

Obstructive Sleep Apnea dan Gagal Jantung

Obstructive Sleep Apnea and Heart Failure

Sidhi Laksono Purwowiyoto

Division of Cardiac and Cardiac Imaging, KSM Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, YARSI University, Pasar Rebo Hospital, Jakarta

KATA KUNCI
KEYWORDS

Obstructive sleep apnea; gagal jantung; patofisiologi
Obstructive sleep apnea; heart failure; pathophysiology

ABSTRAK

Obstructive sleep apnea (OSA) merupakan bagian dari gangguan pernafasan saat tidur, biasanya ditemukan pada populasi gagal jantung. Studi epidemiologis menunjukkan hubungan asosiasi yang signifikan antara OSA dan gagal jantung. OSA berperan penting dalam pathogenesis dan perkembangan gagal jantung. Beberapa patogenesis yang mungkin berhubungan di antaranya, efek mekanis, aktivasi simpatis, proses inflamasi dan disfungsi endotel. Hal tersebut dapat memperburuk kontraktilitas miokard dan meningkatkan progresivitas gagal jantung. Namun, prevalensi OSA masih sebatas “puncak gunung es”, karena kesulitan penegakan diagnosis. Mayoritas populasi gagal jantung, tidak memiliki keluhan dalam hal tidur.

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea (OSA) is a part of sleep-disordered breathing which is commonly found in the population of heart failure. Epidemiological studies have shown significant independent associations between OSA and heart failure. OSA plays an important role in the pathogenesis and progression of heart failure. Several pathogenesis are the mechanical effect, activation of sympathetic, inflammation process, and endothelial dysfunction. These can impair myocardial contractility and cause development and progression of heart failure. However, the prevalence OSA is only the “tip of the iceberg” due to the difficulty in diagnosis. Most of OSA patients, particularly in the heart failure population, have no complaint of the sleepiness.

PENDAHULUAN

Sleep apnea dalam bahasa Indonesia dikenal sebagai henti napas saat tidur. *Sleep apnea* terdiri dari dua tipe, yaitu *Obstructive Sleep Apnea* (OSA) dalam bahasa Indonesia dikenal sebagai Henti Napas Obstruktif (pada makalah ini selanjutnya akan disebut OSA) dan *Central Sleep Apnea* (CSA) dalam bahasa Indonesia dikenal sebagai Henti Napas Sentral. Kepustakaan lain menyebut OSA dengan istilah *Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome* (OSAHS). Orang awam mengenal gangguan ini dengan istilah *snoring* atau dalam bahasa Indonesia disebut mendengkur. (Somers VK, 2012; Bradley TD *et al.*, 2003; Ferreira S *et al.*, 2006)

Definisi apnea adalah penurunan lebih dari 90% volume tidal selama lebih dari 10 detik disertai dengan penurunan saturasi oksihemoglobin lebih dari 3% atau diakhiri dengan terbangun dari tidur. Definisi hipopnea berbeda pada kadar penurunan volume tidal, yaitu sebanyak 50% sampai dengan 90%. (American Academy of Sleep Medicine, 1999) OSA adalah keadaan apnea dan hipopnea berulang selama siklus tidur akibat hambatan parsial atau total pada saluran napas atas, meskipun disertai usaha untuk bernapas. Sindroma OSA adalah jika kondisi OSA disertai dengan hipersomnolen atau minimal dua episode terkedok atau *gaspings* selama tidur, terbangun dari tidur secara berulang, tidur yang tidak menenangkan tubuh, lelah pada siang hari, atau terganggunya konsentrasi dan memori. (Ferreira S *et al.*, 2006; American Academy of Sleep Medicine, 1999; Somers VK *et al.*, 2008) Lattimore dkk menyatakan bahwa OSA merupakan masalah pernapasan saat

tidur (*sleep-disordered breathing*) yang paling sering terjadi. Prevalens penyakit kardiovaskular dan stroke cukup tinggi pada pasien OSA antara lain: 50% kasus hipertensi, 25% kasus gagal jantung kongestif, 30% sindroma koroner akut dan 60% stroke. (Lattimore JD *et al.*, 2003) Terapi gagal jantung yang cukup maju belum mampu menurunkan angka mortalitas dan morbiditas yang masih tinggi. Salah satu penyebabnya adalah OSA sebagai penyakit penyerta yang belum mendapat terapi optimal. (McMurray JJ *et al.*, 2012)

Siklus Tidur

Siklus tidur terdiri dari 80% fase *non-rapid eye movement* (*non-REM*) dan 20% *rapid eye movement* (*REM*). *Non-REM* terdiri dari empat fase yaitu fase mengantuk pada fase 1 dan derajat kantuk semakin dalam pada fase 2,3 dan 4. Setelah sampai pada fase 4, siklus akan berulang secara mundur. Aktifitas saraf simpatis semakin turun mulai fase 1 sampai 4 *non-REM*. Sebaliknya, aktifitas saraf parasimpatis dan vagal semakin meningkat. Hal ini ditandai dengan penurunan denyut jantung, curah jantung, tekanan darah sistemik dan kecepatan metabolisme. *REM* akan terjadi sekitar 90 menit setelah fase 1 *non-REM*. Siklus ini akan berulang sekitar lima kali dalam satu malam. *REM* ditandai dengan adanya mimpi dan peningkatan konsumsi oksigen otak serta atonia otot dan sering disebut dengan istilah otak yang aktif di dalam tubuh yang paralisis.

Correspondence:

Sidhi Laksono Purwowyoto, Division of Cardiac and Cardiac Imaging, KSM Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, YARSI University, Pasar Rebo Hospital, Jakarta, Email: sidhi.lp@gmail.com

Pada fase REM dan saat manusia terbangun dari tidur, aktifitas saraf simpatis meningkat dan mengakibatkan peningkatan tekanan darah dan denyut jantung. Akan tetapi, peningkatan ini masih dibawah ambang batas saat terbangun. (Bradley TD *et al.*, 2003; Wexler L *et al.*, 2005)

Epidemiologi Obstructive Sleep Apnea pada Gagal Jantung

Henti napas sangat umum terjadi pada pasien gagal jantung dan memiliki peranan penting dalam progresifitas penyakit. Beberapa penelitian menemukan bahwa prevalens OSA pada gagal jantung sekitar 11% sampai dengan 45%. (Ferreira S *et al.*, 2006; Arzt M and Bradley TD, 2006) Prevalens CSA antara 33% sampai dengan 42% pada gagal jantung. Peran OSA semakin menjadi penting dengan meningkatnya kejadian kardiovaskular fatal dan nonfatal, terutama pada kelompok OSA yang tidak diberikan terapi. (Arzt M and Bradley TD, 2006)

Beberapa studi polisomnografi pada pasien gagal jantung menemukan kejadian OSA yang variatif, antara 12% sampai dengan 53% lebih tinggi dibanding populasi umum. (Kasai T and Bradley TD, 2011) Wilcox dkk melaporkan OSA terjadi pada sepertiga kasus gagal jantung. (Wilcox I *et al.*, 1998) Pada kasus gagal jantung sistolik terdapat 45% pasien dengan IAH ≥ 10 dan 40% dengan IAH $\geq 15\%$. Sedangkan, kasus henti napas pada kasus gagal jantung diastolik ditemukan sebanyak 50%. (Wexler L *et al.*, 2005) *The Sleep Heart Health Study* menemukan bahwa OSA dengan IAH ≥ 11 secara independen terkait dengan peningkatan risiko gagal jantung sebanyak 2,38 kali. (Shahar E *et al.*, 2001)

Pada *The Wisconsin Sleep Cohort Study* ditemukan keluhan henti napas dilaporkan pada 4% laki-laki dan 2% perempuan. Kebiasaan mendengkur ditemukan pada 40-60% subjek. (Young T *et al.*, 2002) Penelitian *The Sleep Heart Study* meneliti kaitan antara OSA dengan penyakit jantung koroner dan gagal jantung pada 4422 subjek. Diagnosis OSA memprediksi insiden gagal jantung pada subjek laki-laki dengan *hazard ratio* 1,13 pada setiap peningkatan 10unit IAH. Laki-laki dengan IAH ≥ 30 memiliki 58% resiko gagal jantung lebih tinggi dibanding subjek dengan IAH < 5 . (Gottlieb DJ *et al.*, 2010)

Faktor Risiko

Beberapa faktor risiko OSA dikemukakan pada pasien gagal jantung antara lain usia lebih tua, laki-laki dan indeks massa tubuh (IMT) lebih, kebiasaan mendengkur dan perpindahan cairan tubuh pada malam hari. (Somers VK *et al.*, 2008; Arzt M and Bradley TD, 2006; Kasai T and Bradley TD, 2011; Young T *et al.*, 2002; Stradling JR and Davies RJ *et al.*, 2004; Sin DD *et al.*, 1999) Usia juga dikatakan turut mempengaruhi OSA. Prevalensi OSA lebih tinggi pada usia tua daripada usia muda. (Somers VK *et al.*, 2008; Young T *et al.*, 2002; Stradling JR and Davies RJ *et al.*, 2004) Usia menjadi faktor risiko OSA yang utama pada pasien perempuan dengan gagal jantung. (Arzt M and Bradley TD, 2006; Sin DD *et al.*, 1999)

The Wisconsin Sleep Cohort Study melaporkan bahwa kejadian henti napas pada laki-laki lebih banyak daripada perempuan (24% vs 9%). (Young T *et al.*, 2002) Sin dkk menemukan 37% kasus OSA pada pasien gagal jantung dengan prevalens pada laki-laki 38% dan perempuan

31%. (Sin DD *et al.*, 1999) Prevalens OSA yang lebih tinggi pada laki-laki mungkin berhubungan dengan pengaruh hormonal. Teori itu didukung dengan penemuan bahwa perempuan postmenopause lebih berisiko mengalami OSA daripada premenopause. Pemberian terapi sulih hormone dapat memperbaiki gejala OSA. (Somers VK *et al.*, 2008; Young T *et al.*, 2002; Stradling JR and Davies RJ *et al.*, 2004)

Penekanan obesitas pada OSA bukan terletak pada penumpukan jaringan lemak pada anterolateral saluran napas yang menyebabkan lumen saluran napas menyempit. Studi menunjukkan lingkaran leher merupakan prediktor kuat OSA terutama pada laki-laki. Ambang batas lingkaran leher yang terkait dengan OSA adalah > 39 cm pada laki-laki dan > 35,5cm pada perempuan. (Onat A *et al.*, 2009) Peppard dkk dalam penelitian *Wisconsin Sleep Cohort Study* menunjukkan bahwa bila berat badan bertambah 10% pada pasien OSA ringan (IAH 5-15) akan meningkatkan risiko OSA menjadi sedang berat sebanyak enam kali lipat. Sementara itu, perubahan berat badan 1% saja bisa mengubah 3% IAH. (Peppard PE *et al.*, 2000) IMT menjadi faktor risiko OSA pada pasien laki-laki dengan gagal jantung. (Arzt M and Bradley TD, 2006; Sin DD *et al.*, 1999) Arzt dkk melaporkan hasil yang berbeda yaitu tidak terdapat korelasi yang kuat antara IAH dan IMT pada pasien gagal jantung dengan OSA. Hal ini menunjukkan bahwa ada faktor risiko lain dalam patofisiologi OSA, yaitu pergerakan cairan pada malam hari. (Arzt M *et al.*, 2006)

Risiko OSA juga dapat dipicu dengan kebiasaan merokok dan minum

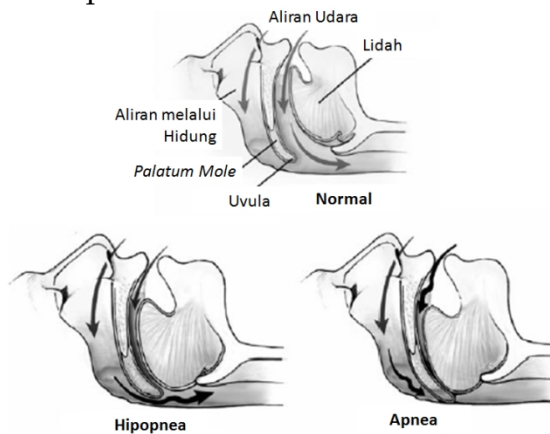
alkohol. Rokok mempengaruhi OSA melalui mekanisme gangguan tidur yang tidak stabil karena kadar nikotin yang turun pada malam hari. Asap rokok memicu inflamasi dan kerusakan mekanik dan saraf pada saluran napas atas, serta meningkatkan risiko kolaps otot-otot faring selama tidur. Kebiasaan minum alkohol terbukti pula memicu peningkatan resistensi nasal dan faring secara akut. Konsumsi alkohol menjelang waktu tidur akan mempengaruhi timbulnya hipopnea dan apnea saat tidur. (Young T *et al.*, 2002) Faktor lain yang mungkin berperan dalam OSA adalah ras dan genetik. (Buxbaum SG *et al.*, 2002) Analisis regresi pada penelitian Buxbaum dkk menunjukkan bahwa 35% dari variasi gejala klinis OSA berkaitan dengan faktor genetik. Mulai terkuaknya pengaruh genetik pada OSA tentu memberi kabar baik dan perlu dikaji lebih lanjut agar dapat dilakukan pencegahan lebih dini. (Buxbaum SG *et al.*, 2002)

Patogenesis *Obstructive Sleep Apnea*

Prinsip utama pada OSA yaitu terdorongnya lidah dan *palatum mole* ke belakang hingga menempel pada dinding faring posterior menyebabkan oklusi nasofaring dan orofaring. Tonus otot dilator faring mengalami penurunan pada fase awal tidur sehingga faring mengalami kolaps secara total atau parsial dan kemudian obstruksi terjadi. (Somers VK *et al.*, 2008) Tidur berbaring dapat menyebabkan kolapsnya saluran napas atas akibat pergerakan mandibula, *palatum mole* dan lidah ke arah belakang. Faktor struktural dan fungsional berperan penting dalam menentukan tekanan saat terjadi obstruksi pada saluran napas atas.

Kombinasi aktifitas otot saluran napas atas yang turun saat tidur disertai struktur faring kecil membentuk tekanan kritis kolaps saluran napas atas. (Somers VK, 2012; Kasai T and Bradley TD, 2011; Ryan CM and Bradley TD, 2005)

Lumen saluran napas lebih sempit pada pasien OSA daripada orang normal. Lumen yang sempit mengakibatkan tekanan negatif yang lebih besar sehingga diperlukan tenaga yang lebih besar lagi untuk melawan efek kolaps akibat tekanan negatif itu. (Somers VK, 2012; Kasai T and Bradley TD, 2011; Ryan CM and Bradley TD, 2005). Gambar 1 menunjukkan derajat obstruksi pada kondisi OSA.



Gambar 1. Obstruksi jalan napas secara total dan parsial. (Dikutip dari Somers VK)

Epidemiologi *Obstructive Sleep Apnea* dan *Obstructive Sleep Apnea* pada Gagal Jantung

Kejadian henti napas pada populasi umum adalah 2-5%. (Ferreira S *et al.*, 2006) Walaupun OSA banyak dikenal, namun data prevalens sebenarnya masih belum ada karena banyak kasus belum terdiagnosa terutama melalui pemeriksaan baku emas, polisomnografi. (Somers VK, 2012) Data polisomnografi memperkirakan prevalens pada kelompok minimal OSA ringan (Indeks

Apnea Hipopnea-IAH ≥ 5) antara 3% sampai dengan 8% populasi dan prevalens pada kelompok minimal OSA sedang (IAH ≥ 15) antara 1% sampai dengan 14% populasi. Laki-laki memiliki prevalens yang lebih tinggi, yaitu 22% pada usia muda dan 42% pada usia lebih tua. Prevalens OSA pada perempuan sekitar 4% pada usia muda dan 32% pada usia lebih tua. Laki-laki memiliki risiko 2-3 kali lebih tinggi daripada perempuan pada kejadian OSA. (Young T *et al.*, 2002)

Diagnosis *Obstructive Sleep Apnea*

Gejala klinis utama dari OSA adalah mendengkur. Dalam populasi umum, kebiasaan mendengkur dijumpai pada 35-45% pria dan 15-28% perempuan. Mendengkur adalah suara bising yang disebabkan oleh aliran udara melalui sumbatan parsial saluran napas pada bagian belakang hidung dan mulut yang terjadi saat tidur. Akan tetapi, tidak semua orang yang mempunyai kebiasaan mendengkur menderita OSA. (Somers VK, 2012; Somers VK *et al.*, 2008; Kasai T and Bradley TD, 2011) Keluhan lain adalah rasa mengantuk yang berlebihan di siang hari, peningkatan tekanan darah dan mengalami rasa tercekik di malam hari (*nocturnal choking*). Penderita biasanya mengeluh bangun tiba-tiba dengan rasa panik akut dan tercekik. Episode tercekik berlangsung dalam beberapa detik tetapi sudah cukup mengakibatkan stress bagi penderita maupun pasangan tidurnya. (Somers VK, 2012; Somers VK *et al.*, 2008; Kasai T and Bradley TD, 2011)

Kejadian terbangun (*sleep arousal*) muncul karena saat terjadi sumbatan, kemoreseptor akan membaca kadar CO₂ yang terlalu tinggi sehingga mengirimkan sinyal untuk

membangunkan otak. Sebagian besar gejala henti napas itu tidak disadari oleh penderita melainkan disaksikan oleh pasangan tidurnya. Henti napas sementara pada OSA perlu dibedakan dengan henti napas yang disebabkan oleh *paroxysmal nocturnal dyspnea* pada gagal jantung kiri, serangan akut asma, *acute laryngeal stridor*, dan pola napas gagal jantung. (Somers VK, 2012; Somers VK *et al.*, 2008) Metode penapisan (*screening*) OSA antara lain kuesioner *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), kuesioner *Berlin*, observasi oksimetri dalam satu malam dan alat yang mengkombinasikan penilaian respirasi, elektrokardiografi (EKG) dan oksimetri. Analisa rekaman EKG selama 24 jam kemungkinan juga dapat digunakan sebagai metode penapisan. Metode penapisan OSA ini belum baku pada pasien kardiovaskular. (Somers VK, 2012; Somers VK *et al.*, 2008)

Polisomnografi menjadi standar baku emas dalam mendiagnosis OSA. Polisomnografi meliputi perekaman aliran udara napas, gerakan napas, elektroensefalografi (EEG), elektromiografi (EMG), elektrokardiografi (EKG), saturasi oksigen dan posisi badan. Idealnya, polisomnografi dilakukan dalam sebuah laboratorium tidur selama satu malam penuh dan dipantau oleh dokter/perawat. Polisomnografi dengan metode *split-night studies* merupakan metode yang lebih dipilih karena biaya yang lebih rendah. Bagian pemeriksaan pada malam yang pertama untuk mendiagnosis OSA dan bagian berikutnya adalah untuk titrasi CPAP. (Somers VK, 2012; Sin DD *et al.*, 1999) Hasil polisomnografi menunjukkan derajat keparahan OSA yang dinilai dengan menggunakan indeks apnea-hipopnea (IAH) atau

dalam bahasa Inggris disebut *Apnea-Hypopnea Index* (AHI). IAH adalah kejadian apnea atau hipopnea per jam tidur. Kejadian apnea dan hipopnea pada OSA lebih dari lima kali per jam tidur. Klasifikasi OSA terdiri atas tiga macam yaitu ringan (IAH 5-15), sedang (IAH 15-30), dan berat (>30). (Somers VK, 2012; Ferreira S *et al.*, 2006; American Academy of Sleep Medicine, 1999; Somers VK *et al.*, 2008)

Obstructive Sleep Apnea Dan Gagal Jantung

Aspek kardiovaskular pada OSA paling banyak dibicarakan saat ini. Patofisiologi gagal jantung dan OSA pada akhirnya menyatu pada dua area yang mendasar yaitu kerusakan miokardium dan kematian prematur. OSA kemungkinan dapat mengakibatkan terjadinya gagal jantung, serta dapat mempengaruhi progresifitas keluhan gagal jantung. Sebaliknya, gagal jantung juga dapat menyebabkan OSA melalui mekanisme perpidahan cairan. (Bradley TD *et al.*, 2003; Kasai T and Bradley TD, 2011; Sin DD *et al.*, 1999)

Patofisiologi Obstructive Sleep Apnea dan Gagal Jantung

Patofisiologi antara OSA dan gagal jantung berkaitan pada aktifitas saraf simpatis, fungsi vagal pada jantung, kondisi *loading*, hipoksia, faktor neurohormonal dan pelepasan faktor-faktor protrombin dan proinflamasi yang berperan penting pada terjadinya aterosklerosis. (Bradley TD *et al.*, 2003; Arzt M and Bradley TD, 2006; Kasai T and Bradley TD, 2011; Sin DD *et al.*, 1999; Dempsey JA *et al.*, 2010) Pengaruh gagal jantung terhadap OSA adalah melalui akumulasi cairan pada leher yang dapat mencetuskan OSA. Akumulasi cairan pada tungkai yang

terjadi saat pasien berdiri dapat beralih menuju leher ketika berbaring. Perpindahan cairan ini dapat mengakibatkan distensi vena di daerah leher dan/atau edema pada jaringan lunak sekitar faring. Kemudian akan terjadi peningkatan tekanan yang mengakibatkan obstruksi faring. Semakin banyak perpindahan cairan ke daerah leher dapat mengakibatkan peningkatan lingkaran leher dan IAH. (Kasai T and Bradley TD, 2011; Sin DD *et al.*, 1999)

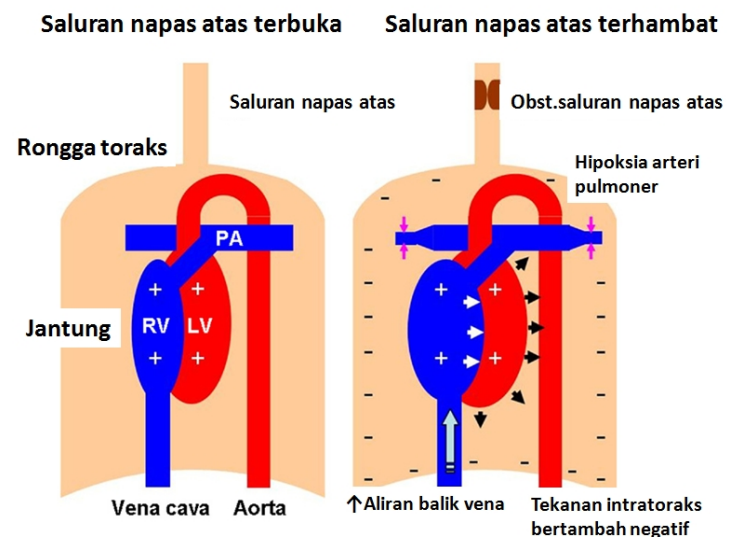
Efek Siklus Tidur

Kondisi OSA mengakibatkan gangguan pada siklus tidur yang normal. Masalah sumbatan saluran napas pada OSA terjadi secara berulang pada saat tidur selama fase *non-rapid eye movement (non-REM)* dan *rapid eye movement (REM)* sehingga menyebabkan aliran udara ke paru menjadi terhambat. Kejadian apnea terjadi selama 10-60 detik dan OSA yang ekstrim dapat terjadi berulang setiap 30 detik. (American Academy of Sleep Medicine, 1999) Selain itu, pasien gagal jantung biasanya memiliki waktu tidur 1,3 jam lebih sedikit dibandingkan dengan subjek tanpa gagal jantung. (Bradley TD *et al.*, 2003; Wexler L *et al.*, 2005)

Efek Mekanis

Usaha napas yang lebih kuat diperlukan untuk melawan obstruksi jalan napas yang terjadi pada OSA. Inspirasi yang tidak efektif ini mengakibatkan tekanan negatif intratoraks yang turun secara mendadak. Tekanan intratoraks yang lebih negatif ini meningkatkan tekanan transmural pada ventrikel kiri dan *afterload*. Kemudian aliran balik vena akan meningkat dan menambah *preload* pada ventrikel kanan. Pada OSA, kondisi

hipoksia dapat menstimulasi terjadinya vasokonstriksi arteri pulmonalis sehingga *afterload* ventrikel kanan meningkat. Akibatnya, terjadi distensi ventrikel kanan dan septum interventrikel tergeser ke kiri dan mengakibatkan pengisian ventrikel kiri pada fase diastolik berkurang. Peningkatan *afterload* ventrikel kiri dan berkurangnya *preload* mengurangi isi sekuncup dan curah jantung yang lebih jauh pada pasien gagal jantung. Pada subjek yang sehat, terhentinya kondisi apnea dapat mengembalikan isi sekuncup dalam waktu singkat. (Arzt M and Bradley TD, 2006; Kasai T and Bradley TD, 2011; Sin DD *et al.*, 1999) Sedangkan pada pasien gagal jantung, proses pemulihan ini tertunda.^{2, 9-10, 16} (Bradley TD *et al.*, 2003; Arzt M and Bradley TD, 2006; Kasai T and Bradley TD, 2011; Sin DD *et al.*, 1999). Gambar 2 memperlihatkan efek OSA pada ventrikel kiri dan kanan.



Gambar 2. Efek mekanis OSA pada ventrikel kanan dan kiri. PA: arteri pulmoner; RV: ventrikel kanan; LV: ventrikel kiri. Dikutip dari (Lattimore JD)

Peningkatan tekanan transmural ventrikel kiri juga meningkatkan kebutuhan oksigen miokard dan secara simultan mengurangi aliran oksigen pada arteri koroner akibat kondisi hipoksia. Kondisi ini dapat mencetuskan terjadinya iskemia miokard dan gangguan kontraktilitas dan relaksasi jantung. (Bradley TD *et al.*, 2003; Arzt M and Bradley TD, 2006; Kasai T and Bradley TD, 2011; Sin DD *et al.*, 1999) Kemudian akan terjadi proses *remodeling* jantung, hipertrofi, dan gagal jantung. (Arzt M and Bradley TD, 2006; Kasai T and Bradley TD, 2011; Sin DD *et al.*, 1999)

Efek Otonomik

Aktifitas saraf simpatis meningkat akibat stimulasi kemoreseptor sentral dan perifer yang terjadi pada kondisi hipoksia intermiten dan retensi berlebihan CO₂. Faktor lain yang meningkatkan aktifitas saraf simpatis adalah hilangnya reflex inhibisi saraf simpatis dari reseptor di paru. Penurunan isi sekuncup dan tekanan darah pada OSA menurunkan rangsangan baroreseptor pada sinus karotis dan kemudian juga akan meningkatkan aktifitas saraf simpatis. Kondisi yang lebih buruk terjadi pada pasien gagal jantung. Ketika pasien terbangun dari tidur pada terminasi apnea, terjadi peningkatan aktifitas saraf simpatis dan penurunan aktifitas vagal jantung.

Akibatnya terjadi peningkatan tekanan darah dan denyut jantung. Efek otonomik yang negatif dari OSA ini bertahan sepanjang kondisi terjaga. (Bradley TD *et al.*, 2003; Arzt M and Bradley TD, 2006; Kasai T and Bradley TD, 2011; Sin DD *et al.*, 1999). Aktifitas saraf simpatis pada otot pasien gagal jantung dengan OSA lebih tinggi

dibandingkan tanpa OSA. Penggunaan CPAP yang menurunkan aktifitas simpatis dan tekanan darah membuktikan adanya efek peningkatan tekanan darah sebagai efek dari saraf simpatis. Peningkatan aktifitas saraf simpatis mengakibatkan desensitisasi *beta-adrenoreceptor* jantung, kerusakan dan nekrosis miosit, dan hipertensi. Menurunnya aktifitas vagal dapat meningkatkan denyut jantung dan meningkatkan risiko aritmia yang akhirnya meningkatkan angka mortalitas. Oleh karena itu, OSA dapat mempengaruhi prognosis gagal jantung salah satunya melalui proses disregulasi otonomik. (Arzt M and Bradley TD, 2006; Kasai T and Bradley TD, 2011; Sin DD *et al.*, 1999). Disfungsi barorefleks dan kemorefleks pada pasien OSA terjadi secara parsial, sebagai akibat peningkatan aktivasi simpatis dan peningkatan tekanan darah pada siang hari. Plasma dan katekolamin urin naik pada malam dan siang hari pada pasien dengan OSA. Faktor humoral lain seperti leptin bisa juga muncul akibat aktivitas simpatis yang meningkat. (Kasai T and Bradley TD, 2011)

Oksidatif, Reaksi Inflamasi, dan Efek Endotelial Vaskular

Hipoksia intermiten, reoksigenasi pasca-apnea, dan peningkatan aktifitas simpatis menginduksi stres oksidatif, menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS), dan memprovokasi proses inflamasi. ROS mengurangi kadar *nitric oxide* (NO) dan kemudian mengganggu vasodilatasi yang dimediasi oleh endotel. Pasien dengan OSA memiliki konsentrasi nitrit plasma yang rendah dan melemahnya proses vasodilatasi yang dependen terhadap endothelium. Akan tetapi, proses ini dapat diperbaiki

dengan penggunaan CPAP. (Somers VK et al., 2008; Kasai T and Bradley TD, 2011) ROS akan mengaktifasi faktor transkripsi, seperti *nuclear factor-kappa B* (NF-κB) yang akan menstimulasi produksi mediator inflamasi seperti *tumor necrosis factor-α* (TNF-α), interleukin 6 dan 8 (IL-6, IL-8), *C-reactive protein* (CRP), molekul adhesi seperti intrasel dan adesi sel vascular, *E selectin* dan CD15. Efek tersebut dapat merusak endothelial dan memicu proses aterosclerosis. (Kasai T and Bradley TD, 2011)

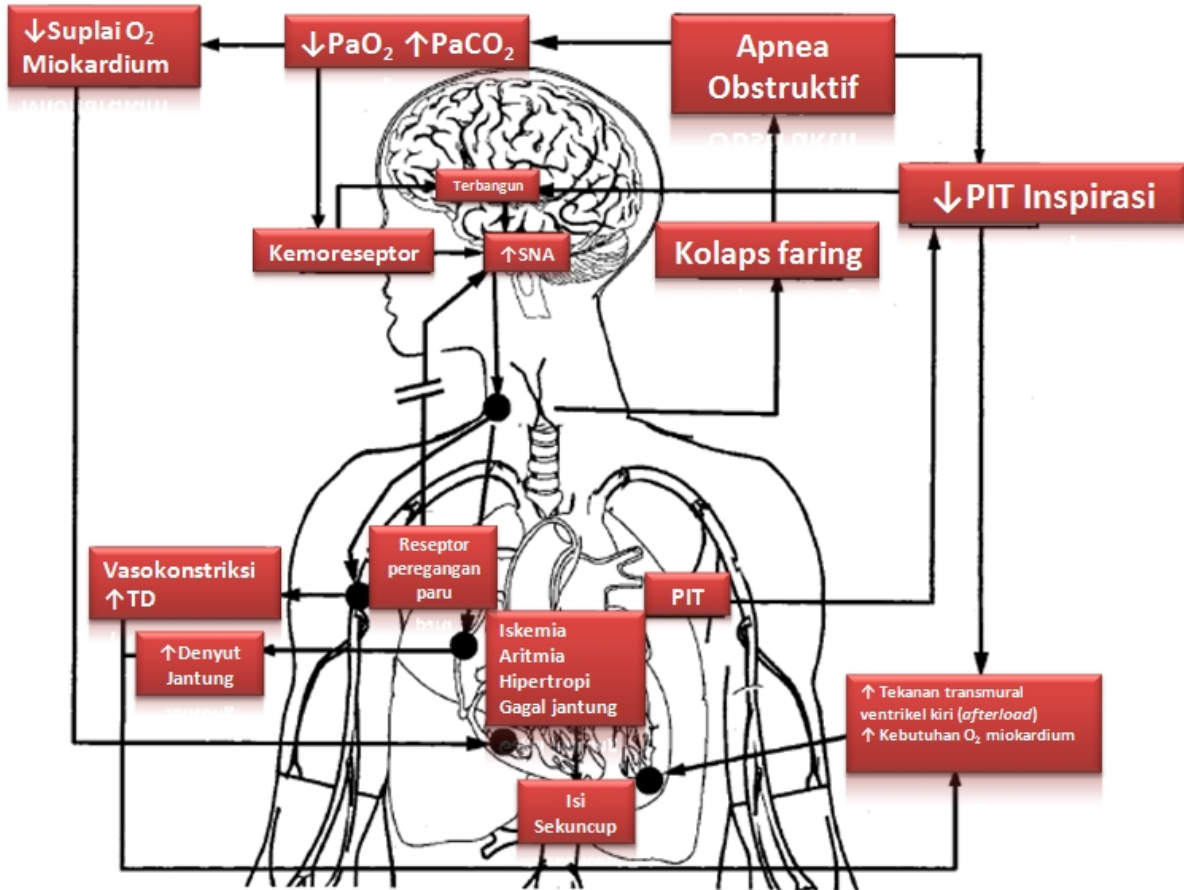
Pada penelitian menggunakan mencit ditemukan bahwa kombinasi OSA dan hiperkolesterolemia bersifat aterosklerotik. Studi nonrandom menemukan bahwa penggunaan CPAP dapat menurunkan kadar mediator inflamasi. Sebuah studi randomisasi menemukan bahwa CPAP mengurangi ketebalan intima-media karotis, menunjukkan adanya kaitan antara OSA dan aterosklerosis. OSA dapat menimbulkan gagal jantung melalui proses aterosklerosis yang merupakan penyebab umum gagal jantung. (Arzt M and Bradley TD, 2006; Kasai T and Bradley TD, 2011)

Disfungsi endotel dapat menyebabkan vasokonstriksi, proliferasi otot polos pembuluh darah, hiperkoagulabilitas, trombosis sehingga terjadi kelainan kardiovaskular. Beberapa senyawa vasoaktif mengalami peningkatan sekresi, diantaranya endotelin dan fibrinogen. Endotelin bersifat vasokonstriktor. Mekanisme sekresi endotelin dikarenakan terjadinya peningkatan ekspresi gen endotelin dan sekresi ketika terjadi hipoksia. Aktivasi platelet

mengalami peningkatan pada OSA. Semakin berat derajat OSA, semakin banyak pula platelet yang teraktivasi sehingga risiko trombosis juga meningkat. (Dempsey JA et al., 2010) Gambar 3 menunjukkan peranan OSA pada patofisiologi gagal jantung.

Efek Aritmogenik

Penelitian pada hewan coba, anjing menunjukkan bahwa pacu jantung di atrium kanan meningkatkan aktifitas otonomik pada plexi ganglion arteri pulmoner kanan pada fase apnea dan dapat mencetuskan *atrial fibrillation* (AF). Proses stimulasi ini menunjukkan peranan OSA dalam menginduksi AF. Peregangan miokard akibat efek mekanik OSA dapat mencetuskan aritmia atrium dan ventrikel. Iskemia miokard dan aktivasi proses inflamasi pada jantung juga memiliki efek serupa. Hipoksia akibat apnea juga dapat memprovokasi blok atrio-ventrikular dan asistol yang bersifat reversibel dengan pemberian *atropine* atau terapi OSA. Pasien dengan OSA berat memiliki risiko tinggi terhadap kejadian AF, takikardia ventrikel *non-sustained*, bigemini dan trigemini ekstrasistol ventrikel. Terapi OSA dengan trakeostomi dapat menurunkan angka kejadian takiaritmia. Penggunaan CPAP menunjukkan penurunan rekurensi AF satu tahun setelah kardioversi jika dibandingkan dengan grup OSA tanpa terapi OSA. Penggunaan CPAP pada pasien gagal jantung dengan OSA dapat menurunkan kejadian ektopik ventricular nocturnal. (Kasai T and Bradley TD, 2011).



Gambar 3. Efek patofisiologi OSA pada gagal jantung. SNA: aktifitas saraf simpatis; PIT: tekanan intratoraks; TD: tekanan darah. Dikutip dari (Bradley TD)

SIMPULAN

Obstructive sleep apnea (OSA) merupakan masalah pernapasan saat tidur (*sleep-disordered breathing*) yang paling sering terjadi dan merupakan salah satu komorbiditas pada pasien gagal jantung. OSA adalah keadaan apnea dan hipopnea berulang selama siklus tidur akibat hambatan parsial atau total pada saluran napas atas, meskipun disertai usaha untuk bernapas. Patofisiologi OSA pada gagal jantung meliputi efek dari gangguan tidur, efek mekanik dari penurunan tekanan intratoraks, efek otonomik, proses inflamasi, stress oksidatif dan disfungsi endotel dan efek aritmogenik.

KEPUSTAKAAN

Somers VK. Chapter 79: Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editors. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine Ninth Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012. p.1719-26.

Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107(12):1671-8.

Ferreira S, Winck J, Bettencourt P, Rocha-Goncalves F. Heart failure and sleep apnoea: to sleep perchance to dream. *Eur J Heart Fail* 2006;8(3):227-36.

Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement

- techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22(5):667-89.
- Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008;118(10):1080-111.
- Lattimore JD, Celermajor DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(9):1429-37.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33(14):1787-847.
- Wexler L, Javaheri S. Sleep apnea is linked to heart failure, but does treatment improve outcome? *Cleve Clin J Med* 2005;72(10):929-36.
- Arzt M, Bradley TD. Treatment of sleep apnea in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(12):1300-8.
- Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(2):119-27.
- Wilcox I, McNamara SG, Wessendorf T, Willson GN, Piper AJ, Sullivan CE. Prognosis and sleep disordered breathing in heart failure. *Thorax* 1998;53 Suppl 3:S33-6.
- Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):19-25.
- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(9):1217-39.
- Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010;122(4):352-60.
- Stradling JR, Davies RJ. Sleep. 1: Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax* 2004;59(1):73-8.
- Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(4):1101-6.
- Onat A, Hergenc G, Yuksel H, Can G, Ayhan E, Kaya Z, et al. Neck circumference as a measure of central obesity: associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clin Nutr* 2009;28(1):46-51.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342(19):1378-84.
- Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Ryan CM, Newton GE, et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2006;166(16):1716-22.

Buxbaum SG, Elston RC, Tishler PV, Redline S. Genetics of the apnea hypopnea index in Caucasians and African Americans: I. Segregation analysis. *Genet Epidemiol* 2002;22(3):243-53.

Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005;99(6):2440-50.

Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010;90(1):47-112.