluk dengan siklus tidur satu kali dalam sehari. Meskipun menambahkan tidur sejenak di siang hari, namun tetap siklus dominan tidur manusia pada malam hari. Dalam jam tidur yang panjang di malam hari ini banyak hal terjadi dalam otak manusia yang terbagi menjadi dua tahapan yakni NREM (*Non-Rapid Eye Movements*) dan REM (*Rapid Eye Movement*). Kedua tahapan ini dapat dibedakan melalui gelombang otak yang terekam dalam EEG (*Electro-*

*Encephalo-Gram*) (Le Bon, 2020). Saat sadar/terbangun, otak manusia menghasilkan gelombang dengan frekuensi tinggi (40–300 Hz), amplitudo rendah, dan pergerakan otot normal. Pada tahap NREM (*Non Rapid Eye Movement*), gelombang yang dihasilkan berupa gelombang delta, yakni gelombang dengan frekuensi rendah (0.5–4 Hz) dan amplitudo besar. Gelombang ini besar dan lambat, menandakan otak yang tenang dan minim aktivitas sehingga tahap ini sering juga disebut sebagai tahap SWS (*Slow-Wave Sleep*/tidur lelap). Sementara tahap REM (*Rapid Eye Movement*) sering disebut sebagai PS (*Paradoxical Sleep*) karena gelombangnya yang mirip dengan gelombang saat terbangun (30–300 Hz) namun tonus otot rendah dan hampir tidak ada. (Luppi & Fort, 2019)



**Gb. 2.7** Perbandingan frekuensi dan amplitudo gelombang alfa (*awake*), beta, teta (REM), dan delta (nREM)

**Tabel 2.1. Tahap Tidur Manusia**

No.	<i>Awake / Bangun</i>	nREM	REM
1.	Gelombang otak berfrekuensi	Gelombang otak berfrekuensi rendah	Gelombang otak theta (6–9 Hz) dan gamma (30–300

No.	Awake / Bangun	nREM	REM
	tinggi (40–300 Hz), amplitudo rendah	(0.5–4 Hz), amplitudo tinggi (gelombang delta)	Hz), frekuensi tinggi dan amplitudo rendah seperti keadaan bangun
2.	Gelombang EMG (tonus otot) stabil	Gelombang EMG (tonus otot) rendah	Gelombang EMG (tonus otot) rendah
3	Pergerakan otot normal, pergerakan mata normal	Pergerakan otot minimal, pergerakan mata tidak ada	Pergerakan otot berkedut, pergerakan mata cepat
4		Disebut juga SWS ( <i>Slow-Wave Sleep</i> )	Disebut juga PS ( <i>Paradoxical Sleep</i> ) karena keadaan berkebalikan (paradoks) antara aktivitas otak tinggi dan tonus otot rendah
5		Terjadi peningkatan aktivitas parasimpatis dan penurunan aktivitas simpatis	Aktivitas simpatis meningkat secara intermiten
6		Berlangsung 90 – 120 menit setiap fasenya. Manusia melewati 3 tahap nREM setiap fasenya, yakni tahap nREM 1, nREM 2, dan nREM 3	Berlangsung 5 – 30 menit setiap fasenya, berselingan dengan nREM. Di awal tidur akan banyak mode nREM, namun menjelang bangun akan didominasi oleh mode REM.
7		Terkadang terjadi mimpi namun tidak dapat diingat karena tidak terjadi konsolidasi mimpi dalam memori	Mimpi lebih sering diingat dan melibatkan aktivitas otot tubuh

Saat dalam keadaan sadar, otak manusia menghasilkan gelombang beta, yakni gelombang dengan frekuensi cepat dan amplitudo yang rendah. Saat manusia mulai merasa kelelahan dan mengantuk, ia akan perlahan memasuki tahap nREM 1 (*light sleep*/tidur ayan). Periode ini merupakan transisi antara terjaga dan tertidur, dimana detak jantung, nafas, tekanan

darah, dan tonus otot mulai menurun sebesar 10–30%. Pada periode ini pula manusia biasanya mulai merasakan halusinasi seolah melihat/mendengar sesuatu yang sebenarnya tidak ada. Periode ini berlangsung sekitar 5 menit (Guyton & Hall, 2019).

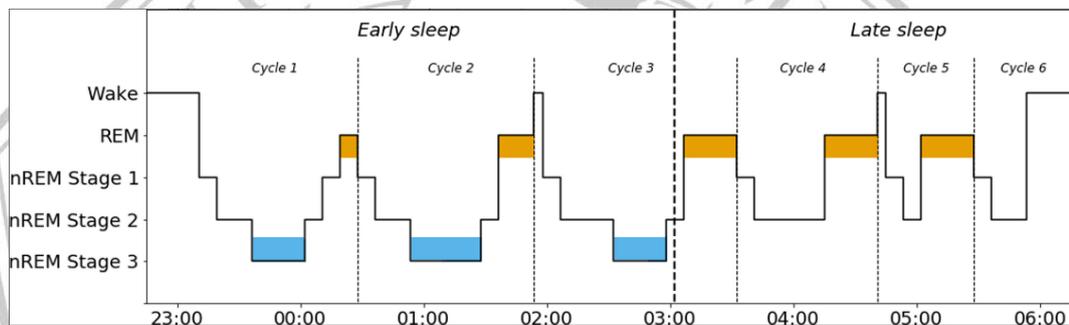
Kemudian manusia akan merasa tidurnya semakin nyenyak dan memasuki tahap nREM 2. Pada tahap ini otak masih menghasilkan gelombang theta yang hampir sama dengan gelombang saat sadar, namun lebih tenang dan mulai tak beraturan. Fungsi vital, temperatur tubuh, tonus otot, dan pergerakan mata juga semakin menurun. Tahap ini berlangsung sekitar 25 menit di awal tidur dan semakin memanjang di akhir. Tahap nREM 2 bisa mencapai 50% waktu tidur sepanjang malam (Breus, 2022).

Puncak dari tidur terletak pada nREM 3 (*deep sleep/Slow-Waves Sleep*). Di tahap ini otak sudah menghasilkan gelombang delta, gelombang yang tenang dengan frekuensi lambat dan amplitudo besar. Pada tahap ini manusia sulit dibangunkan dan fungsi vital tubuh menurun pada tingkat basal paling rendah. Pada tahap ini pula tubuh mulai memproduksi GH (*Growth Hormone*) untuk memulihkan fungsi organ tubuh setelah seharian beraktivitas sehingga tubuh segar keesokan harinya (Knoop et al, 2020).

Setelah dari nREM 3, manusia akan kembali ke tahap nREM 2 dan nREM 1, sampai pada tahap hampir bangun, namun tidak benar-benar terbangun karena tubuh belum selesai memulihkan diri. Tahap ini yang disebut dengan REM (*Rapid Eye Movement*), dimana otak menghasilkan gelombang theta yang aktif namun keadaan tubuh masih sangat pasif

(*Paradoxal Sleep*). Pada tahap ini otak mulai membuat mimpi dan menggerakkan bola mata dengan cepat sebagai kompensasi dari minimnya tonus otot tubuh (Knoop et al, 2020; Breus, 2022).

Setelah dari tahap REM, manusia kembali meneruskan tidurnya dan mengulangi tahap nREM 1, nREM 2, dan nREM 3 membentuk siklus yang berulang. Siklus ini berulang selama 4–6 kali dengan periode nREM yang makin menyempit dan periode REM yang makin melebar sebelum manusia terbangun di esok hari.



**Gb. 2.8** Grafik siklus tidur manusia sepanjang malam melalui tahap nREM 1, nREM 2, nREM 3, dan REM

### 1.2.2 Ritme Sirkadian

Ritme sirkadian atau *Circadian rhythm* berasal dari bahasa Latin, *circa* yang berarti kira-kira dan *dies* berarti hari (*circardies* = kira-kira satu hari). Ritme sirkadian adalah jam alami dalam tubuh manusia, yakni sistem internal tubuh yang mengatur banyak hal terutama siklus tidur-bangun dan fisiologis organ interna. Ritme ini bekerja sama dengan otak dan dipengaruhi langsung oleh isyarat lingkungan terutama cahaya (gelap dan terang). Dalam 24 jam tubuh akan mengalami fluktuasi temperatur, kemampuan bangun,

aktivitas lambung, denyut jantung, tekanan darah dan kadar hormon, dikenal sebagai ritme sirkadian (Guyton & Hall, 2019).

Penelitian ritme sirkadian awalnya dilakukan dengan mengamati perilaku alami hewan. Perilaku hewan yang terpola dan aktif menjadi petunjuk dasar bahwa makhluk hidup memiliki mekanisme alami untuk merespon perubahan lingkungan. Contohnya burung yang menghasilkan ritme suara tertentu secara konsisten untuk menandakan perubahan musim.

Pada 1922, penelitian ritme sirkadian mulai dilakukan pada manusia. Seorang ahli geologi bernama Michel Siffre (23 tahun), mencoba hidup terisolasi dalam gua Pegunungan Alpen selama 2 bulan tanpa penunjuk waktu seperti jam dan matahari. Hal ini menyebabkan Siffre mengalami disorientasi waktu. Ia melakukan tes menghitung angka 1-120 ( $\pm 2$  menit), namun Siffre membutuhkan lima menit untuk selesai menghitung. Ia juga bisa terjaga selama 27 jam berturut-turut. Hal ini menunjukkan ritme sirkadiannya yang memanjang akibat tak adanya penanda waktu (sumber cahaya/jam). Suhu tubuhnya yang turun hingga mencapai  $34^{\circ}\text{C}$  juga membuktikan bahwa sirkadian yang kacau dapat berefek secara metabolik

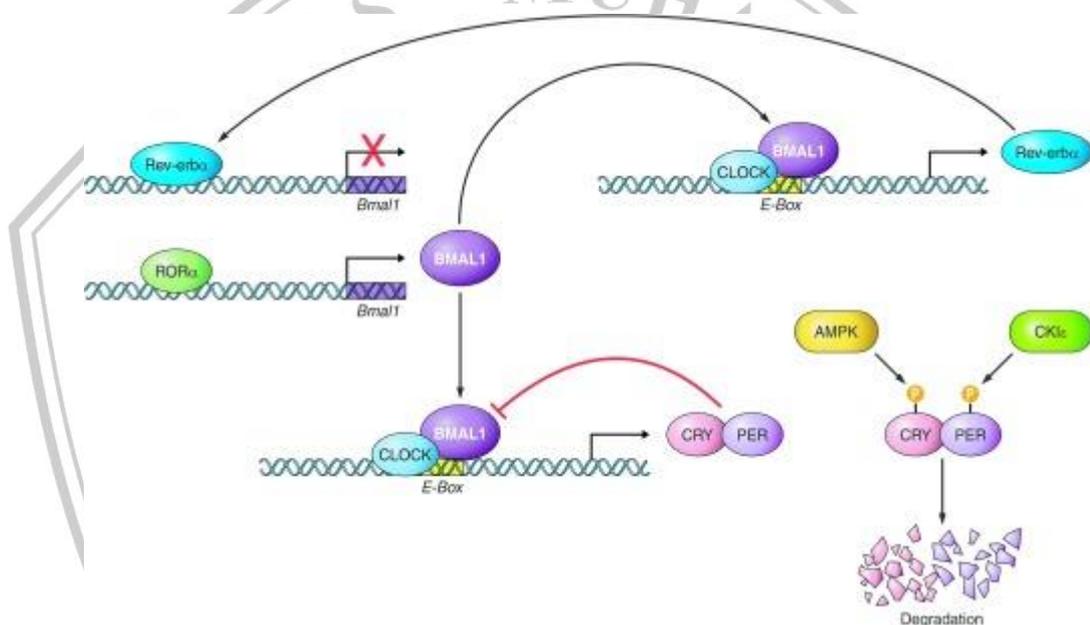
Namun ia tidak puas dan kembali mengisolasi dirinya di sebuah gua di Texas (1972) selama enam bulan. Pada hari ke-37, dia mengira sebagai hari ke-30. Siffre hidup dalam ritme sirkadian 26 jam pada lima minggu pertama. Mulai dari 26 jam berubah sampai 40 atau 50 jam. Hal ini berdampak buruk pada kesehatannya. Dia tertekan, bahkan sempat mencoba bunuh diri (Hussey, 2023).

Peneliti Amerika Jeffrey C Hall, Michael Rosbash, dan Michael W Young (1980) adalah yang pertama mengungkap mekanisme sirkadian melalui penelitian pada lalat buah. Melalui penelitian ini terkuaklah protein PER dan TIM yang berfluktuasi selama siklus 24 jam, yang dialami oleh seluruh makhluk hidup. Siklus ini tergambar dari pola aktivitas gelombang otak, produksi hormon, regenerasi sel, dan kegiatan biologis lainnya yang terkait dengan siklus harian, menyesuaikan dengan perputaran bumi dalam tata surya. Jam biologis ini dapat membantu makhluk hidup termasuk manusia untuk beradaptasi dengan perubahan lingkungan di sekitarnya. Berkat penemuannya mereka memperoleh penghargaan Nobel Fisiologi pada 2017 silam di Stockholm, Swedia (Klarsfeld, 2018).

#### 2.2.2.1 Metabolisme Sirkadian

Sejatinya, setiap sel dalam tubuh manusia mengalami transkripsi dan translasi gen yang bergulir membentuk siklus selama 24 jam. Pada mamalia, siklus ini dimulai dari transkripsi dua faktor di dalam nukleus, CLOCK dan BMAL1 (disebut juga MOP3/ARNT 1). CLOCK, akronim dari *Circadian locomotor output cycles kaput* bergabung dengan BMAL1, akronim dari *Brain and muscle Arnt-like protein-1* dan terikat pada reseptor *Enhancer* yang selanjutnya disebut sebagai E-Box. Ikatan antara CLOCK-BMAL1 dan E-Box ini membantu pembentukan gen *Period* (*Per1*, *Per2*, dan *Per3*) dan *Cryptochrome* (*Cry1* dan *Cry2*) di sitoplasma sel. Pembentukan ini terjadi dalam waktu yang lama, sekitar 12 jam atau setengah hari. Akibatnya terjadilah penumpukan gen PER dan CRY di sitoplasma sehingga menekan

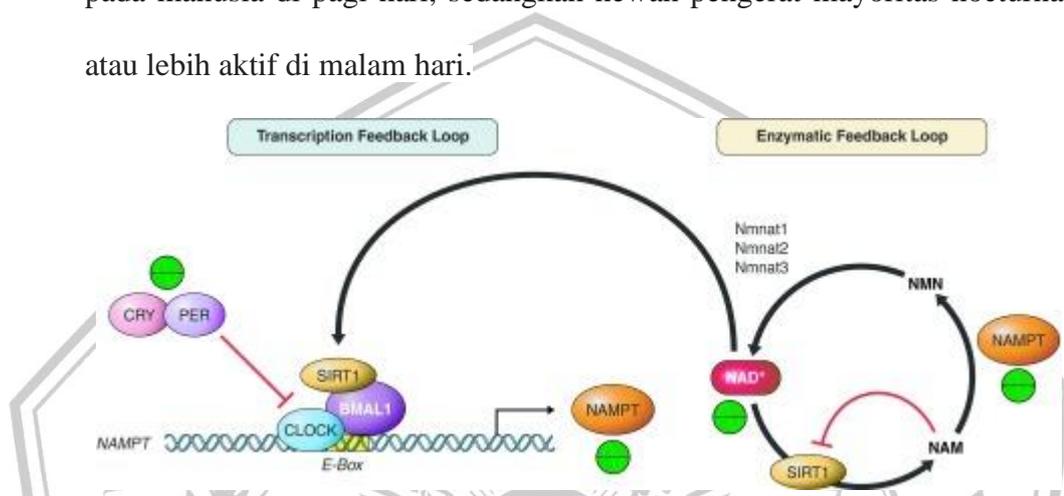
masuk ke nukleus dan memberi *feedback* negatif pada ikatan CLOCK-BMAL1 terhadap reseptor E-Box untuk menghentikan produksi gen tersebut. Kedua protein tersebut—PER dan CRY—nantinya akan didegradasi dan fosforilasi oleh 5' AMP-activated protein kinase (AMPK) dan *casein kinase I epsilon* (CKI $\epsilon$ ). Pengikatan CLOCK-BMAL1 pada E-Box juga menghasilkan ekspresi gen ROR $\alpha$  dan *Rev-erba* yang juga berfungsi sebagai *feedback* negatif terhadap pembentukan faktor BMAL1.



**Gb. 2.9** Siklus Sirkadian dalam Sel Mamalia

Selain PER-CRY, ROR $\alpha$  dan *Rev-erba*, CLOCK-BMAL1 juga meregulasi pembentukan ekspresi gen NAMPT (*nicotinamide phosphoribosyltransferase*) yang berfungsi dalam pembentukan energi dalam sel. NAMPT membantu proses pengubahan NAM menjadi NMN, dan dari NMN berubah menjadi NAD $^{+}$ . NAD $^{+}$  adalah gen yang sangat penting untuk sel, karena fungsinya yang dapat mentransfer bahan kimia melewati dinding

sel dengan lebih mudah sehingga memudahkan proses metabolisme sel dan repair gen. Dari NAD<sup>+</sup>, beberapa kemudian diubah menjadi SIRT-1 yang berfungsi sebagai inhibit CLOCK (Eckel-Mahan & Sassone-Corsi, 2013). Metabolisme sel ini berlangsung di hari aktif organisme tersebut, contohnya pada manusia di pagi hari, sedangkan hewan pengerat mayoritas nocturnal atau lebih aktif di malam hari.



**Gb. 2.10** Siklus Metabolisme Sel yang Berhubungan dengan Siklus Sirkadian Mamalia

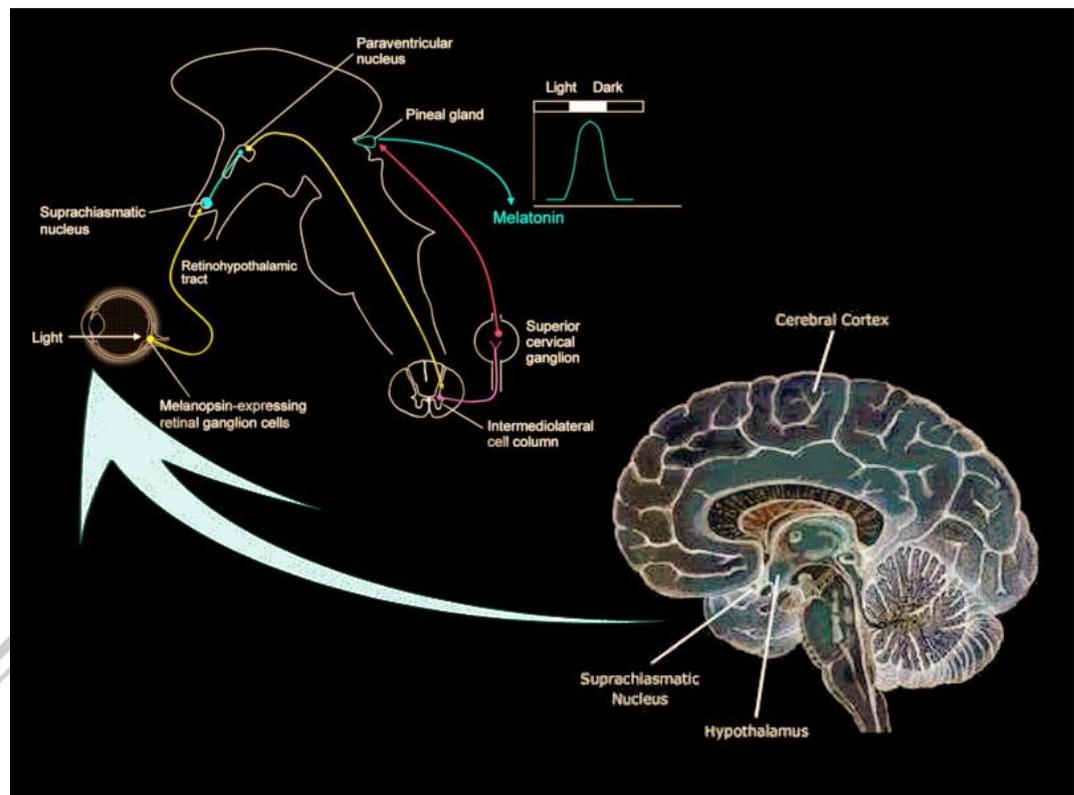
### 2.2.2.2 Siklus Sirkadian Sentral

Setiap sel dalam tubuh manusia mengalami transkripsi dan translasi gen yang bergulir membentuk siklus selama 24 jam. Siklus sirkadian pada manusia diatur oleh *master clock Suprachiasmatic Nucleus (SCN)* yang meregulasi siklus sirkadian setiap sel agar berjalan beriringan. *Suprachiasmatic nucleus* paling aktif di siang hari dan diatur setiap hari berdasarkan masukan cahaya dari retina (Guyton & Hall, 2019).

Ada beberapa komponen yang membentuk ritme sirkadian. Diawali dengan sel khusus pada mata yang berfungsi menangkap rangsang cahaya terang/gelap. Cahaya masuk ke dalam mata kemudian diproses oleh retina

melalui 3 sel reseptornya yakni sel batang (*basilus*), sel kerucut (*cone*), dan IPRGC (*Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells*). Sel batang dan kerucut bertanggung jawab atas pandangan visual yang diterima mata, sedangkan sel IPRGC bertanggung jawab akan informasi terang atau gelap tanpa input visual (Gao et al, 2022).

Masuknya cahaya yang diterima IPRGC diteruskan ke SCN (*Suprachiasma Nucleus*) yang terletak di hipotalamus. SCN kemudian memproduksi glutamat yang memberi reaksi positif pada DMH (*Dorsomedial Hypothalamic Nucleus*) dan GABA yang akan memberi reaksi negatif pada PVN (*Paraventricular Nucleus*). Setelah mendapat sinyal positif dari SCN, DMH kemudian memproduksi noradrenalin sebagai sinyal positif ke IML (*Intermediolateral Nucleus*), sedangkan PVN yang mendapat sinyal negatif dari SCN menghentikan inhibisi sinyal ke IML. Setelah IML teraktivasi oleh DMH dan PVN, IML menginhibisi SCG (*Superior Cervical Ganglion*), yang nantinya berlanjut memberikan inhibisi produksi hormon melatonin pada kelenjar pineal. Hormon melatonin ini akan masuk ke peredaran darah dan ditangkap oleh reseptor MT1 dan MT2 di seluruh tubuh (Hastings et al, 2008; Tähkämö et al, 2019; Saputra et al, 2022).



**Gb. 2.11** Neuroanatomi *Suprachiasmatic Nucleus*

Melatonin merupakan hormon turunan serotonin yang memicu rasa kantuk. Reaksi agonis-antagonis antara hormon melatonin dan reseptornya masih belum bisa dijelaskan secara detail. Penelitian terdahulu mengungkapkan peran hormon seperti melatonin dan kortisol dapat meningkatkan atau menurunkan ritme sirkadian. Melatonin adalah hormon yang menimbulkan rasa kantuk. Tubuh mulai banyak melepaskan hormon ini pada malam hari dan menekan produksinya di siang hari. Sementara itu, hormon kortisol membuat seseorang lebih waspada dan terjaga sehingga tubuh memproduksi lebih banyak hormon ini di pagi hari. (Vasey, 2021).

Selain jam tidur-bangun, ritme sirkadian juga mengatur regulasi perubahan suhu dan metabolisme tubuh. Saat waktu tidur tiba tubuh akan

mulai mengurangi aktivitas organ termasuk jantung dan sirkulasi darah. Sirkulasi darah yang berkurang menyebabkan suhu tubuh menurun saat waktu tidur dan meningkat selama waktu terjaga. Kelancaran metabolisme tubuh juga ditentukan oleh ritme sirkadian.

### 2.2.2.3 Dampak Sirkadian Terganggu

Penelitian menunjukkan bahwa gangguan pada ritme sirkadian berhubungan dengan gangguan mood seperti bipolar, depresi, *seasonal affective disorder*, dsb. Pasien dengan kasus depresi berat melaporkan keadaan insomnia dan mudah terbangun. Ritme sirkadian pada penderita gangguan mood melambat. Begitupun memperbaiki ritme sirkadian dapat menjadi salah satu terapi efektif untuk penderita gangguan mood.

Salah satu bentuk gangguan ritme sirkadian dapat diamati dari penderita ASP dan DSP. Penderita ASP (*Advanced sleep phase*) tidur pada jam awalan yang sama seperti biasa, namun terbangun jauh lebih awal dibanding seharusnya, sekitar jam 02.00-05.00 AM. Sementara penderita DSP (*delayed sleep phase*) tidur jauh lebih larut daripada seharusnya—sekitar tengah malam—dan terbangun pagi-menuju-siang. Menurut laporan AASM, penderita DSP kebanyakan masih remaja dengan persen hereditas 40%.

Ritme sirkadian yang terganggu juga mempengaruhi para pekerja *shift* malam, karena waktu kerjanya yang berlawanan dengan siklus sirkadian normal. Apabila tidak berhasil beradaptasi dengan pola hidupnya, pekerja tersebut cenderung mengantuk di siang hari akibat gangguan ritme produksi melatonin. Terkadang mereka perlu ‘membohongi’ tubuhnya agar

memproduksi melatonin di siang hari dengan menciptakan suasana nyaman untuk tidur seperti dengan memakai penutup mata, menutup jendela, dsb.

Pada Gangguan *Irregular sleep-wake rhythm* (ISWR) biasanya diderita oleh anak berkebutuhan khusus atau lansia dengan demensia. Penderita sudah kehilangan siklus bangun-tidurnya sehingga tidak sesuai dengan ritme sirkadian. ISWR diduga diakibatkan oleh terganggunya fungsi SCN sebagai *master circadian pacemaker* (Ma & Morrison, 2023).

Gangguan tidur atau perubahan drastis dalam pola tidur dapat mengacaukan keselarasan melatonin dan keadaan lingkungan luar sehingga dapat menyebabkan hilang konsentrasi, gangguan kognitif, rentan terhadap penyakit kardiovaskular dan metabolik, serta potensi sistem imun melemah (Vasey, 2021).

Ritme sirkadian dapat berubah menyesuaikan usia, aktivitas, stress, dan gaya hidup masing-masing individu. Gangguan kesehatan terutama pada daerah kepala dan mata dapat mempengaruhi persepsi waktu dan ritme sirkadian seseorang. Faktor lain juga berupa kebiasaan tidur yang buruk, jadwal tidur tidak teratur, makan/minum larut malam, menonton layar terlalu dekat dengan waktu tidur, atau tidak memiliki ruang tidur yang nyaman.

Faktor eksternal dapat mempengaruhi perubahan ritme sirkadian, salah satunya perjalanan jauh melewati zona waktu yang berbeda (*jet lag*) dan *shift* kerja malam (Montaruli, 2021).