

Fisiologi Tidur dan Pernapasan

Arief Riadi Arifin, Ratnawati dan Erlina Burhan

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI – SMF Paru RSUP
Persahabatan, Jakarta

PENDAHULUAN

Tidur merupakan suatu proses yang bersifat pasif dan dianggap sebagai keadaan dorman dari kehidupan kita. Pendapat ini dianut oleh para ahli sampai tahun 1950-an. Saat ini diketahui bahwa saat manusia sedang tidur aktifitas otak sangat aktif. Perubahan fisiologis pada saat tidur antara lain perubahan pola pernapasan, penurunan ventilasi semenit, penurunan PO_2 . Perubahan tersebut berbeda-beda sesuai dengan fase tidur. Siklus tidur dan bangun diregulasikan oleh jam tubuh (body clock). *Body clock* terletak di dalam otak yaitu *nucleus suprachiasmatic* dan mempunyai periode selama 24 jam. Selama satu periode 24 jam, manusia mempunyai waktu tidur normal selama 6-10 jam.² Pola tidur manusia dipengaruhi oleh umur hal ini ditunjukkan dengan terdapatnya gambaran yang khas pada kelompok umur bayi, dewasa dan orang tua.²

Kelainan tidur dan pengaruhnya terhadap badan (organ) dan jiwa baik pada orang sehat maupun orang sakit sudah banyak dipelajari tetapi masih banyak peneliti maupun klinikus belum memahami misteri tidur.³ Hal yang paling mendasar sekalipun yaitu mengapa seseorang harus tidur, apa guna mimpi, proses biologis apa yang diperlukan untuk proses tidur yang terjadi secara siklik atau mengapa kelainan tidur seringkali muncul pada orang yang menderita kelainan fisik maupun jiwa. Tinjauan pustaka ini akan membahas mengenai fisiologis tidur dan hubungannya dengan pernapasan.

DEFINISI TIDUR

Tidur merupakan keadaan tidak sadar yang relatif lebih responsif terhadap rangsangan internal. Perbedaan tidur dengan keadaan tidak sadar lainnya adalah pada keadaan tidur siklusnya dapat diprediksi dan kurang respons terhadap rangsangan eksternal. Otak berangsur-angsur menjadi kurang responsif terhadap rangsang visual, auditori dan rangsangan lingkungan lainnya. Tidur dianggap sebagai keadaan pasif yang dimulai dari *input sensoric* walaupun mekanisme

inisiasi aktif juga mempengaruhi keadaan tidur. Faktor homeostatik (faktor S) maupun faktor sirkadian (faktor C) juga berinteraksi untuk menentukan waktu dan kualitas tidur.⁴

FUNGSI TIDUR

Fungsi tidur adalah *restorative* (memperbaiki) kembali organ – organ tubuh. Kegiatan memperbaiki kembali tersebut berbeda saat *Rapid Eye Movement* (REM) dan *Nonrapid Eye Movement* (NREM). *Nonrapid Eye Movement* akan mempengaruhi proses anabolik dan sintesis makromolekul *ribonukleic acid* (RNA). *Rapid Eye Movement* akan mempengaruhi pembentukan hubungan baru pada korteks dan sistem neuroendokrin yang menuju otak. Selain fungsi di atas tidur, dapat juga digunakan sebagai tanda terdapatnya kelainan pada tubuh yaitu terdapatnya gangguan tidur yang menjadi peringatan dini keadaan patologis yang terjadi di tubuh.⁴

FISIOLOGI TIDUR

Tidur adalah suatu periode istirahat bagi tubuh berdasarkan atas kemauan serta kesadaran dan secara utuh atau sebagian fungsi tubuh yang akan dihambat atau dikurangi.⁵ Tidur juga digambarkan sebagai suatu tingkah laku yang ditandai dengan karakteristik pengurangan gerakan tetapi bersifat *reversible* terhadap rangsangan dari luar.

Tidur dibagi menjadi dua tahap secara garis besarnya yaitu :¹⁻³

1. Fase *rapid eye movement* (REM) disebut juga *active sleep*.
2. Fase *nonrapid eye movement* (NREM) disebut juga *quiet sleep*.

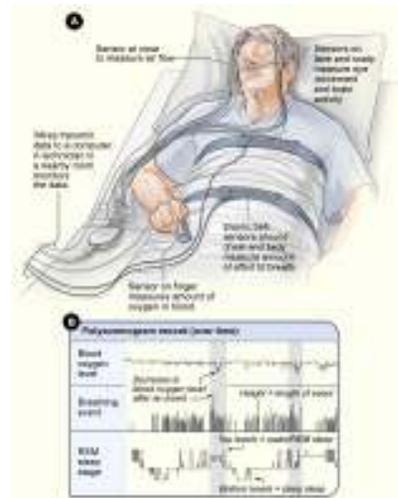
Non Rapid Eye Movement merupakan keadaan aktif yang terjadi melalui osilasi antara talamus dan korteks. Tiga sistem utama osilasi adalah kumparan tidur, delta osilasi, dan osilasi kortikal lambat. Kumparan tidur merupakan sebuah ciri tahap tidur NREM yang dihasilkan dari hiperpolarisasi neuron *GABAergic* dalam nukleus retikulotalamus. Hiperpolarisasi ini menghambat proyeksi neuron kortikotalamus. Sebagai penyebaran diferensiasi proyeksi kortikotalamus akan kembali ke sinkronisasi talamus. Gelombang delta dihasilkan oleh interaksi dari retikulotalamus dan sumber piramidokortikal sedangkan osilasi kortikal lambat dihasilkan di jaringan neokorteks oleh siklus hiperpolarisasi dan depolarisasi.^{4,11}

Ciri EEG tambahan dari tidur fase REM adalah gelombang gigi gergaji. Selama fase REM yang berperan adalah sistem kolinergik yang dapat ditingkatkan dengan reseptor agonis dan dihambat dengan antikolinergik.^{4,6,11} Fase REM (tahap R) ditandai oleh atonia otot, aktivasi kortikal, desinkronisasi bertegangan rendah dari EEG dan gerakan cepat dari mata. Fase REM memiliki komponen saraf parasimpatomimetik dan saraf simpatik yang ditandai oleh otot rangka berkedut, peningkatan denyut jantung, variabilitas pelebaran pupil, dan peningkatan laju pernapasan.^{4,11} Atonia otot terdapat pada seluruh fase REM sebagai hasil dari inhibisi neuron motor alfa oleh kelompok-kelompok seruleus peri-lokus neuron yang secara kolektif disebut sebagai korteks retikuler sel kecil.⁴

Fungsi tidur NREM masih merupakan dugaan beberapa teori telah diajukan salah satu teorinya menyatakan bahwa penurunan metabolisme akan memfasilitasi peningkatan penyimpanan glikogen. Teori lain memanfaatkan plastisitas neuron yang menyatakan bahwa depolarisasi dan hiperpolarisasi dari osilasi akan berkonsolidasi dengan proses memori dan menghilangkan sinaps yang berlebihan.^{4,11} Selama fase NREM permintaan metabolik otak berkurang. Hal ini ditunjukkan oleh penelitian menggunakan *oksigen positron emission tomography* (PET) yaitu selama fase NREM aliran darah ke seluruh otak semakin menurun. Selama fase REM aliran darah meningkat di talamus dan visual utama, kortek motorik dan sensorik relatif menurun di prefrontal dan daerah parietal asosiasional. Peningkatan aliran darah ke daerah visual utama dari korteks dapat menjelaskan sifat alamiah bermimpi saat REM, penurunan aliran darah ke korteks prefrontal dapat menjelaskan penerimaan isi mimpi.⁴

Saat ini banyak dilakukan penelitian tidur menggunakan alat *polysomnography* (gambar 1). Elektroda yang dipakai untuk pemeriksaan tidur dengan cara ini minimal berjumlah empat buah yaitu satu untuk melihat gambaran gelombang dari elektroencephalography (EEG) dua saluran untuk elektrokulogram (EOG) dan satu untuk elektromiogram (EMG).¹ Elektroda EEG biasanya diletakkan pada C3 atau C4. Elektrokulogram biasanya direkam dari kedua mata dengan elektroda diletakkan 1 cm di sebelah kantung kanan dan kiri. Untuk EEG dan EOG *reference elektroda* diletakkan ipsilateral atau kontralateral dari cuping telinga atau pada mastoid sedangkan EMG direkam secara bilateral dari otot atau submental di dagu. Rekaman *polysomnography* dilakukan pada saat pasien tidur dan hasil

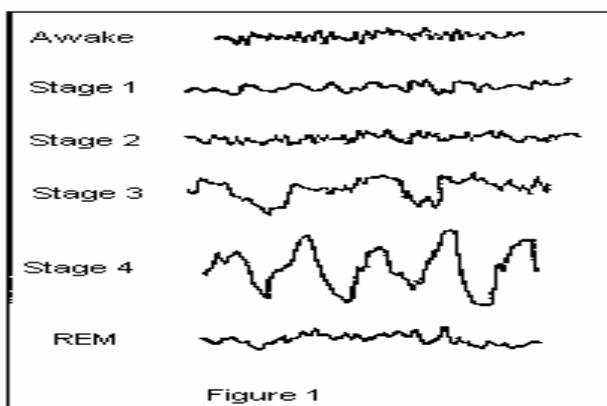
standard akan menunjukkan kadar oksigen darah, pernapasan, dan REM sesuai dengan waktu tidur.³



Gambar 1. Standar polisomnogram.

Dikutip dari (12)

Gelombang tidur yang terlihat pada gambaran polisomnogram akan berbeda sesuai dengan fase tidur (gambar 2). Pada keadaan perpindahan dari fase terjaga akan terlihat gambaran gelombang alfa. Fase pertama NREM akan memperlihatkan gambaran gelombang teta. Fase kedua NREM akan memperlihatkan gambaran *spindle waves*. Fase ketiga NREM akan memperlihatkan gambaran *spindle waves* ditambah dengan *slow waves*. Fase empat NREM akan memperlihatkan gelombang yang sama seperti fase ketiga namun ditambah gambaran gelombang delta yang merupakan ciri fase 4 NREM. Fase REM bukan merupakan fase tidur karena pada keadaan tidur didapatkan *sleep spindle* (S) atau kompleks K maupun delta yang tidak terdapat pada keadaan REM. Fase REM juga bukan keadaan terjaga karena pada EEG tidak didapatkan gelombang alfa yang lebih dari 25% maupun EMG yang tinggi. Syarat terjadinya REM adalah didapatkannya gelombang campuran (alfa, beta dan teta) tak teratur dan tidak ada kompleks K.¹²



Gambar 2. Gambaran polisomnogram fase tidur

Dikutip dari (13)

Gelombang tidur yang terlihat pada polisomnogram akan memperlihatkan frekuensi dan amplitudo yang berbeda seperti terlihat pada tabel 1. Pada keadaan perpindahan dari keadaan terjaga menuju tidur, gelombang alfa yang akan muncul dengan frekuensi 8-12 Hz dengan amplitudo <50 mikrovolt. Gelombang teta memiliki frekuensi 4-8 Hz dan amplitudo 50-100 mikrovolt. *Spindle waves*, *slow waves* dan *delta waves* memiliki amplitudo 100-200 mikrovolt dengan frekuensi 0,5-4 Hz.⁷

Tabel 1. Frekuensi dan amplitudo gelombang tidur.

Stage	Frequency (Hz)	Amplitude (micro Volts)	Waveform type
awake	15-50	<50	
pre-sleep	8-12	50	<i>alpha rhythm</i>
1	4-8	50-100	<i>theta</i>
2	4-15	50-150	<i>spindle waves</i>
3	2-4	100-150	<i>spindle waves and slow waves</i>
4	0.5-2	100-200	<i>slow waves and delta waves</i>
REM	15-30	<50	

Dikutip dari (7)

Pada manusia, tidur dibagi menjadi lima fase yaitu :⁵

1. **Tahapan terjaga**

Fase ini disebut juga fase nol yang ditandai dengan subjek dalam keadaan tenang mata tertutup dengan karakteristik gelombang alfa (8–12,5 Hz) mendominasi seluruh rekaman, tonus otot yang tinggi dan beberapa gerakan mata. Keadaan ini biasanya berlangsung antara lima sampai sepuluh menit.

2. **Fase 1**

Fase ini merupakan fase perpindahan dari fase jaga ke fase tidur disebut juga *twilight sensation*. Fase ini ditandai dengan berkurangnya gelombang alfa dan munculnya gelombang teta (4-7 Hz), atau disebut juga gelombang *low voltage mix frequencies* (LVM). Pada EOG tidak tampak kedip mata atau REM, tetapi lebih banyak gerakan *rolling* (R) yang lambat dan terjadi penurunan potensial EMG. Pada orang normal fase 1 ini tidak berlangsung lama yaitu antara lima sampai sepuluh menit kemudian memasuki fase berikutnya.

3. **Fase 2**

Pada fase ini, tampak kompleks K pada gelombang EEG, *sleep spindle* (S) atau gelombang delta (maksimum 20%). Elektrokulogram sama sekali tidak terdapat REM atau R dan kedip mata. EMG potensialnya lebih rendah dari fase 1. Fase 2 ini berjalan relatif lebih lama dari fase 1 yaitu antara 20 sampai 40 menit dan bervariasi pada tiap individu.

4. **Fase 3**

Pada fase ini gelombang delta menjadi lebih banyak (maksimum 50%) dan gambaran lain masih seperti pada fase 2. Fase ini lebih lama pada dewasa tua, tetapi lebih singkat pada dewasa muda. Pada dewasa muda setelah 5 – 10 menit fase 3 akan diikuti fase 4.

5. **Fase 4**

Pada fase ini gelombang EEG didominasi oleh gelombang delta (gelombang delta 50%) sedangkan gambaran lain masih seperti fase 2. Pada fase 4 ini berlangsung cukup lama yaitu hampir 30 menit.

6. **Fase REM** .

Gambaran EEG tidak lagi didominasi oleh delta tetapi oleh LVM seperti fase 1, sedangkan pada EOG didapat gerakan mata (EM) dan gambaran EMG tetap sama seperti pada fase 3. Fase ini sering dinamakan fase REM yang

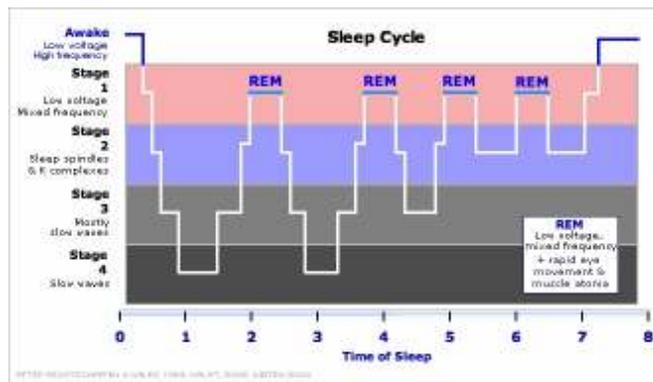
biasanya berlangsung 10 –15 menit. Gambaran fase tidur ini dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Gelombang EEG

Dikutip dari (13)

Fase REM umumnya dapat dicapai dalam waktu 90-110 menit kemudian akan mulai kembali ke fase permulaan fase 2 sampai fase 4 yang lamanya 75-90 menit. Setelah itu muncul kembali fase REM kedua yang biasanya lebih lama dari *eye movement* (EM) dan lebih banyak dari REM pertama. Keadaan ini akan berulang kembali setiap 75 – 90 menit tetapi pada siklus yang ketiga dan keempat, fase 2 menjadi lebih panjang fase 3 dan fase 4 menjadi lebih pendek. Siklus ini terjadi 4 – 5 kali setiap malam dengan irama yang teratur sehingga orang normal dengan lama tidur 7 – 8 jam setiap hari terdapat 4-5 siklus dengan lama tiap siklus 75 – 90 menit. ¹ (gambar 4)

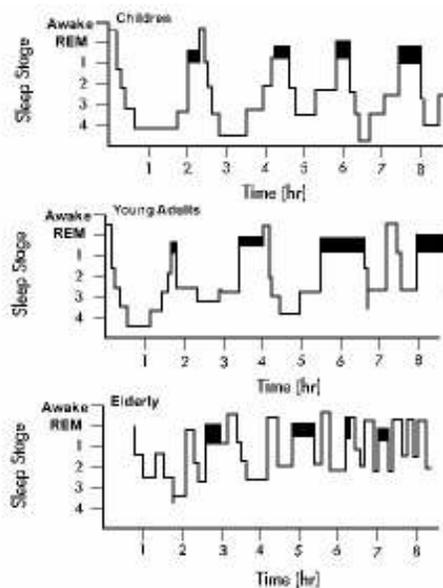


Gambar 4. Hipnogram

dikutip dari (5)

Waktu tidur dapat dibagi tiga bagian yaitu sepertiga awal, sepertiga tengah, sepertiga akhir. Pada orang normal, sepertiga awal tidur lebih banyak dalam fase 3 dan 4, sepertiga tengah lebih banyak tidur dangkal (fase 2) serta sepertiga akhir lebih banyak fase REM. Siklus tidur pada tiap individu berbeda dan relatif dipengaruhi oleh usia, sebagai contoh pola tidur pada laki – laki muda (20 – 29 tahun), pertengahan (40-49 tahun) dan tua (70 – 90 tahun) akan memberikan gambaran pola tidur yang berbeda.^{1,5}

Pertambahan umur seseorang dapat menyebabkan total waktu tidur menurun sedangkan waktu terjaga tetap. Pada orang tua tidur sering terlihat gelisah dan waktu terjaga menjadi lebih lama. Sedangkan pada orang muda 15% waktu tidurnya dihabiskan pada fase 4. Fase 4 biasanya tidak ditemukan pada orang tua, demikian juga lama fase REM akan mengalami penurunan yaitu 28 % dari pascapubertas menjadi 18% pada orang tua (gambar 4).^{1,12} Hal ini menunjukkan bahwa tidur menjadi lebih singkat sehingga menyebabkan berkurangnya kesegaran sesuai bertambahnya usia .^{1,5}



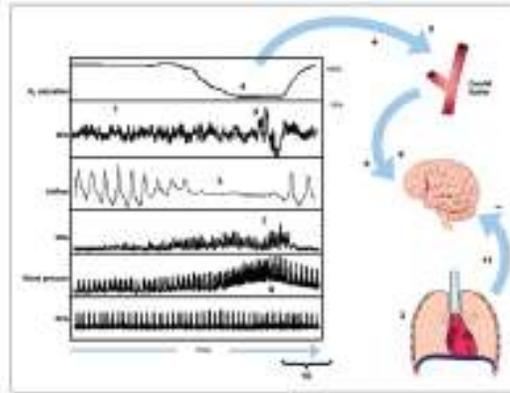
Gambar 5. Hubungan Usia dengan waktu tidur

Dikutip dari (4)

SISTEM RESPIRASI PADA SAAT TIDUR

Saat ini diketahui bahwa pada keadaan tidur seluruh tubuh tidak seluruhnya beristirahat tetapi terdapat aktivitas pada fase – fase tidur. Sistem respirasi, esofagus, kardiovaskular dan fisiologi otak menunjukkan perubahan selama tidur.¹² Pada orang normal sistem respirasi akan menurun selama tidur yaitu terjadi *hipoventilasi alveolar*.¹⁴ Frekuensi pernapasan dan ventilasi semenit akan menurun selama *slow wave sleep* dan pada umumnya bertambah cepat, dangkal dan tak menentu pada REM.^{1,2,8-10} Penurunan pengurangan fungsi respirasi selama tidur yang terutama terjadi pada fase REM adalah akibat kolapsnya sebagian saluran napas atas yang disertai penurunan tonus otot interkostal dan genioglossus. Penurunan refleks batuk dan bersihan mukosilier (*mucocilliary clearance*) selama kedua fase tidur yang akan menyebabkan retensi sputum. Keadaan ini kurang berpengaruh terhadap orang normal tetapi merupakan keadaan darurat yang mengancam jiwa pada penderita asma, PPOK, *sleep apnea* atau keadaan kelainan respirasi yang lain.^{7,8} Kontrol pernapasan selama REM bukan melalui reflek vagal seperti pada fase terjaga dan pada tidur NREM. Fase REM dianggap berasal dari penghambatan *homeostatic feedback regulation hipotalamus*. Penelitian menunjukkan bahwa kelainan pernapasan pada penderita *sleep apnea* yang dipengaruhi oleh defek pada mekanisme perangsangan secara sentral.^{9,11}

Saat mulai tidur gambaran *EEG* terlihat perlambatan gelombang serta penurunan ventilasi semenit. Pada pasien dengan *obstructive sleep apnea*, penurunan atau penghentian aliran udara disebabkan oleh kolaps jalan napas atas yang progresif yang menyebabkan penurunan saturasi oksihemoglobin (O_2 saturation) serta terjadi stimulasi kemoreseptor perifer *carotid bodies*. Stimulasi kemorefleks terjadi melalui sistem saraf pusat sehingga meningkatkan *sympathetic neural activity* (SNA) yang ditandai dengan lonjakan *microneurographic*. Saat terbangun dari tidur, ventilasi akan normal kembali dan saturasi oksihemoglobin akan kembali normal serta terjadi hambatan terhadap SNA oleh aferen yang berasal dari mekanoreseptor toraks yang bersinaps pada batang otak seperti terlihat pada gambar 6.

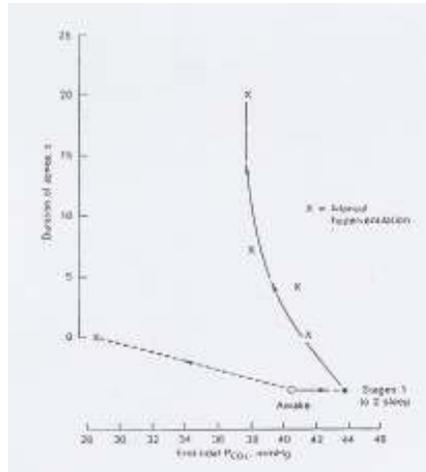


Gambar 6. Mekanisme rangsang pernapasan

Dikutip dari (16)

Penelitian pada hewan percobaan (anjing) menunjukkan terdapat perbedaan perangsangan pada saat tidur baik REM maupun NREM. Fase REM sifatnya kurang responsif terhadap berbagai rangsangan yang berbeda dengan fase NREM. Perangsangan ini dilakukan dengan cara pemberian CO_2 , O_2 penghambatan vagus dan asam basa. Selama NREM ventilasi semenit akan menurun, yang disebabkan oleh penurunan frekuensi napas dan penurunan volume napas.^{5,11} Penurunan frekuensi napas berhubungan dengan memanjangnya waktu inspirasi dan ekspirasi. Ventilasi semenit yang menurun akan menyebabkan ventilasi alveolar menurun yang mengakibatkan kenaikan PCO_2 sebesar 2 – 4 mmHg. Pada waktu NREM juga terjadi perubahan terhadap rangsang kimiawi beberapa seperti penurunan respons terhadap CO_2 .⁷

Perubahan yang sangat penting dalam tidur adalah perubahan ambang batas *apnea*.^{7,8,14} Hal ini berhubungan dengan kadar PCO_2 yang menyebabkan irama pernapasan terhenti (gambar 7). Pada gambar 7 dapat dilihat bahwa pada saat terjaga PCO_2 bisa mencapai kurang dari 28 mmHg tanpa terjadi gangguan irama pernapasan. Keadaan ini tidak terjadi pada fase NREM, penurunan PCO_2 yang kecil akan menghentikan irama pernapasan. Pada keadaan normal saat tidur PCO_2 akan naik sekitar 2 – 4 mmHg di atas ambang batas waktu terjaga. Lamanya periode *apnea* tergantung pada besarnya penurunan PCO_2 . Hal ini mendukung bahwa pada NREM, input perangsangan dari kemoreseptor memainkan peran yang penting untuk mempertahankan irama pernapasan dibandingkan waktu terjaga.^{10,11}



Gambar 7. Ambang apnea

Dikutip dari (14)

Perubahan sistem mekanik pernapasan selama fase NREM menyebabkan peningkatan tahanan saluran napas terutama pada saluran napas bagian atas. Peningkatan tahanan saluran napas atas berhubungan dengan penyempitan saluran napas di sekitar faring yang terjadi akibat hipotoni dari otot faring. Penurunan aktivitas otot saluran napas atas seperti genioglossus nampak pada fase NREM lebih jelas terlihat pada *obstructive sleep apnea syndrome*.^{2,5,8} Pada orang yang mendengkur saat tidur (snoring), tahanan saluran napas bagian atas meningkat 10 kali lipat dibandingkan pada orang normal yang hanya meningkat 2 – 4 kali lipat. Pada keadaan tidur sistem respirasi mendapat tambahan beban mekanik yang disebabkan oleh peningkatan tahanan saluran napas atas.^{2,5,7} Secara ringkas dapat dilihat pada tabel 2 yaitu pengaruh fisiologis tidur terhadap organ pernapasan berdasarkan fase REM dan NREM.

Tabel 2. Pengaruh fisiologis tidur terhadap sistem pernapasan

Gambaran	fase 1&2	fase 3&4	REM
Pola pernapasan	Periodik	Stabil	Tak teratur
Apneu	sentral	Jarang	Sentral
PaCO ₂	bervariasi	2-8mmHg diatas saat terjaga	Bervariasi,serupa stage 3&4
Otot rongga dada	aktif	Aktif	Dihambat
diafragma	aktif	Aktif	Aktif
otot sal.napas atas	aktif	Aktif	dihambat
kemoresponsif	dibanding saat terjaga	Dibanding stage 1&2	dibanding stage 3&4
respon bangun terhadap rangsangan	ambang rendah	Ambang rendah	ambang tinggi

Dikutip dari (15)

IRAMA SIRKADIAN TERHADAP TIDUR

Irama sirkadian tidur merupakan salah satu dari beberapa irama intrinsik tubuh yang diatur oleh hipotalamus. Jalur *rethinohypothalamic* memberikan rangsang secara langsung terhadap *nucleus suprachiasma*.¹¹ Penurunan irama sirkadian sebelum pagi hari diperkirakan berguna untuk membantu otak agar tetap tidur selama semalam sehingga terjadi restorasi penuh dan mencegah kebangkitan prematur.^{4,11} Siklus suhu tubuh juga terjadi dibawah kendali hipotalamus. Peningkatan suhu tubuh terjadi sepanjang siang hari dan penurunan terjadi sepanjang malam. Suhu puncak dan penurunannya diperkirakan mencerminkan irama tidur. Orang yang aktif di malam hari memiliki puncak suhu tubuh di malam hari sementara mereka yang menempatkan diri untuk aktif pada pagi hari memiliki puncak suhu tubuh pada awal malam.^{4,11,14}

Individu normal yang sehat memiliki variasi sirkadian pada arus puncak ekspirasi maksimal (PEFR) yaitu mencapai puncaknya pada sore hari dan nilai terendah pada pukul empat dini hari. Besarnya perubahan PEFR lebih tinggi pada penderita asma dibandingkan individu normal. Paru dan organ efektor lainnya menunjukkan variasi bentuk dan waktu respon sirkadian yang jelas. Kadar kortisol dan epinefrin pada penderita asma akan menunjukkan nilai terendah sekitar tengah malam sampai pukul 05.00 pagi.^{11,14}

KESIMPULAN

1. Tidur merupakan keadaan tidak sadar yang relatif lebih responsif terhadap rangsang internal.
2. Pada saat tidur, terdapat perubahan fisiologis organ termasuk sistem respirasi berupa perubahan pola pernapasan, penurunan ventilasi semenit, penurunan PO_2 .
3. Perubahan fisiologis pada saat tidur antara lain perubahan pola pernapasan, penurunan ventilasi semenit, penurunan PO_2 .
4. Tidur dibagi menjadi dua tahap secara garis besarnya yaitu fase *rapid eye movement* (REM) disebut juga *active sleep*, fase *nonrapid eye movement* (NREM) disebut juga *quiet sleep*.
5. Fase REM kurang responsive terhadap berbagai rangsangan baik terhadap CO_2, O_2 ataupun asam basa.

6. Input perangsangan dari kemoreseptor pada fase NREM memainkan peran yang penting untuk mempertahankan irama pernapasan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Moore CA, Karacan I, Wieten RL. Basic science of sleep. In: Kaplan HI, Sadock BJ, ed. Comprehensive textbook of psychiatry, 5th ed. Baltimore; William & Wilkins, 1988:86 – 92.
2. Sullivan CE. Disorder of breathing in sleep. Modern medicine of Australia 1980;7 – 17.
3. Keenan SA. Polysomnography technical aspect in adolescent and adult. J Clin Neurophysiol 1992;9:21 – 31.
4. Suzanne M, Steven G. Normal Sleep, Sleep Physiology, and Sleep Deprivation. [Cited 2009 Dec 20]. Available from: <http://emedicine.medline.com>.
5. Sleepdex. Stages of Sleep. [Cited 2009 Dec 20]. Available from: <http://www.sleepdex.org>.
6. Philipson EA, Sullivan CE. Respiratory control mechanism during NREM & REM sleep. In: Luis AR ed. Sleep apnea syndrome 1st ed, New York; William & Wilkins, 1978:47-69.
7. Philipsons EA. Control of breathing during sleep. Am Rev Respir Dis 1978;118:909-39.
8. Midgren B. Oxygen desaturation during sleep as a function of the underlying respiratory disease. Am Rev Respir Dis 1990;141:43-6.
9. Mailard D, Fleury B, Housset B. Decreased oxyhaemoglobin affinity in patient with sleep apnea syndrome. Am Rev Respir Dis 1991;143:486-9.
10. Sullivan CE, Murphy E, Kozar LF, Philipson EA. Ventilatory respons to CO₂ and lung inflation in tonic versus phasic REM sleep. Am physiol Soc. 1979;1304-10.
11. Pack AI, Kline LR, Hendricks JC, Morrison AR. Control of respiratory during sleep. In : Fishman AP, ed. Pulmonary diseases an disorders. 4th ed. Toronto: Mc Graw Hill, 2008;95:1680-711.
12. Saey TH. Dying to Sleep: Getting too little sleep can impair body and brain and could even be deadly. [Cited 2009 Dec 20]. Availabe from: <http://www.emedicine.medsacpe.com>.
13. National Heart and Lung Institute. Sleep Studies. [Cited 2009 Dec 20]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov>.
14. Markov D, Goldman M. Normal Sleep and Circadian rhythms: Neurobiologic Mechanism Underlying Sleep and Wakefulness. [Cited 2009 Dec 20]. Available from: <http://jdc.jefferson.edu>.
15. Tobin M. Sleep-disordered breathing, control of breathing, respiratory muscles, pulmonary function testing. Am J Respir Crit Care Med 2003;169:254-64.
16. Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. In: Ausiello DA, Benos DJ ed. Physiology in medicine: A series of articles linking medicine with science. Ann Int Med 2005;142:187-97.

AGD