

TESIS

PENGARUH CAHAYA LED PUTIH DI MALAM HARI TERHADAP KADAR MALONDIALDEHYDE OTAK DAN HISTOPATOLOGI SEL CA3 DAN CA1 HIPOKAMPUS PADA TIKUS WISTAR JANTAN

*EFFECT OF WHITE LED LIGHT AT NIGHT ON BRAIN
MALONDIALDEHYDE LEVELS AND HISTOPATHOLOGY OF CA3
AND CA1 CELLS OF HIPPOCAMPAL IN MALE WISTAR RATS*

HILDA EMMA MALLISA



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

**PENGARUH CAHAYA LED PUTIH DI MALAM HARI TERHADAP KADAR
MALONDIALDEHYDE OTAK DAN HISTOPATOLOGI SEL CA3 DAN
CA1 HIPOKAMPUS PADA TIKUS WISTAR JANTAN**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh :

HILDA EMMA MALLISA

kepada

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

PENGARUH CAHAYA LED PUTIH DI MALAM HARI TERHADAP KADAR
MALONDIALDEHYDE OTAK DAN HISTOPATOLOGI SEL CA3 DAN
CA1 HIPOKAMPUS PADA TIKUS WISTAR JANTAN

Disusun dan diajukan oleh :

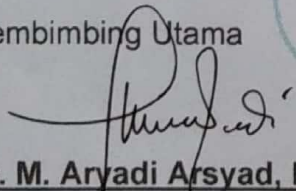
HILDA EMMA MALLISA

Nomor Pokok : P062191011

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik
Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin
pada tanggal 23 Agustus 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

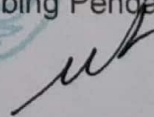
Menyetujui,

Pembimbing Utama



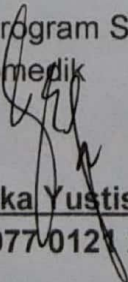
dr. M. Aryadi Arsyad, M.Biomed, Ph.D
NIP : 1976 0820 2002 12 1003

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP : 1967 1103 1998 02 1001

Ketua Program Studi
Ilmu Biomedik



Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc
NIP : 1977 0121 2003 12 2003



Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. Jamaluddin Jompa, M.Sc
NIP : 1967 0308 1990 03 1001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Hilda Emma Mallisa

Nomor Mahasiswa : P062191011

Program Studi : Ilmu Biomedik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 14 September 2021

Yang menyatakan



Hilda Emma Mallisa

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus atas berkat dan kasih-Nya penulis bisa menyelesaikan tesis ini dengan baik dan tepat waktu.

Ide penelitian ini timbul dari pengamatan penulis terhadap kemajuan teknologi yang menyebabkan semakin meningkatnya aktivitas manusia yang melibatkan cahaya buatan. Penulis berharap dengan adanya penelitian ini masyarakat dapat mengetahui lebih banyak bagaimana menyesuaikan cahaya agar tidak memberi efek buruk bagi kesehatan.

Selesainya tesis ini tidak lepas dari berbagai hambatan dan rintangan serta suka maupun duka. Namun dibalik itu semua, terdapat pihak-pihak yang berperan dalam membantu penulis menyelesaikan tesis ini dengan tepat waktu.

Dalam kesempatan ini, penulis dengan tulus hati ingin menyampaikan rasa terimakasih kepada :

1. dr. M. Aryadi Arsyad, M.Biomed., Ph.D selaku ketua komisi penasihat dan Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes selaku anggota komisi penasihat. Penulis mengucapkan banyak terimakasih atas kesabaran dalam memberikan arahan dan bimbingan kepada penulis selama melaksanakan penelitian hingga penulis bisa menyelesaikan tesis ini dengan baik.
2. Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc selaku Kaprodi Ilmu Biomedik sekaligus sebagai dewan penguji. Terimakasih untuk segala arahan serta bimbingan yang diberikan kepada penulis selama menjalani pendidikan hingga bisa menyelesaikan tesis ini dengan sebaik-baiknya.
3. dr. Andriany Qanitha, M.Sc., Ph.D dan Dr. Yulia Yusrini Djibir, S.Si, M.BiomedSc., Apt. selaku dewan penguji. Terimakasih penulis sampaikan atas segala masukan dan arahan yang diberikan kepada penulis hingga tesis ini dapat menjadi lebih baik.

4. Para dosen Program Studi Ilmu Biomedik Konsentrasi Fisiologi. Terimakasih atas ilmu, pengalaman, wejangan dan nasehat yang diberikan kepada penulis selama menjalani pendidikan yang membuat penulis dapat memiliki ilmu yang berkualitas dan mendalam dibidang ilmu biomedik khususnya bidang fisiologi.
5. Kepada kedua orangtua penulis, Ayahanda Dominikus Doming Mallisa dan Ibunda Emy Modesti Rampola'bi'. Penulis mengucapkan terimakasih yang tak terhingga karena berkat doa tulus serta pengorbanan yang diberikan hingga penulis bisa sampai pada tahap yang luar biasa ini.
6. Kepada saudaraku Benediktus Paringgo Mallisa, Lusius Melky Mallisa dan Hizkia Edo Mallisa. Penulis ucapkan terimakasih banyak atas segala bantuan serta doa yang diberikan hingga penulis bisa menyelesaikan pendidikan ini dengan baik.
7. Terakhir penulis mengucapkan terimakasih kepada teman-teman seperjuangan Magister Ilmu Biomedik Konsentrasi Fisiologi 2019-1 dan kepada semua orang-orang terkasih yang namanya tak dapat penulis sebutkan satu-persatu tetapi telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini, penulis mengucapkan banyak terimakasih. Semoga Tuhan senantiasa memberkati kita semua.

Makassar, 14 September 2021



Hilda Emma Mallisa

ABSTRAK

HILDA EMMA MALLISA. Pengaruh Cahaya LED Putih di Malam Hari terhadap Kadar *Malondialdehyde* Otak dan Histopatologi Sel CA3 dan CA1 Hipokampus pada Tikus Wistar Jantan (dibimbing oleh **M. Aryadi Arsyad** dan **Irfan Idris**).

Cahaya LED putih dominan dalam kisaran panjang gelombang biru yang sensitif menekan melatonin, mengganggu sirkadian serta menjadi stressor yang memicu peningkatan ROS terlebih jika paparannya di malam hari. Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh LED Putih di malam hari terhadap kadar malondialdehida otak dan histopatologi sel CA3 dan CA1 hipokampus.

Jenis penelitian *true experimental* dengan desain *post-test only control group*. Sampel sebanyak 24 ekor dibagi berdasarkan waktu paparannya: 15 hari dan 30 hari, masing-masing memiliki kelompok kontrol dan perlakuan. Kelompok kontrol dipelihara dalam terang-gelap normal (12L:12D); kelompok perlakuan dipelihara dalam terang-terang (12L:12L) dengan menggunakan lampu LED putih 1500 lux saat malam hari.

Hasil penelitian menunjukkan kadar MDA kelompok perlakuan lebih tinggi dibanding kelompok kontrol dan signifikan ($p=0,001$). Kadar MDA paling tinggi ditemukan pada kelompok perlakuan 30 hari dan signifikan ($p=0,001$). Hasil pemeriksaan histopatologi kelompok perlakuan 15 hari mengalami kerusakan sedang (50%) hingga berat (50%) sedangkan kelompok kontrol 15 hari dominan pada kerusakan ringan (83,3%) dan signifikan ($p=0,011$). Kelompok perlakuan 30 hari dominan mengalami kerusakan berat (83,3%) sedangkan kelompok kontrol 30 hari mengalami kerusakan ringan (33,3%) hingga sedang (66,7%) dan signifikan ($p=0,012$). Kerusakan sel kategori berat paling banyak dialami oleh kelompok perlakuan 30 hari, meski hasil diperoleh tidak signifikan ($p=0,221$). Paparan cahaya LED putih 1500 lux di malam hari selama 15 hari dan 30 hari tampaknya bersifat neurotoksik melalui peningkatan pembentukan ROS di otak dan menyebabkan kerusakan sel terutama di hipokampus.

Kata Kunci: cahaya, LED, MDA, hipokampus, ritme sirkadian

 GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris,
Tanggal : <u>15/09/2021</u>	

ABSTRACT

HILDA EMMA MALLISA. *Effect of White LED Light at Night on Brain Malondialdehyde Levels and Histopathology of CA3 and CA1 Cells of Hippocampal in Male Wistar Rats* (supervised by **M. Aryadi Arsyad** and **Irfan Idris**).

White LED light is dominant in blue wavelength that sensitively suppresses melatonin, disrupts circadian and becomes a stressor that triggers ROS increase, especially if exposure at night. This study aims to analyze the effect of white LED at night on brain malondialdehyde levels and histopathology CA3 and CA1 cells of hippocampal.

The type of research is true experimental with a *post-test only control group* design. Twenty-four samples were divided based on exposed time: 15-days and 30-days; each had a control group and treatment. The control group was placed in normal light-dark (12L:12D); the treatment group was placed in light-light (12L:12L) by using white LED lamp 1500 lux at night.

The results showed that MDA levels in the treatment group were higher than the control group and significant ($p=0,001$). MDA levels were found highest in the 30-days treatment group and significant ($p=0,001$). The results of histopathological the 15-days treatment group had moderate damage (50%) to severe (50%) while the 15-days control group were dominant in minor damage (83,3%) dan significant ($p=0,011$). The 30-days treatment group, were dominant have severe damage (83,3%) while the 30-days control group had minor damage (33,3%) to moderate (66,7%) and significant ($p=0,012$). Cell damage in the heavy category was most experienced by the 30-days treatment group, although the results were not significant ($p=0,221$). Exposure to white LED light 1500 lux at night for 15 days and 30 days appears to be neurotoxic through increasing ROS in the brain and causing cell damage, especially in the hippocampus.

Keywords: *light, LED, MDA, hippocampus, circadian rhythm*



DAFTAR ISI

	halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	18
1.2 Rumusan Masalah	21
1.3 Tujuan Penelitian	21
1.4 Manfaat Penelitian	22
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tinjauan tentang Cahaya	24
2.1.1 Pengertian Cahaya.....	24

2.1.2 Jenis Cahaya	25
2.1.3 Lampu LED	27
2.2 Tinjauan tentang Irama Sirkadian	30
2.2.1 Pengertian Irama Sirkadian	30
2.2.2 Melatonin sebagai Antioksidan.....	33
2.3 Pekerja Shift Malam	35
2.4 Tinjauan Umum Stress Oksidatif, Radikal Bebas dan Malondialdhyde	36
2.4.1 Pengertian Stress Oksidatif	36
2.4.2 Pengertian Radikal Bebas.....	37
2.4.3 Malondialdhyde	38
2.5 Tinjauan Umum Hipokampus	43
2.5.1 Anatomi Hipokampus	43
2.5.2 Peran Hipokampus.....	46
2.5.3 Jalur Informasi Hipokampus.....	47
2.6 Model Hewan : Tikus Putih.....	49
2.7 Hubungan Cahaya LED Di Malam Hari, Kadar Malondialdehyde dan Histopatologi Sel CA1 dan CA3	50
2.8 Kerangka Teori.....	55
2.9 Kerangka Konsep.....	56
2.10 Variabel Penelitian	56
2.11 Definisi Operasional	57
2.12 Hipotesis Penelitian.....	58

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian	59
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	59
3.3 Populasi	60
3.4 Sampel dan Besaran Sampel.....	60
3.4.1 Sampel	60
3.4.2 Besaran Sampel.....	60
3.5 Izin Penelitian dan Kelaikan Etik	61
3.6 Prosedur Kerja	61
3.6.1 Alat dan Bahan.....	61
3.6.2 Persiapan Subjek Penelitian	62
3.6.3 Prosedur Pemeriksaan Malondialdehyde.....	67
3.6.4 Prosedur Pemeriksaan Histopatologi Sel CA3 dan CA1	68
3.7 Alur Penelitian	72
3.8 Rancangan dan Analisa Data.....	73

BAB IV HASIL PENELITIAN

4.1 Karakteristik Sampel	75
4.2 Kadar MDA	76
4.3 Kerusakan Sel CA3 dan CA1	77
4.4 Hasil Pengamatan Mikroskopis Sel CA3 dan CA1	80

BAB V PEMBAHASAN

84

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan	93
----------------------	----

6.2 Saran.....	93
DAFTAR PUSTAKA.....	94

DAFTAR TABEL

	halaman
Tabel 2.1 Panjang Gelombang	24
Tabel 4.1 Karakteristik Sampel	75
Tabel 4.2 Kadar MDA Otak.....	76
Tabel 4.3 Kerusakan Sel CA3 dan CA1.....	78

DAFTAR GAMBAR

	halaman
Gambar 2.1 Kelompok Gelombang Elektromagnetik	25
Gambar 2.2 Mekanisme Masukan Cahaya ke SCN.....	31
Gambar 2.3 Sinkronisasi dan Penyesuaian Irama Sirkadian	33
Gambar 2.4 Reaksi Berantai Peroksidasi Lipid.....	40
Gambar 2.5 Proses Reaksi MDA – TBA	43
Gambar 2.6 Potongan Coronal Cerebrum	43
Gambar 2.7 Area Hipokampus Manusia	45
Gambar 2.8 Anatomi Cerebrum Tikus dan Manusia	45
Gambar 2.9 Irisan Koronal Hipokampus	48
Gambar 3.1 Desain Kandang.....	66
Gambar 3.2 Hasil Gambaran Hipokampus Salah Satu Sampel	69
Gambar 4.1 Gambaran Mikroskopis Sel CA3 dan CA1 Kelompok Kontrol 15 Hari	80
Gambar 4.2 Gambaran Mikroskopis Sel CA3 dan CA1 Kelompok Perlakuan 15 Hari.....	81
Gambar 4.3 Gambaran Mikroskopis Sel CA3 dan CA1 Kelompok Kontrol 30 Hari	82
Gambar 4.4 Gambaran Mikroskopis Sel CA3 dan CA1 Kelompok Perlakuan 30 Hari.....	83

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Rekomendasi Persetujuan Etik
- Lampiran 2 Data karakteristik sampel
- Lampiran 3 Hasil normalitas data
- Lampiran 4 Hasil analisis kadar malondialdehyde otak
- Lampiran 5 Hasil analisis kerusakan sel CA3 dan CA1
- Lampiran 6 Hasil pengukuran kurva baku
- Lampiran 7 Hasil pengukuran kadar malondialdehyde
- Lampiran 8 Hasil gambaran mikroskopis sampel penelitian
- Lampiran 9 Perhitungan kerusakan sel dan nekrosa
- Lampiran 10 Dokumentasi Penelitian

DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH

Singkatan/Istilah	Arti dan Keterangan
<i>Artificial</i>	Cahaya buatan
ATP	Adenosine Triphosphate
CA	Cornu Ammonis
Ca	Calcium
Cu	Cuprum (Tembaga)
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EC	Entorhinal Cortex
<i>Equilibrium</i>	Homeostasis/keseimbangan
Fe	Ferrum (Besi)
<i>Gadget</i>	Instrumen/perangkat teknologi modern
GSH	Glutathion
HE	Hematoksilin Eosin
H ₂ O	Air
IpRGC	Intrinsically photosensitive Retina Ganglion Cells
K	Kelvin
LED	Light Emitting Diode
MDA	Malondialdehyde
nm	Nanometer
O ₂	Oksigen

PUFA	Poly Unsaturated Fatty Acid
RNS	Reactive Nitrogen Species
ROS	Reactive Oxygen Species
RSS	Reactive Sulfur Species
SCN	Suprachiasmatic Nuclei
Spss	Statistical Product and Service Solutions
SOD	Superoksida Dismutase
TBA	Thiobarbituric Acid
<i>Trophotropic</i>	Fase istirahat tubuh, terjadi di malam hari
WHO	World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Meluasnya penggunaan cahaya buatan membuat manusia tetap beraktivitas meskipun di malam hari. Kondisi inilah yang kemudian menjadi salah satu faktor penyebab meningkatnya berbagai gangguan kesehatan dalam masyarakat modern (Cho et al., 2015). Saat ini lampu LED putih merupakan jenis pencahayaan buatan yang banyak digunakan hampir diseluruh dunia. Teknologi yang tahan lama, hemat energi, murah dan hanya memakai seperlima menurut daya yang diperlukan lampu pijar untuk kecerahan yang sebanding membuat lampu jenis ini semakin banyak digunakan (Susilawati, 2019). Pencahayaan diseluruh dunia pada tahun 2025 diperkirakan akan berubah 90% menjadi pencahayaan LED (Bauer et al., 2018).

Dikenal akan keunggulannya namun lampu LED putih memiliki masalah terkait spektrum biru pada komponennya (Union, 2015). Cahaya biru yang dihasilkan oleh lampu LED secara khusus akan mengganggu ritme sirkadian, mempengaruhi metabolisme, sekresi hormon, ekspresi gen dan aktivitas enzim, terlebih jika paparannya terjadi di malam hari meski cahayanya tidak terlalu terang (Ashkenazi dan Haim, 2013; Cho et al., 2015). Selain itu juga akan

berdampak pada kinerja dan kesehatan mental pada manusia (Lunn et al., 2017). Dalam situasi ini, seseorang terpapar cahaya buatan di malam hari bergantung dari pilihan gaya hidup, misalnya penggunaan *gadget*, lokasi tempat tinggal (terutama daerah perkotaan), pekerjaan shift malam dan kebiasaan begadang.

Paparan cahaya di malam hari dianggap sebagai stressor lingkungan. Tingkat kecerahan atau perubahan lingkungan cahaya yang tinggi menjadi pemicu stress bagi manusia, terutama bila tidak disengaja (Cho et al., 2015). Cahaya LED putih di malam hari merupakan stressor yang dapat memicu radikal bebas dan mengarahkan sel pada stress oksidatif (Widayati, 2020). Radikal bebas yang terlalu banyak akan merusak komponen pada salah satu membran sel, yakni lipid yang kemudian disebut peroksidasi lipid (Qamariah, 2018). Salah satu produk akhir dari peroksidasi lipid yaitu *malondialdehyde* (MDA). Tingginya konsentrasi *malondialdehyde* menandakan terjadinya proses oksidasi pada membran sel (Ayala et al., 2014) yang mengarahkan sel pada kerusakan (Winarsi, 2010).

Stress oksidatif dapat menyebabkan terjadinya kerusakan sel bahkan sampai pada kematian sel. Peningkatan peroksidasi lipid dan akumulasi deposit-deposit metabolit bersifat neurotoksik. Stress oksidatif dapat mengganggu aktivitas enzim Ca^{2+} ATPase yang berperan dalam proses regulasi konsentrasi Ca^{2+} intraseluler. Gangguan ini menyebabkan perubahan pada konsentrasi protein

dan asam amino, penurunan kadar antioksidan, perubahan morfologi dan struktur mitokondria yang pada akhirnya menyebabkan nekrosis pada sel (Liu et al., 2010). Radikal bebas yang berlebih menghasilkan reaksi lipid peroksidasi yang berbahaya untuk otak karena otak tidak kaya akan enzim atau senyawa antioksidan yang berperan sebagai bahan protektif sehingga stress yang timbul membuat radikal bebas diproduksi dan menyebabkan kematian pada sel (Arjadi et al., 2014). Selain itu, tingginya hormon glukokortikoid yang disekresikan saat stress juga menjadi penyebab kematian pada sel neuron di hipokampus. Hipokampus terutama bagian *cornu ammonis* yakni sel CA3 dan CA1 sangat rentan terhadap stress karena perannya dalam regulasi neuroendokrin dari hormon stress (Basha et al., 2018; Liu et al., 2010).

Beberapa penelitian terkait pengaruh cahaya di malam hari telah dilakukan dimana obesitas dan gangguan metabolisme menjadi efek negatif cahaya buatan di malam hari yang paling sering ditemukan. Namun, penelitian yang meneliti pengaruh dari cahaya LED putih di malam hari terhadap kadar *malondialdehyde* di otak serta terjadinya kerusakan sel pada daerah CA3 dan CA1 masih sangat jarang dilakukan. Alasan ini menarik bagi peneliti mengingat saat ini pilihan gaya hidup membuat seseorang selalu terpapar cahaya buatan di malam hari, terutama pencahayaan LED yang sudah meluas penggunaannya. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi informatif

sehingga nantinya dapat ditranslasikan ke manusia untuk mengetahui efek negatif dari paparan cahaya LED di malam hari dengan memperhatikan kondisi dan karakteristik eksposur cahaya.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian: “Apakah ada pengaruh cahaya LED Putih di malam hari terhadap kadar *malondialdehyde* otak dan histopatologi sel CA3 dan CA1 hipokampus pada tikus wistar jantan?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis pengaruh cahaya LED Putih di malam hari terhadap kadar *malondialdehyde* (MDA) otak dan histopatologi sel CA3 dan CA1 hipokampus pada tikus wistar jantan.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Menganalisis kadar *malondialdehyde* (MDA) otak pada tikus kelompok kontrol dan kelompok perlakuan
- b. Menganalisis perbedaan kadar *malondialdehyde* (MDA) otak antara tikus kelompok kontrol dan kelompok perlakuan; antara kelompok perlakuan

- c. Menganalisis tingkat kerusakan sel pada tikus kelompok kontrol dan kelompok perlakuan
- d. Menganalisis perbedaan tingkat kerusakan sel daerah CA3 dan CA1 antara tikus kelompok kontrol dan kelompok perlakuan; antara kelompok perlakuan

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai efek negatif paparan berlebihan (durasi dan intensitas) cahaya LED putih di malam hari dimana dapat menjadi salah satu pemicu stress oksidatif pada sel/jaringan otak yang ditandai dengan meningkatnya kadar *malondialdehyde* (MDA) yang dapat menyebabkan kerusakan bahkan kematian pada sel CA3 dan CA1 di hipokampus yang kemudian berpengaruh terhadap fungsi memori.

1.4.2 Manfaat Aplikatif

Apabila penelitian ini terbukti, maka manfaat yang diperoleh adalah sebagai berikut :

a. Bagi Masyarakat

Dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai efek negatif paparan cahaya LED di malam hari, tidak hanya bagi mereka yang bekerja shift malam namun juga bagi mereka

yang bukan pekerja shift malam tetapi sering terjaga sepanjang malam.

b. Bagi Peneliti

Bila penelitian ini terbukti pada hewan coba, maka dapat menjadi informatif bagi penelitian lebih lanjut pada manusia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan tentang Cahaya

2.1.1 Pengertian Cahaya

Cahaya merupakan salah satu bentuk gelombang elektromagnetik. Cahaya berasal dari aktivitas elektron pada sebuah atom (Saputro et al., 2013). Jarak antara puncak gelombang elektromagnetik disebut panjang gelombang. Panjang gelombang berkisar antara kurang dari 1 nanometer hingga lebih dari 1 kilometer (Handoko dan Fajariyanti, 2013). Otak manusia mengartikan warna sebagai panjang gelombang. Merah sebagai gelombang terpanjang (frekuensi paling rendah) sedangkan ungu sebagai panjang gelombang terpendek (frekuensi tertinggi). Frekuensi cahaya di bawah 400 nm (*inframerah*) dan di atas 700 nm (*ultraviolet*) tidak terlihat oleh manusia.

Warna	Panjang Gelombang (Mμ)
Ungu	380 – 420
Biru	420 – 495
Hijau	495 – 566
Kuning	566 – 589
Jingga	589 – 627
Merah	627 – 780

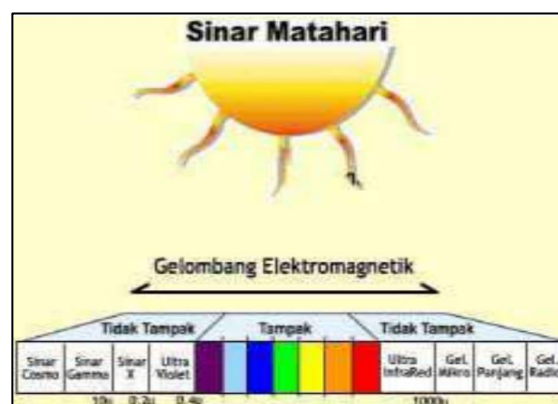
Tabel 2.1 Panjang Gelombang (Sumber: Saputro et al., 2013)

2.1.2 Jenis Cahaya

Cahaya menurut sumbernya terbagi menjadi: cahaya alami yaitu yang berasal dari cahaya matahari dan cahaya buatan (*artificial*) yaitu cahaya yang berasal dari alat penerang yang dapat memancarkan setidaknya satu dari gelombang cahaya, seperti lampu.

a. Pencahayaan Alami

Cahaya alami berasal dari sinar matahari. Warna matahari yang terlihat oleh mata adalah kuning sedikit jingga. Matahari memancarkan semua jenis warna, tetapi karena kuning merupakan panjang gelombang yang paling kuat dari matahari, maka warna kuninglah yang terlihat dengan mata telanjang (Rokhaniyah, 2019). Gambar 2.1 memperlihatkan sumber cahaya alami berasal dari matahari yang terdiri dari cahaya yang tidak terlihat dan cahaya yang dapat terlihat.



**Gambar 2.1 Kelompok Gelombang Elektromagnetik
(Sumber: Saputro et al., 2013)**

Panjang gelombang yang berbeda mengisyaratkan informasi tentang jenis cahaya yang berbeda pula di permukaan dan di atmosfer matahari (Rokhaniyah, 2019). Sinar matahari menghasilkan hingga 100.000 lux pada kondisi hari yang cerah (tanpa berawan), sedangkan pada malam bulan purnama menghasilkan kurang dari 2 lux (Russart dan Nelson, 2018). Cahaya alami hanya didapatkan saat siang hari dari cahaya matahari, sedangkan untuk cahaya bulan pada malam hari tidak termasuk dalam cahaya alami. Cahaya inilah yang dipakai untuk penerangan alami ruangan, jadi bukan berasal dari sinar matahari langsung (Desain, 2015).

b. Pencahayaan Buatan

Pencahayaan buatan adalah cahaya yang berasal dari sumber cahaya selain cahaya alami (matahari). Cahaya buatan adalah cahaya yang berasal dari hasil karya manusia, seperti lampu. Paparan cahaya buatan 5 lux di malam hari sebanding dengan tingkat polusi cahaya yang ditemukan di daerah perkotaan (Gaston et al., 2012; Kloog, Haim dan Portnov, 2009) dan di lingkungan tidur manusia (Obayashi et al., 2012). Pencahayaan buatan akan bermanfaat dengan baik pada siang maupun malam hari. Cahaya buatan yang tidak baik akan mengganggu kegiatan kita setiap hari, tetapi cahaya buatan

yang baik akan meningkatkan aktivitas kita terutama bagi yang bekerja pada malam hari (Desain, 2015).

2.1.3 Lampu LED

Semakin majunya teknologi, kini telah ditemukan lampu yang hemat energi, yaitu LED yang merupakan singkatan dari "*Light Emitting Diode*". Lampu ini adalah teknologi pencahayaan terbaru yang tahan lama dan juga hemat energi (Desain, 2015). LED (*Light Emitting Diode*) adalah jenis lampu yang sering muncul dalam kehidupan kita. Lampu ini memenangkan hadiah Nobel pada tahun 1990-an yang kemudian menjadi awal terciptanya LED putih (Bauer et al., 2018). Lampu LED dapat bertahan lama, sekitar 50.000 – 100.000 jam dan menggunakan daya listrik yang rendah sekitar 3 watt – 100 watt tetapi cahaya yang dipancarkannya sangat terang (Faridah dan Umar, 2018). LED atau *Light Emitting Diodes* diproduksi massal dan digunakan secara luas karena harganya lebih murah, tahan lama, konsumsi energi lebih rendah, ramah lingkungan. Pencahayaan LED mengkonsumsi energi sebesar 85% lebih sedikit daripada lampu pijar (US DOE, 2016 dalam Bauer et al., 2018) dan 40% lebih sedikit dari lampu fluoresen (Sachs, 2015 dalam Bauer et al., 2018).

Cahaya yang dimiliki LED adalah energi elektromagnetik yang memancarkan spektrum cahaya yang terlihat. Cahaya yang

terlihat adalah hasil gabungan dari panjang gelombang yang berbeda dari energi yang dapat dilihat. Panjang gelombang energi elektromagnetik yang dilihat oleh mata adalah antara cahaya *ultraviolet* dan *inframerah* (Saputro et al., 2013). Meskipun pencahayaan LED tampak putih, namun memiliki spektrum daya yang sangat berbeda dengan cahaya konvensional dan fluoresen. Lampu LED putih memiliki panjang gelombang yang dominan dalam kisaran cahaya biru dan mendekati sensitivitas melanopsin (Bauer et al., 2018). Lampu LED biasanya memancarkan cahaya dari semua panjang gelombang, tetapi lebih tinggi pada panjang gelombang biru dan hijau (Russart dan Nelson, 2018).

Menurut penelitian terbaru, ternyata LED hemat energi tidak mampu mengurangi polusi cahaya. Masyarakat cenderung menggunakan sisa uang dari LED murah untuk memasang lebih banyak lampu. Akibatnya, lingkungan jadi lebih terang. LED juga punya masalah lain terkait komponen biru pada spektrumnya yang lebih mudah terhambur dan berdampak pada ekosistem maupun kesehatan masyarakat (Union, 2015). Spektrum LED putih terdiri dari panjang gelombang pendek cahaya biru dan panjang gelombang cahaya yang lebih panjang. Panjang gelombang dominan pada LED putih berada pada rentang gelombang cahaya biru yaitu sekitar 482 nm yang mendekati

sensitivitas sirkadian sekitar 480 nm dan penekanan melatonin sekitar 460. Ini merupakan perbedaan utama dalam spektrum antara pencahayaan LED putih dan pencahayaan konvensional, dimana baik lampu pijar maupun fluoresen memiliki panjang gelombang sekitar 574 (Bauer et al., 2018).

Lampu LED memang memiliki banyak keunggulan dibanding lampu pijar maupun fluoresen. Dikenal hemat energi, oleh karena itu penggunaan lampu ini semakin banyak digunakan oleh masyarakat menggantikan pendahulunya. Lampu LED sekarang ditemukan dimana-mana, baik di rumah, kantor, taman kota, arena parkir, gedung olahraga dan lainnya. Selain itu, semua perangkat seluler berisi LED termasuk *smartphone*, *tablet*, pelacak kebugaran, layar tv, komputer, jam tangan dan sebagainya (Bauer et al., 2018). Namun ternyata penggunaan lampu LED memiliki dampak yang buruk terhadap kesehatan, seperti sakit kepala dan rasa gatal pada kulit, paparan lampu LED yang lama juga dapat merusak retina mata. Selain itu, paparan sinar lampu LED yang berlebihan, seperti di daerah perkotaan dapat menyebabkan seseorang lebih rentan depresi, lebih mudah marah dan susah tidur (Widianingsih, 2019).

Karakteristik lampu LED putih modern yang murah dan hemat energi pada dasarnya merupakan LED biru (Union, 2015). Sebuah laporan dari ANSES (*Agency for Food, Environmental*

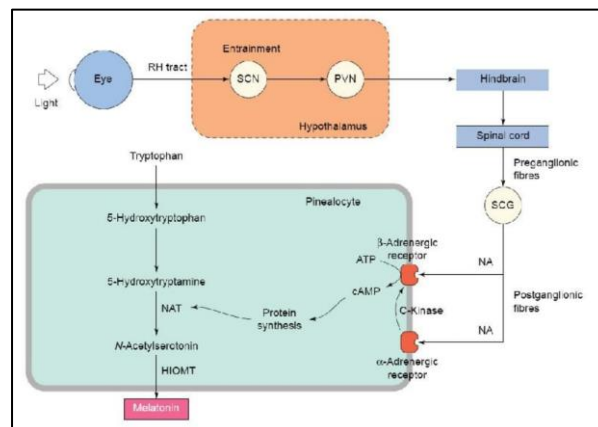
and Occupational Health & Safety) menyebutkan bahwa cahaya gelombang biru yang dihasilkan oleh lampu LED sangat berpengaruh terhadap irama biologis dan pola tidur individu. Selain itu, baik manusia maupun hewan pengerat sangat responsif terhadap panjang gelombang biru. Panjang gelombang cahaya yang lebih panjang, seperti lampu yang menghasilkan gelombang merah, tidak mengaktifkan sel ganglion retina yang mengandung melanopsin, oleh karena itu pengaruhnya minimal terhadap sistem sirkadian (Fonken dan Nelson, 2014). LED yang kaya dengan cahaya biru mempengaruhi sensitivitas sirkadian tubuh manusia (Union, 2015).

2.2 Tinjauan Umum Ritme Sirkadian

2.2.1 Pengertian Ritme Sirkadian

Irama sirkadian (*Circadian Rhythm*) adalah suatu proses biologis harian yang terjadi sesuai siklus sekitar 24 jam dan sangat dipengaruhi oleh rangsangan cahaya, berfungsi mengatur berbagai fungsi fisiologis tubuh, seperti bangun tidur, suhu tubuh, tekanan darah dan pola sekresi hormon (Sherwood, 2013). "*Circadian Rhythm*" berasal dari bahasa Latin. Kata *Circa* yang berarti "kira-kira" dan *Dies* yang berarti "hari" (*circadies* yang berarti "kira-kira satu hari") (Ambarwati, 2017). Intensitas cahaya sangat berperan dalam sinkronisasi jam biologis ini (Denis dan Maria , 2010 dalam

Jadmiko dan Fardausi, 2018). Proses fisiologis harian dengan ritme 24 jam ini dikoordinasikan oleh jam biologis internal yang diatur oleh tingkat molekuler spesifik yang disebut “Gen Clock” (Lunn et al., 2017).

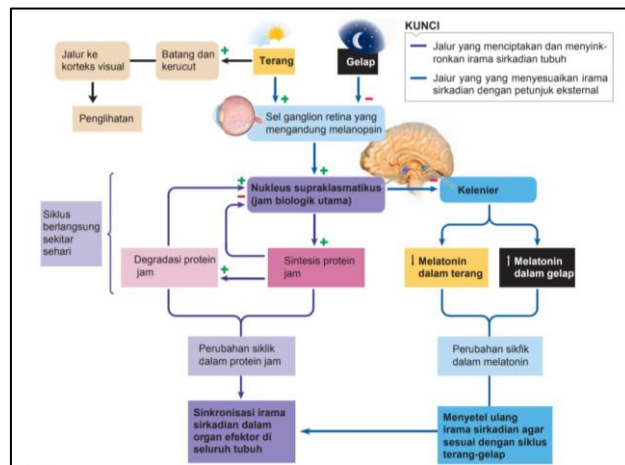


Gambar 2.2 Mekanisme Masukan Cahaya ke SCN dan Mekanisme Sekresi Melatonin (Sumber: Iswari dan Wahyuni, 2013)

Pada mamalia, irama sirkadian terutama dikendalikan oleh *Suprachiasmatic Nuclei* (SCN) (Ekayanti, Bachtiar dan Mawuntu, 2019). Master jam sirkadian mamalia ini terdiri dari sekitar 50.000 neuron kecil pada manusia dan 8.000 hingga 20.000 neuron pada hewan pengerat (Fonken dan Nelson, 2014). Sirkadian pusat terletak di *Suprachiasmatic Nuclei* (SCN), sedangkan sirkadian perifer terletak di luar *Suprachiasmatic Nuclei* (non-SCN). Cahaya sangat mempengaruhi jam sirkadian sentral, sedangkan jam sirkadian perifer dipengaruhi oleh faktor hormonal (Ahmad, 2015).

Irama sirkadian dipengaruhi oleh faktor lingkungan, terutama cahaya. Cahaya diterima oleh retina mata. Retina adalah lapisan fotosensori yang sangat vaskularisasi (Albreiki, 2017), terdiri dari *Image Forming Fotoreseptors*, batang dan kerucut dan *non-image forming photoreceptors* yang disebut intrinsik fotosensitif retina ganglion sel (ipRGC). IpRGC adalah fotoreseptor khusus di retina yang menerima informasi cahaya dan meneruskannya langsung ke SCN. Fotoreseptor ini berbeda dengan sel batang dan sel kerucut yang digunakan untuk melihat cahaya (Nelson dan Chbeir, 2018).

Cahaya yang terdeteksi oleh ipRGC akan mengaktifkan suatu fotopigmen unik yang disebut melanopsin melalui *lateral geniculate nucleus* menuju SCN. Melanopsin adalah sejenis fotopigmen yang berfungsi untuk mengenali dan melacak siklus siang-malam. Melanopsin ini secara maksimal sensitif terhadap panjang gelombang biru (sekitar 480 nm) dan minimal sensitif terhadap panjang gelombang merah (600 nm). Melanopsin mengontrol produksi melatonin. Ketika sel melanopsin mendeteksi cahaya (normalnya ketika siang hari), produksi melatonin ditangguhkan (Union, 2015). Panjang gelombang yang lebih pendek akan secara maksimal mengaktifkan ipRGC (Fonken dan Nelson, 2014; Nelson dan Chbeir, 2018).



Gambar 2.3 Sinkronisasi dan Penyesuaian Irama Sirkadian (Sumber: Sherwood, 2013)

2.2.2 Melatonin sebagai Antioksidan Endogen

Melatonin mengatur metabolisme, fungsi kekebalan dan keseimbangan endokrin melalui sumbu hormon reproduksi, adrenal dan tiroid. Penelitian menyebutkan bahwa hormon melatonin disekresi dalam jumlah tinggi sekitar pukul 02.00 – 04.00 malam. Hal ini disebabkan karena pada waktu-waktu tersebut kurangnya gangguan cahaya (Ambarwati, 2017). Waktu, durasi, kuantitas dan spektrum paparan cahaya sepanjang hari dan malam mempengaruhi durasi, amplitudo dan total kuantitas produksi melatonin pada malam hari (Lunn et al., 2017).

Cahaya termasuk inisiator pembentuk radikal bebas (Suryani, Satiawati dan Rumbajan, 2016). Paparan cahaya di malam hari akan menekan sintesis melatonin. Melatonin memiliki aktivitas sebagai antioksidan, antimutagenik, antiestrogenik, prodiferensiasi dan antimetastatik, modulasi sistem imun, pengatur ritme tidur dan ritme

sirkadian serta maturasi sistem reproduksi (Sandra, 2011). Melatonin yang memiliki aktivitas antioksidan akan melindungi tubuh dari stress oksidatif dan penyakit akibat stress oksidatif. Melatonin bekerja sama dengan kapasitas antioksidan total dan berperan dalam pertahanan antioksidan, mengatur aktivitas dan produksi enzim antioksidan. Paparan cahaya konstan akan menurunkan melatonin secara signifikan. Penelitian menyebutkan terjadi penurunan aktivitas *glutathione peroksidase* dalam cahaya konstan dan defisiensi melatonin menyebabkan penurunan aktivitas *glutathione* dan *glutathione peroksidase*. Melatonin menjadi unik karena kemampuannya dalam membersihkan radikal bebas meluas ke metabolit sekunder, tersier dan kuartener yang menjadikannya antioksidan yang sangat efektif bahkan dalam konsentrasi rendah (Navara dan Nelson, 2007).

Terganggunya sintesis melatonin akan mengakibatkan timbulnya stress oksidatif. Stress oksidatif menimbulkan gangguan keseimbangan antara oksidan dan antioksidan. Kelebihan radikal bebas dalam tubuh akan sangat beresiko terhadap kerusakan sel (Suryani et al., 2016). Dengan demikian, penurunan tingkat dan durasi melatonin akibat paparan cahaya di malam hari dengan kondisi pencahayaan yang konstan dapat mengakibatkan penurunan tingkat dan durasi aktivitas antioksidan oleh melatonin (Navara dan Nelson, 2007). Selain itu, seperti yang sudah

disinggung sebelumnya, stress juga merupakan salah satu gangguan yang disebabkan oleh paparan cahaya di malam hari. Stress termasuk pemicu masalah yang dialami tubuh yang disebabkan oleh stimulus baik dari luar maupun dari dalam tubuh dan akan mengganggu homeostasis tubuh (Iriandini et al., 2013).

2.3 Pekerja Shift Malam

Kerja shift yaitu suatu sistem untuk mengatur jam kerja dengan cara membagi waktu kerja menjadi beberapa bagian dalam satu hari (Pan, 2011). Pekerja shift malam menggunakan fase *trophotropic* untuk beraktivitas atau bekerja, sehingga yang terjadi adalah sebaliknya. Hal ini membuat jam biologis pada pekerja shift malam mengalami gangguan. Adanya paparan cahaya di malam hari yang khas akan menekan melatonin dan mengganggu sistem sirkadian pada pekerja shift malam. Terlebih bagi pekerja yang telah bekerja puluhan tahun, maka akan mengakibatkan gangguan sirkadian yang periodik maupun kronis.

Dalam beberapa dekade terakhir, diketahui bahwa kerja shift memberikan pengaruh negatif terhadap tubuh pekerja, dampak negatif tersebut dapat berupa kecelakaan kerja ataupun penyakit (Munawaroh, 2019). Paparan cahaya di malam hari selain mengganggu ritme sirkadian pada pekerja shift malam, juga turut menekan sekresi melatonin. Irama sirkadian yang terganggu bisa

memicu terjadinya gangguan *equilibrium* hormonal tubuh antara lain seperti kortisol dan melatonin. Bekerja malam hari bisa menaikkan sekresi kortisol sebagai akibatnya terjadi peningkatan kadar glukosa pada darah yang dapat memicu pembentukan ROS (Kaneto et al., 2010). Bekerja malam hari akan menurunkan sekresi melatonin yang bisa mengakibatkan peningkatan rasio oksidan (Mullan, 2012) sehingga akan menimbulkan kondisi stress oksidatif pada sel. Stress oksidatif ini akan merusak sel dan memicu perkembangan sel kanker.

2.4 Tinjauan Umum Stress Oksidatif, Radikal Bebas dan Malondialdhyde (MDA)

2.4.1 Pengertian Stress Oksidatif

Kerusakan jaringan akibat radikal bebas disebut stress oksidatif sementara yang melindungi jaringan terhadap *Reactive Oxygen Species* disebut antioksidan. Stress oksidatif merupakan kondisi yang terjadi karena tidak seimbangnya produksi radikal bebas dengan kadar antioksidan tubuh. Jika produksi radikal bebas seimbang dengan antioksidan maka akan mengarahkan sel pada pertumbuhan, *survival* dan *signaling* namun jika produksi radikal bebas melebihi kadar antioksidan maka akan mengarahkan sel pada stress oksidatif (Widayati, 2020).

Stress oksidatif bisa menyebabkan meningkatnya proliferasi, adaptasi, kerusakan sel, penuaan (*senescence*) hingga kematian sel serta mempercepat proses penuaan. Stress oksidatif berperan penting dalam menyebabkan timbulnya berbagai macam penyakit kardiovaskular, neurologis, obesitas, diabetes, kanker, penyakit paru obstruksi kronis serta inflamasi dari proses penuaan (Garelnabi et al., 2008; Burlakova et al., 2010).

2.4.2 Pengertian Radikal Bebas

Radikal bebas adalah suatu molekul yang relatif tidak stabil dan reaktif dimana atom lapisan luarnya mempunyai satu atau lebih molekul yang tidak berpasangan. Molekul yang kehilangan pasangannya akan menjadi tidak stabil dan radikal sehingga untuk menjadi stabil kembali maka molekul ini akan mengambil elektron dari molekul lain yang berada disekitarnya. Molekul radikal bebas yang mengambil elektron dari molekul lain akan bersifat destruktif atau merusak molekul yang telah direbut elektronnya. Aksi perampasan elektron ini akan terus dilakukan oleh molekul yang kehilangan elektronnya sehingga menyebabkan terjadinya reaksi berantai yang menyebabkan radikal bebas semakin bertambah. Radikal bebas ini akan merusak jaringan bila jumlahnya terlalu banyak, dimana akan merusak molekul makro yang membentuk sel yaitu protein, karbohidrat (polisakarida), lemak dan Deoxyribo Nucleic Acid (DNA) (Kahira, 2010). Nama lain dari radikal bebas

Reactive Oxygen Species (ROS). Oksigen reaktif ini mencakup Superoksida ($O_2^{\cdot-}$), Hidroksil ($\cdot OH$), Peroksil (ROO^{\cdot}), Hidrogen Peroksida (H_2O_2), Singlet Oksigen (O_2), Oksida Nitrit (NO^{\cdot}), Peroksinitrit ($ONOO^{\cdot}$) dan Asam Hipoklorit ($HOCl$) (Kahira, 2010). Rumpun lain radikal bebas selain ROS adalah *Reactive Nitrogen Species* (RNS) dan *Reactive Sulfur Species* (RSS). *Reactive Oxygen Species* adalah radikal bebas yang memiliki peranan penting dalam timbulnya stress oksidatif serta kerusakan oksidatif dengan mengubah lipid, protein serta DNA (Tromm et al., 2011). Radikal bebas dan oksidan mempunyai aktivitas serupa tapi sesungguhnya mempunyai proses yang sangat berbeda. Oksidan adalah senyawa penerima elektron atau senyawa yang dapat menarik elektron. Radikal bebas digolongkan dalam oksidan namun tidak setiap oksidan adalah radikal bebas (Winarsi, 2010).

2.4.3 Malondialdehyde (MDA)

Pada membran sel terdapat komponen yang paling penting yang mengandung asam lemak tak jenuh ganda yang sangat rentan terhadap serangan radikal bebas (Kahira, 2010). Lipid apabila bereaksi dengan oksidan maka disebut *peroksidasi lipid* (Qamariah, 2018).

Peroksidasi lipid adalah proses saat radikal bebas mengikat elektron-elektron lipid pada membran sel. Peroksidasi lipid adalah proses saat radikal bebas berinteraksi dengan *Poly Unsaturated*

Fatty Acid (PUFA) pada membran sel lipoprotein plasma (Smf et al., 2012 dalam Qamariah, 2018). Peroksidasi lipid menyebabkan permeabilitas membran menjadi meningkat sehingga akan mengganggu distribusi ion-ion yang menyebabkan rusaknya fungsi sel serta organ. Kerusakan oksidatif pada senyawa lipid terjadi saat senyawa radikal bebas bereaksi dengan senyawa PUFA (*Poly Unsaturated Fatty Acid*) yang minimal memiliki paling tidak tiga ikatan rangkap (Winarsi, 2010). Reaksi ini bisa muncul secara alami di dalam tubuh yang disebabkan oleh terbentuknya radikal bebas karena proses metabolisme di dalam tubuh (Halliwell, 2007).

Proses oksidasi dari peroksidasi lipid dibagi ke dalam 3 tahapan, yaitu :

1. Tahap inisiasi

Fase produksi asam lemak radikal dimulai. Biasanya spesies radikal bebas yaitu oksigen reaktif (OH) akan menyerang partikel lipid dan menghasilkan air (H₂O) dan asam lemak radikal (Sirait et al., 2016).

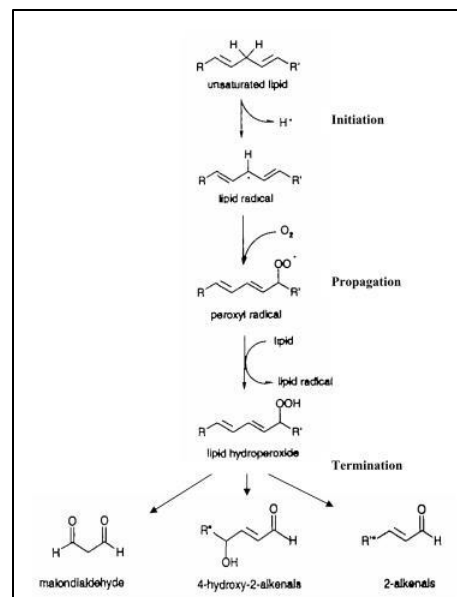
2. Tahap propagasi

Fase inisiasi menghasilkan asam lemak radikal yang sifatnya tidak stabil serta mudah bereaksi molekul oksigen kemudian menghasilkan peroksi radikal asam lemak, selain itu akan bereaksi juga dengan asam lemak bebas yang lain yang menghasilkan asam lemak yang baru dan bila bereaksi dengan

dirinya sendiri maka akan timbul peroksida lipid atau peroksida siklik. Siklus akan terus berlangsung hingga ke tahap terminasi (Sirait et al., 2016).

3. Tahap terminasi

Reaksi berantai terjadi ketika suatu radikal bereaksi dengan non radikal yang kemudian menghasilkan radikal yang baru. Reaksi baru kemudian terhenti jika ada dua radikal yang saling bereaksi yang melahirkan suatu spesies non radikal. Kondisi seperti ini baru bisa terjadi bila konsentrasi radikal bebas sudah sangat tinggi sehingga timbul kemungkinan dua spesies radikal untuk saling bereaksi (Sirait et al., 2016).



Gambar 2.4 Reaksi Berantai Peroksidasi Lipid (Sumber: Sirait et al., 2016)

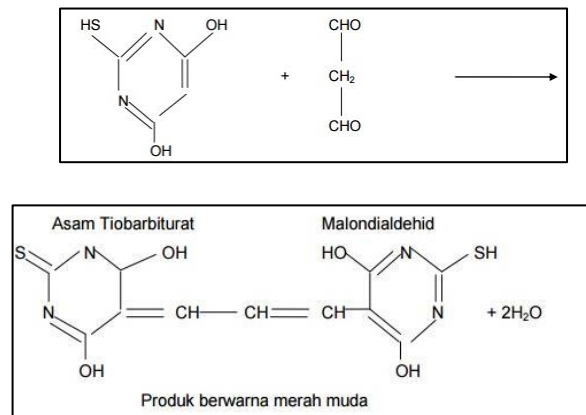
Proses pembentukan MDA dapat dijelaskan sebagai berikut :

MDA adalah salah satu produk terakhir dari reaksi berantai peroksidasi lipid. Tubuh memproduksi antioksidan primer berupa *Superperoxide Dismutase* (SOD). Kekurangan antioksidan ini akan memberi konsekuensi meningkatnya *malondialdehyde* (MDA) yang merupakan indikator timbulnya ROS dalam tubuh yang kemudian menimbulkan kondisi stress oksidatif pada sel (Qamariah, 2018).

Radikal bebas yang terbentuk akan bereaksi dengan SOD dan ion Cu^{+2} menjadi H_2O_2 . Hidrogen peroksida (H_2O_2) banyak diproduksi dalam mitokondria dan mikrosom dan yang terpenting H_2O_2 ini bisa menembus membran sel. H_2O_2 merupakan sistem pertahanan tubuh yang oleh *enzim katalase* bisa diubah menjadi H_2O dan O_2 (sel tubuh yang bisa membentuk radikal bebas H_2O_2 dan O_2 adalah sel polimorfonuklir, monosit dan makrofag). Sementara H_2O_2 oleh enzim *glutation peroksidase* diubah menjadi H_2O . Saat stress oksidatif terjadi, dibentuk radikal bebas oksigen dan H_2O_2 dengan jumlah yang banyak sehingga sistem proteksi tubuh seperti enzim *katalase* dan *glutation peroksidase* tidak mampu lagi mengimbangi semua radikal bebas oksigen yang terbentuk (Sirait et al., 2016). Selanjutnya bila H_2O_2 bereaksi dengan Fe^{+2} dan Cu^{+2} maka akan terbentuk radikal bebas hidroksil melalui reaksi Fenton dan Haber-Weiss. Radikal

hidroksil merupakan spesies yang sangat reaktif. Membran sel terdiri dari berbagai komponen penting seperti fosfolipid, glikolipid (keduanya mengandung asam lemak tak jenuh) dan kolesterol. Asam lemak tak jenuh sangat peka terhadap radikal hidroksil. Radikal hidroksil akan membentuk reaksi berantai dengan satu atom hidrogen dari membran sel sehingga peroksidasi lipid dibentuk, kemudian senyawa aldehid dibentuk akibat terputusnya rantai asam lemak dalam reaksi ini. Senyawa aldehid yang terbentuk antara lain *malondialdehid*, *4-hidroksinenal*, *etana* dan *pentana* yang mempunyai kemampuan tinggi untuk merusak sel-sel tubuh (Sirait et al., 2016).

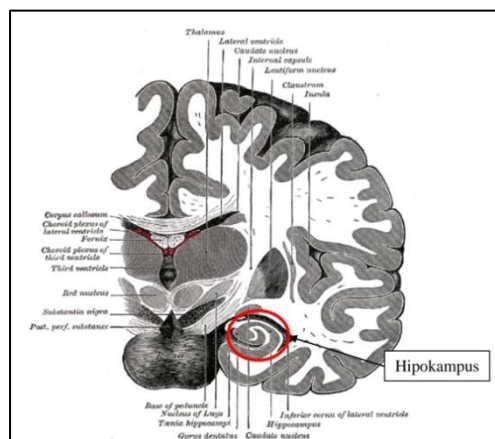
Malondialdehyde (MDA) sangat tepat digunakan sebagai biomarker stress oksidatif karena kadar MDA meningkat saat terjadi stress oksidatif, sifatnya lebih stabil dan dapat diukur dengan lebih baik. Menentukan kadar MDA dapat dilakukan baik secara spektrofotometrik maupun flurometrik. Pengukuran Kadar MDA bisa dengan metode *Thiobarbituric Acid Reactive Substances* (TBARS). Prinsip analisisnya adalah pemanasan akan menghidrolisis peroksidasi lipid sehingga malondialdehyde yang terikat akan terbebas dan bereaksi dengan TBA dalam suasana asam yang membentuk kompleks MDA-TBA yang berwarna merah dan diukur pada panjang gelombang 545nm (Sirait et al., 2016).



Gambar 2.5 Proses reaksi MDA – TBA (Sumber: Sirait et al., 2016)

2.5 Tinjauan Umum Hipokampus

2.5.1 Anatomi Hipokampus



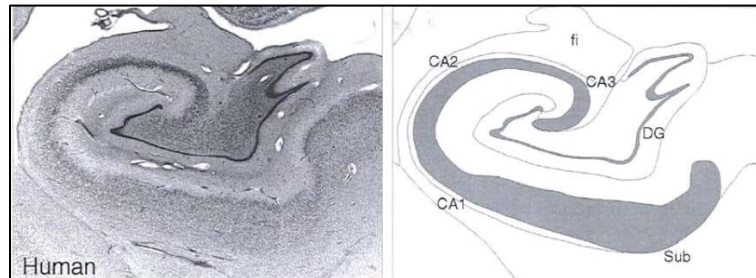
Gambar 2.6 Potongan Coronal Cerebrum (Sumber: Fernando et al., 2016)

Hipokampus adalah bagian dari korteks serebri yang bentuknya memanjang dan melipat ke dalam untuk membentuk lebih banyak

bagian dalam ventrikel lateralis. Salah satu ujung dari hipokampus berbatasan dengan nuklei amigdaloid serta sepanjang perbatasan lateralnya bersatu dengan gyrus parahipokampus yang merupakan korteks serebri pada permukaan luar ventromedial lobus temporalis (Guyton dan Hall, 2016). Hipokampus adalah struktur lobus temporal medial yang bentuknya menyerupai kuda laut.

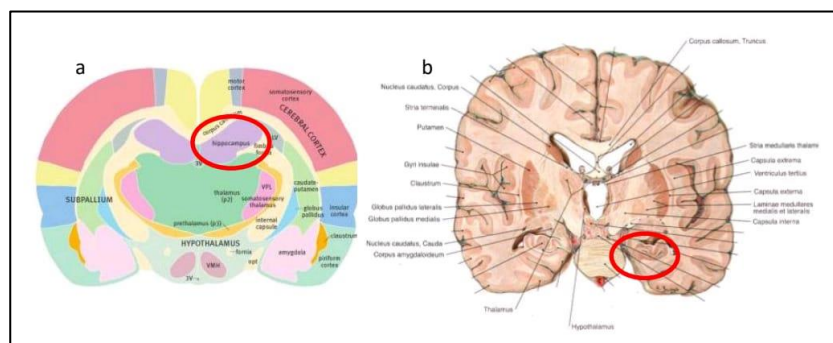
Hipokampus adalah struktur dalam lobus medial temporal yang berperan penting dalam navigasi spasial dan memori episodik. Hipokampus adalah bagian dari sistem limbik yang berfungsi dalam mengatur emosi, kebiasaan, motivasi, ingatan jangka panjang dan indra penciuman. Neuron utama yang terdapat dalam dalam hipokampus disebut *trisynaptik* hipokampus yakni gyrus dentate (DG), CA3 dan CA1. Hipokampus sendiri dibagi menjadi 4 area: *Corpus Ammonis* (CA)1, CA2, CA3 dan CA4. Area ini dibagi berdasarkan komposisi dan bentuk badan sel sarafnya. Lapisan CA3 sel piramidalnya lebih besar. Pada bagian proksimal CA3 sebagian besar tertutupi oleh cabang dari *gyrus dentate*, sedangkan bagian distalnya nampak lebih padat dan gelap dibanding bagian proksimal. Lapisan CA2 dapat dibedakan dari nampakannya yang memperlihatkan serabut mossy (*mossy fiber*) yang lebih sedikit dibanding CA3. Lapisan CA1 sel piramidalnya terlihat lebih kecil dan lebih bulat pada lapisan sel utamanya, tetapi

sebenarnya lebih tebal namun CA2 dan CA3 lebih padat dibanding CA1.



Gambar 2.7 Area Hipokampus Manusia: CA1, CA2, CA3, *Subiculum* dan *Gyrus Dentate* (Sumber: Fernando et al., 2016)

Hipokampus yang dimiliki manusia dan tikus memiliki fungsi dan cara kerja yang juga sama. Namun anatomi keduanya berbeda. Letak hipokampus tikus berbeda dengan manusia. Hipokampus pada tikus bentuknya menyerupai pisang dan terletak lebih superior, tepatnya di atas *thalamus* dan *nucleus lentiformis* (Fernando, 2016; Soltesz dan Losonczy, 2018).



Gambar 2.8 Anatomi Cerebrum Tikus (A) dan Anatomi Serebrum Manusia (B) (Sumber: Fernando et al., 2016)

2.5.2 Peran Hipokampus dalam Penyimpanan Memori

Pembentukan memori deklaratif oleh hipokampus kuat dan stabil pada manusia sedangkan memori spasial kuat pada hewan pengerat. Hipokampus merupakan target hormon stress yang memiliki konsentrasi tertinggi untuk kortikosteroid, untuk itulah mengapa hipokampus disebut sangat rentan terhadap stress.

Hipokampus berperan penting dalam pemrosesan memori di otak. Hipokampus diyakini mampu menyimpan memori jangka pendek yang baru di alami menjadi memori jangka panjang lalu diubah menjadi memori permanen dengan memindahkan memori tersebut ke bagian korteks yang lain. Hipokampus dan daerah sekitarnya memiliki peran yang penting untuk ingatan deklaratif, yaitu ingatan “apa” tentang orang, tempat, benda, fakta dan kejadian spesifik yang terbentuk setelah hanya satu pengalaman yang berlangsung dan yang dapat dikemukakan dalam satu pernyataan atau mengingat kembali suatu gambar dalam ingatan. Ingatan deklaratif ini memerlukan pemanggilan kembali secara sadar. Ingatan ini dibagi menjadi ingatan semantik (ingatan tentang fakta) dan ingatan episodik (ingatan tentang kejadian sehari-hari). Hipokampus akan mengirimkan sinyal-sinyal yang akan membuat pikiran kita berulang-ulang melatih informasi yang baru sampai memori tersebut tersimpan menjadi memori permanen. Oleh karena itu, jika hipokampus memberi sinyal masukan neuron yang

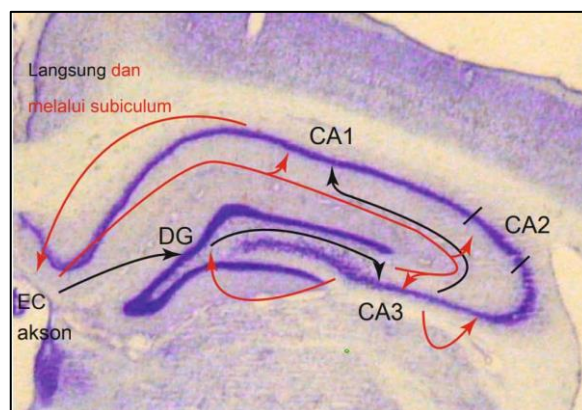
menyatakan bahwa sinyal/hal tersebut bersifat penting maka kemungkinan besar sinyal tersebut akan disimpan sebagai memori (Guyton dan Hall, 2016; Sherwood, 2013).

2.5.3 Jalur Informasi Hipokampus

Jalur sinyal dalam *trisinaptik* hipokampus berasal dari korteks entorhinal (EC). Korteks entorhinal adalah wilayah temporal ventromedial yang letaknya khusus berada di gyrus parahipocampal ke korteks penciuman dari uncus dan berkontak langsung dengan hipokampus. Tingkat koneksi tertinggi berada pada hipokampus yang berfungsi mengatur input dan output informasi yang diterima sehingga disebut sebagai daerah asosiasi yang menyalurkan serta menyampaikan informasi ke hipokampus (Anastasio, 2020). Korteks entorhinal memberikan masukan kortikal utama ke hipokampus dengan proyeksi terkuatnya melalui jalur *Perforant* ke daerah dentate gyrus (DG) (sinaps 1). Proyeksi selanjutnya diteruskan dari gyrus dentate ke wilayah CA3 melalui jalur serat berlumut (sinaps 2) kemudian sinyal CA3 menuju wilayah CA1 melalui jalur *Kolateral Schaffer* (sinaps 3). Akhirnya proyeksi informasi dari CA1 kembali ke korteks entorhinal untuk menyelesaikan *loop* (Knierim, 2015).

Korteks entorhinal tidak hanya memproyeksikan ke dentate gyrus tetapi juga langsung ke daerah CA3 dan CA1. CA3 memberikan proyeksi umpan balik ke DG melalui sel-sel berlumut

eksitatori hilus dentatus, sehingga penemuan ini menentang gagasan sebelumnya yang mengatakan bahwa pemrosesan hipokampus secara eksklusif searah. Eksperimen baru-baru ini akhirnya menemukan bahwa untuk lapisan wilayah CA2 kini dianggap sebagai zona transisi antara CA1 dan CA3, dimana CA2 kini telah memiliki fungsinya sendiri dan harus dianggap sebagai unit komputasi yang berbeda tetapi setara dengan CA3 dan CA1. Berikut ini adalah gambar jalur penting pengantaran informasi/proyeksi dalam hipokampus. Garis hitam mengikuti lingkaran trisinaptik klasik. Garis merah menggambarkan jalur penting lainnya di hipokampus termasuk proyeksi langsung dari korteks entorhinal (EC) ke ketiga bidang CA. Umpan balik ke EC melalui subikulum, sirkuit berulang kolateral CA3 dan proyeksi umpan balik dari CA ke DG (Knierim, 2015).



Gambar 2.9 Irisan Coronal melalui Sumbu Transversal Hipokampus (Sumber: Knierim, 2015)

2.6 Model Hewan: Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*)

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) sering digunakan sebagai hewan uji coba pada berbagai penelitian. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah salah satu hewan coba yang bisa pakai dalam penelitian karena fungsi dan bentuk organ dan juga proses biokimia serta biofisik yang dimilikinya serupa dengan manusia (Hadi, 2019). Pemilihan jenis kelamin jantan dipilih karena tidak ada pengaruh hormonal serta kehamilan seperti yang dimiliki tikus putih betina.

Tikus adalah model yang cocok untuk mempelajari efek stress akibat cahaya (Desmet et al., 2006 dalam Basha et al., 2018). Efek toksik dari cahaya buatan malam hari pada model hewan meniru efek serupa pada manusia (Dauchy et al., 2010; Redetsky et al., 2013 dalam Basha et al., 2018). Tikus putih galur wistar dipilih karena karena telah banyak diketahui sifat-sifatnya, mudah dipelihara serta merupakan hewan yang relatif sehat dan cocok untuk digunakan oleh karena itu tikus dengan strain Wistar dipilih sebagai hewan coba penelitian .

2.7 Hubungan cahaya LED putih di malam hari, kadar *malondialdehyde* dan histopatologi sel CA3 dan CA1

Di zaman modern saat ini paparan cahaya di malam hari tidak dapat dihindari. Dalam situasi ini, seseorang terpapar cahaya buatan dari pilihan gaya hidup, misalnya penggunaan *gadget* atau perangkat elektronik di malam hari, lokasi tempat tinggal (terutama di daerah perkotaan) dan pekerjaan seseorang, misalnya shift malam.

Saat ini, pencahayaan buatan yang banyak digunakan adalah lampu LED (*Light Emitting Diode*). Adanya penemuan lampu listrik telah memberi banyak kemajuan bagi masyarakat dan memfasilitasi manusia untuk beraktivitas meskipun di malam hari. Meskipun lampu listrik jelas bermanfaat bagi manusia, namun paparan cahaya yang tidak wajar, seperti paparan cahaya di malam hari atau perbedaan kuantitas dan spektrum cahaya listrik yang tersedia di siang hari dapat mengganggu tidur dan proses biologis yang dikontrol oleh jam sirkadian yang dapat merugikan kesehatan (Lunn et al., 2017).

Karakteristik lampu LED putih modern yang murah dan hemat energi pada dasarnya merupakan LED biru (Union, 2015) yang memancarkan cahaya dari semua panjang gelombang, tetapi lebih tinggi pada panjang gelombang biru dan hijau (Russart dan Nelson, 2018). Spektrum biru pada komponen lampu LED lebih mudah terhambur dan akan berdampak pada ekosistem maupun kesehatan masyarakat (Union 2015). Cahaya biru yang dikeluarkan lampu LED

akan memberi efek yang buruk pada ritme sirkadian dan sintesis melatonin, baik manusia maupun hewan pengerat sangat sensitif terhadap cahaya biru (Fonken dan Nelson, 2014).

Paparan cahaya di malam hari dapat menyebabkan efek fisiologis langsung dan tidak langsung. Efek fisiologis langsung melibatkan gangguan sirkadian dan khususnya dalam sintesis hormon melatonin. Efek fisiologis tidak langsung dari cahaya di malam hari yang dikaitkan dengan kurang tidur, seperti penyakit kardiovaskular dan gangguan endokrin, juga pada komponen inti sistem kekebalan memiliki jam sirkadian sehingga mereka cenderung rentan terhadap efek paparan cahaya di malam hari (Dominoni et al., 2016). Paparan cahaya LED di malam hari dianggap sebagai stressor lingkungan (Cho et al., 2015).

Penyebab yang berpotensi merugikan kesehatan sebagian disebabkan oleh penindasan sekresi melatonin. Melatonin diketahui memiliki aktivitas sebagai antioksidan (Bahri, 2018). Melatonin yang dikenal sebagai antioksidan akan berkorelasi dengan antioksidan total dalam plasma. Melatonin memiliki kemampuan untuk melindungi tubuh dari stress oksidatif dan penyakit akibat stress oksidatif (Navara dan Nelson, 2007) sehingga paparan cahaya LED di malam hari secara tidak langsung memiliki efek yang merugikan melalui peningkatan stress oksidatif. Penekanan melatonin akan berisiko menyebabkan tingginya kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) serta

memperbesar kerusakan sel akibat stress oksidatif. Stress oksidatif bisa menimbulkan kerusakan sel-sel serta jaringan lain dalam tubuh, risiko kanker serta penuaan.

Tingkat kecerahan dan/atau perubahan lingkungan cahaya yang tinggi bertindak sebagai pemicu stres bagi manusia, terutama bila tidak disengaja (Haim dan Portnov, 2013; Cho et al., 2015). Stress kronis pada tikus dan stress psikososial pada manusia terlibat dalam patofisiologi gangguan mood dan kecemasan (Nathiya dan Vanisree, 2010). Penelitian biomedis yang telah dilakukan dengan cepat dapat memberikan bukti bahwa paparan cahaya buatan di malam hari pada manusia dan model hewan dapat membahayakan dan gangguan sirkadian mungkin menjadi mekanisme yang mendasari (Dominoni et al., 2016). Beberapa penelitian laboratorium menunjukkan bahwa paparan cahaya yang menyimpang dapat mempengaruhi sirkadian dan perubahan dalam fungsi kekebalan, reproduksi, kognitif dan metabolisme (Dominoni et al., 2016).

Seperti yang telah dijabarkan sebelumnya, irama sirkadian berfungsi menjaga keseimbangan homeostasis (Froy, 2010). Ketidaksejajaran sirkadian akibat cahaya ini akan mengganggu homeostasis baik fisiologis maupun psikologis pada manusia dan hewan. Terlebih lagi penekanan sekresi melatonin akibat cahaya di malam hari mengakibatkan penurunan tingkat dan durasi melatonin sebagai antioksidan dan melatonin yang menstimulasi aktivitas GSH-

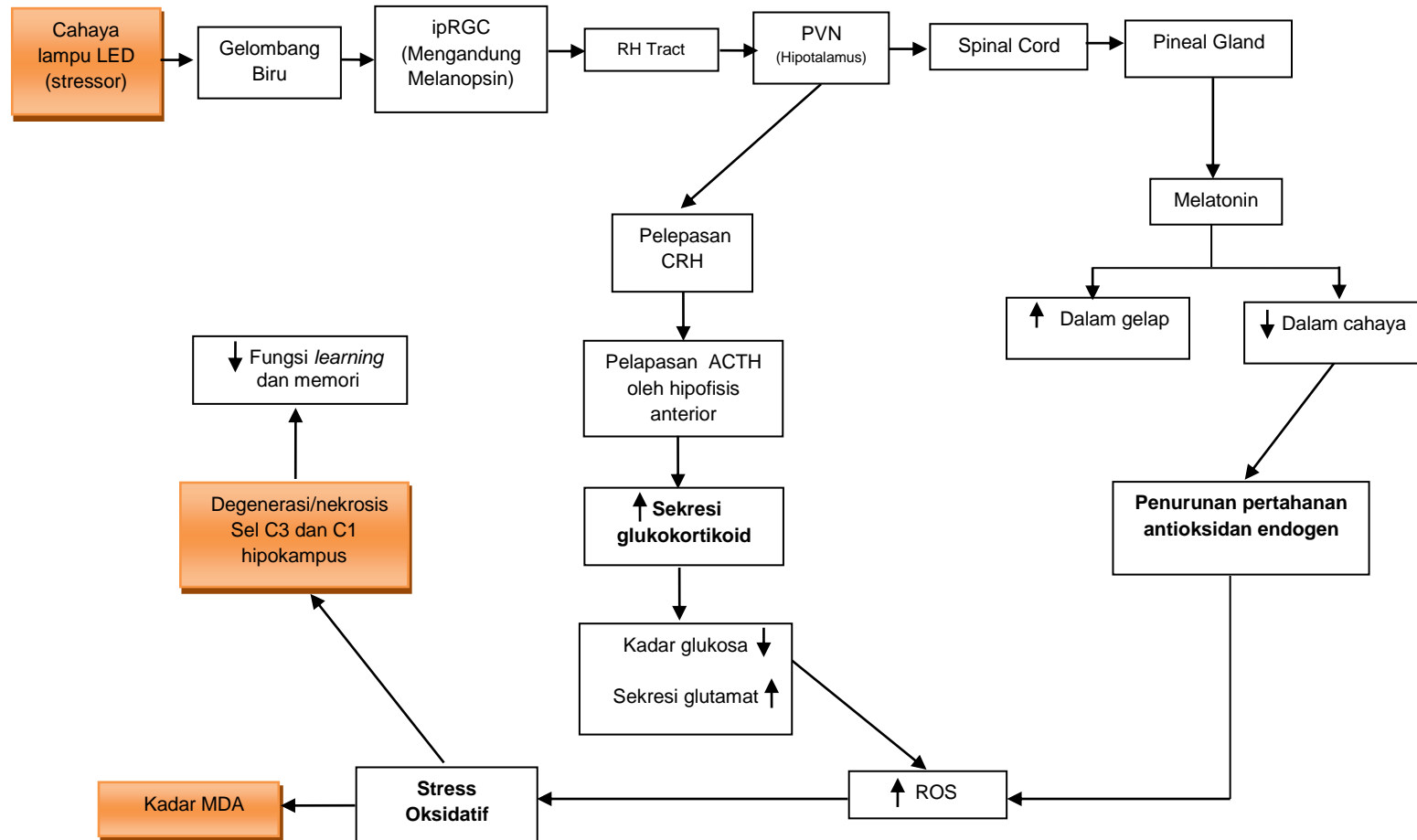
Px sebagai enzim antioksidan utama otak untuk mendetoksifikasi radikal hidroksil akan menurunkan aktivitas GSH-Px akibat sekresi melatonin yang terhambat. Selain itu, gangguan tidur akibat cahaya di malam hari menjadi efek tidak langsung meningkatnya oksidan dalam tubuh.

Stress oksidatif menyebabkan rusaknya komponen penting dalam membran sel, salah satunya adalah lipid yang kemudian disebut peroksidasi lipid (Qamariah, 2018). *Malondialdehyde* (MDA) merupakan produk final dari peroksidasi lipid. Kadar malondialdehyde yang meningkat membuat sel menjadi rentan terhadap kerusakan.

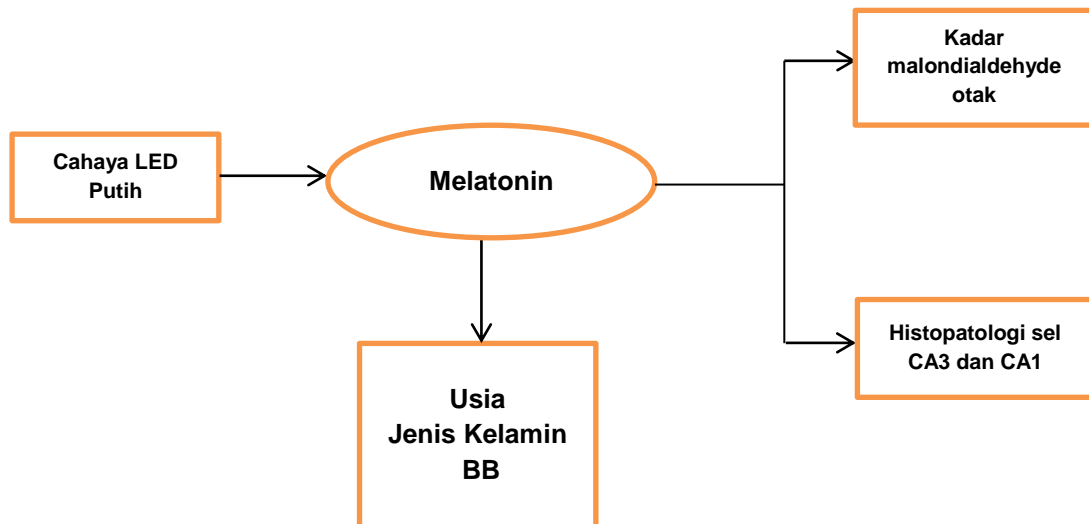
Penelitian yang telah dilakukan beberapa tahun terakhir menunjukkan bahwa stress dapat berefek negatif pada fungsi otak di bagian tertentu, salah satunya pada hipokampus dimana bagian ini adalah salah satu struktur otak yang sangat berperan dalam memori dan regulasi neuroendokrin dari hormon stress. Hipokampus terutama bagian *cornu ammonis* sangat rentan terhadap stress. Hipokampus berperan penting terhadap fungsi kognitif (verbal dan simbolik), mengatur umpan balik pada respon stress serta proses learning juga memori. Sel CA3 dan CA1 di *cornu ammonis* diketahui rentan terhadap stress. Stress yang berkelanjutan bisa menyebabkan depresi yang berlanjut pada degenerasi neuron pada lapisan CA3 dan CA1 hipokampus (Knierim, 2015; Liu et al., 2010).

Kondisi stress oksidatif akan menyebabkan kerusakan komponen penting pada membran sel yakni lipid dan protein sehingga dapat menyebabkan kerusakan bahkan kematian pada neuron *cornu ammonis*. Jaringan otak sangat rentan terhadap kerusakan oksidatif karena konsumsi oksigennya yang tinggi akibatnya menghasilkan radikal bebas dalam jumlah yang tinggi (Liu et al., 2010). Stress kronik dapat menyebabkan terjadinya perubahan morfologis di hipokampus yang disertai adanya penurunan fungsi hipokampus, salah satunya terjadi penurunan fungsi memori (Wiyono, Aswin dan Harijadi, 2007). Dalam penelitian yang dilakukan oleh Liu et al (2010) menjelaskan bahwa meningkatnya peroksidasi lipid disebabkan karena stress oksidatif dan stress oksidatif menyebabkan terjadinya akumulasi deposit-deposit metabolit sifatnya neurotoksik. Stress oksidatif mengganggu aktivitas enzim Ca^{2+} ATPase yang berperan dalam proses regulasi konsentrasi Ca^{2+} intraseluler. Gangguan inilah yang akan memicu terjadinya degenerasi neuron di hipokampus.

2.8 Kerangka Teori



2.9 Kerangka Konsep



2.10 Variabel Penelitian

Variabel Bebas : Cahaya LED Putih

Variabel Terikat : Kadar malondialdehyde otak dan Histopatologi sel CA3 dan CA1

Variabel Kontrol : Usia, Jenis Kelamin dan Berat Badan

Variabel Antara : Melatonin

2.11 Definisi Operasional

a. Cahaya

Cahaya yang dimaksud dalam penelitian ini adalah cahaya buatan yang bersumber dari cahaya lampu LED putih dengan intensitas cahaya sebesar **1500 lux**. Lux merupakan satuan untuk mengukur intensitas atau tingkat kecerahan suatu cahaya pada permukaan objek. Secara matematis lux diukur :

$$1 \text{ lux} = 1 \text{ lumen/m}^2$$

$$N = \frac{E \times L \times W}{\emptyset \times LLF \times CU \times n}$$

b. Kadar Malondialdehyde (MDA)

Kadar *malondialdehyde* (MDA) pada penelitian ini yaitu kadar MDA yang diperoleh dari jaringan otak tikus. Kadar MDA diukur dalam satuan **nmol/ml homogenate** dengan menggunakan metode **TBA** yang dilakukan secara spektrofotometrik.

c. Histopatologi Sel CA3 dan CA1

Histopatologi sel CA3 dan CA1 yang dimaksud dalam penelitian ini adalah kerusakan sel (perubahan struktur histologis) yaitu degenerasi dan nekrosis. Degenerasi dalam penelitian ini adalah degenerasi hidropik yang ditandai dengan vakuolisasi dan sel berwarna pucat. Nekrosis yang ditandai

dengan hiperkromatik dan nukleus yang piknosis. Kerusakan sel selanjutnya diklasifikasikan ke dalam tiga kategori penilaian berdasarkan persentase dari kerusakan sel yang dialami yaitu: kerusakan ringan (bila persentase kerusakan sel 25%), sedang (bila persentase kerusakan sel 50%) dan berat (bila persentase kerusakan sel $\geq 75\%$) yang diperiksa dibawah mikroskop dengan perbesaran 400x.

2.12 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dalam penelitian ini adalah :

- a. Ada peningkatan kadar *malondialdehyde* (MDA) otak pada tikus kelompok perlakuan
- b. Terdapat perbedaan kadar *malondialdehyde* (MDA) otak antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan; antara kelompok perlakuan 15 hari dan 30 hari
- c. Terdapat kerusakan sel pada daerah CA3 dan CA1 hipokampus pada tikus kelompok perlakuan
- d. Terdapat perbedaan tingkat kerusakan sel CA3 dan CA1 hipokampus antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan; antara kelompok perlakuan 15 hari dan 30 hari