



**HUBUNGAN ANTARA IRAMA SIRKADIAN DENGAN
MIKROBIOTA SALURAN PENCERNAAN PADA
HEWAN COBA – ULASAN LITERATUR
SISTEMATIK**

SKRIPSI

Muhammad Taufik Yuki Inzaghi

1761050054

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KRISTEN INDONESIA
JAKARTA
2021**



**HUBUNGAN ANTARA IRAMA SIRKADIAN DENGAN
MIKROBIOTA SALURAN PENCERNAAN PADA
HEWAN COBA – ULASAN LITERATUR
SISTEMATIK**

SKRIPSI

**Diajukan ke Fakultas Kedokteran UKI
Sebagai Pemenuhan Salah Satu Syarat
Mendapatkan Gelar Sarjana Kedokteran**

Muhammad Taufik Yuki Inzaghi

1761050054

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KRISTEN INDONESIA
JAKARTA**

2021

**HUBUNGAN ANTARA IRAMA SIRKADIAN DENGAN
MIKROBIOTA SALURAN PENCERNAAN PADA
HEWAN COBA – ULASAN LITERATUR
SISTEMATIK**

**Diajukan ke Fakultas Kedokteran UKI
sebagai Pemenuhan Salah Satu Syarat
Mendapatkan Gelar Sarjana Kedokteran**

**Muhammad Taufik Yuki Inzaghi
1761050054**

Telah disetujui oleh Pembimbing



(dr. Ronny, Sp.ParK)
NIP. 141178

Mengetahui,



(DR. Muhammad Alfarabi, SSi, MSi)
Ketua Tim Skripsi
NIP. 131969

Tanggal Ujian: 29 Maret 2021

Tanggal Lulus: 1 April 2021

PERNYATAAN ORISINALITAS

Nama Mahasiswa : Muhammad Taufik Yuki Inzaghi

NIM : 1761050054

Menyatakan dengan sesungguhnya, bahwa SKRIPSI berjudul **HUBUNGAN ANTARA IRAMA SIRKADIAN DENGAN MIKROBIOTA SALURAN PENCERNAAN PADA HEWAN COBA – ULASAN LITERATUR SISTEMATIK** adalah betul-betul karya sendiri. Hal-hal yang bukan karya saya, dalam skripsi tersebut telah diberi tanda *citation* dan ditunjukkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian hari terbukti pernyataan saya tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi akademik.

Jakarta, 18 Maret 2021

Yang membuat pernyataan,



(Muhammad Taufik Yuki Inzaghi)

NIM 1761050054

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIK

Sebagai sivitas akademik Universitas Kristen Indonesia, saya yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Muhammad Taufik Yuki Inzaghi

NIM : 1761050054

Program studi : S1

Fakultas : Kedokteran

Jenis karya : Skripsi Review Sistematis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, **menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Indonesia bebas royalti noneksklusif (*Non Exclusive royalty free right*)** atas karya ilmiah yang berjudul:

HUBUNGAN ANTARA IRAMA SIRKADIAN DENGAN MIKROBIOTA SALURAN PENCERNAAN PADA HEWAN COBA – ULASAN LITERATUR SISTEMATIK

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti noneksklusif ini Universitas Kristen Indonesia berhak menyimpan, mengalih media/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Jakarta

Pada tanggal 18 Maret 2021

Yang menyatakan,



(Muhammad Taufik Yuki Inzaghi)
(1761050054)

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan yang Maha Kuasa karena atas berkat dan karunia-Nya saya dapat menyelesaikan skripsi penelitian dengan judul: **“Hubungan antara Irama Sirkadian dengan Mikrobiota Saluran Pencernaan pada Hewan Coba – Tinjauan Literatur Sistematis”**. Skripsi penelitian ini disusun dalam rangka memenuhi tugas akhir sebagai syarat kelulusan dan memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia.

Saya menyadari bahwa tanpa arahan, bimbingan, serta bantuan berbagai pihak, skripsi ini tidak mungkin dapat terselesaikan. Oleh karena itu pada kesempatan ini saya mengucapkan terimakasih kepada:

1. Dr. dr. Robert Hotman Sirait, Sp.An selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia serta sebagai Dosen Pembimbing Akademik Peneliti yang selalu memberikan arahan, semangat dan motivasi kepada peneliti.
2. Dr. Muhammad Alfarabi, S.Si, M.Si selaku ketua tim skripsi, dan sebagai penguji yang telah memberikan waktu dan saran kepada penulis.
3. dr. Ronny Sp.ParK, selaku dosen pembimbing, yang telah meluangkan waktu, tenaga, kesabaran, serta pikiran untuk membimbing dan memberi arahan terkait penyusunan skripsi penelitian.
4. Orang tua Penulis, Adi Mubarak dan Nunung Nurhayati yang telah membesarkan dan mendidik penulis, serta kakak-kakak penulis Ivens Zasanovaria Adhitama dan Tiara Ragilia yang telah mendidik, mendoakan, dan selalu memberi dukungan moral serta materil kepada penulis.
5. Sahabat-sahabat penulis, Buccin, yang telah memberikan dukungan, semangat dan saran kepada penulis.
6. Para Dosen pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia yang telah memberi ilmu yang menginspirasi penulis sehingga penulis dapat menyusun skripsi ini.

7. Keluarga Besar FK UKI 2017, yang selalu memberikan dukungan dan semangat kepada peneliti.
8. Seluruh keluarga dan teman-teman yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang selalu memberikan semangat kepada penulis.

Akhir kata, saya berharap Tuhan berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini memberi manfaat bagi pengembangan ilmu kedokteran.

Jakarta, 18 Maret 2021

Muhammad Taufik Yuki Inzaghi

”Dengan tenteram aku mau membaringkan diri, lalu segera tidur, sebab hanya Engkaulah, ya Tuhan, yang membiarkan aku diam dengan aman.”

Mazmur 4:9

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR BAGAN.....	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xii
ABSTRAK	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah	2
I.3 Tujuan Penelitian.....	2
I.4 Manfaat Penelitian.....	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
II.1 Irama Sirkadian	4
II.2 Mikrobiota Saluran Pencernaan.....	8
II.3 Kerangka Teori	13
II.4 Kerangka Konsep	13
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	14
III.1 Metode Penelitian	14
III.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	14
III.3 Populasi dan Sumber Data	14
III.4 Kriteria Penelitian	15
III.5 Variabel Penelitian	15
III.6 Definisi Operasional Penelitian	16

III.7 Alur Penelitian	17
III.8 Instrumen Penelitian	18
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	20
IV.1 Hasil.....	20
IV.2 Pembahasan.....	24
BAB V PENUTUP.....	30
V. 1 Kesimpulan	30
V.2 Saran.....	30
DAFTAR PUSTAKA	31
BIODATA MAHASISWA	37

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1: Jalur <i>input</i> dan <i>output</i> dari dan menuju SCN yang berhubungan dengan irama sirkadian.	5
Gambar 2: Aktivasi molekular irama sirkadian	6

DAFTAR TABEL

Tabel 1: Ringkasan artikel penelitian hubungan irama sirkadian dengan mikrobiota saluran pencernaan dengan delesi faktor transkripsi <i>Bmal1</i>	20
Tabel 2: Ringkasan artikel penelitian hubungan irama sirkadian dengan mikrobiota saluran pencernaan dengan intervensi pakan dan waktu makan.	21
Tabel 3: Ringkasan artikel penelitian hubungan irama sirkadian dengan mikrobiota saluran pencernaan dengan intervensi waktu tidur.....	23

DAFTAR BAGAN

Bagan 1: Kerangka Teori	13
Bagan 2: Kerangka Konsep.....	13
Bagan 3: Alur Penelitian	17

DAFTAR SINGKATAN

<i>Clock</i>	: <i>circadian locomotor output cycles kaput</i>
<i>Bmal1</i>	: <i>brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1</i>
<i>Per</i>	: <i>period</i>
<i>Cry</i>	: <i>cryptochrome</i>
SCN	: <i>suprachiasmatic nucleus</i>
RHT	: <i>retinohypothalamic tract</i>
GHT	: <i>geniculohypothalamic tract</i>
IGL	: <i>intergeniculate leaflet</i>
Raphe-HT	: <i>raphe-hypothalamic tract</i>
TTFL	: <i>transcriptional-translational feedback loop</i>
CCG	: <i>clock-controlled genes</i>
ROR	: <i>related orphan receptor</i>
RRE	: <i>ROR Response Element</i>
CRSD	: <i>circadian rhythm sleeps disorder</i>
DSPD	: <i>delayed sleep phase disorder</i>
ASPD	: <i>advanced sleep phase disorder</i>
GIT	: <i>gastrointestinal tract</i>
SCFA	: <i>short chain fatty acid</i>
ASI	: <i>air susu ibu</i>

IgA	: immunoglobulin A
PPI	: <i>proton pump inhibitor</i>
IBS	: <i>irritable bowel syndrome</i>
IBD	: <i>irritable bowel disease</i>
UC	: <i>ulcerative colitis</i>
CD	: <i>Crohn's disease</i>
CASP	: <i>Critical Appraisal Skills Programme</i>
16S rRNA	: <i>16S ribosomal ribonucleic acid</i>
KEGG	: <i>Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes</i>
NS	: <i>non-shifted standard chow diet mice</i>
S	: <i>shifted standard chow diet mice</i>
NSFS	: <i>non shifted high-fat, high-sugar diet mice</i>
SFS	: <i>shifted high-fat, high-sugar diet mice</i>
OTU	: <i>operational taxonomic unit</i>
SF	: <i>sleep fragmentation</i>
IL-6	: <i>interleukin-6</i>
VWAT	: <i>visceral white adipose tissue</i>

ABSTRAK

Irama sirkadian adalah siklus endogen yang memiliki periode satu rotasi Bumi. Siklus ini bersifat biologis/ fisiologis, tetapi juga dipengaruhi oleh faktor eksternal. Siklus tidur–bangun merupakan salah satu bentuk irama sirkadian dalam tubuh organisme hidup, yang dipengaruhi oleh siklus terang–gelap. Irama sirkadian mengatur fluktuasi fungsi organ tubuh, salah satunya saluran pencernaan. Pada saluran pencernaan terdapat komunitas mikroorganisme yang disebut mikrobiota saluran pencernaan, yang memiliki berbagai peran dalam mengatur proses metabolisme. Kelainan siklus tidur–bangun pada irama sirkadian terjadi akibat ketidaksesuaian irama sirkadian endogen dengan lingkungan luar, dan dapat mempengaruhi fungsi saluran pencernaan dan mikrobiota yang mendiaminya. Penelitian ini dilakukan dengan metode ulasan literatur sistematis untuk menganalisis artikel-artikel penelitian eksperimental pada hewan coba mengenai irama sirkadian dengan mikrobiota saluran pencernaan. Didapatkan 31 artikel dengan pencarian “*circadian rhythm AND gut microbiota*”, selanjutnya diambil 5 artikel sesuai dengan karakteristik, kriteria inklusi dan eksklusi. Data diolah ke dalam tabel menggunakan *Microsoft Word* dan *Excel 2010*. Hasil penelitian didapatkan irama sirkadian mempengaruhi mikrobiota saluran pencernaan, jika diberikan faktor predisposisi lain, seperti penggantian pola dan jenis makanan, gangguan waktu tidur, penggantian zona waktu, maupun gangguan endogen seperti delesi faktor genetik yang berperan dalam irama sirkadian, yaitu *Bmal1*, *Clock*, dan *Per*.

Kata kunci: irama sirkadian, mikrobiota saluran pencernaan, gangguan tidur

ABSTRACT

Circadian rhythms are the endogenous cycles that have a periodicity of about 24 hours. These cycles are biological/ physiological, but with behavioral manifestations as well. The sleep–wake cycle is one of the circadian rhythms in living organisms and, as with other circadian rhythms, is synchronized with the light–dark cycle. Circadian rhythm influence organs' function fluctuation, one of them is gastrointestinal tract. On gastrointestinal tract, resides community of microorganism called gut microbiota, which have various roles in regulating metabolic processes. Circadian rhythm sleep–wake disorders result from malalignment of the endogenous circadian rhythm with the external environment, and can affect gastrointestinal tract function and microbiota within it. This study was conducted using a systematic literature review method to analyze experimental research on murine articles, on the relation between circadian rhythm with gut microbiota. There were 31 articles found from the search for “circadian rhythm AND gut microbiota”, then 5 articles were taken according to the characteristics, inclusion and exclusion criteria. The data were processed into table using Microsoft Word and Excel 2010. The results showed that circadian rhythm can affect gut microbiota, if the predisposition factors were given, such as changing food pattern and type, sleep disturbance, time zone changes, as well as endogenous disorders such as deletion of genetic factors that play a role in circadian rhythm, namely Bmal1, Clock, and Per.

Keyword: circadian rhythm, gut microbiota, sleep disorder