

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Histamin

2.1.1 Definisi

Histamin merupakan derivat amin dengan berat molekul rendah yang diproduksi dari *L-histidine*. Histamin pertama kali ditemukan oleh Sir Henry Dale pada tahun 1910 histamin diketahui dapat menyebabkan *triple-response*, yaitu urtika, eritema, dan rasa gatal serta berperan sebagai mediator dalam reaksi anafilaksis. Terdapat empat jenis reseptor histamin H1, H2, H3, H4, namun yang dikenal secara luas hanya reseptor histamin H1 dan H2. Reseptor H1 ditemukan pada neuron, otot polos, epitel dan endotelium. Reseptor H2 ditemukan pada sel parietal mukosa lambung, otot polos, epitelium, endotelium, dan jantung.^{15,16}

2.1.2 Reseptor Histamin

Reseptor H1 terdistribusi secara luas di seluruh tubuh, reseptor H1 diekspresikan dengan baik di sistem saraf pusat (SSP), otot polos, saraf sensorik, jantung, medula adrenal, serta sel imun, endotel, dan epitel. Histamin menyebabkan kontraksi otot polos antara lain pada bronkus dan usus, tetapi menyebabkan relaksasi kuat pada otot polos pembuluh darah kecil, sehingga permeabilitasnya meningkat dan menimbulkan pruritus. Distribusi yang beragam dan aktivitas efektor yang beragam, reseptor H1 terlibat dalam penyakit atopi antara lain rhinitis alergi, asma, dermatitis atopi, konjungtivitis alergi, urtikaria dan lainnya.¹⁷

Reseptor H2 diekspresikan secara luas dan dapat ditemukan pada sel mukosa lambung, jantung, SSP dan otot polos saluran napas, pembuluh darah, dan rahim. Selain itu, reseptor H2 memainkan peran sentral dalam homeostasis usus imunitas

tubuh dengan memodifikasi respon imun terhadap komponen bakteri. Reseptor H3 sebagian besar diekspresikan di SSP (ganglia basal, hipokampus dan area kortikal), tetapi juga dapat ditemukan di sistem saraf perifer, saluran pernafasan, sistem kardiovaskular, gastrointestinal dan sel mast. Reseptor H4 menunjukkan tingkat ekspresi tertinggi di sumsum tulang dan leukosit darah tepi tetapi juga ditemukan di limpa, timus, paru-paru, saluran pencernaan saluran, hati, saraf tepi, dan neuron pusat di serebelum dan hipokampus. Reseptor H4 sebagian besar terdeteksi pada sel hematopoietik, termasuk sel mast, eosinofil, basofil, sel dendritik, monosit, NK, dan sel T.^{17,18}

2.2 Antihistamin

2.2.1 Definisi

Antihistamin (antagonis histamin) adalah zat yang dapat mengurangi atau menghalangi efek histamin terhadap tubuh dengan jalan memblokir reseptor histamin. Histamin merupakan derivat amin yang memiliki berat molekul rendah, dan diproduksi oleh *L-histidine*. Istilah antihistamin pertama kali ditujukan pada reseptor antagonis H1 yang digunakan untuk terapi penyakit inflamasi dan alergi.^{7,8}

2.2.2 Cara Kerja Antihistamin

Histamin sudah lama dikenal karena merupakan mediator utama timbulnya peradangan dan gejala alergi. Mekanisme kerja obat antihistamin dalam menghilangkan gejala-gejala alergi berlangsung melalui kompetisi dengan memblokir aksi histamin berikatan dengan reseptor H1 atau H2 di organ sasaran. Obat antihistamin yang berikatan dengan reseptor H1 umumnya digunakan untuk mengatasi kondisi alergi, sementara obat antihistamin yang berikatan dengan reseptor

H2 digunakan dalam mengobati kondisi terkait gastrointestinal bagian atas yang disebabkan oleh asam lambung yang berlebihan.^{6,19,20}

Antihistamin H-1 diklasifikasikan ke dalam generasi pertama dan generasi kedua. Antihistamin generasi pertama memiliki efek sangat poten tetapi memiliki aksi pendek, dimetabolisme di hati oleh sistem sitokrom mikrosomal P450. Selain itu bersifat lipofilik, memiliki selektivitas yang buruk pada reseptor H1, dapat melintasi *sawar darah otak*, memiliki aktivitas antikolinergik. Antihistamin generasi pertama ini memiliki efek samping yang sebagian besar dikarenakan adanya efek pada SSP diantaranya seperti sedatif serta efek antikolinergik seperti mulut kering, penglihatan kabur, konstipasi, dan retensi urin.¹⁷

2.2.3 Klasifikasi Antihistamin

Antihistamin H-1 diklasifikasikan ke dalam generasi pertama (*sedating antihistamines*) dan generasi kedua (*non-sedating antihistamines*).

Antihistamin Generasi Pertama

Antihistamin ditemukan sejak tahun 1937-1972, sebanyak ratusan antihistamin yang ditemukan dan digunakan dalam terapi, namun khasiatnya tidak banyak berbeda. Antihistamin H1 ini dalam dosis terapi efektif untuk menghilangkan reaksi alergi seperti gatal-gatal, bersin, rinore, hidung tersumbat pada *seasonal hay fever*. Golongan obat antihistamin generasi pertama ini antara lain seperti CTM, difenhidramin, prometazin, hidroksisin dan lain-lain. Efek samping yang paling dirasakan pasien oleh obat ini adalah sedatif, menimbulkan rasa mengantuk sehingga mengganggu aktifitas dalam pekerjaan, penggunaannya harus berhati-hati waktu mengemudikan kendaraan. Efek sedatif ini diakibatkan oleh sifat lipofilik yang

dimiliki sehingga dapat menembus *blood brain barrier* selanjutnya dapat berikatan dengan reseptor H1 di sel-sel otak. Histamin yang tidak berikatan atau menempel pada reseptor H1 sel otak, mengakibatkan kewaspadaan menurun dan timbul rasa mengantuk. Efek sedatif ini juga dapat diperberat oleh konsumsi alkohol dan antidepresan.^{17,22}

Family	First generation		Second generation	
	FDA approved	Not FDA approved	FDA approved	Not FDA approved
Alkylamines	Brompheniramine, chlorpheniramine, dexchlorpheniramine, pheniramine (oph.), triprolidine	Dimethindene		—
Ethanolamines	Carbinoxamine, clemastine, dimenhydrinate, diphenhydramine, doxylamine	Phenyltoloxamine (CA, in cough med. with codein)	Acrivastine NA	NA
Ethylenediamines	Antazoline, pyrilamine, tripelennamine	NA	NA	NA
Phenothiazines	Methdilazine, promethazine	NA	NA	NA
Piperidine	Azatadine, cyproheptadine, diphenylpyraline, ketotifen	NA	Bepotastine (oph.), desloratadine, fexofenadine, levocabastine, loratadine, alcaftadine	Astemizole, bilastine (CA), ebastine, mizolastine, rupatadine (CA), terfenadine
Piperazines	Bucizine, cyclizine, hydroxyzine, meclizine	Oxatomide		—
Other	Doxepin	—	Cetirizine, levocetirizine Azelastine, emedastine, epinastine, olopatadine	—

Note: CA, approved in Canada; Oph., ophthalmic drop/solution; →, derivative.

Gambar 2.1 Antihistamin Generasi Pertama dan Kedua¹⁷

Antihistamin Generasi Kedua

Antihistamin generasi kedua memiliki efektifitas antialergi seperti generasi pertama. Perbedaan utama antihistamin generasi kedua memiliki sifat lipofilik yang lebih rendah sehingga sulit menembus *blood brain barrier*. Reseptor H1 pada sel otak tetap berikatan dengan histamin, sehingga antihistamin generasi kedua memiliki efek sedatif yang minimal hingga tidak ada. Selain itu antihistamin generasi pertama memiliki efek yang sangat poten tetapi memiliki aksi yang lebih pendek

dibandingkan generasi kedua. Toleransi obat ini cukup baik, bahkan jika diberikan dengan dosis yang tinggi dalam mengatasi gejala alergi sepanjang hari, terutama untuk penderita alergi musiman. Obat ini juga dapat dipakai untuk pengobatan jangka panjang pada penyakit kronis seperti urtikaria dan asma bronkial. Obat golongan antihistamin generasi kedua ini antara lain yaitu terfenadin, astemizol, loratadin dan setirizin.¹⁷

2.2.4 Efek Samping Antihistamin

Efek samping bervariasi antara antihistamin generasi pertama dan generasi kedua. Efek utama yang membedakan adalah antihistamin generasi pertama mempunyai efek samping sedatif. Berikut efek samping yang dapat ditimbulkan oleh antihistamin generasi pertama:^{17,19,21}

- Sedatif: hal ini dapat mengganggu aktivitas sehari-hari dan mengemudi.
- Mulut, hidung, dan tenggorokan kering: dikarenakan efek antikolinergik.
- Pusing: dapat memengaruhi keseimbangan dan koordinasi.
- Penglihatan kabur: dapat terjadi perubahan dalam penglihatan.
- Retensi urin: khususnya masalah bagi orang yang sudah memiliki masalah saluran kemih.
- Konstipasi: gangguan pencernaan sering terjadi.

Efek samping yang dapat ditimbulkan oleh antihistamin generasi kedua antara lain:^{17,21}

- Sakit kepala: Keluhan yang sering terjadi di antara para pengguna.
- Mulut kering: Tidak separah antihistamin generasi pertama.

- Kelelahan atau mengantuk: meskipun lebih jarang terjadi dibandingkan dengan obat generasi pertama,
- Mual dan diare: gejala gastrointestinal dapat terjadi tetapi lebih jarang.¹⁷

2.3 Tidur

2.3.1 Definisi

Tidur didefinisikan sebagai suatu fase aktif yang ditandai dengan penurunan kewaspadaan dan penurunan respon tubuh yang dengan cepat dapat kembali menjadi normal (reversibel). Dalam buku Guyton & Hall, tidur didefinisikan sebagai suatu keadaan bawah sadar saat orang tersebut dapat dibangunkan dengan pemberian rangsang sensorik atau dengan rangsang lainnya.⁹

2.3.2 Fisiologi

Tidur dibagi menjadi beberapa tahapan yang berbeda dengan karakteristik aktivitas saraf yang kompleks. Secara garis besar proses tidur dibagi dua tahapan; *Non-Rapid Eye Movement* (NREM) ditandai dengan kondisi tidur yang semakin dalam dengan pola gelombang otak yang bervariasi dan *Rapid Eye Movement* (REM) berkaitan dengan mimpi dan ditandai dengan gerakan mata yang cepat.²²

Tidur NREM terdiri dari tiga tahap:²²

- Tahap N1 (*Light Sleep*):
 - ✓ Durasi: 1 hingga 5 menit, sekitar 5% dari total waktu tidur.
 - ✓ Karakteristik: Transisi dari keadaan bangun ke tidur; ditandai dengan hilangnya gelombang alfa dan munculnya gelombang theta (4-7 Hz).
- Tahap N2 (*Moderate Sleep*):

- ✓ Durasi: Kira-kira 25 menit pada siklus pertama, meningkat dengan siklus berikutnya. Tahap ini sekitar 45% dari total waktu tidur
- ✓ Karakteristik: Adanya *sleep spindle* (12-16 Hz) dan *K-complex* (gelombang beramplitudo tinggi).
- Tahap N3 (*Deep Sleep*):
 - ✓ Durasi: Kira-kira 20-25% dari total waktu tidur.
 - ✓ Karakteristik: Didominasi oleh gelombang delta (0,5-4 Hz), tahap ini sangat penting untuk proses pemulihan dan pemulihan fisik.²²

Tidur REM

- Durasi: Tahap ini dimulai setiap 90 menit setelah tertidur, dengan periode yang lebih lama seiring berjalannya malam.
- Karakteristik: Berkaitan dengan bermimpi; ditandai dengan gerakan mata yang cepat, peningkatan aktivitas otak yang mirip saat bangun dan penurunan tonus otot.^{22,23}

Terdapat beberapa mekanisme yang meregulasi tidur antara lain:

- Siklus Sirkadian
 - ✓ Definisi: Waktu biologis internal yang mengikuti siklus sekitar 24 jam, yang memengaruhi pola tidur-bangun dan proses fisiologis lainnya.
 - ✓ Regulasi: *Suprachiasmatic nucleus* (SCN) dalam hipotalamus memainkan peran penting dalam mengendalikan siklus sirkadian melalui input sensorik dari cahaya yang terdeteksi oleh retina. Paparan cahaya ini membantu menyinkronkan jam internal tubuh dengan lingkungan eksternal.

- ✓ **Produksi Melatonin:** Melatonin adalah hormon yang diproduksi oleh kelenjar pineal, diatur oleh paparan cahaya, dengan kadar yang memuncak malam hari untuk meningkatkan rasa kantuk dan menurun siang hari.
- ✓ **Suhu Tubuh:** Berfluktuasi sepanjang hari, umumnya lebih rendah di pagi hari dan lebih tinggi di malam hari, yang juga mempengaruhi onset dan pemeliharaan tidur.²³
- **Neurotransmitter**
 - ✓ **GABA:** Neurotransmitter penghambat utama yang merangsang tidur dengan menghambat neuron yang merangsang bangun.
 - ✓ **Adenosin:** Terakumulasi selama bangun dan mendorong tidur dengan mengaktifkan neuron yang merangsang tidur di *ventrolateral preoptic area* (VLPO).
 - ✓ **Neuron kolinergik:** Berperan aktif selama tidur REM, mempermudah transisi antara tahap NREM dan REM.^{22,23}

2.3.3. Manfaat Tidur

Tidur memainkan peran untuk konsolidasi memori mengenai kejadian yang terjadi di pagi hingga malam hari sebelum tidur. Otak akan memisahkan antara bagian memori yang penting dan tidak penting. Pada saat tidur, informasi dan memori yang tidak terlalu penting akan masuk ke bagian memori jangka panjang. Saat hal ini terjadi, sangat memungkinkan terjadi perubahan mood menjadi lebih baik setelah bangun tidur. Tidur yang teratur akan berdampak untuk jangka panjang yaitu berkurangnya risiko terjadinya gejala pikun di usia dini. Oleh karena itulah, jam tidur yang teratur dengan kualitas tidur yang baik akan berefek pada memori yang lebih

kuat dan mood yang lebih baik. Proses ini lebih banyak terjadi pada saat fase tidur REM.^{24,25}

Manfaat tidur akan terasa ketika seseorang sudah mencapai tidur yang berkualitas. Kualitas tidur seseorang akan menghasilkan kesegaran dan kebugaran di saat terbangun. Tidur akan memengaruhi kondisi sistem imun dan memberikan sistem pertahanan melawan penyakit yang lebih baik.²⁶

2.3.4 Kualitas Tidur

Kualitas tidur adalah suatu hal yang dapat dinilai secara subjektif oleh seorang individu. Kualitas tidur adalah suatu kondisi yang dialami oleh seseorang sehingga mendapatkan kesegaran dan kebugaran saat terbangun dari tidurnya. Kualitas tidur yang baik dapat berdampak bagi kesehatan tubuh antara lain; meningkatkan kesehatan mental, berkurangnya tingkat depresi, kecemasan, dan stres. Meningkatkan Sistem imun tubuh terhadap patogen, fungsi kognitif, performa fisik yang bugar dan regulasi hormonal yang berkaitan dengan stres dan nafsu makan, seperti kortisol dan leptin. Regulasi ini mendukung kesehatan metabolisme dan dapat membantu mencegah obesitas.^{25,26}

Kualitas tidur yang buruk juga dapat berdampak pada kesehatan mental cenderung mengalami depresi, kecemasan dan insomnia. Sistem kekebalan tubuh menurun, gangguan kognitif, performa fisik yang menurun dan merasa cepat kelelahan. Selain itu berdampak juga terhadap peningkatan risiko penyakit kronis seperti kardiovaskular, obesitas dan diabetes. Hal ini dapat diakibatkan oleh proses metabolisme yang terganggu dan peningkatan aktivitas saraf simpatik yang berkaitan dengan stres.²⁶

2.3.5 *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)*

Parameter kualitas tidur merupakan fenomena yang kompleks terdiri atas komponen kuantitatif, seperti durasi tidur dan latensi tidur, maupun elemen yang bersifat kualitatif yang dapat beragam antar individu. Meskipun kualitas tidur dapat dipahami secara klinis, namun kualitas tidur memiliki komponen yang subyektif sehingga sulit untuk didefinisikan dan diukur secara objektif. Saat ini banyak penelitian maupun program aplikasi untuk penilaian kualitas tidur. Banyak aplikasi berbasis smartphone, penilaian melalui website, ataupun kuesioner yang dikembangkan untuk pengukuran kualitas tidur. Dari banyaknya penelitian dan kuesioner yang dimuat, terdapat instrumen yang telah cukup akurat dan digunakan oleh banyak orang, yaitu *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)* dan *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire*.²⁷

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) dikembangkan pada tahun 1988 oleh Buysse yang bertujuan untuk menyediakan indeks yang terstandar dan mudah digunakan oleh klinisi maupun pasien untuk mengukur kualitas tidur. Kusioner PSQI mengukur kualitas tidur dalam interval 1 bulan dan terdiri atas 19 pertanyaan yang mengukur 7 komponen penilaian, yakni kualitas tidur subyektif (*subjective sleep quality*), latensi tidur (*sleep latency*), durasi tidur (*sleep duration*), lama tidur efektif di ranjang (*habitual sleep efficiency*), gangguan tidur (*sleep disturbance*), penggunaan obat tidur (*sleep medication*), dan gangguan konsentrasi di waktu siang (*daytime dysfunction*).²⁷

Kuesioner PSQI telah digunakan untuk mengukur kualitas tidur pada berbagai kelompok demografi di berbagai negara. Meskipun kusioner PSQI menggunakan Bahasa Inggris, namun telah dikembangkan pula kusioner PSQI dalam Bahasa Spanyol, Portugis, Jepang, Korea, Indonesia, Italia dan lainnya. Alasan peneliti

menggunakan kuesioner PSQI pada penelitian ini selain akurat dan digunakan oleh banyak orang, kuesioner PSQI di Indoneisa sebelumnya telah dilakukan uji validitas dan uji realibilitas oleh Sukmawati tahun 2019 dan Sohn tahun 2012 diperoleh hasil yang cukup tinggi, yaitu didapatkan nilai *Cronbach's Alpha* sebesar 0,84 dan 0,63.^{39,40}

2.3.6 Kuantitas Tidur

Kebutuhan terhadap lamanya waktu tidur dipengaruhi oleh usia seseorang. Bayi usia 1-18 bulan, membutuhkan jam tidur antara 12-14 jam/hari. Usia >1 tahun hingga masa anak-anak 10- 12 jam/hari dan biasanya 25% dari siklus tidurnya merupakan tidur REM. Usia sekolah (usia 6-12 tahun), jumlah jam tidur semakin berkurang yaitu 10 jam/hari. Sedangkan, seseorang yang berada pada usia remaja sampai dengan usia 18 tahun, jumlah jam tidur sekitar 7-8,5 jam/hari. Sedangkan pola tidur normal pada dewasa muda (18-40 tahun) tidak jauh beda yaitu 7- 8 jam/hari, 20-25% waktu tidur adalah fase REM, dengan artian 1,5- 2 jam dalam tidur adalah fase REM. Usia dewasa menengah (40-60 tahun), jumlah jam tidur sama dengan usia dewasa muda yaitu sekitar 7-8 jam/hari, 20% tidur REM.¹⁰

2.3.7 Faktor Yang Mempengaruhi Kualitas Tidur

Penurunan kualitas tidur menjadi masalah yang sering dikeluhkan oleh masyarakat, penyebab dari penurunan kualitas tidur ini bersifat multifaktorial. Faktor-faktor tersebut, yaitu:

- Pekerjaan

Terdapat beberapa kondisi pekerjaan dengan kualitas tidur yang lebih rendah, diantaranya yaitu pada anak sekolah, mahasiswa, pekerja kesehatan,

dan pekerja yang mempunyai jam kerja yang tinggi seperti bekerja di bidang jasa transportasi, teknisi, manajemen dan lainnya.¹¹

- Usia, Jenis Kelamin, Status perkawinan dan Pendidikan

Faktor risiko gangguan kualitas tidur adalah jenis kelamin perempuan, status perkawinan belum kawin, riwayat pendidikan rendah, pendapatan perekonomian keluarga kurang, dan usia lanjut.¹¹

- Faktor demografik

Hal ini berhubungan dengan perilaku dan cara pandang mayoritas penduduk di daerah tersebut yang dapat memengaruhi kualitas tidur. Hongkong dan daerah Asia Timur lain mempunyai tingkat stressor yang lebih tinggi dikarenakan modernisasi yang cepat, beban kerja yang lebih berat, dan tuntutan sosial yang menuntut agar semua dikerjakan secara sempurna.¹¹

- Penyakit yang diderita

Keadaan medis seperti gagal jantung, hemikrania paroksismal kronis, arthritis, fibromialgia, kejang nokturnal, dan refluks gastroesofagus. Gejala gangguan fisik seperti nyeri dan gatal yang terjadi di malam hari juga akan memengaruhi kualitas tidur karena seseorang sering terbangun dan menyebabkan gangguan pada fase tidur, sehingga seseorang tersebut tidak merasakan keadaan segar saat bangun tidur.²⁴

- Makanan dan minuman

Minuman beralkohol dengan takaran kecil dapat menginduksi tidur karena efek sedasi yang dihasilkan, namun dalam jumlah besar mengakibatkan gangguan tidur fase REM dan gelombang delta. Efek ini menerangkan fenomena *hangover* setelah minum alkohol berlebihan. Kafein

merupakan stimulator SSP, untuk sebagian besar orang minuman berkafein dapat mengganggu kualitas tidur seperti kopi, teh dan minuman soda.²⁴

- Cahaya

Pencahayaan yang ada pada saat tidur akan menghambat produksi melatonin di dalam darah. Secara tidak langsung, cahaya dapat menghambat mekanisme irama sirkadian. Penggunaan peralatan yang memancarkan sinar LED seperti tablet, laptop, smartphone juga akan menurunkan produksi hormon melatonin. Seseorang yang memiliki kebiasaan menggunakan smartphone sebelum tidur terbukti mengganggu irama sirkadian ditandai dengan waktu tidur yang berkurang, serta memendeknya fase REM. Penurunan hormon melatonin di darah akan mengganggu respon kewaspadaan dan fokus di pagi harinya.²⁵

- Obat-obatan

Terdapat beberapa obat-obatan yang dapat memengaruhi kualitas tidur, seperti teofilin, deksametason, diuretik, *beta blocker*, diazepam, lorazepam, obat-obatan sedatif dan antihistamin generasi pertama. Penggunaan deksametason dapat berakibat kualitas tidur yang lebih buruk karena lebih sering terbangun pada malam hari. *Beta blocker* akan menurunkan produksi melatonin melalui memblok reseptor beta-1 adrenergik, selanjutnya penurunan melatonin akan mengubah irama sirkadian, sehingga mengganggu kualitas tidur. Antihistamin H1 generasi pertama seperti CTM dan difenhidramin memiliki efek samping sedatif yang dapat mempengaruhi kualitas tidur. Antihistamin tersebut dengan mudah menembus sawar darah otak dan peran antagonisnya pada reseptor H1 di SSP.^{28,29}

- Gangguan psikologis

Gangguan tersebut dapat diakibatkan oleh beban kerja yang berat, tuntutan sosial, penyakit kejiwaan yang sedang diderita, seperti gangguan kecemasan, depresi, dan sebagainya.²⁸

2.3.8 Dampak Gangguan Tidur

Tidur yang kurang dan berkualitas buruk dapat menyebabkan gangguan keseimbangan fisiologis dan psikologis. Dampak gangguan fisiologis antara lain adalah menurunnya aktivitas sehari-hari, rasa lelah, lemah, imunitas tubuh yang menurun dan tanda vital yang tidak stabil. Dampak keseimbangan psikologis antara lain adalah stres, depresi, cemas, tidak konsentrasi, dan koping tidak efektif. Penelitian yang dilakukan di Brazil, kualitas tidur yang buruk terjadi lebih banyak pada wanita yaitu 55,3%. Hal ini juga berkaitan dengan wanita yang lebih sulit dalam mengekspresikan perasaan, serta terdapat faktor hormonal sehingga dapat memengaruhi mood. Seseorang dengan gangguan tidur akan memengaruhi mental, penurunan kewaspadaan, dan fokus di pagi hari, sehingga mengganggu produktivitas seseorang. Produktivitas yang terganggu ini juga dibuktikan dengan penurunan fokus siswa dan mahasiswa pada saat belajar sehingga berdampak pada nilai akademisnya.^{30,31,32}

Beberapa studi ditemukan bahwa penurunan kualitas tidur berhubungan dengan rendahnya *Quality of Life* (QoL) seseorang. Dampak lainnya adalah berat badan yang sulit naik walaupun kalori yang masuk sudah tinggi atau sebaliknya, penurunan hormon anabolik yang berfungsi untuk pembesaran otot rangka dan jaringan di tubuh, gangguan fungsi neurobiologi, mudahnya terjadi infeksi oportunistik karena penurunan daya tahan tubuh. Keadaan gangguan tidur kronis

dapat menyebabkan banyak gangguan di sistem organ lain. Gangguan tidur bisa berdampak pada peningkatan risiko berbagai penyakit yang berhubungan dengan respon inflamasi, seperti diabetes, aterosklerosis, dan degeneratif sistem saraf. Seseorang yang menggunakan obat tidur secara berlebihan dapat menyebabkan gangguan kognitif dan pada beberapa kasus menyebabkan somnambulism (gangguan tidur sambil berjalan).^{11,26}

2.4 Pengaruh Penggunaan Antihistamin dengan Kualitas Tidur

Penyakit atopi seperti dermatitis atopi (DA), secara signifikan berkorelasi dengan gangguan kualitas tidur di berbagai kelompok usia. Sebuah studi oleh Bawany *et al* tahun 2021 yang melibatkan 13.988 anak menemukan bahwa DA dikaitkan dengan gangguan kualitas tidur, terutama saat eksaserbasi terjadi. Penelitian tersebut melaporkan gangguan tidur 47%-80% pada anak-anak dan 33%-90% pada dewasa, terlepas dari tingkat keparahan penyakit atau diperburuk oleh kondisi komorbiditas seperti asma. Penyebab utama gangguan tidur pada DA adalah pruritus, yang sering memburuk di malam hari sehingga menyebabkan sering terbangun dan membuat pola tidur terganggu. Hal ini dapat menyebabkan kelelahan di siang hari dan memengaruhi QoL secara keseluruhan.^{33,34}

Penelitian yang dilakukan oleh Aloydari tahun 2020 di Arab Saudi menunjukkan bahwa orang dewasa dengan DA juga mengalami kualitas tidur yang buruk. Sekitar 86% peserta melaporkan masalah tidur, dengan total skor PSQI yang lebih tinggi. Penelitian oleh Aditya tahun 2024 yang menemukan bahwa terdapat hubungan signifikan kejadian rinitis alergi terhadap kualitas tidur pada mahasiswa Fakultas Kedokteran, dengan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$). Gejala yang sering dirasakan seperti hidung tersumbat dapat menyebabkan kesulitan bernapas saat tidur, sehingga

menyebabkan kualitas tidur yang buruk dan gangguan seperti *obstructive sleep apnea* (OSA) dan mengorok.^{36,44}

Histamin sebagai mediator inflamasi yang dilepaskan selama reaksi alergi, tidak hanya memicu gejala rinitis tetapi juga memengaruhi siklus tidur-bangun, yang berpotensi menyebabkan peningkatan rangsangan dan gangguan tidur. Selain itu, siklus sirkadian pada sitokin inflamasi dapat mencapai puncaknya pada malam hari sehingga memperburuk gejala. Selain itu penderita juga lebih cenderung akan mengalami insomnia dan mengganggu aktivitas di siang hari seperti rasa kantuk yang berlebihan.^{36,44}

Penggunaan antihistamin pada pasien dengan atopi diharapkan dapat memperbaiki dan mengatasi gejala reaksi alergi yang dialami sehingga secara tidak langsung dapat memperbaiki kualitas tidur pada pasien dengan atopi. Antihistamin generasi pertama memiliki efek sedatif, dapat memperbaiki kualitas tidur malam hari akan tetapi dapat juga meningkatkan rasa kantuk di siang hari, dan mengganggu fungsi kognitif. Sebaliknya, antihistamin generasi kedua seperti loratadin dan setirizin tidak terlalu menimbulkan efek sedatif dan dapat meningkatkan kualitas tidur tanpa menimbulkan rasa kantuk yang signifikan di hari berikutnya. Studi yang dilakukan oleh Ozdemir *et al* menunjukkan bahwa meskipun antihistamin klasik (generasi pertama) dapat meningkatkan tidur nokturnal, antihistamin dapat mengganggu tidur REM dan menyebabkan kantuk di siang hari.^{37,38}

Penelitian oleh Mann tahun 2022 yang meneliti dampak antihistamin generasi kedua pada pasien dengan *chronic spontaneous urticaria* (CSU) menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam pola tidur, peningkatan tidur REM 3,9%-14,3%

setelah penyesuaian dosis ($p = 0,0002$), berkurangnya rasa kantuk di siang hari dan tingkat keparahan insomnia ($p = 0,0319$ dan $p = 0,0349$).⁴⁰

Penelitian lainnya oleh Sato tahun 2023 yang berfokus pada pasien rinitis alergi membandingkan efek antihistamin generasi pertama dan kedua pada kelompok yang tidak menembus sawar darah otak menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam skor kualitas tidur subjektif setelah pengobatan ($p = 0,020$) dan skor PSQI global ($p = 0,011$). Antihistamin generasi pertama dikaitkan dengan peningkatan rasa kantuk di siang hari dan penurunan skor kualitas tidur. Antihistamin generasi baru seperti desloratadine ditemukan dapat mengurangi latensi tidur dan meningkatkan kualitas tidur secara keseluruhan sambil meminimalkan efek samping.⁴³