

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Obstructive Sleep Apnea

2.1.1 Definisi¹⁰

Obstructive Sleep Apnea (OSA) merupakan gangguan pernafasan saat tidur yang menyebabkan berkurangnya atau terhalangnya secara total aliran udara pernafasan meskipun tetap berusaha untuk bernafas. OSA terjadi saat otot berelaksasi saat tidur, menyebabkan jaringan lunak di belakang tenggorokan kolaps dan menghalangi saluran nafas bagian atas. Hal ini menyebabkan pengurangan sebagian (hipopnea) dan total (apnea) dalam bernafas yang berlangsung setidaknya 10 detik selama tidur. Hal ini dapat menyebabkan pengurangan mendadak pada saturasi oksigen darah.

Otak merespon kekurangan oksigen dengan memberikan sinyal terhadap tubuh, menyebabkan bangkitan sedikit dari tidur yang mengembalikan pernafasan normal. Pola ini dapat terjadi ratusan kali dalam satu malam. Hal ini mengakibatkan kualitas tidur yang terfragmentasi yang sering menyebabkan seseorang mengalami kantuk yang berlebihan saat siang hari.

Hampir semua orang dengan OSA mendengkur dengan sering dan keras, dengan periode tidak bersuara/hening saat aliran udara berkurang atau terhalang. Mereka kemudian tersedak, mendengus, atau melenguh ketika saluran nafas mereka kembali terbuka.

Pengukuran umum dari sleep apnea adalah *Apnea-Hypopnea Index* (AHI). Ini adalah rata-rata yang menggambarkan jumlah dari apnea dan hipopnea yang terjadi per jam saat tidur.

2.1.2 Prevalensi¹¹

- OSA dapat terjadi pada kelompok umur berapapun, tetapi prevalensi meningkat antara usia pertengahan sampai lanjut.
- OSA dengan akibat kantuk berlebihan siang hari terjadi setidaknya pada empat persen dari laki-laki dan dua persen dari perempuan.
- Sekitar 24 persen laki-laki dan sembilan persen perempuan memiliki gejala pernafasan OSA dengan atau tanpa kantuk berlebihan siang hari.
- Sekitar 80 sampai 90 persen orang dewasa dengan OSA tidak terdiagnosis.
- OSA terjadi pada dua persen anak-anak dan paling umum pada usia sebelum masuk sekolah.

2.1.3 Patofisiologi OSA¹⁰

2.1.3.1 Anatomi Saluran Napas Atas

Saluran napas bagian atas pada manusia terdiri dari hidung, nasofaring, orofaring, hipofaring, dan laring. Pada individu normal, hidung merupakan komponen jalan napas dengan resistensi terbesar. Dinding lateral hidung dibentuk oleh konka nasalis inferior, konka nasalis media, dan konka nasalis superior, sedangkan dinding medialnya adalah septum nasi. Hidung bukan merupakan lokasi kolaps yang umum pada OSAS meskipun resistensinya besar. Hal ini karena patensitas hidung dipertahankan oleh struktur kolagen di sekitar hidung dan hanya

secara minimal dipengaruhi aktivitas otot sehingga resistensi pada nasal tidak secara signifikan dipengaruhi oleh tidur. Namun, adanya peningkatan resistensi pada hidung dapat memicu peningkatan tekanan negatif intrafaring yang dapat menyebabkan faring kolaps. Nasofaring terletak di belakang konka nasal, umumnya tidak berkontribusi terhadap kolapsnya faring.

Orofaring merupakan daerah di belakang cavum oris. Dinding anterior orofaring dibentuk oleh palatum mole dan lidah, sedangkan dinding posteriornya terdiri dari otot konstriktor faring superior, media, dan inferior. Dinding lateral faring tersusun terutama dari jaringan otot (*palatoglossus, palatopharyngeus, styloglossus, stylohyoid, stylopharyngeus, dan hyoglossus*). Otot-otot di sekeliling faring dapat secara signifikan mempengaruhi bentuk dan ukurannya sehingga pada OSAS, lokasi inilah yang paling sering kolaps.

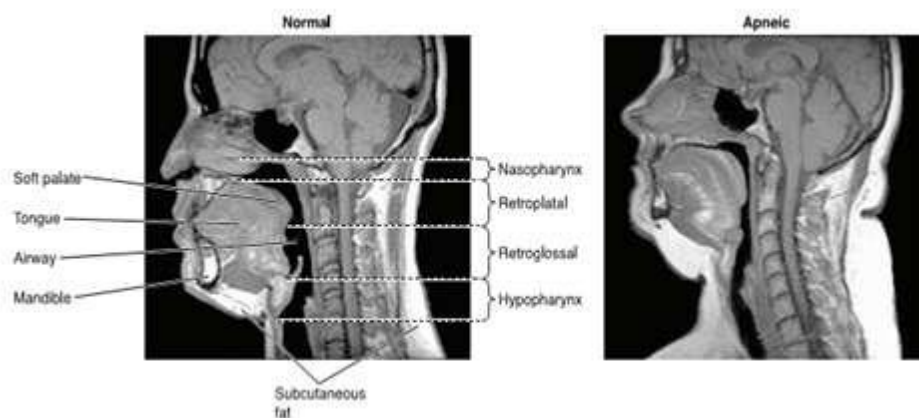
Hipofaring terletak diantara basis epiglotis hingga percabangan antara laring dan esofagus. Sama seperti nasofaring, hipofaring bukan merupakan lokasi yang sering terjadi kolaps pada OSAS.¹²

2.1.3.2 Abnormalitas Jaringan Lunak dan Struktur Kraniofasial

Perubahan ukuran tulang kranial pada OSAS termasuk penurunan panjang mandibula, posisi tulang hyoid yang lebih rendah, dan retro posisi pada maksila, mengurangi lebar lumen faring. Panjang jalan napas, mulai dari atap palatum durum hingga basis epiglotis, juga meningkat pada pasien OSAS, meningkatkan proporsi terjadinya kolaps. Struktur kraniofasial yang berbeda tersebut umumnya diturunkan secara genetik, di mana relasi dari penderita OSAS juga memiliki mandibula yang

pendek dan retroposisi, tulang hyoid yang lebih rendah, palatum *mole* yang lebih panjang, uvula yang lebih lebar, dan palatum *durum* yang lebih tinggi dan sempit dibandingkan kelompok kontrol. Pada sebagian besar kasus OSAS, perluasan struktur jaringan lunak baik di dalam maupun di sekitar jalan napas berpengaruh secara signifikan terhadap penyempitan jalan napas. Palatum mole dan lidah yang besar akan mengganggu diameter bidang anterior-posterior jalan napas, sedangkan dinding faring yang menebal akan mengganggu bidang lateral. Penyempitan jalan napas terjadi lebih banyak pada bidang lateral. Terapi dengan CPAP, penurunan berat badan, atau *Oral Appliance* (OA) menunjukkan peningkatan dimensi lateral jalan napas.

Ada banyak penyebab dari penebalan dinding lateral jalan napas pada pasien OSAS. Pada penelitian yang dilakukan manusia dan tikus, obesitas merupakan faktor utama terjadinya kompresi jalan napas dengan adanya peningkatan deposit lemak di sekitar faring. Pada anak-anak, hipertrofi adenoid dan tonsil merupakan faktor utama yang memicu terjadinya OSAS.¹²

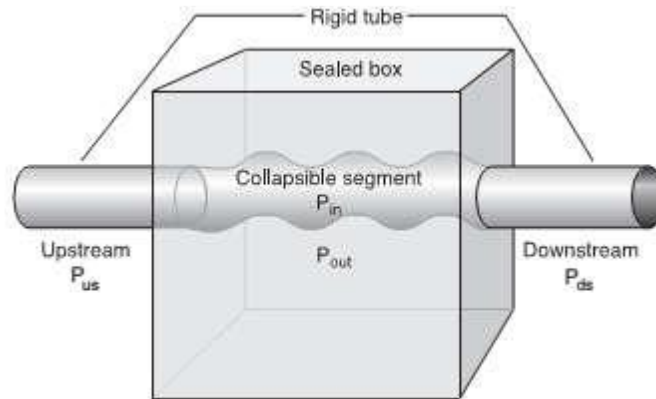


Gambar 1. Mid Sagittal *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) pada subjek normal dan subjek OSAS.¹²

2.1.3.3 Determinan Mekanis yang Mempengaruhi Patensi Saluran Napas Atas

Sebuah model resistor Starling yang dikembangkan oleh *Schwartz et al* digunakan untuk menggambarkan mekanisme mekanis terjadinya OSAS. Model tersebut tersusun atas tabung dengan bagian yang bisa kolaps berada diantara dua bagian yang kaku. Jaringan lunak di sekitar jalan napas digambarkan sebagai sebuah kotak yang disegel dan menutupi bagian bisa kolaps. Di dalam lumen bagian yang bisa kolaps terdapat tekanan intraluminal yang disebut *Pin* dan di luar lumen juga terdapat tekanan yang disebut *Pout*. Kolapsnya lumen terjadi apabila tekanan jaringan di sekitar jalan napas yang digambarkan sebagai *Pout* menjadi lebih besar dibandingkan dengan tekanan intraluminal atau *Pin*, misalnya pada deposisi lemak submukosa. Tekanan di mana terjadinya kolaps lumen disebut tekanan penutupan kritis (*Critical Closing Pressure, Pcrit*). Di dalam lumen bagian yang kaku juga terdapat tekanan yang masing-masing disebut sebagai tekanan yang berasal dari atas (*Upstream* atau *Pus*) dan tekanan yang berasal dari bawah (*Downstream* atau *Pds*).

Pus merupakan tekanan atmosfer yang masuk melalui lubang hidung dan *Pds* merupakan tekanan intratrakea. Jika *Pcrit* meningkat maka perbedaan tekanan pada *Pus* dan *Pds* berkurang sehingga terjadi hambatan pada aliran udara. Obstruksi total terjadi ketika *Pcrit* lebih besar dibandingkan *Pus*.^{12,13}



Gambar 2. Model resistor Starling pada OSAS.¹²

2.1.3.4 Kontrol Neuromuskuler pada Saluran Napas Atas selama Tidur

Pada orang yang sehat, aktivitas dari otot-otot dilator faring menurun saat tidur. Hal ini terjadi akibat menurunnya mekanisme refleks baik dari mekanoreseptor maupun kemoreseptor yang mengontrol aktivitas otot-otot dilator faring. Namun, lumen jalan napas akan tetap terbuka selama P_{crit} rendah.

Pada penderita OSAS, aktivitas otot-otot dilator faring akan meningkat selama bangun untuk mengkompensasi faring yang kolaps. Mekanisme kompensasi tersebut tidak dijumpai pada saat tidur sehingga ketika terjadi obstruksi, penderita akan terbangun untuk memulihkan pernapasan.^{10,12}

2.1.4 Jenis OSA¹⁴

- OSA ringan : AHI 5-15

Kantuk involunter saat aktivitas yang memerlukan atensi sedikit, seperti menonton TV atau membaca

- OSA sedang : AHI 15-30

Kantuk involunter saat aktivitas yang memerlukan atensi lebih, seperti rapat atau presentasi

- OSA berat : AHI lebih dari 30

Kantuk involunter saat aktivitas yang memerlukan atensi lebih aktif, seperti berbicara atau mengemudi

2.1.5 Faktor Risiko OSA¹¹

- Individu yang overweight (IMT 25 sampai 29,9) dan obese (IMT \geq 30)
- Laki-laki dan perempuan dengan ukuran leher yang besar (\geq 43cm untuk laki-laki, \geq 40cm untuk perempuan)
- Laki-laki usia pertengahan dan lanjut, dan perempuan postmenopause
- Etnis minoritas
- Individu dengan abnormalitas tulang dan jaringan lunak dari kepala dan leher
- Dewasa dan anak-anak dengan Sindroma Down
- Anak-anak dengan tonsil dan adenoid besar
- Individu yang memiliki anggota keluarga yang menderita OSA
- Individu dengan kelainan endokrin seperti akromegali dan hipotiroidisme
- Perokok
- Mereka yang menderita kongesti nasal nokturnal karena abnormalitas morfologi, rhinitis, atau keduanya

2.1.6 Efek OSA¹¹

- Kadar oksigen fluktuatif

- Meningkatnya detak jantung
- Peningkatan kronik tekanan darah siang hari
- Peningkatan risiko stroke
- Peningkatan mortalitas karena penyakit jantung
- Toleransi glukosa terganggu dan resistensi insulin
- Terganggunya konsentrasi
- Perubahan *mood*
- Peningkatan risiko terlibat dalam kecelakaan lalu lintas yang mematikan
- Terganggunya tidur pada pasangan

2.1.7 Gejala OSA¹⁴

Gejala yang umum ditemukan saat dalam keadaan tidur

- Mendengkur yang biasanya keras dan mengganggu orang lain yang tidur di dekatnya
- Suara seperti tersedak atau melenguh
- Jeda henti nafas yang terlihat saat tidur
- Gerakan tubuh tiba-tiba
- Gelisah
- Terbangun dari tidur yang frekuensinya sering

Gejala yang umum ditemukan saat dalam keadaan terjaga

- Bangun dengan perasaan tidur tidak cukup, meskipun sudah tidur berjam-jam

- Sakit kepala pada pagi hari
- Tenggorokan sakit atau kering pada pagi hari karena pernafasan terjadi melalui mulut saat tidur
- Mengantuk saat siang hari
- Lemas atau lelah sepanjang hari
- Perubahan kepribadian, seperti pergeseran mood dan kesulitan interaksi dengan orang lain
- Masalah dengan ingatan yang buruk atau ketidakmampuan untuk berkonsentrasi

2.1.8 Diagnosis OSA¹⁵

OSA dinilai dengan anamnesis kebiasaan bangun dan tidur. Laporan dari anggota keluarga yang mengetahui terjadi apnea/jeda henti nafas saat tidur sangat membantu.¹⁶ Anamnesis kebiasaan bangun dan tidur meliputi ada atau tidaknya gejala-gejala OSA, baik yang dialami saat terjaga (siang hari) maupun tidur (malam hari).

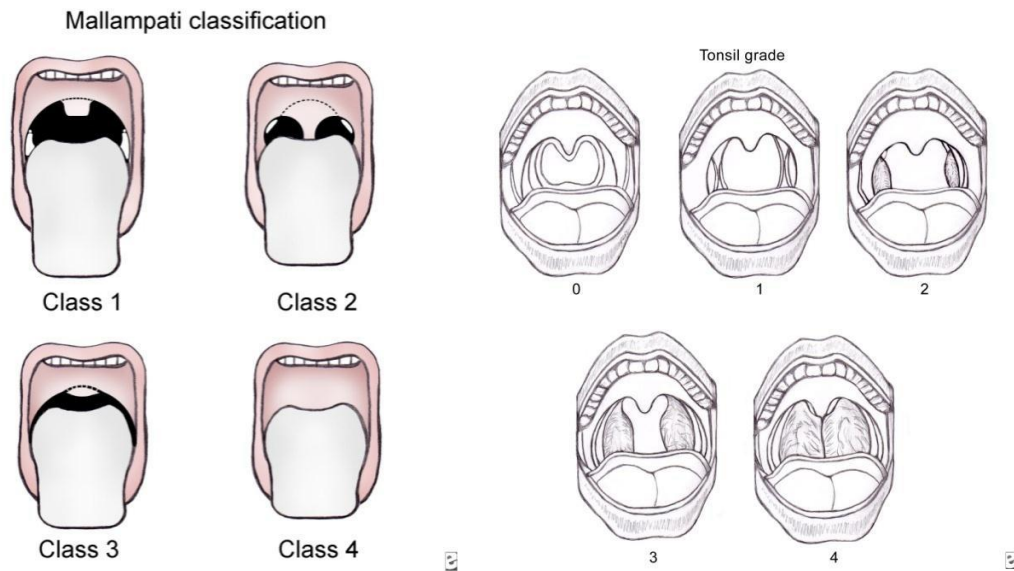
Satu pendekatan untuk menentukan penyebab pasien mendengkur adalah dengan menggunakan suatu prediksi klinis untuk memastikan kemungkinan OSA. Prediksi dalam hal ini menggunakan lingkar leher yang sudah dirata-rata (*average neck circumference / ANC*). Lingkar leher pasien diukur (dalam cm) pada tingkat tonjolan krikoid dalam posisi duduk dan dirata-rata untuk faktor resiko pasti: hipertensi ditambah 4 cm terhadap lingkar leher, kebiasaan mendengkur ditambah 3 cm, dan riwayat perasaan tercekik atau sesak pada kebanyakan malam hari

ditambah 3 cm. ANC yang kurang dari 43 cm memberikan suatu kemungkinan klinis yang rendah untuk OSA, ANC dari 43 hingga 48 cm merupakan sebuah kemungkinan sedang, dan ANC yang lebih besar dari 48 cm merupakan suatu kemungkinan yang tinggi.¹⁵

Pada pemeriksaan fisik, tanda-tanda yang dapat ditemui pada pasien yang dicurigai menderita OSA pada umumnya adalah adanya obesitas, pembesaran lingkaran leher, dan hipertensi. Temuan pemeriksaan fisik lain yang mungkin ditemui adalah sebagai berikut :

- Obesitas – Indeks Massa Tubuh (IMT) lebih dari 30 kg/m²
- Lingkaran leher yang besar – lebih dari 43 cm (17 inci) pada pria dan 37 cm (15 inci) pada wanita. Lingkaran leher 40 cm atau lebih memiliki sensitivitas 61% dan spesifisitas 93% untuk OSA, terlepas dari jenis kelaminnya.
- Skor Mallampati abnormal (meningkat) (Gambar 3)
- Penyempitan dinding saluran napas lateral, yang merupakan prediktor independen dari adanya OSA pada pria tapi tidak pada wanita
- Tonsil yang membesar (Gambar 3)
- Retrognatia atau mikrognatia
- Langit-langit keras (palatum durum) melengkung tinggi
- Hipertensi arteri sistemik, muncul pada sekitar 50% dari pasien dengan OSA
- Gagal jantung kongestif (CHF)
- Hipertensi pulmonal

- Stroke
- Sindrom metabolik
- Diabetes Mellitus tipe 2



Gambar 3. Klasifikasi Mallampati (kiri), klasifikasi tonsil (kanan).¹⁵

Skor Mallampati telah digunakan selama bertahun-tahun untuk mengidentifikasi pasien yang beresiko untuk intubasi trakea sulit. Klasifikasi ini memberikan skor 1-4 berdasarkan pada fitur anatomi saluran napas yang terlihat ketika pasien membuka mulutnya dan menjulurkan lidah. Setiap kenaikan 1 unit dalam skor Mallampati, rasio kemungkinan memiliki OSA meningkat sebesar 2,5.

Indeks yang biasa digunakan untuk menilai gangguan pernafasan saat tidur (SDB) adalah indeks apnea-hipopnea—*Apnea-hypopnea Index* (AHI) dan indeks gangguan pernafasan—*Respiratory Disturbance Index* (RDI). AHI didefinisikan sebagai jumlah rata-rata episode apnea dan hipopnea per jam. RDI didefinisikan sebagai jumlah rata-rata gangguan pernafasan (apnea obstruktif, hipopnea, dan

kejadian pernapasan terkait bangun (*Respiratory Effort Related Arousal / RERA*) per jam. Jumlah peristiwa yang tercatat untuk menghitung AHI atau RDI selama uji tidur adalah setidaknya dalam periode 2 jam.

American Academy of Sleep Medicine (AASM) telah mengembangkan kriteria, seperti yang tercantum dalam Klasifikasi Internasional Gangguan Tidur: Manual Diagnostik dan Coding, Edisi Kedua, tahun 2005. Setidaknya 1 dari kriteria berikut harus ada untuk menegakkan diagnosis OSA:

- Pasien melaporkan kantuk di siang hari, tidak yang tidak menyegarkan, kelelahan, insomnia, dan / atau episode tidur yang tidak disengaja selama terjaga. Pasien terbangun dengan menahan napas, terengah-engah, atau tersedak. Mitra tidur pasien melaporkan adanya dengkur keras, interupsi napas, atau keduanya saat pasien tidur.
- Polisomnografi (PSG) menunjukkan lebih dari 5 peristiwa pernapasan yang dapat di skoring (misalnya, apnea, hipopnea, RERA) per jam tidur dan / atau bukti adanya upaya pernapasan selama semua atau sebagian dari setiap peristiwa pernapasan.
- PSG menunjukkan lebih dari 15 peristiwa pernafasan yang dapat di skoring (misalnya, apnea, hipopnea, RERA) per jam tidur dan / atau bukti upaya pernapasan selama semua atau sebagian dari setiap peristiwa pernapasan.
- Adanya gangguan tidur lain saat ini, gangguan medis atau neurologis, penggunaan obat, atau penggunaan narkoba sebaiknya tidak diperhitungkan untuk kondisi pasien.¹⁵

OSA didiagnosis secara baku emas menggunakan studi tidur atau polisomnografi. Studi tidur dilakukan di rumah sakit dimana seseorang akan dijadwalkan untuk tidur selama satu malam. Saat tidur, pernafasan detak jantung, dan kadar oksigen akan dipantau.¹⁴

Polisomnografi (PSG) merupakan kombinasi dari elektroensefalografi (EEG) untuk mencatat gelombang listrik saraf pusat, elektrookulografi (EOG) untuk mencatat gerakan mata, oksimetri untuk mencatat saturasi oksigen, monitor holter untuk mencatat rekaman jantung, elektromiografi (EMG) untuk mencatat gerakan otot pernapasan selama tidur dan monitor untuk mencatat posisi tidur. Parameter yang dihasilkan adalah perhitungan terjadinya periode apnea dan hipopnea yang disebut dengan Apnea-Hypopnea Index (AHI). Dinyatakan OSAS apabila AHI lebih dari lima kali per jam.^{17,18}

Polisomnografi mengukur kualitas, kuantitas dan pernafasan saat tidur. Elektroda dilekatkan ke titik-titik tertentu di kulit kepala, wajah, dada, dan tungkai. Sabuk pada dada dan perut mendeteksi gerakan pernafasan dan sensor diletakkan di bibir atas untuk mengukur aliran udara. Kadar oksigen dalam darah dinilai dengan oxymeter yang diletakkan pada jari atau lobus telinga.¹⁶

Beberapa kuesioner sederhana dapat digunakan sebagai perangkat diagnostik, misalnya *Epworth Sleepiness Scale* (ESS). ESS digunakan untuk menilai adanya hipersomnolensi pada siang hari (EDS) yang merupakan gejala paling umum pada OSAS.¹⁹ ESS menanyakan tingkat kantuk responden dalam 8 aktivitas berbeda dengan skala 0 sampai 3. Nilai 10 atau lebih menunjukkan adanya hipersomnolensi pada siang hari.^{15,19,20}

2.2 Dislipidemia

2.2.1 Definisi dan Klasifikasi Dislipidemia³

Dislipidemia didefinisikan sebagai kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total (Ktotal), kolesterol LDL (K-LDL), trigliserida (TG), serta penurunan kolesterol HDL (K-HDL). Dalam proses terjadinya aterosklerosis semuanya mempunyai peran yang penting, dan erat kaitannya satu dengan yang lain. Agar lipid dapat larut dalam darah, molekul lipid harus terikat pada molekul protein (yang dikenal dengan nama apoprotein, yang sering disingkat dengan nama Apo). Senyawa lipid dengan apoprotein dikenal sebagai lipoprotein. Tergantung dari kandungan lipid dan jenis apoprotein yang terkandung maka dikenal lima jenis lipoprotein yaitu kilomikron, *very low density lipo protein* (VLDL), *intermediate density lipo protein* (IDL), *low density lipoprotein* (LDL), dan *high density lipoprotein* (HDL) (tabel 1).

Dari total serum kolesterol, K-LDL berkontribusi 60-70 %, mempunyai apolipoprotein yang dinamakan apo B-100 (apo B). Kolesterol LDL merupakan lipoprotein aterogenik utama, dan dijadikan target utama untuk penatalaksanaan dislipidemia. Kolesterol HDL berkontribusi pada 20-30% dari total kolesterol serum. Apolipoprotein utamanya adalah apo A-I dan apo A-II. Bukti bukti menyebutkan bahwa HDL menghambat proses aterosklerosis.

Tabel 1. Jenis Lipoprotein, apoprotein dan kandungan lipid.³

Jenis Lipoprotein	Jenis Apoprotein	Kandungan Lipid		
		Trigliserida	Kolesterol	Fosfolipid
Kilomikron	Apo-B48	80-95	2-7	3-9
VLDL	Apo-B100	55-80	5-15	10-20
IDL	Apo-B100	20-50	20-40	15-25
LDL	Apo-B100	5-15	40-50	20-25
HDL	Apo-AI dan Apo-AII	5-10	15-25	20-30

Klasifikasi Dislipidemia

- Dislipidemia primer

Dislipidemia primer adalah dislipidemia akibat kelainan genetik. Pasien dislipidemia sedang disebabkan oleh hiperkolesterolemia poligenik dan dislipidemia kombinasi familial. Dislipidemia berat umumnya karena hiperkolesterolemia familial, dislipidemia remnan, dan hipertrigliseridemia primer.

- Dislipidemia sekunder

Pengertian sekunder adalah dislipidemia yang terjadi akibat suatu penyakit lain misalnya hipotiroidisme, sindroma nefrotik, diabetes melitus, sindroma metabolik, penyakit hati obstruktif, obat-obat yang dapat meningkatkan kolesterol LDL, dan menurunkan kolesterol HDL (progesteron, steroid anabolik, kortikosteroid, beta-blocker). Pengelolaan penyakit primer

akan memperbaiki dislipidemia yang ada. Dalam hal ini pengobatan penyakit primer yang diutamakan. Akan tetapi pada pasien diabetes mellitus pemakaian obat hipolipidemik sangat dianjurkan, sebab risiko koroner pasien tersebut sangat tinggi. Pasien diabetes melitus dianggap mempunyai risiko yang sama (ekivalen) dengan pasien penyakit jantung koroner. Pankreatitis akut merupakan manifestasi umum hipertrigliseridemia yang berat.

Tabel 2. Klasifikasi Kadar Kolesterol dan Trigliserida Darah.²¹

Klasifikasi Kadar Kolesterol Darah	
Kolesterol Total	
<200 mg/dl	Disarankan
200-239 mg/dl	Tinggi perbatasan
≥240 mg/dl	Tinggi
<i>Low Density Lipoprotein (LDL)</i>	
<100 mg/dl	Optimal
100-129 mg/dl	Mendekati Optimal
130-159 mg/dl	Tinggi perbatasan
160-189 mg/dl	Tinggi
≥190 mg/dl	Sangat Tinggi
<i>High Density Lipoprotein (HDL)</i>	
≥60 mg/dl	Tinggi (protektif)
≥40 mg/dl pada pria	Normal
≥50 mg/dl pada wanita	
<40 mg/dl pada pria	Rendah (Risiko Tinggi)
<50 mg/dl pada wanita	
Klasifikasi Kadar Trigliserida Darah	
Trigliserida	
<150 mg/dl	Normal
150-199 mg/dl	Tinggi perbatasan
200-499 mg/dl	Tinggi
≥500 mg/dl	Sangat Tinggi

2.2.2 Dislipidemia dan Penyakit Kardiovaskular⁴

Dislipidemia disebabkan oleh terganggunya metabolisme lipid akibat interaksi faktor genetik dan faktor lingkungan. Walau terdapat bukti hubungan antara kolesterol total dengan kejadian kardiovaskular, hubungan ini dapat menyebabkan kesalahan interpretasi di tingkat individu seperti pada wanita yang sering mempunyai konsentrasi kolesterol HDL yang tinggi. Kejadian serupa juga dapat ditemukan pada subjek dengan DM atau sindrom metabolik di mana konsentrasi kolesterol HDL sering ditemukan rendah. Pada keadaan ini, penilaian risiko hendaknya mengikutsertakan analisis berdasarkan konsentrasi kolesterol HDL dan LDL.

Terdapat bukti kuat hubungan antara kolesterol LDL dengan kejadian kardiovaskular berdasarkan studi luaran klinis²² sehingga kolesterol LDL merupakan target utama dalam tatalaksana dislipidemia. Kolesterol HDL dapat memprediksi kejadian kardiovaskular bahkan pada pasien yang telah diterapi dengan statin tetapi studi klinis tentang hubungan peningkatan konsentrasi kolesterol HDL dengan proteksi kardiovaskular tidak meyakinkan.²³⁻²⁵ Bila target kolesterol LDL sudah tercapai, peningkatan kolesterol HDL tidak menurunkan risiko kardiovaskular berdasarkan studi klinis yang ada. Peran peningkatan konsentrasi TG sebagai prediktor terhadap penyakit kardiovaskular masih menjadi perdebatan. Hubungan antara TG puasa dengan risiko kardiovaskular yang didapat berdasarkan analisis univariat melemah setelah dilakukan penyesuaian terhadap faktor lain terutama kolesterol HDL. Konsentrasi TG yang tinggi sering disertai dengan konsentrasi kolesterol HDL rendah dan konsentrasi *small, dense* LDL yang

tinggi sehingga diperkirakan pengaruh hipertrigliseridemia terhadap risiko kardiovaskular secara tidak langsung disebabkan oleh konsentrasi kolesterol HDL rendah dan konsentrasi *small, dense* LDL tinggi.²⁶ Beberapa penelitian melaporkan konsentrasi TG tidak puasa memprediksi risiko penyakit kardiovaskular lebih baik dari konsentrasi puasa tetapi mengingat sampai saat ini masih diperdebatkan penggunaannya pada praktek klinis maka TG yang dipakai untuk prediksi kejadian kardiovaskular adalah TG yang diperiksa saat puasa.

Beberapa jenis dislipidemia campuran yang berhubungan dengan terbentuknya lipid aterogenik dapat menimbulkan penyakit kardiovaskular prematur. Termasuk di sini adalah meningkatnya kolesterol VLDL yang dimanifestasikan dengan peningkatan TG, meningkatnya *small, dense* LDL, dan berkurangnya kolesterol HDL. Kolesterol VLDL berkorelasi tinggi dengan lipid aterogenik sehingga masuk akal untuk digunakan dalam memprediksi risiko kardiovaskular bersama dengan kolesterol LDL. Jumlah kolesterol LDL, VLDL, dan IDL disebut sebagai kolesterol non-HDL yang pada dasarnya adalah lipid yang mengandung apoB. Mengingat dalam praktek klinis kolesterol IDL masuk ke dalam pengukuran kolesterol LDL maka konsentrasi kolesterol non-HDL besarnya sama dengan penjumlahan kolesterol VLDL dan LDL. Dalam prakteknya, kolesterol non-HDL dihitung dengan mengurangkan kolesterol HDL terhadap kolesterol total (Kolesterol non-HDL = Kolesterol Total – Kolesterol HDL). Konsentrasi kolesterol non-HDL berkorelasi kuat dengan konsentrasi apoB. Walau tidak ditujukan sebagai target terapi primer, berbagai studi luaran klinis memeriksa apoB bersama dengan kolesterol LDL. Berbagai studi prospektif menunjukkan apoB mampu memprediksi

risiko kardiovaskular lebih baik dari kolesterol LDL terutama pada keadaan di mana terdapat hipertrigliseridemia yang menyertai DM, sindrom metabolik, dan PGK.^{27,28}

Walau terdapat ketidakserasian hasil penelitian tentang kekuatan hubungan antara apoB dan kolesterol non-HDL dalam memprediksi penyakit kardiovaskular²⁹, kolesterol non-HDL dapat dianggap mewakili lipid aterogenik karena konsentrasinya berkorelasi baik dengan konsentrasi apoB. Pada saat ini belum ada penelitian yang menempatkan apoB atau kolesterol non-HDL sebagai target terapi primer obat penurun lipid. Pada keadaan konsentrasi TG <200 mg/dL, konsentrasi kolesterol VLDL pada umumnya tidak meningkat, sehingga kolesterol non-HDL diperkirakan hanya sedikit meningkatkan nilai prediksi penyakit kardiovaskular dibandingkan kolesterol LDL. Keadaan serupa juga terjadi jika konsentrasi TG serum ≥ 500 mg/dL di mana lipoprotein kaya TG lebih banyak berbentuk kolesterol VLDL berpartikel besar dan kilomikron yang non-aterogenik. Oleh karena itu, menggunakan kolesterol non-HDL untuk prediksi risiko penyakit kardiovaskular sebaiknya dilakukan pada konsentrasi TG 200-499 mg/dL.³⁰

Berbagai rasio parameter lipid telah diteliti hubungannya dengan risiko kardiovaskular. Rasio kolesterol total/HDL dan rasio kolesterol non-HDL/HDL merupakan prediktor kuat untuk risiko kardiovaskular pada pasien DM. Rasio apoB/apoA1 juga mengindikasikan risiko kardiovaskular. Saat ini berbagai rasio tersebut digunakan untuk estimasi risiko kardiovaskular tetapi tidak digunakan untuk diagnosis dislipidemia maupun sebagai target terapi.⁴

Lipoprotein(a) dibentuk oleh partikel kolesterol LDL yang berikatan dengan *plasminogen-like glycoprotein* bernama apolipoprotein(a). Lipoprotein(a) berperan dalam terjadinya infark miokard dan penyakit jantung iskemik melalui 2 mekanisme. Partikel kolesterol LDL yang dikandung di dalam Lp(a) menyebabkan proses aterosklerosis. *Plasminogen-like glycoprotein* dapat mengintervensi fibrinolisis dan meningkatkan risiko trombosis. Lipoprotein(a) berhubungan dengan penyakit kardiovaskular (PJK dan stroke) secara kontinu dan independen terhadap faktor risiko lain. Tingkat hubungannya sedang saja, sebesar 25% kekuatan hubungan kolesterol non-HDL dengan penyakit kardiovaskular.³¹ Peningkatan Lp(a) mempunyai hubungan sebab-akibat dengan penyakit kardiovaskular prematur.³²

Small, dense LDL, yang berhubungan dengan hipertrigliseridemia, adalah partikel lipid yang aterogenik. Peningkatan TG dalam kolesterol VLDL akan mengaktivasi *Cholesteryl ester transfer protein* (CETP) yang berakibat terjadinya pengayaan kolesterol LDL dan HDL dengan TG. Lipase TG hepar akan menghidrolisis TG dalam partikel kolesterol LDL dan HDL dan mengakibatkan terbentuknya partikel *small, dense* LDL dan HDL. Studi eksperimental menunjukkan bahwa kolesterol yang diperkaya oleh TG mengalami disfungsi.^{33,34} Partikel *small, dense* LDL mempunyai kerentanan tinggi terhadap oksidasi. Peningkatan partikel kolesterol LDL yang aterogenik terbukti meningkatkan risiko kardiovaskular tetapi saat ini belum ada penelitian klinis yang menunjukkan reduksi risiko kardiovaskular akibat penurunan jumlah partikel *small, dense* LDL melebihi reduksi risiko akibat penurunan konsentrasi kolesterol LDL.⁴

2.2.3 Skrining Dislipidemia.³

Penapisan dilakukan pada individu dengan salah satu faktor dibawah ini, tanpa melihat usianya

- Perokok aktif
- Diabetes
- Hipertensi
- Riwayat keluarga dengan PJK dini
- Riwayat keluarga dengan hiperlipidemia
- Penyakit ginjal kronik
- Penyakit inflamasi kronik
- Lingkar pinggang > 90 cm untuk laki-laki atau lingkar pinggang > 80 cm untuk wanita
- Disfungsi ereksi
- Adanya aterosklerosis atau abdominal aneurisma
- Manifestasi klinis dari hiperlipidemia
- Obesitas (IMT > 27 kg/m²). Untuk orang Asia IMT ≥ 25 kg/m²
- Laki-laki usia ≥ 40 tahun atau wanita dengan usia ≥ 50 tahun atau sudah menopause.^{35,36}

Penapisan dilakukan dengan melakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorium. Anamnesis dan pemeriksaan fisik terutama dilakukan pada :

- Usia (laki-laki ≥ 45 tahun, wanita ≥ 55 tahun)
- Riwayat keluarga dengan PJK dini (Infark miokard atau sudden death < 55 tahun pada ayah atau < 65 tahun pada ibu)

- Perokok aktif
- Hipertensi (TD \geq 140/90 mmHg atau dengan pengobatan antihipertensi)
- Kadar kolesterol HDL yang rendah ($<$ 40 mg/dl)

Secara umum, anamnesis dan pemeriksaan fisik ditujukan untuk mencari adanya faktor-faktor risiko kardiovaskular terutama yang berkaitan dengan tingginya risiko yaitu

- Penyakit jantung koroner
- Penyakit arteri karotis yang simtomatik
- Penyakit arteri perifer
- Aneurisma aorta abdominal

Sedangkan pemeriksaan laboratorium yang direkomendasikan adalah

- Total kolesterol
- Kolesterol LDL
- Trigliserida
- Kolesterol HDL

Rekomendasi profil lipid yang diperiksa secara rutin adalah kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan TG. Pemeriksaan parameter lain seperti apoB, apoA1, Lp(a), dan *small, dense* LDL tidak dianjurkan diperiksa secara rutin.

Penapisan faktor risiko termasuk profil lipid seperti di atas dianjurkan bagi pasien dengan:

- Riwayat PJK prematur dalam keluarga
- Diabetes Mellitus
- Aterosklerosis di pembuluh darah manapun

- Keadaan klinis yang berhubungan dengan penyakit kardiovaskular prematur seperti hipertensi, obesitas (lingkar pinggang ≥ 90 cm bagi pria dan ≥ 80 cm bagi wanita), penyakit inflamasi kronik autoimun (SLE, arthritis rematoid, psoriasis), PGK dengan GFR < 60 mL/menit/1.73 m² dan manifestasi klinis dislipidemia genetik (xanthelesma, xanthoma, arkus kornealis prematur).
- Jika tidak terdapat keadaan di atas, maka pemeriksaan dipertimbangkan bagi semua pria ≥ 40 tahun dan wanita ≥ 50 tahun atau pascamenopause terutama jika ditemukan adanya faktor risiko lainnya.

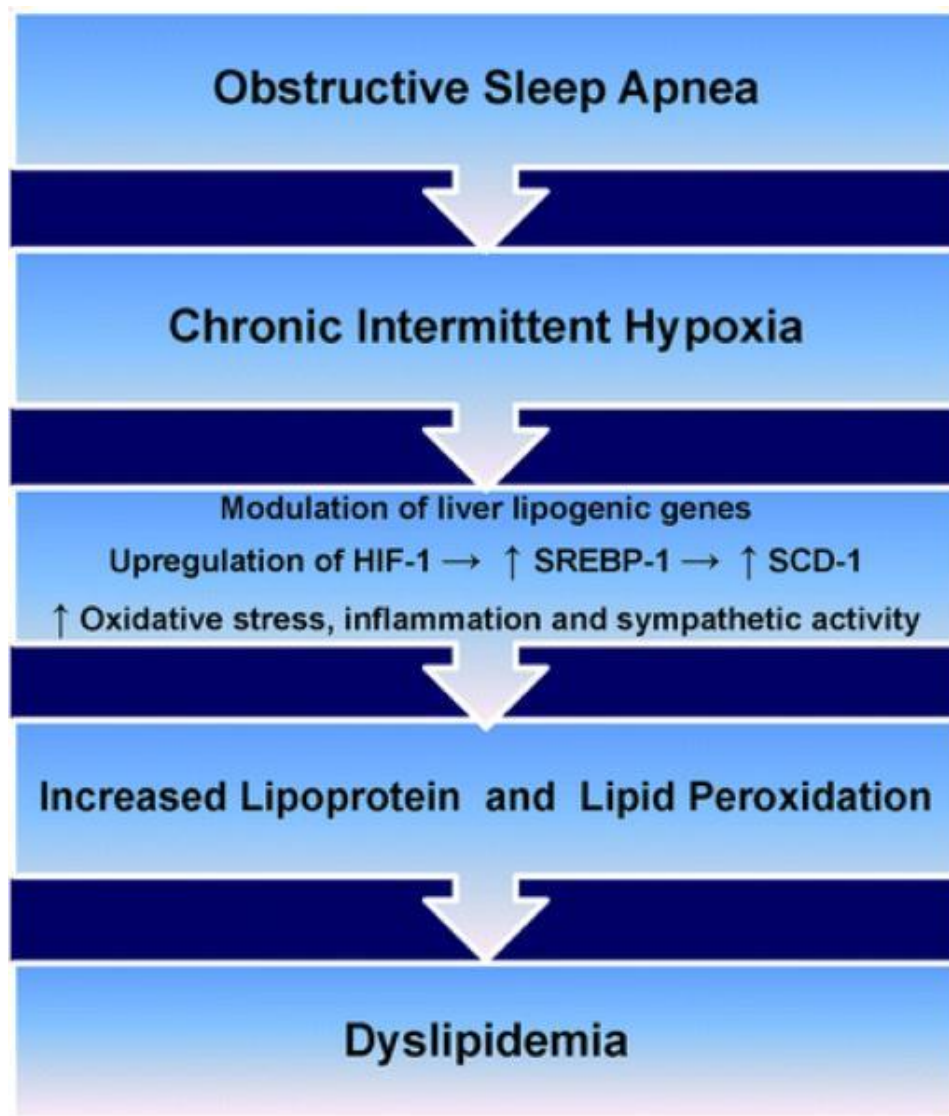
2.3 OSA dan Dislipidemia

2.3.1 OSA dan Dislipidemia²

Penelitian-penelitian belakangan ini telah menunjukkan hubungan antara OSA dan penyakit kardiovaskular. Proses oksidatif yang terjadi pada OSA menyebabkan peningkatan kolesterol total, trigliserida, dan penurunan HDL. Gangguan metabolisme pada OSA menyerupai gangguan metabolik pada pembentukan aterosklerosis.

Mekanisme patofisiologi : Hipoksia intermiten kronik (HIK) merupakan faktor kunci yang menghubungkan OSA dengan terjadinya dislipidemia, inflamasi sistemik, stres oksidatif, disfungsi endotel dan aterosklerosis. Indeks desaturasi, penanda penting untuk hipoksia, merupakan faktor independen penyebab hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia. Hipoksia intermiten kronik pada OSA

meningkatkan pembentukan *sterol regulatory element binding protein-1* (SREBP-1) dan *stearoyl coenzyme A desaturase-1* (SCD-1), peroksidasi lipid, disfungsi HDL, peningkatan kadar kolesterol, dan disfungsi simpatis. Seluruh faktor ini bersama-sama membentuk keadaan pro-inflamasi yang menyebabkan dislipidemia, penguatan pembentukan aterosklerosis, dan penyakit kardiovaskular pada OSA.



Gambar 4. Ilustrasi jalur patofisiologi dimana OSA menyebabkan dislipidemia melalui hipoksia intermiten kronik.²

2.3.1.1 Pengaruh Hipoksia pada SREBP dan SCD

HIK menyebabkan dislipidemia melalui peningkatan regulasi gen yang berfungsi sebagai biosintesis lipid hepatic. Diduga, HIK mengaktifkan *hypoxia inducible factor-1* (HIF-1) di hepar, sehingga mengaktifkan SREBP-1 dan SCD-1. SREBP-1 memicu ekspresi gen SCD-1, independen dari SREBP-2, untuk meningkatkan biosintesis trigliserida dan fosfolipid. SCD-1 berkorelasi dengan desaturasi oksihemoglobin, melalui aktivasi langsung SREBP-1 atau HIF. Aktivasi SREBP-1 juga telah diperkirakan sebagai mediator kunci dislipidemia bahkan dalam keadaan tidak adanya hipoksia. Diketahui aksi klasik insulin adalah stimulasi sintesis asam lemak saat keadaan kelebihan karbohidrat, yang dioposisi oleh glukagon melalui *cyclic adenosine monophosphate*. Perlemakan hati berhubungan dengan obesitas dan resistensi insulin karena SREBP-1 meningkat sebagai respons terhadap kadar insulin yang tinggi. Aksi insulin dimediasi melalui SREBP-1. SREBP-1 meningkatkan ekspresi gen lipogenik dan sintesis asam lemak dan akumulasi trigliserida melalui aktivator non-hipoksik lain.

2.1.3.2 Pengaruh Hipoksia pada peroksidasi lipid dan disfungsi HDL

OSA memodulasi fungsi lipid mengarahkan pada pembentukan lipid teroksidasi dan disfungsional melalui stres oksidatif. LDL teroksidasi lebih aterogenik daripada LDL tidak teroksidasi. Kadar *8-isoprostane*, petanda peroksidasi lipid yang dibentuk oleh stres oksidatif terhadap asam arakidonat, didapatkan meningkat pada saluran nafas dan plasma pasien OSA dan kadar ini berkurang dengan CPAP.

Peningkatan stres oksidatif juga berhubungan dengan disfungsi HDL, yaitu kerusakan kemampuan mencegah oksidasi LDL. Kadar HDL yang disfungsi berkorelasi dengan beratnya OSA.

Mekanisme HDL melemahkan aterogenesis dengan jalur : efluks kolesterol dari sel dinding arterial, pengikatan molekul oksidan seperti *cholesteryl ester hydroperoxides*, perusakan hidroperoksida lipid yang mengoksidasi LDL, dan menghambat *monocyte chemotactic protein* (MCP-1). Yang dengan molekul adhesi lain membuat sel endotel yang terstimulasi/rusak menginternalisasi monosit yang nantinya akan mengubah makrofag pada pembentukan aterosklerosis. Fungsi kritis HDL ini dimediasi oleh *paraoxonases* (PON-1 dan PON-3), lipoprotein (apoA-1), yang mengalami disfungsi pada OSA. PON-1 tidak hanya hilang pada OSA, tetapi juga berhubungan terbalik dengan derajat beratnya OSA (berdasarkan RDI). Fungsi antioksidan/antiinflamasi ini superior dari konsentrasi HDL itu sendiri dalam membedakan pasien dengan/tanpa penyakit jantung koroner.

2.1.3.3 Pengaruh Hipoksia pada aktivitas simpatis

Hipoksia menyebabkan disregulasi neurokardiogenik dan neurohormonal melalui peningkatan tonus simpatis yang mempengaruhi metabolisme kolesterol. Hal ini didukung oleh bukti yang menandakan blokade reseptor beta dan alfa memiliki efek pada kadar HDL dan trigliserida serum. Agen yang memblok reseptor alfa 1 diketahui meningkatkan HDL dan menurunkan trigliserida serum, sedangkan *blocker* beta adrenergik memiliki efek sebaliknya.

Noradrenalin dan kortisol mengatur kadar lipoprotein yang peka hormon dan pembentukan HDL. Sehingga, keadaan simpatik yang meningkat pada pasien OSA mempengaruhi terjadinya dislipidemia.

Bukti dari studi klinis : Studi oleh Borgel, dkk. menunjukkan : (1) jumlah AHI berhubungan secara independen dengan kadar HDL yang rendah, (2) Terapi CPAP meningkatkan secara signifikan kadar HDL serum dan (3) hubungan perubahan AHI dan HDL atau trigliserida menunjukkan keadaan dislipidemia yang dapat dipulihkan dengan CPAP.

Penelitian oleh *Sleep and Circadian Research Group* mengevaluasi terapi CPAP pada lipidemia postprandial. Pada penelitian ini didapatkan penurunan hipertrigliseridemia puncak dan rata-rata kadar kolesterol total 24 jam setelah sampel diberikan terapi CPAP.²

2.3.2 OSA dan Leptin³⁷

Leptin adalah hormon yang memberikan rasa kenyang pada seseorang, mengatur intake makanan dan keseimbangan energi. Kadar leptin meningkat di plasma seiring dengan peningkatan IMT dan jaringan adiposa. Kadar leptin sangat tinggi pada pasien obesitas. Meskipun demikian, efek pusat terhadap otak oleh leptin tidak ditemukan pada obesitas. Resistensi leptin diartikan sebagai kegagalan leptin yang bersirkulasi di darah untuk mengurangi rasa lapar dan meningkatkan pengeluaran energi. OSA dan hipoksia intermiten meningkatkan kadar leptin perifer dan memicu resistensi leptin. Resistensi leptin juga dapat berdampak pada

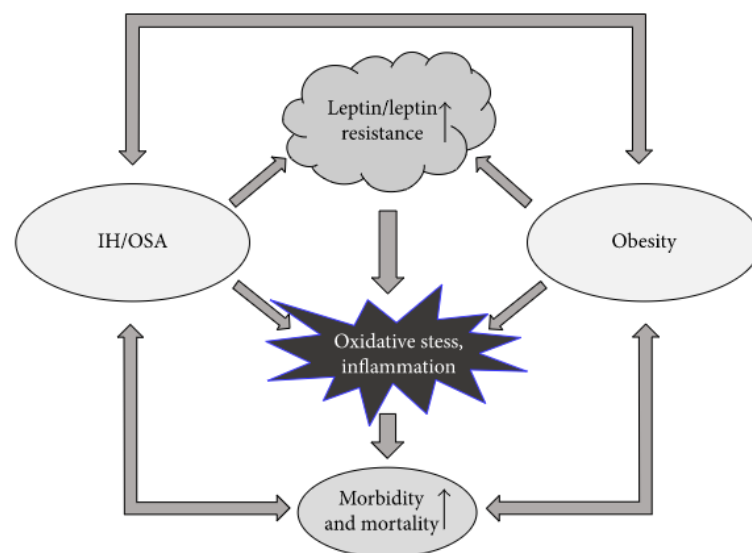
patogenesis OSA melalui merusak pengaturan patensi saluran nafas atas dan kendali diafragma.

Leptin memiliki banyak isoform reseptor, salah satunya adalah ObRb. ObRb diekspresikan tinggi pada otak terutama pada daerah otak yang mengatur intake makanan dan pengeluaran energi. Daerah otak tersebut adalah pada hipotalamus (pengatur metabolik) dan neuron motorik hipoglossus (patensi musculus genioglossus).

Mekanisme resistensi leptin diperantarai melalui beberapa jalur, diantaranya kegagalan leptin di sirkulasi untuk mencapai targetnya di otak karena permeabilitas sawar darah otak yang terbatas; downregulation ObRb pada permukaan sel; dan/atau inhibisi dari jalur pensinyalan leptin-ObRb.

Kadar leptin pada pasien OSA ditemukan mengalami peningkatan. Hipoksia intermiten memperantarai terjadinya hiperleptinemia pada pasien OSA, melalui upregulasi dan peningkatan sekresi dari leptin. Selain itu, hipoksia juga menyebabkan peningkatan aktivitas promotor gen leptin, ekspresi mRNA, dan sekresi leptin. Hipoksia intermiten menghilangkan metabolisme dan meningkatkan kadar leptin melalui fosforilasi signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) dan ekspresi proopiomelanocortin (POMC) pada hipotalamus. Kadar leptin juga meningkat melalui aktivasi sistem saraf simpatis dan renin-angiotensin axis pada hipoksia intermiten. Sebaliknya, leptin juga merupakan stimulator poten sistem saraf simpatis yang akhirnya dapat menyebabkan hipertensi dan peningkatan stres oksidatif.

Peningkatan stres oksidatif dan produksi reactive oxygen species (ROS) yang diperantarai leptin melalui jalur pembentukan ROS pada sel fagositik dan non-fagositik. Kadar leptin yang tinggi memicu produksi ROS melalui aktivasi NADPH oksidase. Produksi leptin ditingkatkan oleh ekspresi berlebih dari enzim antioksidan endogen dan berhubungan dengan perbaikan pengeluaran energi dan penurunan petanda inflamasi dan stres oksidatif. Peningkatan pensinyalan Nrf2 menekan stres oksidatif dan memulihkan resistensi leptin di hipotalamus. Semua data menunjukkan leptin berperan dalam pembentukan dan pengaturan sistem redoks, dan peningkatan kadar leptin memicu stres oksidatif dan inflamasi.



Gambar 5. Hubungan OSA, Leptin, Obesitas dan Komplikasinya.³⁷

2.4 Kuesioner *Epworth Sleepiness Scale* (ESS)³⁸

Kuesioner ESS adalah kuesioner *self-administered* yang terdiri dari 8 pertanyaan. Responden diminta untuk mengukur, pada skala 4 poin (0-3), kemungkinan biasa mereka untuk mengantuk atau tertidur saat melakukan delapan

aktivitas berbeda. Hampir seluruh orang melakukan aktivitas tersebut setidaknya kadang-kadang, walaupun tidak setiap harinya. Skor ESS (jumlah dari skor delapan pertanyaan, 0-3) dapat berjumlah dari 0 sampai 24. Semakin tinggi skor ESS, semakin tinggi *average sleep propensity* (ASP) orang tersebut pada kehidupan sehari-harinya, atau '*daytime sleepiness*' (DS) mereka. Kuesioner ini memerlukan tidak lebih dari 2 atau 3 menit untuk dijawab.

ESS menanyakan ke responden untuk mengukur pada skala 4 poin (0-3) kemungkinan biasa mereka untuk mengantuk atau tertidur saat melakukan delapan aktivitas berbeda yang berbeda secara jelas tingkat kantuknya. *Item-scores* ESS ini menyediakan perkiraan delapan *situational sleep propensity* (SSP) berbeda untuk orang tersebut. Skor ESS total (jumlah dari 8 item-scores) memberikan perkiraan dari karakteristik yang lebih umum, ASP orang tersebut, pada beberapa cakupan aktivitas berbeda pada kehidupan mereka sehari-hari. Sampai sekarang belum ada cara pengukuran ASP lain yang tersedia yang dengannya dapat membandingkan skor ESS secara langsung.

ESS tidak bertanya tentang perasaan subjektif orang tersebut dari kewaspadaannya/kekantukannya pada waktu tertentu, seperti *Karolinska Sleepiness Scale*. ESS juga tidak mengukur berapa sering atau seberapa lama, responden tidur saat siang hari. ESS bukan merupakan check-list untuk mengidentifikasi situasi tersebut dimana responden paling sering mengantuk saat siang hari. ESS juga tidak bisa mengukur tingkat kewaspadaan/kekantukan seseorang secara terus menerus, seperti yang dapat dilakukan teknologi Optalert.

ESS secara spesifik membedakan laporan dari perilaku mengantuk (dan perkiraan SSP) dengan perasaan lemas dan rasa kantuk, dalam rasa kelelahan karena aktivitas berlebihan. Lemas dan mengantuk adalah konsep yang sering disalahartikan.

Epworth Sleepiness Scale

Name: _____ Today's date: _____

Your age (Yrs): _____ Your sex (Male = M, Female = F): _____

How likely are you to doze off or fall asleep in the following situations, in contrast to feeling just tired?

This refers to your usual way of life in recent times.

Even if you haven't done some of these things recently try to work out how they would have affected you.

Use the following scale to choose the **most appropriate number** for each situation:

- 0 = would **never** doze
- 1 = **slight chance** of dozing
- 2 = **moderate chance** of dozing
- 3 = **high chance** of dozing

It is important that you answer each question as best you can.

Situation	Chance of Dozing (0-3)
Sitting and reading _____	—
Watching TV _____	—
Sitting, inactive in a public place (e.g. a theatre or a meeting) _____	—
As a passenger in a car for an hour without a break _____	—
Lying down to rest in the afternoon when circumstances permit _____	—
Sitting and talking to someone _____	—
Sitting quietly after a lunch without alcohol _____	—
In a car, while stopped for a few minutes in the traffic _____	—

THANK YOU FOR YOUR COOPERATION

© M.W. Johns 1990-97

Gambar 6. ESS versi 1997.³⁸

Nilai referensi normal skor ESS adalah 0 sampai 10. Skor ESS dengan jumlah 11-24 menggambarkan meningkatnya tingkat '*excessive daytime sleepiness*' (EDS).

Secara Umum skor ESS dapat diinterpretasikan sebagai berikut :

- 0-5 *Daytime Sleepiness* Normal Rendah
- 6-10 *Daytime Sleepiness* Normal Tinggi
- 11-12 *Excessive Daytime Sleepiness* Ringan
- 13-15 *Excessive Daytime Sleepiness* Sedang
- 16-24 *Excessive Daytime Sleepiness* Berat

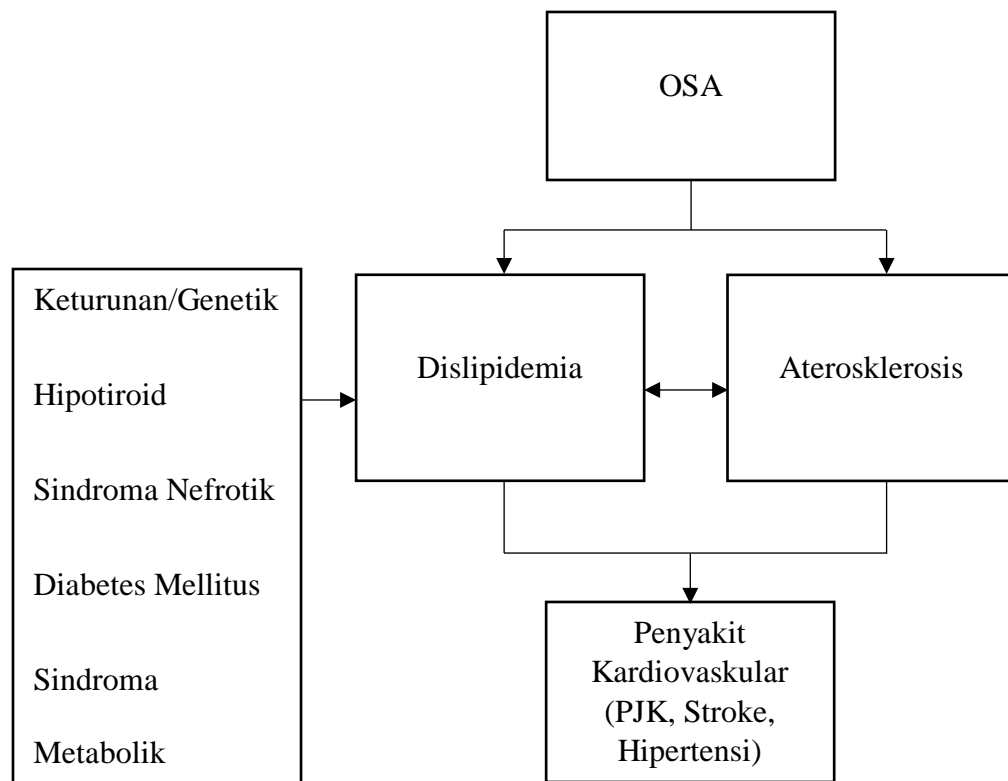
Keterbatasan ESS, yaitu karena *item-scores* ESS adalah berdasarkan laporan subjektif, mereka dapat dipengaruhi oleh sumber bias dan inakurasi yang sama seperti laporan lain yang serupa. ESS sebaiknya tidak digunakan pada situasi isolasi dimana pada situasi skor ESS dapat menentukan luaran dengan kemungkinan dampak legal, seperti memberikan atau menahan surat izin mengemudi. Bukti konfirmatorik dari EDS atau meningkatnya risiko kecelakaan lalu lintas akibat mengantuk saat berkendara sebaiknya dicari dari sumber lain.

ESS tidak biasanya memberikan prediksi akurat untuk dibuat menggambarkan tingkat kantuk seseorang, dan dengan itu risiko kecelakaan lalu lintas saat berkendara sewaktu-waktu. Meskipun demikian mungkin ada pengecualian untuk ini, yaitu pada orang dengan skor ESS yang sangat tinggi (>15), yang ASP nya sangat tinggi pada hampir seluruh keadaan.

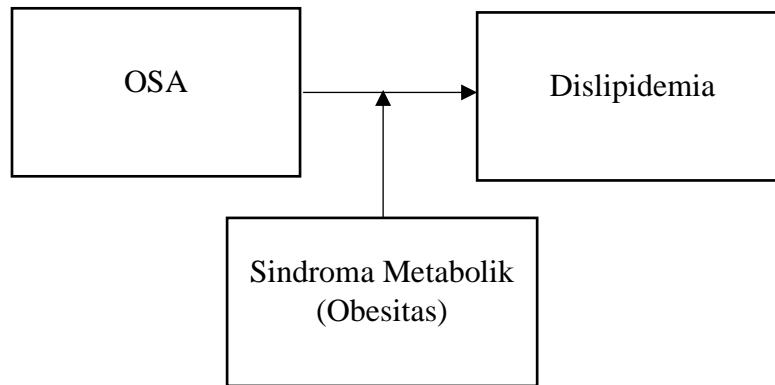
ESS tidak dapat membedakan faktor mana, atau gangguan tidur mana, yang menyebabkan tingkat tertentu ASP. ESS bukan alat diagnostik, juga tidak dapat menilai aspek lain dari kebiasaan tidur seseorang, karena metode lain tersedia.

ESS tidak cocok untuk digunakan pada orang dengan gangguan kognitif yang berat. Juga tidak cocok untuk mengukur perubahan drastis dari kecenderungan untuk tidur dalam periode waktu jam, misalnya untuk menggambarkan efek sedatif jangka pendek dari sebuah obat, atau untuk menilai ritme sirkadian dari kecenderungan tidur.³⁸

2.5 Kerangka Teori



2.6 Kerangka Konsep



2.7 Hipotesis

2.7.1 Hipotesis Mayor

OSA berhubungan dengan abnormalitas kadar Profil Lipid

2.7.2 Hipotesis Minor

- 1) OSA berhubungan dengan peningkatan kadar Kolesterol Total
- 2) OSA berhubungan dengan peningkatan kadar Kolesterol LDL
- 3) OSA berhubungan dengan penurunan kadar Kolesterol HDL
- 4) OSA berhubungan dengan peningkatan kadar Trigliserida