

Dampak Desinkronisasi Jam Biologis Terhadap Aktivitas HPA-AXIS

Ayu Tiara Fitri¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Desinkronisasi ritme sirkadian yang disebabkan oleh *shift work* dan jet lag berdampak langsung pada fungsi *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA)-axis, pengatur utama respons stres dan metabolisme. Ketidaksesuaian antara *suprachiasmatic nucleus* (SCN) dan jam sirkadian perifer memicu peningkatan kadar basal kortisol pada pagi hari sekaligus menurunkan puncak respons kortisol terhadap stres akut. Akumulasi hormon stres ini berkontribusi pada disrupsi pelepasan sitokin pro-inflamasi (misalnya IL-6, TNF α) yang tidak terkoordinasi, sehingga melemahkan fungsi imun bawaan (*Innate immunity*) dan adaptif (*Adaptive immunity*). Selain itu, gangguan ritme kortisol berkaitan erat dengan ketidakseimbangan metabolisme energi, yang mempercepat resistensi insulin dan memicu peningkatan asupan kalori di jam yang tidak sesuai dengan fase aktif tubuh. Kondisi ini diperparah oleh perubahan ekspresi gen jam sirkadian (CLOCK, BMAL1, PER, CRY) di organ perifer, mempengaruhi homeostasis glikemik dan redoks harian. Dampak kumulatifnya adalah peningkatan risiko kardiometabolik, termasuk hipertensi, obesitas, dan disfungsi glikemik, juga terjadinya penurunan efisiensi sistem imun. Temuan tinjauan ini menekankan pentingnya pemahaman integratif mengenai mekanisme molekuler dan fisiologis desinkronisasi sirkadian dalam konteks kesehatan kerja dan klinis, sebagai dasar untuk merancang strategi pencegahan yang sesuai.

Kata Kunci: Desinkronisasi sirkadian, Inflamasi, HPA-Axis, Kortisol, Metabolisme energi

Impact of Biological Clock Desynchronization on HPA-AXIS Activity

Abstract

Desynchronization of circadian rhythms caused by shift work and jet lag has a direct impact on hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA)-axis function, a key regulator of stress response and metabolism. The mismatch between the suprachiasmatic nucleus (SCN) and the peripheral circadian clock triggers an increase in basal cortisol levels in the morning while decreasing the peak cortisol response to acute stress. This accumulation of stress hormones contributes to the disruption of the uncoordinated release of pro-inflammatory cytokines (e.g. IL-6, TNF α), thus weakening innate and adaptive immune function. In addition, the disruption of cortisol rhythm is closely related to the imbalance of energy metabolism, which accelerates insulin resistance and triggers increased caloric intake at hours that do not correspond to the body's active phase. This condition is exacerbated by changes in circadian clock gene expression (CLOCK, BMAL1, PER, CRY) in peripheral organs, affecting daily glycemic and redox homeostasis. The cumulative impact is increased cardiometabolic risk, including hypertension, obesity, and glycemic dysfunction, as well as decreased immune system efficiency. The findings of this review emphasize the importance of an integrative understanding of the molecular and physiological mechanisms of circadian desynchronization in occupational and clinical health contexts as a basis for designing appropriate prevention strategies.

Keywords: Circadian desynchronization, Inflammation, HPA-Axis, Cortisol, Energy metabolism

Korespondensi: Ayu Tiara Fitri, S.Si., M.Biomed, Alamat Jl. Prof. Sumantri Brojonegoro No. 1 Bandar Lampung, HP: 081367977067, email: ayutiarafitri@fk.unila.ac.id

Diterima : 14 Juni 2025

Direview : 20 Juni 2025

Publish : 29 Juni 2025

Pendahuluan

Ritme sirkadian merupakan gambaran dari siklus biologis tubuh yang terjadi secara berulang. Cahaya menjadi salah satu faktor dari berbagai respon tubuh karena iluminasi retina yang bergantung pada cahaya, respon ini terdiri dari kontriksi pupil penekanan melatonin, dan sinkronisasi jam sirkadian sentral.¹ Siklus fisiologi yang terjadi yaitu ketika cahaya masuk melewati retina kemudian menyebabkan terstimulasinya sinyal voltage gated hingga cahaya tersebut melewati traktus hipotalamus

retina kemudian diubah menjadi sinyal kimia di nukleus suprakiasmatik (SCN).²

Jam sirkadian juga mempunyai peran penting dalam beberapa proses metabolisme, molekuler, juga lingkungan fisiologis dalam tubuh selama 24 jam. Ketika terjadi ketidaklarasan sirkadian akibat dari *shift work* atau jadwal rotasi kerja yang berubah menyebabkan terganggunya homeostasis dalam tubuh seperti peningkatan kadar kortisol di dalam serum pada tahap awal selain itu terjadi perubahan menyeluruh pada variabel biokimia pada serum dan meningkatnya kadar

fosfat dalam tubuh.³ Pekerja yang melakukan shift malam memiliki faktor risiko terganggunya imunitas tubuh. Hal ini terlihat dari hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Liu, *et al.* dimana sampel yang kurang tidur dan terjadi ketidakselarasan sirkadian menyebabkan kondisi sitokin yang seharusnya menghambat kekebalan anti-virus menjadi meningkatkan autoimunitas (IL-6 yang meningkat tidak tepat waktu).⁴

Dasar Fisiologi Ritme Sirkadian

Ketika bumi berotasi mengitari porosnya menyebabkan perbedaan terang gelap pada tiap wilayah. Hal ini menyebabkan banyak makhluk hidup mengembangkan jam internal untuk mengantisipasi perubahan lingkungan tersebut. Salah satu bentuk respon tubuh untuk mengatur perbedaan terang gelap ini menggunakan jam sirkadian. Ritme sirkadian biasanya kontrol oleh nukleus suprakiasmatik (SCN).^{5,6} Ritme sirkadian bekerja ketika adanya cahaya yang dikontrol oleh SCN yang menerima informasi dari sel ganglion retina, kemudian SCN akan menyesuaikan jam lokal yang mempengaruhi kebiasaan tidur atau bangun dan sekresi yang terkait dengan neuroendokrin seperti melatonin yang berasal dari kelenjar pineal dan kortisol melalui sumbu hipotalamus adrenal (HPA). Paparan cahaya terang pada pagi hari (dengan panjang gelombang pendek yaitu berwarna biru atau hijau) menyebabkan peningkatan kortisol yang lebih besar dibandingkan dengan kompinen Panjang gelombang yang panjang yaitu berwarna merah.⁷

Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada hewan mengungkapkan bahwa ritme sirkadian selama aktivitas neuron dipengaruhi oleh SCN. Sedangkan penelitian yang dilakukan pada manusia ketika aktivitas SCN diukur setiap 30 menit selama 6 jam yang diambil dari tengah malam hingga fajar didapatkan hasil terdapat penurunan aktivitas SCN secara bertahap.⁸ *Time-restricted feeding* (TRF) dalam bentuk puasa intermiten yang melibatkan periode harian lebih lama dapat mempengaruhi hormon, ekspresi gen dan pola diurnal dalam faktor risiko kardiometabolik. Penelitian yang menggunakan eTRF atau TRF ini menemukan

bahwa eTRF dapat mengubah pola diurnal kortisol juga ekspresi pada beberapa gen jam sirkadian.⁹

Selain dikontrol oleh SCN dan perifer, ritme sirkadian juga dapat dikontrol melalui bagian molekuler dari siklus umpan balik transkripsi ataupun translasi yang terdiri dari aktivator transkripsi heterodermik kompleks represif CLOCK-BMAL1 dan PER1/2-CK1 δ/ϵ .¹⁰ PER2 (Period 2) merupakan salah satu molekul inti dari jam sirkadian. Kronotipe pada PER2 berhubungan dengan pengaturan waktu aktivitas biologi dan perilaku seperti tidur, berolah raga dan makan, dan kronotipe selanjutnya yang berkaitan dengan siklus sirkadian intrinsik.¹¹

Ritme sirkadian memiliki peran dalam pemrosesan antigen yang berkorelasi dengan ritme mitokondria dan metabolisme. Hal ini dibuktikan dari penelitian yang telah dilakukan didapatkan hasil terdapatnya perubahan pada kalsium mitokondria yang dikaitkan dengan perubahan morfologi mitokondria dalam mengatur pemrosesan antigen akibat dari ritme sirkadian.¹²

Misalignment Sirkadian (Jet Lag dan Shift Work)

Beberapa penyebab terganggunya ritme sirkadian (*circadian misalignment*) antara lain jet lag dan *shift work*.

Keadaan jet lag terjadi karena melintasi beberapa zona waktu dalam jangka waktu yang relative cepat sehingga menyebabkan ketidakselarasan sementara antara jam internal tubuh dengan waktu lokal tempat tujuan. Gejala yang biasa dialami seperti insomnia, kelelahan, dan ketidaknyamanan pada sistem pencernaan. Pekerja yang mendapatkan shift malam bertahun-tahun dapat mengalami jetlag kronis yang nantinya dapat meningkatkan risiko diabetes, obesitas, dan defisit kognitif.¹³

Shift work banyak dialami oleh pekerja di sektor keselamatan publik, tenaga kerja transportasi, Kesehatan, dan sektor jasa lainnya yang membutuhkan akses dan layanan selama 24 jam. Dilaporkan bahwa karyawan dengan jadwal tidur yang bervariasi menyebabkan kurangnya rasa cukup istirahat dan terjadi

penurunan produktivitas pada siang hari dikarenakan jadwal tidur yang tidak teratur.¹⁴ Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada tikus dengan mekanisme pengaturan asupan makan dengan menempatkan tikus pada inversi siklus terang/gelap didapatkan hasil dengan membatasi makanan pada periode gelap dapat memfasilitasi adaptasi perilaku terhadap fase sirkadian baru.¹³

Pengaturan waktu sirkadian yang terganggu yang diakibatkan oleh jet lag dan *shift work* sering dikaitkan dengan status berat badan. Berdasarkan hasil dari uji klines didapatkan hasil bahwa obesitas terjadi peningkatan penurunan berat badan untuk intervensi yang mendorong asupan kalori lebih banyak di awal hari.¹⁵ Terdapat studi menunjukkan bahwa *shift work* pada malam hari memiliki kaitan dengan desinkronisasi penanda imun ritmik yang menyebabkan meningkatnya risiko infeksi, kanker dan gangguan metabolik. Selain itu shift malam berkaitan juga dengan kardiometabolik yang lebih buruk.^{16,17}

Misalignment sirkadian dapat memicu beberapa gejala seperti gangguan tidur (insomnia), meningkatkan rasa kelelahan, dan memperburuk stres. Hal ini dibuktikan dengan penelitian yang mengukur kelelahan dan kualitas tidur pada pekerja shift selama delapan minggu didapatkan hasil dibandingkan dengan shift siang, shift malam lebih dari 2 malan menjadi salah satu faktor yang berhubungan dengan kelelahan dan kualitas tidur yang lebih buruk. Diperkuat juga dengan hasil kronotipe pagi atau tengah hari pada pekerja memiliki kualitas tidur yang lebih buruk dibandingkan dengan shift malam dan peserta yang memiliki kualitas tidur yang buruk serta kelelahan yang parah setelah shift malam menyebabkan penurunan pada kesehatannya.¹⁸ Selain memicu beberapa gejala tersebut, shift malam juga mengalami penurunan kortisol saliva selama jam kerja dan pekerja malam memiliki waktu tidur yang relatif lebih sedikit pada malam hari dan memiliki jet lag sosial negatif yang lebih tinggi dibandingkan dengan pekerja siang.¹⁹

Respon Imun

Jam sirkadian menjadi pengaturan tubuh yang dapat memprediksi perubahan lingkungan juga mensinkronisasi keadaan tubuh sesuai dengan keadaan lingkungan sekitar. Salah satu respon imun yang menjadi sensor dari adanya jam sirkadian ini adalah makrofag pada sistem imun bawaan (*Innate immunity*). Sistem imun bawaan menjadi pertahanan pertama ketika ada pathogen dan kemudian dilengkapi oleh respon imun adaptif. Salah satu mekanisme sistem imun bawaan yang berkaitan dengan sirkadian adalah monosit dan makrofag berkomunikasi kemudian melakukan sinkronisasi dengan sel imun lainnya kemudian makrofag dan sel imun lainnya bermigrasi ke seluruh tubuh masuk ke jaringan dan secara kolektif berkontribusi terhadap regulasi dari sirkadian baik ketika dalam keadaan sehat maupun sakit.^{20,21} Sedangkan pada sistem imun adaptif protein sirkadian memiliki peran penting dalam diferensiasi sel T. Sel B dan sel T pada manusia meningkat pada malam hari dan mengalami penurunan sepanjang hari saat mengalami ekstrasvasasi.²²

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan pada pekerja yang menggunakan sistem *shift work* terutama shift malam, didapatkan hasil terjadinya peningkatan sirkulasi IL-6, dan rendahnya rata-rata TNF- α pada pekerja yang mendapatkan shift malam namun pada IL-1 β , IL-8 dan IL-10, tidak ada perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan pekerja yang mendapatkan shift siang yang dijadikan sebagai kontrol.⁴

Metabolisme Energi

Ritme sirkadian memungkinkan suatu organisme menyesuaikan jam fisiologis dengan variasi lingkungan yang terkait dengan rotasi bumi. Gangguan ritme sirkadian sering dikaitkan dengan obesitas, sindrom metabolic, gangguan neurologis, juga diabetes melitus tipe 2. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan pada sel darah merah manusia menunjukkan adanya regulasi sirkadian metabolisme glukosa yang diperlukan untuk mempertahankan osilasi redoks harian.²³

Shift work menjadi salah satu factor resiko terjadinya hipertensi dan kardiovaskular, karena sering mengalami ketidakselarasan

sirkadian yaitu ketidakselarasan antara system sirkadian endogen dan siklus perilaku selama 24 jam. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh manusia didapatkan hasil ketidak selarasan sirkadian memiliki dampak yang buruk terhadap kardiovaskular ditandai dengan meningkatnya tekanan darah dan juga penanda inflamasi seperti IL-6, TNF α , resistin, dan *C reactive protein*.²⁴ pengaturan antara waktu sirkadian yang terganggu akibat dari *shift work* atau jet lag sosial dikaitkan dengan status berat badan di mana terdapat penelitian yang mengungkapkan bahwa obesitas menunjukkan penurunan berat badan untuk intervensi yang mendorong asupan kalori yang banyak pada pagi hari.¹⁵

Simpulan

Desinkronisasi ritme sirkadian akibat *shift work*, jet lag, atau jet lag sosial mengganggu keselarasan antara *suprachiasmatic nucleus* (SCN) dan jam sirkadian perifer, yang berujung pada disfungsi HPA-axis. Gangguan ini ditandai oleh peningkatan kadar basal kortisol di pagi hari, penurunan respons puncak kortisol terhadap stres akut, serta pelepasan sitokin pro-inflamasi (IL-6, TNF α) yang tidak terkoordinasi. Pada level molekuler, terjadi perubahan ekspresi gen jam (seperti *CLOCK*, *BMAL1*, *PER*, *CRY*) yang dapat memengaruhi homeostasis glukosa dan redoks hingga memicu resistensi insulin. Secara klinis, akumulasi efek tersebut meningkatkan risiko kardiometabolik termasuk hipertensi, obesitas, dan disfungsi glikemik serta menurunkan efisiensi imunitas bawaan dan adaptif.

Daftar Pustaka

1. Prayag AS, Najjar RP, Gronfier C. Melatonin suppression is exquisitely sensitive to light and primarily driven by melanopsin in humans. *Journal of Pineal Research* 2019;66(4):e12562.
2. Richards J, Gumz ML. Mechanism of the circadian clock in physiology. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2013;304(12):R1053–64.
3. Huang G, Ma H, Gan X, Li S, Ma X, Chen S, et al. Circadian misalignment leads to changes in cortisol rhythms, blood biochemical variables and serum miRNA profiles. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2021;567:9–16.
4. Liu PY, Irwin MR, Krueger JM, Gaddameedhi S, Van Dongen HPA. Night shift schedule alters endogenous regulation of circulating cytokines. *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms* 2021;10:100063.
5. Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nat Rev Neurosci* 2018;19(8):453–69.
6. Schoonderwoerd RA, De Rover M, Janse JAM, Hirschler L, Willemse CR, Scholten L, et al. The photobiology of the human circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA* 2022;119(13):e2118803119.
7. Robertson-Dixon I, Murphy MJ, Crewther SG, Riddell N. The Influence of Light Wavelength on Human HPA Axis Rhythms: A Systematic Review. *Life* 2023;13(10):1968.
8. Oka S, Ogawa A, Osada T, Tanaka M, Nakajima K, Kamagata K, et al. Diurnal variation of brain activity in the human suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci* 2024;e1730232024.
9. Jamshed H, Beyl R, Della Manna D, Yang E, Ravussin E, Peterson C. Early Time-Restricted Feeding Improves 24-Hour Glucose Levels and Affects Markers of the Circadian Clock, Aging, and Autophagy in Humans. *Nutrients* 2019;11(6):1234.
10. Laothamatas I, Rasmussen ES, Green CB, Takahashi JS. Metabolic and chemical architecture of the mammalian circadian clock. *Cell Chemical Biology* 2023;30(9):1033–52.
11. Chang AM, Duffy JF, Buxton OM, Lane JM, Aeschbach D, Anderson C, et al. Chronotype Genetic Variant in PER2 is Associated with Intrinsic Circadian Period in Humans. *Sci Rep* 2019;9(1):5350.

12. Cervantes-Silva MP, Carroll RG, Wilk MM, Moreira D, Payet CA, O'Siorain JR, et al. The circadian clock influences T cell responses to vaccination by regulating dendritic cell antigen processing. *Nat Commun* 2022;13(1):7217.
13. Wang A, Foppen E, Rumanova VS, Kool T, Kalsbeek A, Stenvers DJ. Circadian phase inversion causes insulin resistance in a rat model of night work and jet lag. *Sci Rep* 2025;15(1):9687.
14. Brown JP, Martin D, Nagaria Z, Verceles AC, Jobe SL, Wickwire EM. Mental Health Consequences of Shift Work: An Updated Review. *Curr Psychiatry Rep* 2020;22(2):7.
15. Barker DH, Carskadon MA, Gredvig-Ardito C, Hart CN, Raynor HA, Scheer FAJL. Independent effects of the human circadian system and sleep/eating cycles on caloric intake in adolescents vary by weight status. *Proc Natl Acad Sci USA* 2025;122(8):e2407907122.
16. Harding BN, Aguilar R, Espinosa A, Castaño-Vinyals G, Papantoniou K, Navarrete JM, et al. Disruption of cellular immune response among male rotating night shift workers in Spain— The HORMONIT study. *Front Immunol* 2022;13:776917.
17. Molzof HE, Peterson CM, Thomas SJ, Gloston GF, Johnson RL, Gamble KL. Nightshift Work and Nighttime Eating Are Associated With Higher Insulin and Leptin Levels in Hospital Nurses. *Front Endocrinol* 2022;13:876752.
18. Van De Ven HA, Hulsegge G, Zoomer T, De Korte EM, Burdorf A, Oude Hengel KM. The acute effects of working time patterns on fatigue and sleep quality using daily measurements of 6195 observations among 223 shift workers. *Scand J Work Environ Health* 2021;47(6):446–55.
19. Brum MCB, Senger MB, Schnorr CC, Ehlert LR, Rodrigues TDC. Effect of night-shift work on cortisol circadian rhythm and melatonin levels. *Sleep Sci* 2022;15(02):143–8.
20. Baxter M, Ray DW. Circadian rhythms in innate immunity and stress responses. *Immunology* 2020;161(4):261–7.
21. Chen S, Ciccone N, Ray D. The clockwork macrophage: timing in innate immunity. *Biomedical Journal* 2025;100872.
22. Downton P, Early JO, Gibbs JE. Circadian rhythms in adaptive immunity. *Immunology* 2020;161(4):268–77.
23. Ch R, Rey G, Ray S, Jha PK, Driscoll PC, Dos Santos MS, et al. Rhythmic glucose metabolism regulates the redox circadian clockwork in human red blood cells. *Nat Commun* 2021;12(1):377.
24. Morris CJ, Purvis TE, Hu K, Scheer FAJL. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet] 2016 [cited 2025 Jun 14];113(10). Available from: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1516953113>