

## HUBUNGAN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA DAN COVID-19

Telly Kamelia, Jihaan Hafirain  
Divisi Pulmonologi dan Medik Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN. Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

## ABSTRAK

Pandemi Covid-19, infeksi saluran nafas yang disebabkan oleh virus SARS-CoV2, menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi di seluruh dunia. World Health Organization (WHO) melaporkan lebih dari 533 juta kasus terkonfirmasi Covid, dengan 6,3 juta kematian di seluruh dunia.<sup>1</sup> Di Indonesia, kasus Covid-19 sempat menurun di awal tahun 2022 namun akhir-akhir ini kembali meningkat. Berdasarkan laporan Kementerian Kesehatan RI, terdapat 6.668 kasus aktif di Indonesia dengan 1.173 kasus terkonfirmasi baru per tanggal 16 Juni 2022.<sup>2</sup> Pasien terkonfirmasi Covid-19 memiliki derajat keparahan yang beragam, dari tidak bergejala, bergejala ringan, sedang, berat hingga kritis. Derajat keparahan ini dipengaruhi oleh beberapa faktor, termasuk komorbid yang dimiliki pasien.

Kata Kunci : Covid-19, SARS-CoV2

## ABSTRACT

The Covid-19 pandemic, a respiratory infection caused by the SARS-CoV2 virus, is causing high morbidity and mortality worldwide. The World Health Organization (WHO) reported more than 533 million confirmed cases of Covid, with 6.3 million deaths worldwide. <sup>1</sup> In Indonesia, cases of Covid-19 had declined in early 2022 but have recently increased again. Based on the report from the Indonesian Ministry of Health, there were 6,668 active cases in Indonesia with 1,173 new confirmed cases as of June 16 2022. <sup>2</sup> Patients with confirmed Covid-19 have varying degrees of severity, from asymptomatic, mild, moderate, severe to critical. The degree of severity is influenced by several factors, including the patient's comorbidities.

Keywords: Covid-19, SARS-CoV2

## Correspondence :

Telly Kamelia, Jihaan Hafirain  
Divisi Pulmonologi dan Medik Kritis, Dept. Ilmu  
Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas  
Indonesia RSUPN. Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta.  
Email : tellykamelia99@gmail.com

## How to cite this article :

**HUBUNGAN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA  
DAN COVID-19**

*Obstructive Sleep Apnea* atau OSA merupakan salah satu gangguan tidur yang sering terjadi. Penyakit OSA didefinisikan sebagai episode berulang hambatan saluran napas bagian atas, baik secara total maupun parsial saat tidur. Gejala yang sering dialami penderita OSA adalah dengkur keras dan episode henti napas saat tidur di malam hari, sulit mempertahankan tidur, mengantuk dan sulit konsentrasi di siang hari.<sup>3,4</sup> Hubungan antara OSA dengan komorbid yang memperberat Covid-19, diantaranya adalah obesitas, penyakit jantung, penyakit ginjal, penyakit paru, penyakit liver, dislipidemia, hipertensi, dan diabetes melitus.<sup>5</sup>

Maas MB dkk.<sup>4</sup> menemukan individu dengan OSA memiliki risiko delapan kali lebih tinggi untuk terinfeksi Covid-19 yang membutuhkan hospitalisasi dan memiliki risiko dua kali lebih tinggi untuk mengalami gagal napas karena Covid-19 yang dilakukan di rumah sakit Chicago, Amerika Serikat. Bhatraju PK dkk.<sup>7</sup> menemukan bahwa 21% pasien pneumonia Covid-19 yang bergejala berat memiliki OSA di Seattle, Amerika Serikat. Strausz S dkk.<sup>8</sup> mendapatkan pasien Covid-19 yang memiliki OSA berisiko 2.93 kali lebih tinggi untuk dirawat di rumah sakit. Penyakit OSA ditemukan sebagai salah satu faktor risiko independen terjadinya pneumonia Covid-19 derajat berat di Finlandia .

Patomekanisme OSA yang memperburuk prognosis penderita Covid-19 diduga pada OSA, terjadi kolaps berulang saluran napas bagian atas yang menyebabkan penurunan ventilasi secara total (apnea) ataupun sebagian (hipopnea). Kondisi ini menyebabkan terjadinya hipoksemia, hiperkapnia, dan peningkatan usaha napas, yang berlanjut hingga pasien terbangun (*arousal*) dan memperbaiki sumbatan napas yang terjadi. Episode hipoksia intermiten pada OSA menyebabkan defragmentasi tidur yang signifikan, disfungsi neurokognitif, abnormalitas gas darah, gangguan sistem autonom, dan peningkatan stres oksidatif.<sup>9</sup> Hipoksemia pada OSA juga dipengaruhi oleh penurunan kapasitas residu fungsional paru

dan tekanan pleura positif pada akhir ekspirasi yang memperburuk hipoksemia pada pasien pneumonia Covid-19 dengan OSA.<sup>9,10</sup>

Hubungan signifikan antara OSA dan pneumonia diantaranya diteliti oleh Chiner dkk.<sup>11</sup> yang menemukan bahwa pasien OSA memiliki risiko 2.86 kali lebih tinggi untuk mengalami pneumonia, dan derajat keparahan OSA berhubungan erat dengan keparahan pneumonia. Pada OSA terjadi inflamasi saluran napas bagian atas yang menyebabkan disfungsi sensoris dan penurunan refleks adduktor daerah laring. Penyakit OSA juga berhubungan dengan lemah atau hilangnya refleks batuk, refluks gastro-esofageal terutama pada fase tidur REM.<sup>11,13</sup> Keadaan ini meningkatkan perubahan mikroflora orofaring, disregulasi mikrobiota usus, menginduksi aspirasi ke paru, serta peningkatan inflamasi saluran napas bagian bawah.<sup>9,11</sup> Peningkatan produksi faktor inflamasi sistemik akan terjadi dan meningkatkan keparahan pneumonia. Perubahan ini juga dapat memperburuk luaran pasien pneumonia Covid-19 dengan OSA.<sup>4</sup>

Hipoksia berulang pada OSA menyebabkan disregulasi sistem renin-angiotensin (RAS).<sup>14</sup> Level angiotensin II dan aldosteron ditemukan lebih tinggi pada pasien OSA, terutama pada pasien dengan kondisi hipertensi sebelumnya.<sup>15</sup> Barceló A dkk.<sup>16</sup> mendapatkan aktivitas enzim *angiotensin-converting* (ACE) yang lebih tinggi pada penderita OSA yang tidak diterapi. [Click or tap here to enter text.](#) Pada infeksi Covid-19, virus SARS-CoV2 menggunakan ACE2 sebagai reseptor untuk masuk ke dalam sel host.<sup>14</sup> ACE 2 merupakan jalur non-klasik dari sistem renin-angiotensin (RAS), sehingga disregulasi RAS dapat meningkatkan *entry* virus SARS-CoV2, meningkatkan jumlah virus (*viral load*) dalam tubuh, dan memperburuk gejala penderita pneumonia Covid-19.<sup>14,16</sup>

Peningkatan kadar angiotensin II dan aldosteron juga berhubungan dengan terjadinya hipertensi, serta penyakit vaskular dan ginjal pada OSA.<sup>3,15</sup> Peningkatan kadar angiotensin merangsang produksi *vascular*

*endothelium growth factor* (VEGF), yang merupakan faktor angiogenik yang poten dan berkontribusi terhadap kerusakan endotel, pembentukan plak aterosklerosis, dislipidemia, dan kerusakan ginjal.<sup>17,18</sup> Pada OSA juga terjadi peningkatan aktivitas aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA-axis) dan kadar kortisol nokturnal yang meningkatkan risiko terjadinya hipertensi.<sup>3,19</sup> Diabetes melitus<sup>20,21</sup> dan penyakit liver seperti *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD)<sup>22,23</sup> juga memiliki hubungan dengan OSA. Hipoksia intermiten pada OSA menyebabkan peningkatan kadar epinefrin plasma, gangguan variasi glukosa diurnal dan meningkatkan replikasi sel-beta pankreas yang meningkatkan resiko resistensi insulin.<sup>23</sup> Hipoksia intermiten yang kronik menyebabkan peningkatan sirkulasi asam lemak bebas, dan aktivitas glukoneogenesis hepar yang meningkatkan risiko resistensi insulin dan NAFLD.<sup>22</sup> Kondisi ini dapat memperburuk prognosis pasien Covid-19 dengan OSA.

Kondisi OSA juga memiliki hubungan erat dengan gangguan kardiovaskular, yang meningkatkan morbiditas pasien. Studi oleh Gami dkk.<sup>24</sup> menemukan bahwa kematian mendadak di malam hari karena penyakit kardiovaskular lebih sering terjadi pada pasien OSA. Episode apnea dan hipopnea pada OSA menyebabkan tekanan intratorakal menjadi negatif (dapat mencapai -100 cmH<sub>2</sub>O). Keadaan ini meningkatkan *afterload* jantung (melalui peningkatan tekanan transmural ventrikel dan stres miokardium), menurunkan stroke volume, dan meningkatkan aktivitas saraf simpatis.<sup>9</sup> Desaturasi oksigen yang terjadi juga menyebabkan iskemi pada jantung.<sup>25</sup> Saat *arousal*, terjadi peningkatan tekanan darah<sup>26</sup>, aktivitas sistem saraf simpatis, curah jantung, dan denyut jantung yang mengakibatkan peningkatan kebutuhan oksigen jantung secara mendadak saat terjadi desaturasi oksigen.<sup>9</sup> Episode berulang ini menyebabkan perubahan struktur (remodeling) dan gangguan fungsi jantung.<sup>3,9</sup>

Kondisi hiperkoagulasi juga ditemukan pada pasien OSA. Peningkatan faktor-faktor

koagulasi berhubungan erat dengan derajat keparahan OSA dan meningkatkan risiko gangguan kardiovaskular.<sup>27,28</sup> Pada OSA juga terjadi peningkatan produksi stres oksidatif dan sitokin yang menyebabkan disfungsi endotel dan inflamasi sistemik. Hipoksia intermiten menyebabkan peningkatan NF- $\kappa$ B, yang meningkatkan transkripsi gen pengkode sitokin inflamasi.<sup>29</sup> Episode *arousal* juga meningkatkan produksi sitokin seperti *interleukin 6* (IL-6), *interleukin 17* (IL-17), dan *tumor necrosis factor alfa* (TNF-  $\alpha$ ) yang merangsang aktivitas neutrofil dan monosit ke situs inflamasi.<sup>30,31</sup> Di sisi lain, pada pasien Covid-19 juga ditemukan koagulopati yang dapat bermanifestasi sebagai trombus di vena, arteri, ataupun sistemik. Trombus pada pembuluh darah paru (*pulmonary intravascular coagulopathy/PIC*) dapat disertai perdarahan hingga terjadi *disseminated intravascular coagulopathy* (DIC) yang sistemik.<sup>32</sup> Kondisi ini dapat meningkatkan insidens badai sitokin (*cytokine storm*), menginduksi terjadinya gangguan pernapasan akut berat (ARDS), dan kegagalan multi-organ yang meningkatkan mortalitas pasien Covid-19.<sup>33</sup>

Hubungan COVID19 dan gangguan tidur dideskripsikan sebagai spektrum gejala gangguan tidur seperti insomnia, disrupsi kontinuitas tidur, perubahan siklus tidur-bangun, dan penurunan kualitas tidur yang berhubungan dengan ketakutan karena virus Covid-19 atau dampak psikososial pandemi pada kehidupan sehari-hari. Beberapa faktor yang memengaruhi gangguan tidur ini diantaranya adalah kecemasan, depresi, gangguan psikologis, *post-traumatic stress disorder* (PTSD), dan stres.<sup>36</sup> Zhang dkk.<sup>35</sup> melaporkan bahwa gangguan tidur pada pasien Covid-19 berhubungan dengan peningkatan ratio neutrofil-limfosit (NLR), durasi hospitalisasi yang lebih lama, dan perawatan di ICU. Zhang dkk.<sup>35</sup> juga menyimpulkan gangguan tidur berhubungan dengan peningkatan kerentanan untuk terinfeksi Covid-19 yang bergejala dan membutuhkan hospitalisasi. Gangguan tidur juga ditemukan pada pasien yang sudah dinyatakan sembuh dari Covid-19. Studi oleh Huang dkk.<sup>37</sup> yang

melakukan follow up pada 1.733 pasien 6 bulan pasca hospitalisasi karena Covid-19, menemukan bahwa 26% pasien mengalami gangguan tidur dan 23% pasien mengalami kecemasan atau depresi.

Di Indonesia, masih banyak individu dengan OSA yang belum terdiagnosis. Modalitas utama untuk mendiagnosis OSA adalah dengan polisomnografi untuk memperoleh indeks apnea-hipopnea (AHI), dimana nilai  $AHI \geq 5$  didiagnosis sebagai OSA. Kuesioner merupakan modalitas alternatif untuk melakukan skrining pasien suspek OSA, diantaranya menggunakan kuesioner STOP-Bang<sup>38</sup> yang menilai empat keluhan subjektif (STOP: *Snoring*/mendengkur, *Tiredness*/kelelahan, *Observed apnea*/henti napas yang diobservasi, *high blood Pressure*/tekanan darah tinggi) dan empat hasil pemeriksaan (BANG: BMI/indeks massa tubuh, *Age*/umur, *Neck circumference*/lingkar leher, dan *Gender*/jenis kelamin). Pasien dengan OSA sebaiknya dimonitor secara khusus untuk meminimalisir penularan Covid-19. Monitoring rutin dapat dilakukan via telemedicine untuk menghindari paparan ke rumah sakit. Selain itu, deteksi dini Covid-19 dan terapi yang komprehensif dibutuhkan untuk menghindari perburukan gejala dan luaran pasien Covid-19 dengan OSA. Lebih lanjut lagi, tenaga kesehatan perlu mempertimbangkan OSA sebagai faktor risiko penting terjadinya pneumonia Covid-19 bergejala berat.

## Referensi

1. World Health Organization. *Coronavirus Disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update*.; 2022.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Situasi Terkini Perkembangan Coronavirus Disease (COVID-19) 16 Juni 2022*.; 2022.
3. Carneiro G, Zanella MT. Obesity metabolic and hormonal disorders associated with obstructive sleep apnea and their impact on the risk

of cardiovascular events. *Metabolism*. 2018;84:76-84.

doi:10.1016/j.metabol.2018.03.008

4. Maas MB, Kim M, Malkani RG, Abbott SM, Zee PC. Obstructive Sleep Apnea and Risk of COVID-19 Infection, Hospitalization and Respiratory Failure. *Sleep and Breathing*. 2021;25(2):1155-1157. doi:10.1007/s11325-020-02203-0

5. Sweed RA, Hassan S, ElWahab NHA, Aref SR, Mahmoud MI. Comorbidities associated with obstructive sleep apnea: a retrospective Egyptian study on 244 patients. *Sleep and Breathing*. 2019;23(4):1079-1085. doi:10.1007/s11325-019-01783-w

6. Miller MA, Cappuccio FP. A systematic review of COVID-19 and obstructive sleep apnoea. *Sleep Medicine Reviews*. 2021;55. doi:10.1016/j.smrv.2020.101382

7. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(21):2012-2022. doi:10.1056/NEJMoa2004500

8. Strausz S, Kiiskinen T, Broberg M, et al. Sleep apnoea is a risk factor for severe COVID-19. *BMJ Open Respiratory Research*. 2021;8(1). doi:10.1136/bmjresp-2020-000845

9. Eckert DJ, Malhotra A, Jordan AS. Mechanisms of Apnea. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2009;51(4):313-323.

doi:10.1016/j.pcad.2008.02.003

10. McSharry D, Malhotra A. Potential influences of obstructive sleep apnea and obesity on COVID-19 severity. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2020;16(9):1645. doi:10.5664/jcsm.8538

11. Chiner E, Llombart M, Valls J, et al. Association between obstructive sleep apnea and community-acquired pneumonia. *PLoS ONE*. 2016;11(4). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.015274

9

12. Su VYF, Liu CJ, Wang HK, et al. Sleep apnea and risk of pneumonia: a nationwide population-based study. *Canadian Medical Association Journal*. 2014;186(6):415-421. doi:10.1503/cmaj.131547
13. Lindam A, Kendall BJ, Thrift AP, et al. Symptoms of Obstructive Sleep Apnea, Gastroesophageal Reflux and the Risk of Barrett's Esophagus in a Population-Based Case-Control Study. *PLOS ONE*. 2015;10(6):e0129836. doi:10.1371/journal.pone.0129836
14. Ekiz T, İnönü Köseoğlu H, Pazarlı AC. Obstructive sleep apnea, renin-angiotensin system, and COVID-19: possible interactions. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2020;16(8):1403-1404. doi:10.5664/jcsm.8576
15. Jin ZN, Wei YX. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(4):333-343. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.020
16. Barceló A, Elorza MA, Barbé F, Santos C, Mayoralas LR, Agustí AGN. Angiotensin converting enzyme in patients with sleep apnoea syndrome: plasma activity and gene polymorphisms. *European Respiratory Journal*. 2001;17(4):728-732. doi:10.1183/09031936.01.17407280
17. Takahashi S, Nakamura Y, Nishijima T, Sakurai S, Inoue H. Essential roles of angiotensin II in vascular endothelial growth factor expression in sleep apnea syndrome. *Respiratory Medicine*. 2005;99(9):1125-1131. doi:10.1016/j.rmed.2005.02.027
18. Avguštin N, Rotar A, Pajek J, Kovač D, Osredkar J, Lindić J. The predictive value of urinary vascular endothelial growth factor (VEGF) on worsening kidney function in proteinuric chronic kidney disease. *Clinical Nephrology*. 2017;88(S1):10-13. doi:10.5414/CNP88FX03
19. Schmoller A, Eberhardt F, Jauch-Chara K, et al. Continuous positive airway pressure therapy decreases evening cortisol concentrations in patients with severe obstructive sleep apnea. *Metabolism*. 2009;58(6):848-853. doi:10.1016/j.metabol.2009.02.014
20. Wang X, Bi Y, Zhang Q, Pan F. Obstructive sleep apnoea and the risk of type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Respirology*. 2013;18(1):140-146. doi:10.1111/j.1440-1843.2012.02267.x
21. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest*. 2017;152(5):1070-1086. doi:10.1016/j.chest.2017.05.009
22. Chung GE, Cho EJ, Yoo JJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with the development of obstructive sleep apnea. *Scientific Reports*. 2021;11(1):13473. doi:10.1038/s41598-021-92703-0
23. Yokoe T, Alonso LC, Romano LC, et al. Intermittent hypoxia reverses the diurnal glucose rhythm and causes pancreatic  $\beta$ -cell replication in mice. *The Journal of Physiology*. 2008;586(3):899-911. doi:10.1113/jphysiol.2007.143586
24. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-Night Pattern of Sudden Death in Obstructive Sleep Apnea. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(12):1206-1214. doi:10.1056/NEJMoa041832
25. Schäfer H, Koehler U, Ploch T, Peter JH. Sleep-Related Myocardial Ischemia and Sleep Structure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Coronary Heart Disease. *Chest*. 1997;111(2):387-393. doi:10.1378/chest.111.2.387
26. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea.

- Journal of Clinical Investigation*. 1995;96(4):1897-1904. doi:10.1172/JCI118235
27. Robinson G v., Pepperell JCT, Segal HC, Davies RJO, Stradling JR. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: Data from randomised controlled trials. *Thorax*. 2004;59(9):777-782. doi:10.1136/thx.2003.018739
28. Hong SN, Yun HC, Yoo JH, Lee SH. Association Between Hypercoagulability and Severe Obstructive Sleep Apnea. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2017;143(10):996. doi:10.1001/jamaoto.2017.1367
29. Garvey JF, Taylor CT, McNicholas WT. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *European Respiratory Journal*. 2009;33(5):1195-1205. doi:10.1183/09031936.00111208
30. Salles C, Mascarenhas Barbosa H. COVID-19 and obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2020;16(9):1647-1647. doi:10.5664/jcsm.8606
31. McSharry D, Lam MT, Malhotra A. OSA as a probable risk factor for severe COVID-19. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2020;16(9):1649-1649. doi:10.5664/jcsm.8708
32. Burcu Belen-Apak F, Sarialioğlu F. Pulmonary intravascular coagulation in COVID-19: possible pathogenesis and recommendations on anticoagulant/thrombolytic therapy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020;26(3):278-280. doi:10.1007/s11239-020-02129-0
33. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(12):1233-1244. doi:10.1016/S2213-2600(20)30404-5
34. Goldstein CA, Rizvydeen M, Conroy DA, et al. The prevalence and impact of pre-existing sleep disorder diagnoses and objective sleep parameters in patients hospitalized for COVID-19. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2021;17(5):1039-1050. doi:10.5664/jcsm.9132
35. Zhang J, Xu D, Xie B, et al. Poor-sleep is associated with slow recovery from lymphopenia and an increased need for ICU care in hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;88:50-58. doi:10.1016/j.bbi.2020.05.075
36. Bhat S, Chokroverty S. Sleep disorders and COVID-19. *Sleep Medicine*. 2022;91:253-261. doi:10.1016/j.sleep.2021.07.021
37. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 2021;397(10270):220-232. doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8
38. Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire. *Chest*. 2016;149(3):631-638. doi:10.1378/chest.15-0903