

## Pertemuan 6

### TIDUR DAN RITME BIOLOGIS

#### Deskripsi Tidur dari Segi Fisiologi dan Perilaku

Tidur adalah perilaku.

Hal yang mencirikan tidur adalah dorongan tidur yang amat kuat, yang memaksa kita mencari tempat yang sepi, hangat, dan nyaman ; berbaring ; dan tetap disitu selama beberapa jam.

#### Tahap-tahap Tidur

Pengukuran-pengukuran elektrofisiologis dengan melekatkan sejumlah elektroda:

1. Ke kulit kepala untuk memonitor **elektroensefalogram (EEG)**
2. Ke dagu untuk memonitor aktivitas otot, yang direkam sebagai **elektromiogram (EMG)**
3. Di sekeliling mata memonitor gerakan mata, yang direkam sebagai **elektro-okulogram (EOG)**

Selama kondisi terjaga, EEG seseorang yang normal menunjukkan dua pola dasar aktivitas :

1. **Aktivitas alfa**, terdiri atas gelombang teratur berfrekuensi sedang sebesar 8-12 Hz. Otak menghasilkan aktivitas ini ketika orang beristirahat dengan tenang, tidak terangsang atau bergairah dan tidak terlibat dalam aktivitas mental berat (misalnya memecahkan masalah). Secara umum terjadi ketika mata tertutup.
2. **Aktivitas beta**, terdiri atas gelombang-gelombang tidak teratur, yang sebagian besar beramplitudo rendah dengan frekuensi 13-30 Hz. Aktivitas beta menunjukkan *desinkroni*; aktivitas tersebut mencerminkan fakta bahwa banyak sirkuit neuron berbeda di otak yang sedang aktif mengolah informasi. Aktivitas terdesinkronisasi terjadi ketika seseorang terjaga dan memerhatikan peristiwa-peristiwa di lingkungan atau sedang berpikir aktif.

Tahapan-tahapan tidur terdiri dari:

#### **1. TAHAP TIDUR NON REM**

4 tahapan tidur (Non REM), yang didefinisikan oleh aktivitas EEG:

- a. Tidur tahap 1, terdiri atas periode berganti – ganti aktivitas alfa, aktivitas cepat tidak teratur, dan aktivitas teta (3,5-7,5 Hz) yg mengindikasikan bahwa penembakan neuron di neurokorteks menjadi semakin tersinkronisasi. Tahap ini antara tidur dan terjaga, ditandai dengan kelopak mata membuka dan menutup secara perlahan, dan matanya naik dan turun.
- b. Tidur tahap 2, biasanya sekitar 10 menit tahap tidur 1 pindah ke tahap tidur 2. EEG selama tahap ini umumnya tidak teratur. Tidak memiliki aktivitas alfa, tetapi mengandung periode – periode aktivitas teta, gelendong – gelendong tidur (periode aktivitas 12-14 Hz) yang terjadi antara dua dan lima kali per menit selama tidur tahap 1 - 4, dan kadang – kadang, kompleks K.

Gelendong tidur tampaknya memainkan peran dalam konsolidasi ingatan dan peningkatan jumlah gelendong tidur berkorelasi dengan peningkatan skor uji intelegensia (Fogel dan Smith, 2011).

Kompleks K merupakan bentuk gelombang tajam yang mendadak, yang, tidak seperti gelendong tidur, biasanya ditemukan hanya selama tidur tahap 2. Kompleks ini terjadi secara spontan dengan laju kira-kira 1x per menit, tetapi kerap kali dapat dipicu oleh bunyi berisik, terutama yang tak terduga. Cash et al. (2009) mendapati kompleks-kompleks K terdiri atas periode – periode terisolasi penghambatan neuron dalam korteks serebrum manusia. Kompleks K merupakan pendahulu gelombang delta, yang muncul pada tingkat terdalam tidur. Fenomena pada tahap ini, bila seseorang dibangunkan, ia mungkin mengatakan bahwa ia belum tertidur.

- c. Tidur tahap 3, biasanya sekitar 15 menit tahap tidur 2 pindah ke tahap tidur 3. Terdiri atas 20 – 50% aktivitas delta beramplitudo tinggi (kurang daripada 3,5 Hz). Perbedaan antara tahap tidur 3 dan 4 tidaklah begitu jelas.
- d. Tidur tahap 4, terdiri atas lebih dari 50% aktivitas delta. Gelombang aktivitas delta terorganisasi di sekitar gelombang – gelombang lambat berfrekuensi kurang daripada 1 Hz yang dimulai dengan kondisi turun diam yang diikuti oleh kondisi naik yang aktif dan singkat. Biasanya tahap 4 adalah tahap tidur terdalam, hanya bunyi berisik yang nyaring dapat membangunkan orang dan bila terbangun akan merasa kikuk dan linglung.

Aktivitas EEG gelombang lambat mendominasi selama tidur tahap 3 dan 4 dari, ketiga tahap ini secara bersama-sama disebut sebagai tidur gelombang lambat.

## **2. TAHAP TIDUR REM**

Sekitar 90 menit setelah awal tidur (sekitar 45 menit setelah dimulainya tidur tahap 4), orang memasuki tidur REM. Siklus tidur REM dan gelombang-lambat berselang-seling setiap kira-kira 90 menit sekali. Tidur REM terdiri atas gerakan mata cepat (mata subjek dengan cepat melesat maju-mundur di bawah kelopak matanya yang tertutup), EEG terdesinkronisasi dan gelombang teta mirip dengan rekaman selama tahap tidur 1, EMG menjadi diam, kepekaan terhadap stimulasi eksternal, kelumpuhan otot, aktivitas genital, dan mimpi. Aktivitas mental juga dapat menyertai tidur gelombang lambat, tetapi kebanyakan mimpi naratif berlangsung selama tidur REM. Penelitian fisiologis telah menunjukkan bahwa, selain kedutan sekali – sekali, orang sebenarnya menjadi lumpuh selama tidur REM dan bila ditanya apa yang terjadi, ia nyaris pasti akan mengatakan bahwa ia tadinya sedang bermimpi. Selama tidur REM, seseorang mungkin tidak bereaksi terhadap bunyi berisik, tetapi ia mudah dibangunkan oleh stimulus yang bermakna seperti namanya dipanggil. Kondisi ketika terbangun, orang tampak waspada dan penuh perhatian.

### **Aktivitas Mental Saat Tidur**

Para peneliti telah menemukan bahwa laju aliran darah serebrum dalam otak manusia selama tidur REM ternyata tinggi di korteks asosiasi visual, tetapi rendah di korteks visual primer dan korteks prafrontal. Kurangnya aktivitas di korteks visual primer mencerminkan fakta bahwa mata tidak menerima masukan visual ; tingkat aktivitas

tinggi di korteks asosiasi visual tak diragukan lagi mencerminkan halusinasi visual yang terjadi selama mimpi. Korteks prafrontal terlibat dalam pembuatan rencana, mengawasi organisasi peristiwa sesuai waktu, dan membedakan ilusi dari kenyataan.

Walaupun mimpi naratif serupa-cerita paling sering terjadi saat tidur REM, aktivitas mental juga dapat menyertai tidur gelombang-lambat.

### **Perbedaan tidur REM dan Non-Rem**

REM	NON REM
EEG desinkronisasi (cepat dan tidak beraturan) 90 menit dari tahap awal 45 menit dari tahap 4 Gelombang lambat berselang seling tiap 90 menit	EEG lambat
Gerakan mata cepat (Mata subjek melesat maju – mundur dibawah kelopak mata yg tertutup)	Gerakan mata lambat (tidak ada)
Kekecangan otot menurun	Kekecangan otot sedang
Ereksi penis atau sekresi vagina	Kurangnya aktivitas genital
Mimpi Aktivitas mental menyertai tidur gelombang lambat, mimpi naratif dan orang menjadi lumpuh di tahap REM, saat ditanya --- tadinya sedang bermimpi	
Aktivitas teta ke Aktivitas Beta (kondisi tidur nyenyak ke kondisi bangun)	Aktivitas Teta – Aktivitas Alfa (tidur tahap 1), Gelendong tidur, kompleks K (tidur tahap 2) Aktivitas Delta (tidur tahap 3 & 4)
Terbangun oleh stimulus bermakna--- namanya dipanggil, suara berisik tak berpengaruh ( bunyi alarm seperti dalam mimpi) Bila terbangun: orang tampak waspada dan penuh perhatian	Terbangun oleh bunyi berisik/nyaring  Bila terbangun: merasa kikuk dan linglung

### **Gangguan Tidur**

Gangguan tidur dapat berdampak signifikan terhadap kualitas hidup dan mempengaruhi perasaan saat kita terjaga karena sepertiga hidup kita untuk tidur.

### **Insomnia**

Insomnia dicirikan oleh kesulitan tertidur setelah berbaring di tempat tidur atau setelah terjaga di malam hari.

Salah satu bentuk tertentu insomnia disebabkan oleh ketidakmampuan tidur dan bernapas pada saat bersamaan. Pasien penderita gangguan ini, disebut **apnea tidur**, tertidur dan kemudian berhenti bernapas (Apnos, bahasa Yunani yang berarti 'tahan napas').

### Narkolepsi

**Narkolepsi** (narke artinya 'baal', lepsis artinya 'kejang-kejang') adalah gangguan saraf yang dicirikan oleh tidur (atau sebagian komponennya) pada waktu-waktu yang tidak sesuai.

Gejala narkolepsi:

1. Gejala utama narkolepsi adalah **serangan tidur**, perasaan ingin tidur yang sangat mendesak, yang dapat terjadi kapan pun, tetapi paling sering timbul dalam kondisi monoton yang membosankan. Tidur (yang tampaknya sepenuhnya normal) umumnya berlangsung 2-5 menit. Orang yang terkena serangan tidur biasanya terbangun dengan perasaan segar.
2. **Katapleksi** (kata, 'bawah', dan plexis 'stroke'), orang akan mengalami kelemahan otot dalam berbagai tingkatan. Beberapa kasus, bisa sepenuhnya lumpuh dan jatuh lemas ke lantai, sepenuhnya sadar, selama beberapa detik sampai beberapa menit. Ini merupakan salah satu fenomena tidur REM – paralisis otot – terjadi pada waktu yg tidak tepat. Hilangnya kekencangan otot ini disebabkan oleh penghambatan besar-besaran neuron motorik di urat saraf tulang belakang. Saat terjadi, korban serangan katapleksi kehilangan kendali atas otot-ototnya. Seperti dalam tidur REM, ia terus bernafas dan mampu mengendalikan gerak mata. Katapleksi cukup berbeda dari Narkolepsi, katapleksi biasanya ditimbulkan oleh reaksi-reaksi emosional kuat/kerja fisik mendadak, terutama bila mengejutkan pasien. Tawa, kemarahan atau upaya menangkap benda yg mendadak dilempar dapat memicu serangan katapleksi.
3. **Paralisis tidur**, ketidakmampuan bergerak tepat sebelum jatuh tertidur atau terjaga di pagi hari, dapat dibuat sadar dengan disentuh atau dipanggil namanya.
4. **Halusinasi hipnagogik** (Bahasa Yunani, hupnos 'tidur', agogos 'memimpin'), komponen-komponen tidur REM, mengganggu paralisis tidur, dengan kata lain, orang itu memimpikan ia terbaring terjaga, terserang paralisis. Penderita ini bisa berpikir bahwa mantan teman sekamarnya mencoba menyerangnya dengan martil.

Kelainan ini melibatkan sebuah gen yg ditemukan pada kromosom 6, sangat dipengaruhi faktor lingkungan yg belum diketahui.

Uji coba pada anjing, ditemukan mutasi salah satu gen spesifik, sebuah reseptor untuk neurotransmitter peptida 'hipokretin/oreksin' merupakan penyebab narkolepsi anjing. *Hipokretin* berasal dari fakta bahwa hipotalamus lateral mengandung badan-badan sel dari semua neuron yang menyekresikan peptida ini. *Oreksin* (bahasa Yunani 'nafsu makan') berasal dari peran yang dimainkan peptida ini dalam mengontrol makan dan metabolisme.

Penderita narkolepsi pada manusia, mereka langsung memasuki tidur REM dari kondisi terjaga dan menunjukkan periode-periode katapleksi sewaktu terjaga.

Hilangnya neuron-neuron oreksinergik juga merupakan penyebab sebagian besar kasus narkolepsi pada manusia. Kebanyakan pasien penderita narkolepsi saat lahir

memiliki neuron oreksinergik tetapi saat remaja sistem kekebalan menyerang neuron-neuron ini, sehingga gejala-gejala narkolepsi pun muncul.

Gejala Narkolepsi dapat dikurangi dengan Metilfenidat (Ritalin) sejenis agonis katekolamin (Vgontzas dan Kales 1999)

Fenomena tidur REM (katapleksi, paralisis tidur, halusinasi hipnagogik) dapat dikurangi dengan obat-obat antidepresan, yang memfasilitasi aktivitas serotonergik dan noradrenergik (Mitler 1994, Hublin 1996).

Scammell et al. (2000) menemukan bahwa pemberian modafinil meningkatkan ekspresi protein Fos pada neuron-neuron oreksinergik, yang mengindikasikan bahwa neuron-neuron itu telah diaktivasi.

### **Gangguan Perilaku Tidur REM**

Tidur REM disertai oleh paralisis.

Gangguan perilaku tidur REM tampaknya merupakan gangguan neurodegeneratif dengan setidaknya sedikit komponen genetik (Schenck, Hurwitz, dan Mahowald, 1993). Gangguan ini kerap dikaitkan dengan gangguan-gangguan neurodegeneratif yang lebih dikenal seperti penyakit Parkinson (Boeve et al., 2007). Gangguan-gangguan ini disebut  *$\alpha$ -sinukleinopati* karena melibatkan inklusi protein  $\alpha$ -sinuklein dalam neuron-neuron yang berdegenerasi. Gangguan perilaku tidur REM dapat disebabkan oleh kerusakan otak-dalam beberapa kasus, kerusakan sirkuit-sirkuit neuron di batang otak yang mengontrol fenomena tidur REM. Gejala-gejala gangguan perilaku tidur REM berlawanan dengan gejala-gejala katapleksi ; dengan kata lain, alih-alih menunjukkan paralisis diluar tidur REM, pasien-pasien penderita gangguan perilaku tidur REM gagal menunjukkan paralisis saat tidur REM.

Obat-obatan yang digunakan untuk mengatasi gejala-gejala katapleksi akan memperparah gejala-gejala gangguan perilaku tidur REM (Schenck dan Mahowald, 1992). Gangguan perilaku tidur REM biasanya diterapi dengan diazepam, salah satu obat penenang jenis benzodiazepin (Aurora et al., 2010 ; Frenette, 2010).

### **Masalah-masalah yang Berkaitan dengan Tidur Gelombang-Lambat**

Sejumlah perilaku maladaptif terjadi selama tidur gelombang-lambat, terutama pada fase terlelapnya tahap 4 yang mencakup perilaku mengompol (enuresis nokturnal), tidur-berjalan (somnambulisme) dan teror malam (pavor nokturnus). Perilaku ini sering terjadi pada anak-anak. Fenomena diatas tidak terkait dengan tidur REM.

Masalah tidur lainnya adalah **gangguan makan terkait-tidur**, makan kala malam sewaktu sedang tidur.

Gangguan makan terkait-tidur biasanya merespons baik terhadap agonis dopaminergik atau topiramat, sejenis obat anti-kejang, dan dapat terpicu oleh zolpidem, sejenis agonis benzodiazepin yang digunakan untuk terapi insomnia (Howell dan Schenck, 2009).

### **Mengapa Kita Tidur?**

Walaupun masalah ini masih diperdebatkan, sebagian besar peneliti percaya bahwa fungsi utama tidur gelombang-lambat adalah memungkinkan otak beristirahat. Sebagai

tambahan, tidur gelombang-lambat dan tidur REM mendorong jenis-jenis pembelajaran berbeda, sementara tidur REM tampaknya mendorong perkembangan otak.

### Fungsi Tidur Gelombang-Lambat

Ikan, amfibi, dan bahkan serangga memasuki periode tidak aktif yang menyerupai tidur. Hanya vertebrata berdarah panas (mamalia dan burung) menunjukkan tidur REM yang jelas, dengan paralisis otot, tanda-tanda EEG yang menunjukkan desinkroni, dan gerakan mata yang cepat.

Sejumlah spesies mamalia laut telah mengembangkan pola tidur yang luar biasa: Hemisfer serebrum bergantian tidur; barangkali karena strategi itu selalu memungkinkan setidaknya satu hemisfer tetap waspada dan menjaga hewan tersebut tidak tenggelam dan terbenam. Mata yang kontralateral terhadap hemisfer yang aktif tetap terbuka.

### Efek-Efek dari Kurang Tidur

Fakta bahwa mengantuk sedemikian mendesak menunjukkan bahwa tampaknya tidur adalah kebutuhan hidup.

### Penelitian dengan Manusia.

Sejenis kelainan saraf turunan yang disebut **insomnia familiar fatal** menyebabkan kerusakan di bagian-bagian talamus (Sforza et al., 1995; Gallassi et al., 1996; Montagna et al., 2003). Gejala-gejala penyakit ini, yang terkait dengan penyakit Creutzfeldt-Jacob dan ensefalopati spongiformis pada sapi ('penyakit sapi gila'), mencakup cacat perhatian dan ingatan, diikuti oleh kondisi linglung seperti dalam mimpi ; hilangnya kontrol atas sistem saraf otonom dan sistem endoktrin ; naiknya suhu tubuh ; dan insomnia.

Tanda-tanda pertama gangguan tidur adalah berkurangnya gelendong tidur dan kompleks K.

### Penelitian dengan Hewan-Hewan Laboratorium

Kekurangan tidur memiliki efek-efek serius. Tikus sebagai hewan percobaan yang dirancang untuk mencegahnya tidur menunjukkan gejala sakit, berhenti merawat bulunya, menjadi lemah, tidak terkoordinasi, kehilangan kemampuan mengatur suhu tubuh. Walaupun mereka mulai makan lebih banyak daripada normal, laju metabolisme mereka menjadi sangat tinggi sehingga bobot mereka terus turun. Pada akhirnya mati. Kerusakan bagian-bagian otak depan basal menyebabkan insomnia dan bila hewan-hewan itu tidak pulih dari kekurangan tidur, mereka pun mati.

Gejala-gejala kelainan neurodegeneratif yang disebut insomnia familial fatal menyerupai efek-efek kekurangan tidur paksa pada tikus. Para peneliti mempelajari lima orang penderita insomnifamiliar fatal yang, selain insomnia, kehilangan ingatan, dan disfungsi otonom, menunjukkan penurunan berat badan besar-besaran.

### Efek-Efek Olahraga Terhadap Tidur Gelombang-Lambat

Hubungan antara tidur dan olahraga tidaklah terlalu meyakinkan.

## Efek-Efek Aktivitas Otak Terhadap Tidur Gelombang-Lambat

Fungsi primer tidur gelombang-lambat adalah memungkinkan otak beristirahat dan memulihkan diri dari aktivitas harian.

Dalam penelitian Horne dan Minard (1985), menemukan sebuah cara untuk meningkatkan aktivitas mental tanpa memengaruhi aktivitas fisik dan tanpa menyebabkan stress. Para peneliti mengundang subjek percobaan untuk jalan-jalan seharian mengunjungi pameran seni, mall, museum, taman bermain, kebun binatang, bioskop dan waste yang menarik. Kegiatan jalan-jalan ini jelaslah tidak menjadi kelelahan akibat aktivitas berat. Para subjek percobaan kembali ke laboratorium tidur, mereka merasa lelah dan dengan cepat jatuh tertidur. Durasi tidur mereka normal dan mereka bangun dengan perasaan segar. Akan tetapi, tidur gelombang-lambat mereka terutama tidur tahap 4 meningkat. Setelah segala aktivitas mental itu, otak tampaknya membutuhkan lebih banyak tidur daripada biasanya.

## Fungsi Tidur Rem

Efek-efek kekurangan tidur REM akan menunjukkan **fenomena pemantulan** ketika diizinkan tidur secara normal, mereka menghabiskan persentase yang jauh lebih besar daripada normal dalam tidur REM di malam pemulihan.

Fakta yang ditemukan peneliti bahwa proporsi tertinggi tidur REM terlihat saat fase paling aktif perkembangan otak. Bila fungsi tidur REM adalah mendorong perkembangan otak, mengapa orang dewasa mengalami tidur REM? Salah satu kemungkinannya adalah bahwa tidur REM memfasilitasi perubahan besar-besaran di otak yang terjadi saat perkembangan, tetapi juga sejumlah perubahan yang sedang-sedang saja, yang bertanggung-jawab atas pembelajaran yang terjadi saat dewasa.

## Tidur dan Pembelajaran

Fungsi tidur membuat otak beristirahat, juga membantu dalam konsolidasi ingatan jangka-panjang.

Dua kategori utama ingatan jangka panjang :

1. Ingatan deklaratif (memori eksplisit)
  - a. ingatan mengenai peristiwa di masa lalu
  - b. ingatan mengenai hubungan antara stimulus/peristiwa, misalnya hubungan spasial antara penanda mencolok yang memungkinkan kita mencari jalan di lingkungan kita
2. Memori non-deklaratif (memori implisit), mencakup ingatan yang diperoleh melalui pengalaman dan latihan yang tidak selalu melibatkan upaya 'mengingat' informasi, misalnya belajar mengendarai mobil, melempar dan menangkap bola, atau mengenali wajah seseorang.

Tidur gelombang-lambat terkait dengan ingatan deklaratif dan tidur REM terkait dengan ingatan non-deklaratif.

## Mekanisme Fisiologis Tidur dan Terjaga

### Kontrol Kimiawi Atas Tidur

**Adenosin**, sejenis neuromodulator yang dilepaskan oleh neuron-neuron yang terlibat dalam aktivitas metabolisme tingkat tinggi; mungkin berperan penting dalam inisiasi tidur.

Astrofit menyimpan sedikit cadangan nutrien dalam bentuk glikogen, sejenis karbohidrat tak larut yang juga disimpan di hati dan otot. Sewaktu terjadi peningkatan aktivitas otak, glikogen ini diubah menjadi bahan bakar untuk neuron; dengan demikian, kondisi terjaga yang diperlama menyebabkan penurunan kadar glikogen di otak (Kong et al., 2002). Penurunan kadar oksigen menyebabkan peningkatan kadar adenosin ekstraselular, yang memiliki efek menghambat terhadap aktivitas neuron. Penumpukan adenosin ini berperan sebagai zat pendorong-tidur. Selama tidur gelombang-lambat, neuron-neuron di otak beristirahat, sementara astrofit memperbaharui cadangan glikogennya (Basheer et al., 2004; Wigren et al., 2007). Bila keadaan terjaga diperlama, semakin banyak adenosin yang menumpuk, yang menghambat aktivitas neuron dan menimbulkan efek-efek kognitif dan emosional yang terlihat saat kekurangan tidur.

Retey et al. (2005), menemukan variabilitas gen yang mengodekan sejenis enzim, adenosin deaminase, yang terlibat dalam penguraian adenosin. Kadar adenosin pada orang-orang pemilik alel G/A berkurang secara lebih lambat saat tidur gelombang-lambat dan sebagai akibatnya, tidur gelombang-lambat orang-orang ini berlangsung lebih lama.

### Kontrol Neuron atas Arousal

Sirkuit-sirkuit neuron yang menyekresikan setidaknya lima neurotransmiter berbeda berperan dalam sebagian aspek tingkat kewaspadaan dan keterjagaan seekor hewan-apa yang umumnya disebut arousal; asetilkolin, norepinefrin, serotonin, histamin, oreksin.

### Asetilkolin

Salah satu neurotransmiter paling penting yang terlibat dalam arousal-terutama di korteks serebrum adalah asetilkolin. Dua kelompok neuron asetilkolinergik, satu di pons dan satu lagi terletak di otak depan basal, menimbulkan aktivasi dan desinkroni korteks sewaktu distimulasi (Jones, 1990; Steriade, 1996). Kelompok ketiga neuron-neuron asetilkolinergik, terletak di septum medial, mengontrol aktivitas hipokampus.

### Norepinefrin

**Lokus koeruleus (LC)**, kelompok badan sel noradrenergik berwarna gelap yang terletak di pons, dekat ujung rostral lantai ventrikel keempat; terlibat dalam arousal dan kesiagaan.

Aston-Jones dan Bloom (1981) merekam aktivitas neuron-neuron noradrenergik di LC selama siklus tidur-terjaga pada tikus-tikus yang tidak dikendalikan. Mereka mendapati bahwa aktivitas ini terkait erat dengan arousal perilaku; laju penembakan neuron-neuron ini tinggi saat terjaga, rendah saat tidur gelombang-lambat, dan nyaris nol saat tidur REM. Dalam beberapa detik setelah terbangun, laju penembakan meningkat dramatis.

### Serotonin

Serotonin (5-HT) juga tampaknya berperan dalam perilaku pengaktivasi. Nyaris semua neuron serotonergik otak ditemukan di **nukleus rafe**, yang terletak di wilayah-wilayah medula dan pontin dari formasi retikular. Akson neuron-neuron ini menjulur ke banyak

bagian otak, termasuk talamus, hipotalamus, ganglia basal, hipokampus, dan neokorteks.

Jacobs dan Fornal (1999) mengajukan bahwa satu kontribusi spesifik neuron-neuron serotonergik terhadap aktivasi adalah fasilitasi gerakan terus-menerus dan otomatis, seperti melangkah bolak-balik, mengunyah dan berdandan.

Neuron-neuron serotonergik paling aktif saat subjek terjaga. Laju penembakan mereka menurun saat tidur gelombang-lambat dan nyaris nol saat tidur REM. Saat periode tidur REM berakhir, neuron-neuron itu menjadi sangat aktif lagi.

### **Histamin**

Neuron yang terlibat dalam kontrol keterjagaan dan arousal adalah **histamin**, suatu senyawa yang disintesis dari histidin, sejenis asam amino.

Badan-badan sel neuron-neuron histaminergik terletak di **nukleus tuberomamilaris (tuberomammillary nucleus, TMN)** hipotalamus, yang terletak di dasar otak, tepat rostral terhadap badan mamilaris. Akson dari neuron-neuron ini menjulur terutama ke korteks serebrum, talamus, ganglia basal, otak depan basal, dan wilayah-wilayah lain hipotalamus.

Aktivitas neuron-neuron histaminergik tinggi saat terjaga, tetapi rendah saat tidur gelombang-lambat dan tidur-REM (Steininger et al., 1996).

Sebagai tambahan, penyuntikan obat-obatan yang mencegah sintesis histamin atau memblokir reseptor histamin H1 mengurangi keterjagaan dan meningkatkan tidur (Lin, Sakai, dan Jouvet, 1998). Selain itu, infusi histamin ke wilayah otak depan basal tikus menyebabkan peningkatan keterjagaan dan menurunkan tidur non-REM (Ramesh et al., 2004).

### **Oreksin**

Badan-badan sel neuron-neuron yang menyekresikan oreksin (hipokretin) terletak di hipotalamus lateral. Akson neuron-neuron Oreksin menjulur ke hampir setiap bagian otak, termasuk korteks serebrum dan semua wilayah yang terlibat dalam arousal dan keterjagaan, termasuk lokus koeruleus, nukleus rafe, nukleus tuberomamilaris, dan neuron-neuron asetilkolinergik di pons dorsal dan otak depan basal (Sakurai, 2007). Oreksin memiliki efek merangsang di semua wilayah ini.

Mileykovskiy, Kiyashchenko, dan Siegel (2005) merekam aktivitas neuron-neuron oreksinergik tunggal pada tikus-tikus yang tidak dibius dan mendapati bahwa neuron-neuron itu menembak dengan laju tinggi saat waspada atau terjaga aktif, dan dengan laju rendah saat terjaga namun diam, tidur gelombang-lambat, dan tidur REM. Laju tertinggi penembakan terlihat ketika tikus-tikus sibuk dengan aktivitas menjelajah. Ishizuka, Murotani, dan Yamatodani (2010) menemukan bahwa efek-efek pembuat waspada oleh modafinil dihasilkan dengan merangsang pelepasan oreksin di TMN, yang mengaktivasi neuron-neuron histaminergik yang terletak disitu.

### **Kontrol Neuron Atas Tidur Gelombang-Lambat**

Tidur dikontrol oleh tiga faktor:

1. homeostatik, kontrol atas tidur pengganti karena tidak tidur untuk waktu lama, setidaknya sebagian hutang tidur kita
2. alostatik, kontrol tidur yang mengacu kepada reaksi terhadap peristiwa pembuat stress di lingkungan (bahaya, kekurangan air, dll)

3. sirkadian, kontrol tidur yang membatasi periode tidur kita ke bagian tertentu dari siklus siang/malam.

**Area praoptik** adalah yang paling banyak terlibat dalam kontrol atas tidur. Area praoptik mengandung neuron-neuron yang aksonnya membentuk sambungan-sambungan sinapsis penghambat dengan neuron-neuron arousal otak. Ketika neuron-neuron praoptik (neuron tidur) menjadi aktif, neuron ini menekan aktivitas neuron-neuron arousal dan membuat kita tertidur.

Mayoritas neuron tidur terletak di **area praoptik ventrolateral (ventrolateral preoptic area (VIPOA))**. Sebagian diantaranya terletak di *nukleus praoptik median (median preoptic nucleus, MnPN)* didekatnya.

Saper, Chou, dan Scammell, 2001; Saper et al., 2010), penghambatan mutual ini mungkin menjadi landasan bagi pemantapan periode tidur dan terjaga. Mereka memperhatikan bahwa penghambatan resiprokal juga mencirikan sirkuit elektronik yang dikenal sebagai flip-flop. Sirkuit ini dapat tidak stabil, mengakibatkan kondisi sulit sekali tetap terjaga bila tidak ada yang menarik dan mereka sulit tetap tidur untuk waktu lama. Salah satu fungsi penting neuron oreksinergik adalah membantu menstabilisasi flip-flop tidur/terjaga melalui sambungan-sambungan yang bersifat merangsang ke neuron-neuron keterjagaan. Aktivitas sistem neuron ini mendorong aktivitas flip-flop ke arah kondisi terjaga sehingga mendorong keterjagaan dan menghambat tidur.

Pembahasan dalam bab sebelumnya, adenosin dilepaskan oleh astrosit ketika neuron-neuron aktif secara metabolis dan penumpukan adenosin menimbulkan rasa mengantuk dan tidur. Porkka-Heiskanen, Strecker, dan McCarley (2000), menemukan bahwa kadar adenosin meningkat saat terjaga dan perlahan-lahan menurun saat tidur, terutama di otak depan basal.

Neuron-neuron oreksinergik terlibat dalam ketiga faktor yang mengontrol tidur dan keterjagaan : homeostatik, alostatik, dan sirkadian.

### **Kontrol Neuron Atas Tidur REM**

Tidur REM dikontrol oleh flip-flop yang serupa dengan yang mengontrol siklus tidur dan terjaga. Flip-flop tidur/terjaga menentukan kapan kita terjaga dan kapan kita tidur; begitu kita tertidur, flip-flop REM mengontrol siklus tidur REM dan tidur gelombang-lambat kita.

Bukti flip-flop REM :

1. nukleus sublaterodorsal, sebuah wilayah di pons dorsal, tepat ventral terhadap lokus koeruleus, yang mengandung neuron-neuron REM-ON ; bagian dari flip-flop REM
2. materi kelabu periaqueductal ventrolateral (vlPAG), sebuah wilayah di otak tengah dorsal, yang mengandung neuron-neuron REM-OFF; bagian dari flip-flop REM

Wilayah-wilayah REM-ON dan REM-OFF saling terhubung oleh neuron-neuron GABAergik. Stimulasi terhadap wilayah REM-ON dengan infusi agonis glutamat memicu sebagian besar unsur tidur REM, sementara penghambatan terhadap wilayah ini dengan agonis GABA mengganggu tidur REM. Kontras dengan itu, stimulasi terhadap wilayah REM-OFF menekan tidur REM, sementara kerusakan wilayah ini ataupun infusi agonis GABA secara dramatis meningkatkan tidur REM. Penghambatan

mutual kedua wilayah ini berarti mereka berfungsi seperti flip-flop; hanya satu wilayah dapat aktif pada satu waktu.

## Jam Biologis

Banyak perilaku kita yang menuruti ritme teratur. Pola harian tidur dan terjaga kita mengikuti siklus 24 jam.

## Ritme Sirkadia dan Zeitgeber

**Ritme sirkadia** (circa=kira-kira, dies=hari) adalah ritme dengan siklus kira-kira 24 jam. Sebagian ritme ini adalah respons pasif terhadap perubahan terang. Akan tetapi, ritme-ritme lain dikontrol oleh mekanisme-mekanisme dalam diri organisme – oleh ‘jam-jam internal’.

## Nukleus Suprakiasmatik

### Peran Dalam Ritme Sirkadia

**Nukleus suprakiasmatik (SCN)** pada hipotalamus, menyediakan kontrol primer atas penentuan waktu siklus tidur.

**Melanopsin**, fotopigmen yang ada dalam sel-sel ganglion di retina yang akson-aksonnya meneruskan informasi ke SCN, talamus, dan nukleus pratektum olivaris. Sel-sel ganglion yang mengandung melanopsin peka terhadap sinar, dan akson-akson mereka berujung di SCN. Mereka juga berujung di wilayah otak tengah yang mengontrol respons pupil terhadap perubahan kadar terang (Berson, Dunn, dan Takao, 2002; Hattar et al., 2002; Gooley et al., 2003).

Bagaimana SCN mengontrol siklus tidur dan terjaga?

Akson-akson eferen SCN yang bertanggungjawab mengorganisasi siklus tidur dan terjaga berujung di *zona subparaventricular (SPZ)*, sebuah wilayah yang terletak tepat dorsal ke SCN (Deurveilher dan Semba, 2005). Lu et al. (2001) menemukan bahwa lesi-lesi eksitotoksik bagian ventral SPZ mengganggu ritme sirkadia tidur dan terjaga. Projek SPZ ventral menjulur ke nukleus dorsomedial hipotalamus (dorsomedial nucleus of the hypothalamus, DMH), yang sendirinya menjulur ke beberapa wilayah otak, termasuk dua wilayah yang berperan teramat penting dalam kontrol tidur dan terjaga : VIPOA dan neuron-neuron oreksinergik hipotalamus lateral. Penjuluran-penjuluran ke VIPOA bersifat menghambat dan karenanya menghambat tidur, sedangkan penjuluran-penjuluran ke neuron-neuron oreksinergik bersifat merangsang dan karenanya mendorong keterjagaan (Saper, Scammell, dan Lu, 2005). Aktivitas sambungan-sambungan ini bervariasi di sepanjang siklus siang/malam.

## Sifat Jam Biologis

Sebuah penelitian oleh Schwartz dan Gainer (1977) dengan baik menunjukkan fluktuasi siang/malam dalam aktivitas SCN.

‘Berdetaknya’ jam biologis dalam SCN dapat melibatkan interaksi sirkuit-sirkuit neuron, atau dapat juga intrinsik bagi neuron-neuron individual sendiri. Bukti menunjukkan bahwa tampaknya yang benar adalah yang kedua-bahwa setiap neuron mengandung sebuah jam.

Apa yang menyebabkan berdetaknya jam intraselular ? Selama bertahun-tahun, para peneliti percaya bahwa ritme sirkadia dihasilkan oleh produksi sejenis protein yang, sewaktu mencapai tingkat tertentu dalam sel, menghambat produksinya sendiri. Sebagai akibatnya, kadar protein itu mulai menurun, sehingga penghambatan pun menghilang dan siklus produksi dimulai lagi.

Sejumlah penelitian genetik telah menemukan bukti bagi kemiripan antara SCN manusia dan hewan-hewan laboratorium.

Toh et al. (2001) menemukan bahwa sebuah mutasi pada kromosom 2 sebuah gen bagi salah satu protein yang terlibat dalam lengkung umpan-balik 1, bertanggungjawab terhadap **sindroma fase tidur maju**. Sindroma ini menyebabkan ritme siklus tidur dan suhu maju 4 jam. Mutasi ini tampaknya mengubah hubungan antara zeitgeber sinar pagi dan fase jam sirkadia yang beroperasi dalam sel-sel SCN.

Ebisawa et al. (2001) menemukan bukti bahwa gangguan sebaliknya, **sindroma fase tidur tertunda**, mungkin disebabkan oleh mutasi-mutasi pada gen per3, yang ditemukan pada kromosom 1. Sindroma ini terdiri atas penundaan 4-jam dalam ritme tidur/terjaga. Para penderita gangguan ini umumnya tidak dapat tidur sebelum pukul 2 pagi dan sangat kesulitan bangun sebelum tengah hari.

### **Kontrol Ritme Musiman : Kelenjar Pineal dan Melatonin**

Kontrol ritme musiman melibatkan satu lagi bagian otak: **kelenjar pineal** (Bartness et al., 1993). Struktur ini terletak di atas otak tengah, tepat di depan serebelum. Kelenjar pineal menyekresikan sejenis hormon yang disekresikan saat malam yang disebut **melatonin**, yang dinamakan demikian karena memiliki kemampuan pada hewan-hewan tertentu (terutama ikan, reptil, dan amfibi) untuk mengubah kulit menjadi gelap untuk sementara. (Warna gelap itu dihasilkan oleh sejenis zat kimia bernama *melanin*). Pada mamalia, melatonin mengontrol ritme musiman.

### **Perubahan Ritme Sirkadia: Giliran Kerja dan Jet Lag**

Ketika orang mengubah ritme aktivitas hariannya secara mendadak, ritme-ritme sirkadian internalnya yang dikontrol oleh SCN, menjadi terdesinkronisasi dengan ritme-ritme lingkungan luar.

Jet lag adalah fenomena sementara ; setelah beberapa hari, orang-orang yang telah melintasi beberapa zona waktu sudah lebih mudah tidur pada waktu yang sesuai dan kewaspadaan mereka saat siang hari membaik.

Solusi bagi jet lag dan masalah-masalah yang disebabkan oleh perubahan giliran kerja adalah mensinkronisasi jam internal dengan lingkungan luar secepat mungkin.

Berbagai penelitian telah menemukan bahwa melatonin, yang bekerja pada reseptor-reseptor di SCN, dapat memengaruhi kepekaan neuron-neuron SCN terhadap zeitgeber dan dapat mengubah ritme sirkadia.

### **Narkolepsi dan bagaimana mendiagnosa Narkolepsi.**

Narkolepsi (Narke berarti “baal”, lepsi “kejang-kejang”) adalah gangguan saraf yg dicirikan oleh tidur (atau sebagian komponennya) pada waktu-waktu yang tidak sesuai (Nishino,2007).

### **Serangan tidur**

Gejalanya dapat dijabarkan berupa fenomena tidur, gejala utamanya **serangan tidur**, perasaan ingin tidur yg sangat mendesak, yg dapat terjadi kapanpun, tetapi paling sering timbul dalam kondisi monoton yg membosankan.

Orang yg terkena serangan tidur biasanya terbangun dengan perasaan segar, berbeda dengan tidur umumnya berlangsung 2,5 menit.

### **Paralisis tidur**

Gejala Narkolepsi disebut juga **paralisis tidur**, ketidakmampuan bergerak tepat sebelum jatuh tertidur atau terjaga di pagi hari, dapat dibuat sadar dengan disentuh atau dipanggil namanya. Kelainan ini melibatkan sebuah gen yg ditemukan pada kromosom 6, sangat dipengaruhi faktor lingkungan yg belum diketahui.

Uji coba pada anjing, ditemukan mutasi salah satu gen spesifik (reseptor untuk neurotransmitter peptide=hipocretin/oreksin) merupakan penyebab narkolepsi anjing. Penderita narkolepsi pada manusia, mereka langsung memasuki tidur REM dari kondisi terjaga dan menunjukkan periode2 katapleksi sewaktu terjaga.

Hilangnya neuron2 oreksinergik juga merupakan penyebab sebagian besar kasus narkolepsi pada manusia. Saat lahir memiliki neuron2 oreksinergik. Saat remaja, system kekebalan menyerang neuron ini, sehingga gejala narkolepsi timbul.

### **Katapleksi**

Satu lagi gejala narkolepsi, yg paling mengejutkan adalah “katapleksi” (kata=bawah, plexis=stroke), orang akan mengalami kelemahan otot dalam berbagai tingkatan. Beberapa kasus, bisa sepenuhnya lumpuh dan jatuh lemas ke lantai, sepenuhnya sadar, selama beberapa detk sampai beberapa menit.

Ini merupakan salah satu fenomena tidur REM – paralisis otot – terjadi pada waktu yg tidak tepat. Hilangnya kekencangan otot ini disebabkan oleh penghambatan besar2an neuron motoric di urat saraf tulang belakang. Saat terjadi, korban serangan katapleksi kehilangan kendali atas otot2nya. Seperti dalam tidur REM, ia terus bernafas dan mampu mengendalikan gerak mata.

Katapleksi cukup berbeda dari Narkolepsi, katapleksi biasanya ditimbulkan oleh reaksi2 emosional kuat/kerja fisik mendadak, terutama bila mengejutkan pasien. Tawa, kemarahan atau upaya menangkap benda yg mendadak dilempar dapat memicu serangan katapleksi.

### **Halusinasi Hipnagogik**

Halusinasi hipnagogik (bahasa Yunani, hupnos=tidur, agogos=memimpin), komponen2 tidur REM, mengganggu paralisis tidur, dgn kata lain, orang itu memimpikan ia terbaring terjaga, contoh:orang bisa berpikir bahwa mantan teman sekamarnya mencoba menyerangnya dengan martil.

Gejala Narkolepsi dapat dikurangi dengan Metilfenidat (Ritalin) sejenis agonis katekolamin (Vgontzas dan Kales 1999)

Fenomena tidur REM (katapleksi, paralisis tidur, halusinasi hipnagogik) dapat dikurangi dengan obat-obat antidepresan, yang memfasilitasi aktivitas serotonergic dan noradrenergic (Mittler 1994, Hublin 1996).

### Perbedaan tidur REM dan Non-Rem

REM	NON REM
EEG desinkronisasi (cepat dan tidak beraturan) 90 menit dari tahap awal 45 menit dari tahap 4 Gelombang lambat berselang-seling tiap 90 menit	EEG lambat
Gerakan mata cepat (Mata subjek melesat maju – mundur dibawah kelopak mata yg tertutup)	Gerakan mata lambat (tidak ada)
Kekecangan otot menurun	Kekecangan otot sedang
Ereksi penis atau sekresi vagina	Kurangnya aktivitas genital
Mimpi Aktivitas mental menyertai tidur gelombang lambat, mimpi naratif dan orang menjadi lumpuh di tahap Rem, saat ditanya --- tadinya sedang bermimpi	
Aktivitas teta ke Aktivitas Beta (kondisi tidur nyenyak ke kondisi bangun)	Aktivitas Teta – Aktivitas Alfa (tidur tahap 1), Gelendong tidur, kompleks K (tidur tahap 2) Aktivitas Delta (tidur tahap 3 & 4)
Terbangun oleh stimulus bermakna--- namanya dipanggil, suara berisik tak berpengaruh ( bunyi alarm seperti dalam mimpi) Bila terbangun: orang tampak waspada dan penuh perhatian	Terbangun oleh bunyi berisik/nyaring  Bila terbangun: merasa kikuk dan linglung

Mengapa kita tidur? untuk mengistirahatkan otak

Penelitian kebutuhan tidur pada subjek setelah shopping.

Seorang wanita dibawa ke mall untuk shopping, kemudian dibawa ke laboratorium untuk test tidur, hasilnya:

- a. Liburan/shopping lebih menguras otak (kualitas tidur harus cukup saat liburan)
- b. Tidur tahap 4, lebih dari yang dibutuhkan, mis. 2x

Saat ditanya ke wanita tersebut, wanita tersebut capek setelah shopping.

### Tahapan Tidur

	Tahapan Tidur	Aktivitas
Tahap NON REM	Tahap 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aktivitas Teta</li> <li>- Peralihan dari sadar ke tidur</li> <li>- Mata buka tutup</li> <li>- Penembakan neuron di Neuro Korteks</li> </ul>
	Tahap 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Setelah 10 menit</li> <li>- Teta, gelendong tidur &amp; kompleks K</li> </ul>
	Tahap 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 15 menit</li> <li>- Aktivitas Delta 20 – 50%</li> </ul>
	Tahap 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dibangunkan suara paling berisik</li> <li>- Aktivitas Delta &gt; 50%</li> <li>- Tidur terdalam</li> <li>- Linglung, kikuk</li> </ul>
Tahap REM	Tahap REM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gerakan bola mata cepat</li> <li>- Waspada dan penuh perhatian</li> <li>- Bangun saat nama dipanggil</li> </ul>