



**HUBUNGAN GANGGUAN TIDUR IRAMA SIRKADIAN DENGAN
KADAR MELATONIN TERHADAP FUNGSI KOGNITIF PADA LANSIA**

Oleh:

Hari Wahono Satrioaji

22041319320010

Pembimbing :

- 1. Dr. dr. Dodik Tugasworo, Sp. N, Subsp. NIIOO (K), M.H**
- 2. Prof. dr. Amin Husni, PAK, Sp.N, Subsp. NGD(K), MSc**
- 3. dr. Herlina Suryawati, Sp.N, Subsp. NNET(K)**

**Program Pendidikan Dokter Spesialis I
Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro Semarang**

2023

TESIS

**HUBUNGAN GANGGUAN TIDUR IRAMA SIRKADIAN DENGAN
KADAR MELATONIN TERHADAP FUNGSI KOGNITIF PADA LANSIA**

KARYA AKHIR

Untuk memperoleh gelar Spesialis Neurologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Untuk diujikan
Pada Bulan Desember 2023

Oleh
Hari Wahono Satrioaji
22041319320010

PENGESAHAN TESIS

HUBUNGAN GANGGUAN TIDUR IRAMA SIRKADIAN DENGAN KADAR MELATONIN TERHADAP FUNGSI KOGNITIF PADA LANSIA

Disusun Oleh:

Hari Wahono Satrioaji
22041319320010

Menyetujui,
Komisi Pembimbing:

Pembimbing I

Pembimbing II

Pembimbing III

Dr. dr. Dodik Tugasworo, Sp.N,
Subsp.NIIIO (K), M.H
NIP. 19620423 19891 1 001
Tanggal :

Ketua Penguji

Prof. dr. Amin Husni, PAK, Sp.N,
Subsp. NGD(K),MSc
NIP. 19490507 197603 1 002
Tanggal :

Penguji I

dr. Herlina Suryawati, Sp.N,
Subsp. NNET (K)
NIP. 19650501 199101 2 001
Tanggal :

Penguji II

Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, Sp. N,Subsp.
NNNK (K), M.Kes
NIP. 19660720 199512 1 001
Tanggal :

Dr.dr. Aris Catur Bintoro, Sp.N,
Subsp. NNET (K)
NIP. 19640708 199102 1 001
Tanggal :

dr. Arinta Puspita Wati, Sp.N,
Subsp. NGD(K)
NIP. 19820110 201404 2 001
Tanggal :

Mengetahui,
Ketua Program Studi Neurologi
Fakultas Kedokteran UNDIP:

dr. Hexanto Muhartomo, Sp.N, Subsp. Ped.(K), M.Kes

NIP 19650421 200501 1 001

Tanggal :

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/ tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan didalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Desember 2023

Hari Wahono Satrioaji

22041319320010

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT karena telah melimpahkan berkat dan karunia-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan usulan proposal penelitian dengan Judul **“Hubungan Gangguan Tidur Irama Sirkadian Dengan Kadar Melatonin Terhadap Fungsi Kognitif Pada Lansia ”** sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS) Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi, Semarang..

Pada kesempatan kali ini, perkenankan saya untuk menyampaikan hormat dan terimakasih sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Yos Johan Utama, SH, M. Hum sebagai Rektor Universitas Diponegoro saat ini yang telah memberi kesempatan bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) I Ilmu Penyakit Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
2. Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.N(K) sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro saat ini sekaligus Ketua Penguji, yang telah memberikan bimbingan kepada penulis selama menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) I Ilmu Penyakit Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
3. dr. Hexanto Muhartomo, Sp.N, Subsp. Ped(K), M.Kes sebagai sebagai Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan, motivasi, arahan dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini serta dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP.
4. Dr. dr. Aris Catur Bintoro, Sp.N, Subsp. NNET(K) sebagai Kepala SMF Neurologi RSUP Dr. Kariadi Semarang sekaligus penguji II, penulis sampaikan ucapan terimakasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan dan kebesaran hati dalam memberikan bimbingan keilmuan kepada penulis.

5. Dr. dr. Dodik Tugasworo, Sp.N, Subsp. NIIOO (K), M.H. , staf pengajar PPDS I Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Rumah Sakit Dr. Kariadi, Semarang, selaku pembimbing I dalam penyusunan proposal ini.
6. Prof. dr. Amin Husni, PAK, Sp.S(K), MSc staf pengajar PPDS I Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Rumah Sakit Dr. Kariadi, Semarang, selaku pembimbing II dalam penyusunan proposal ini
7. dr. Herlina Suryawati, Subsp. NNET(K), staf pengajar PPDS I Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Rumah Sakit Dr. Kariadi, Semarang, selaku pembimbing III dalam penyusunan proposal ini.
8. dr. Arinta Puspita Wati, Sp.N, Subsp.NGD(K) sebagai penguji III karya akhir yang dengan penuh kesabaran memberikan dukungan, arahan dan masukan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini serta dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang
9. Seluruh Staf Pengajar Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, dr. Setiawan, Sp.N(K), dr. R.B. Wirawan, Sp.N(K), dr. M. Noerjanto, Sp.N(K), dr. Soetejo, Sp.N(K), Prof. dr. M. I. Widiastuti, PAK, Sp.N, Subsp. NNET(K), Dr. dr. Endang Kustiowati, Sp.N, Subsp. NNET(K), MSi.Med, Dr. dr. Retnaningsih, Sp.N, Subsp. NIITTC(K), KIC, M.KM, dr. Jimmy Eko Budi Hartono, Sp.N, dr. Trianggoro Budisulistyo, Sp.N, Subsp. NNNK(K), Dipl Of Pain, RA, dr. Yovita Andhitara, Sp.N, Subsp. NIIOO(K), MSi.Med, FINS, FINA, dr. Suryadi, Sp.N, Subsp. NNNK(K), MSi.Med, dr. Maria Belladona, Sp.N, Subsp. NRE(K), MSi.Med, dr. Elta Diah, Sp.N, MSi.Med, dr. Rahmi Ardhini, Sp.N, Subsp. N-Onk(K), dr. Aditya Kurnianto, Sp.N, AIFO-K, FINA atas bimbingan dan dukungan selama penulis menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.

10. Ibu Sri Dewi Yuliasuti (almarhumah), Ibu Galih Ratna Fragilia, Ibu Wahyu Setyoningsih, Ibu Neni Pasono yang banyak sekali memberikan bantuan dan dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir dan selama proses pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang
11. Untuk Ayahanda Djarot Djaludji, Ibunda Niniek Susilowati, Istri Dyah Carano Fitri, mertua Jasmadi dan Pujiwati yang telah memberikan dukungan selama pembuatan karya akhir dan selama menjalani PPDS I Bagian Ilmu Penyakit Saraf/ Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang Seluruh paramedis dan staf administratif di PPDS I Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Rumah Sakit Dr. Kariadi, Semarang.
12. Seluruh saudara seperjuangan rekan sejawat PPDS I terutama SENEURORITA 73 (dr. Perwita, dr. Tira, dr. Ardi, dr. Amrul, dr. Yaya, dr. Hendri dan dr. Bowo) terima kasih atas pengorbanan, kerjasama, saling membantu dan saling memotivasi dalam menempuh pendidikan ini.
13. Seluruh rekan residen di PPDS I Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Rumah Sakit Dr. Kariadi, Semarang.
14. Semua pihak yang telah membantu, yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak lepas dari kekurangan, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan masukan yang bersifat membangun untuk perbaikan karya akhir ini di kemudian hari. Besar harapan penulis agar karya akhir ini dapat bermanfaat bagi pembaca untuk melakukan penelitian lanjutan.

Semarang, Desember 2023

Penulis

Hari Wahono Satrioaji

DAFTAR ISI

| | |
|---|------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| HALAMAN PERSETUJUAN | iii |
| LEMBAR PERNYATAAN | iv |
| UCAPAN TERIMA KASIH | v |
| DAFTAR ISI | viii |
| DAFTAR TABEL | xii |
| DAFTAR GAMBAR | xiii |
| DAFTAR SINGKATAN | xiv |
| ABSTRAK | xv |
| BAB I | 1 |
| 1. Latar Belakang | 1 |
| 2. Rumusan Masalah | 4 |
| 3. Tujuan Penelitian | 4 |
| 1. Tujuan Umum | 4 |
| 2. Tujuan Khusus | 4 |
| 4. Manfaat Penelitian | 5 |
| 5. Orisinalitas Penelitian | 6 |
| BAB II | 9 |
| 2.1 Fungsi Kognitif | 9 |
| 2.1.1. Definisi | 9 |
| 2.1.2. Patofisiologi Gangguan Fungsi Kognitif | 11 |
| 2.1.3. Faktor yang Mempengaruhi Fungsi Kognitif | 14 |

| | | |
|--------|---|----|
| 2.1.4. | Pemeriksaan Skrining Fungsi Kognitif | 20 |
| 2.2 | Melatonin | 23 |
| 2.2.1. | Sintesis | 23 |
| 2.2.2. | Fisiologi Melatonin | 24 |
| 2.2.3. | Faktor yang Mempengaruhi Melatonin | 26 |
| 2.2.4. | Hubungan Melatonin dengan Gangguan Tidur Irama Sirkadian | 28 |
| 2.2.5. | Hubungan Melatonin dengan Fungsi Kognitif..... | 31 |
| 2.3 | Gangguan Tidur Irama Sirkadian | 33 |
| 2.3.1. | Definisi | 33 |
| 2.3.2. | Klasifikasi | 34 |
| 2.3.3. | Penilaian | 38 |
| 2.3.4. | Hubungan Gangguan Tidur Irama Sirkadian dengan Fungsi Kognitif | 40 |
| 2.4 | Irama Sirkadian | 42 |
| 2.4.1. | Definisi | 42 |
| 2.4.2. | Irama Sirkadian pada Lansia | 43 |
| 2.4.3. | Perbedaan Irama Sirkadian Dewasa dan Lansia..... | 44 |
| 2.5 | Lansia | 46 |
| 2.5.1. | Definisi | 46 |
| 2.5.2. | Klasifikasi Lansia | 47 |
| 2.5.3. | Fisiologi Proses Menua | 47 |
| 2.5 | Kerangka Teori..... | 49 |
| 2.6 | Kerangka Konsep..... | 50 |

| | | |
|---------------------|--------------------------------------|-----------|
| 2.7 | Hipotesis..... | 50 |
| BAB III..... | | 51 |
| 3.1 | Ruang Lingkup Penelitian..... | 51 |
| 3.2 | Tempat dan Waktu Penelitian..... | 51 |
| 3.3 | Jenis dan Rancang Penelitian | 51 |
| 3.4 | Populasi dan Subjek Penelitian | 52 |
| | 3.4.1 Populasi target | 52 |
| | 3.4.2 Populasi terjangkau | 52 |
| | 3.4.3 Subjek penelitian | 52 |
| | 3.4.4 Kriteria inklusi..... | 52 |
| | 3.4.5 Kriteria eksklusi..... | 53 |
| 3.5 | Besar Sampel..... | 53 |
| 3.6 | Variabel Penelitian | 54 |
| | 1. Variabel Bebas..... | 54 |
| | 2. Variabel Tergantung..... | 54 |
| | 3. Variabel Perantara | 54 |
| | 4. Variabel Perancu..... | 54 |
| 3.7 | Definisi Operasional..... | 54 |
| 3.8 | Cara Penelitian | 56 |
| 3.9 | Alur Penelitian..... | 57 |
| 3.10 | Analisis Data | 58 |
| 3.11 | Etika Penelitian | 59 |
| BAB IV..... | | 60 |

| | | |
|------------------------------|---|----|
| 4.1 | Populasi Studi dan Subjek Penelitian..... | 60 |
| 4.2 | Karakteristik Subjek..... | 61 |
| 4.3 | Hubungan Gangguan Tidur Irama Sirkadian dengan Fungsi Kognitif | 62 |
| 4.4 | Hubungan Gangguan Tidur Irama Sirkadian dengan Kadar Melatonin... | 63 |
| 4.5 | Hubungan Kadar Melatonin dan Fungsi Kognitif..... | 64 |
| 4.6 | Hubungan Sejumlah Faktor yang berpengaruh dengan Fungsi Kognitif. | 65 |
| BAB V | | 66 |
| 5.1 | Karakteristik Subyek Penelitian..... | 66 |
| 5.2 | Hubungan Gangguan Tidur Irama Sirkadian dengan Fungsi Kognitif | 67 |
| 5.3 | Hubungan Gangguan Tidur Irama Sirkadian dengan Kadar Melatonin... | 70 |
| 5.4 | Hubungan Kadar Melatonin dan Fungsi Kognitif..... | 71 |
| 5.5 | Hubungan Sejumlah Faktor yang Berpengaruh dengan Fungsi Kognit... | 73 |
| 5.6 | Keterbatasan Penelitian..... | 76 |
| BAB VI | | 77 |
| 6.1 | Simpulan..... | 77 |
| 6.2 | Saran..... | 77 |
| DAFTAR PUSTAKA | | 78 |
| DAFTAR LAMPIRAN | | 85 |

DAFTAR TABEL

| | |
|---|----|
| Tabel 1. Penelitian yang berhubungan dengan gangguan tidur irama sirkadian, fungsi kognitif dan melatonin | 6 |
| Tabel 2. Intepretasi Skor MEQ..... | 40 |
| Tabel 3. Batasan Operasional Variabel..... | 54 |
| Tabel 4. Karakteristik Subjek Penelitian..... | 61 |
| Tabel 5. Hubungan Gangguan Tidur Irama Sirkadian dengan Fungsi Kognitif ... | 62 |
| Tabel 6. Hubungan Gangguan Tidur Irama Sirkadian dengan Kadar Melatonin.. | 63 |
| Tabel 7. Hubungan Kadar Melatonin dengan Fungsi Kognitif..... | 64 |
| Tabel 8. Faktor yang Mempengaruhi Fungsi Kognitif | 65 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|---|----|
| Gambar 1. Fungsi Eksekutif Prefrontal..... | 13 |
| Gambar 2. Sintesis Melatonin di Kalenjar Pineal | 24 |
| Gambar 3. Jalur Neuroanatomi dari Sistem Sirkadian..... | 25 |
| Gambar 4. Diagram Skema Irama Sikadian dan Siklus Tidur Bangun..... | 29 |
| Gambar 5. Skema Mekanisme Perubahan Irama Sirkadian terkait Usia | 44 |
| Gambar 6. Rancangan Penelitian | 52 |
| Gambar 7. Alur Penelitian..... | 57 |
| Gambar 8. Tahapan pengambilan sampel penelitian sejak awal penelitian sampai dengan akhir penelitian | 60 |
| Gambar 9. Diagram <i>Scatter Plot</i> hubungan gangguan tidur irama sirkadian dengan fungsi kognitif..... | 62 |
| Gambar 10. Diagram <i>Scatter Plot</i> hubungan gangguan tidur irama sirkadian dengan kadar melatonin | 63 |
| Gambar 11. Diagram <i>Scatter Plot</i> hubungan kadar melatonin dengan fungsi kognitif | 64 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|----------|---|
| ACH | : <i>Acetylcholine</i> |
| ASPD | : <i>Advanced Sleep Phase Disorder</i> |
| DLMO | : <i>Dim Light Melatonin Onset</i> |
| DM | : <i>Diabetes Melitus</i> |
| DMH | : <i>Dorsomedial Hypotalamic</i> |
| DMN | : <i>Default Mode Nucleus</i> |
| DSPD | : <i>Delayed Sleep Phase Disorder</i> |
| GSH | : <i>Glutathione Stimulate Hormone</i> |
| HIOMT | : <i>Hydroxyindole-O-Methyltransferas</i> |
| IMT | : <i>Indeks Massa Tubuh</i> |
| ISWRD | : <i>Irregular Sleep Wake Rhtym Disorder</i> |
| IPRGCs | : <i>Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells</i> |
| LC | : <i>Locus Coureleus</i> |
| MCI | : <i>Mild Cognitive Impairment</i> |
| MEQ | : <i>Morningness-Eveningness Questionnaire</i> |
| MMSE | : <i>Mini Mental State Examination</i> |
| MoCA-Ina | : <i>Montreal Cognitive Assesment versi Indonesia</i> |
| MtDNA | : <i>Mitochondrial-DNA</i> |
| NAA-NAT | : <i>N-Acetylserotonin Arylakylamine N-Acetyl Transferasi</i> |
| PVN | : <i>Paraventricular Nucleus</i> |
| SCN | : <i>Supra Chiasmatic Nucleus</i> |
| SPZ | : <i>Supra Ventricular Nucleus</i> |
| SWD | : <i>Shift Work Disorder</i> |
| VLPO | : <i>Ventrolateral-preoptic</i> |
| WHO | : <i>World Health Organization</i> |

**HUBUNGAN GANGGUAN TIDUR IRAMA SIRKADIAN DENGAN
KADAR MELATONIN TERHADAP FUNGSI KOGNITIF PADA LANSIA**

Hari Wahono Satrioaji*, Dodik Tugasworo, Amin Husni**,
Herlina Suryawati****

Dwi Pudjonarko, Aris Catur Bintoro**, Arinta Puspita Wati****

***Residen Bagian Neurologi FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang**

****Staf Pengajar Bagian Neurologi FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang**

ABSTRAK

Latar Belakang : Gangguan tidur irama sirkadian memberikan efek buruk pada kualitas hidup lansia yang berkaitan dengan hormon melatonin. Usia tua membawa perubahan pada otak yang mempengaruhi kognitif. Melatonin berkontribusi terhadap fungsi kognitif sebagai antioksidan.

Tujuan : Mengetahui hubungan gangguan tidur irama sirkadian terhadap fungsi kognitif pada lansia.

Metode : Penelitian *cross sectional* pada 33 subjek terbagi atas 10 laki-laki dan 23 perempuan. Penelitian dilaksanakan di Panti Sosial Pucang Gading Semarang pada Juni-Juli 2023. Hubungan gangguan tidur irama sirkadian dengan fungsi kognitif menggunakan kuisioner MEQ *Horne-Ostberg* dan Moca-Ina dianalisis dengan uji *Pearson* sedangkan kadar melatonin diukur menggunakan metode ELISA dianalisis dengan uji *Spearman*. Uji *R squared* digunakan untuk melihat seberapa besar kontribusi pengaruh yang diberikan variabel bebas terhadap variabel terikat

Hasil : Gangguan tidur irama sirkadian dengan fungsi kognitif memiliki kekuatan hubungan yang sangat lemah ($R^2=0,177$) dan berkorelasi negatif. Terdapat kekuatan hubungan yang sangat lemah ($R^2=0,246$) dan berkorelasi positif antara gangguan tidur irama sirkadian dengan kadar melatonin. Tidak terdapat pengaruh kadar melatonin, usia, jenis kelamin, IMT dan tingkat pendidikan dengan fungsi kognitif.

Simpulan : Terdapat hubungan dengan kekuatan yang sangat lemah dan korelasi positif antara gangguan tidur irama sirkadian dengan kadar melatonin. Terdapat hubungan dengan kekuatan yang sangat lemah dan korelasi negatif antara gangguan tidur irama sirkadian dengan fungsi kognitif. Tidak terdapat pengaruh beberapa faktor seperti kadar melatonin, usia, jenis kelamin, IMT dan tingkat pendidikan dengan fungsi kognitif.

Kata kunci : Gangguan tidur irama sirkadian, melatonin, fungsi kognitif

**RELATIONSHIP BETWEEN CIRCADIAN RHYTHM SLEEP
DISTURBANCES AND MELATONIN LEVELS ON COGNITIVE
FUNCTION IN THE ELDERLY**

Hari Wahono Satrioaji*, Dodik Tugasworo, Amin Husni**,
Herlina Suryawati****

Dwi Pudjonarko, Aris Catur Bintoro**, Arinta Puspita Wati****

*Resident of the Neurology Section of FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang

**Lecturer Staff of the Department of Neurology FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang

ABSTRACT

Background: Circadian rhythm sleep disorders have adverse effects on the quality of life of the elderly related to the hormone melatonin. Elderly brings changes to the brain that affect cognition. Melatonin contributes to cognitive function as an antioxidant.

Objective: To know the relationship between circadian rhythm sleep disorders to cognitive function in the elderly.

Methods: *Cross sectional* study on 33 subjects divided into 10 men and 23 women. The study was conducted at Pucang Gading Social Home Semarang in June-July 2023. The relationship between circadian sleep rhythm disturbance and cognitive function using MEQ Horne-Ostberg and Moca-Ina questionnaires was analyzed by Pearson test, while melatonin levels measured by ELISA method were analyzed by Spearman test. The *R squared* test was used to see how much the contribution of the influence given by the independent variable to the dependent variable.

Results: Circadian rhythm sleep disturbance with cognitive function has a very weak relationship strength ($R^2=0.177$) and negatively correlated. There is a very weak relationship strength ($R^2=0.246$) and positively correlated between circadian rhythm sleep disorders with melatonin levels. There is no influence of melatonin levels, age, gender, BMI and education level with cognitive function.

Conclusion: There is a very weak strength and positive correlation between circadian rhythm sleep disturbance and melatonin levels. There is a relationship with very weak strength and negative correlation between circadian rhythm sleep disturbance and cognitive function. There is no influence of several factors such as melatonin levels, age, gender, BMI and education level with cognitive function.

Keywords: Circadian rhythm sleep disorder, melatonin, cognitive function.