

## **Hubungan antara Tingkat Keparahan *Obstructive Sleep Apnea* dan Fungsi Kognitif pada Pasien Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Mintohardjo**

Eko Satrio Bahari<sup>1</sup>, Nurfitri Bustamam<sup>2</sup>, Maria Selvester Thadeus<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Faal, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta

<sup>3</sup>Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta

nurfitrifkupn@gmail.com

Received 18 Februari 2020; accepted 19 Desember 2020

---

### **Abstrak**

Prevalensi *obstructive sleep apnea* (OSA) pada populasi dewasa diperkirakan berkisar antara 5-14%. Sebagian besar pasien OSA di Rumah Sakit Angkatan Laut (Rumkital) Dr. Mintohardjo, Jakarta diukur tingkat keparahannya menggunakan polisomnografi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara tingkat keparahan OSA dan fungsi kognitif. Penelitian menggunakan desain *cross sectional* dan teknik *consecutive sampling*. Data diambil dari 60 pasien OSA Rumkital Dr. Mintoharjo pada bulan April-Mei 2018. Data tingkat keparahan OSA diambil dari rekam medis, sedangkan data fungsi kognitif diukur menggunakan kuesioner *Montreal Cognitive Assessment Indonesia version* (MoCA-Ina). Subjek penelitian sebagian besar adalah pasien OSA laki-laki dengan usia rata-rata 43 tahun, berpendidikan tinggi, dan bekerja sebagai pegawai swasta. Berdasarkan data *apnea-hypopnea index* didapatkan 25 pasien OSA berat, 23 pasien OSA sedang, dan 12 pasien OSA ringan. Pada penelitian didapatkan pula sebanyak 45 pasien dengan fungsi kognitif terganggu dan 15 pasien dengan fungsi kognitif normal. Hasil uji *Chi-square* menunjukkan hubungan antara tingkat keparahan OSA dan fungsi kognitif ( $p = 0,000$ ). Perlu diberikan edukasi kepada pasien OSA agar patuh mengikuti tatalaksana yang dianjurkan dokter, sehingga penurunan fungsi kognitif lebih lanjut dapat dicegah.

**Kata kunci:** Fungsi kognitif, Obstructive sleep apnea, Polisomnografi

### **Abstract**

**The Association between Severity Level of Obstructive Sleep Apnea and Cognitive Function in Patients of Dr. Mintohardjo Naval Hospital.** The prevalence of obstructive sleep apnea (OSA) in the adult population is estimated between 5-14%. The severity level of most of the OSA patients at Dr. Mintohardjo Naval Hospital Jakarta was measured using polysomnography. This study aimed to determine the association between the severity level of OSA and cognitive function. The study used a cross-sectional design and a consecutive sampling technique. Data were taken from 60 OSA patients of Dr. Mintoharjo Naval Hospital in April-May 2018. The severity level of OSA was taken from the medical record, while cognitive function data were measured using the MoCA-Ina questionnaire. The research subjects were mostly male OSA patients with an average age of 43 years, highly educated, and working as private employees. Based on apnea-hypopnea index data, there were 25 patients with severe OSA, 23 patients with moderate OSA, and 12 patients with mild OSA. The study also found 45 OSA patients with impaired cognitive function and 15 OSA patients with normal cognitive function. Chi-square test showed an association between the severity level of OSA and cognitive function ( $p = 0.000$ ). Education should be given to the OSA patients to adhere to the doctor's recommended management so that further cognitive decline can be prevented.

**Keywords:** *Cognitive function, Obstructive sleep apnea, Polysomnography*

---

## 1. Pendahuluan

*Obstructive sleep apnea* (OSA) adalah suatu kelainan dengan karakteristik berupa kolaps saluran napas atas baik sebagian maupun total secara berulang yang terjadi pada saat tidur. Hal itulah yang menyebabkan dengkuran keras atau tersedak pada pasien OSA, sehingga pasien seringkali terbangun dari tidur dan mengalami kantuk berlebihan di siang hari. Pada saat obstruksi saluran napas terjadi, aliran udara inspirasi berkurang (*hypopnea*) atau terhenti (*apnea*).<sup>1</sup> Sebagian besar pasien OSA datang ke dokter dengan keluhan kantuk berlebihan pada siang hari, teman tidur yang terganggu dengan dengkuran, atau sering terbangun sewaktu tidur. Rasa kantuk berlebihan pada siang hari merupakan manifestasi klinis OSA, tetapi seringkali tidak menjadi perhatian pasien. Pasien dapat pula tidak mengeluhkan rasa kantuk di siang hari, tetapi menggunakan istilah lelah dan tidak berenergi.<sup>2</sup>

Prevalensi OSA pada populasi dewasa diperkirakan berkisar antara 5-14%, tetapi kondisi ini seringkali tidak terdiagnosis karena kurangnya *awareness* dan terbatasnya akses ke *sleep center*.<sup>3</sup> Di Indonesia belum ada data prevalensi OSA. Hasil penelitian pada populasi berusia lebih dari 35 tahun menggunakan kuesioner Stop-Bang di lima wilayah Jakarta menunjukkan 49,5% dari 202 subjek mempunyai risiko OSA tinggi.<sup>4</sup> Penelitian serupa menggunakan kuesioner Berlin pada polisi lalu lintas di Jakarta Timur menunjukkan 17,2% dari 93 subjek mempunyai risiko OSA tinggi. Penelitian menggunakan hasil pemantauan dengan polisomnografi yang merupakan baku emas untuk diagnosis OSA menemukan sebanyak 52,5% pengemudi taksi terbukti OSA.<sup>5</sup>

Tingkat keparahan OSA dinilai dengan *apnoea-hypopnea index* (AHI), yaitu jumlah apnea/hipopnea yang terjadi setiap jam selama tidur. Apnea didefinisikan sebagai penghentian komplit saluran napas minimal 10 detik. Hipopnea didefinisikan sebagai pengurangan

30-50% aliran udara yang diikuti oleh episode terbangun dari tidur (*arousal*) atau penurunan 3-4% saturasi oksigen. Berdasarkan *American Academy of Sleep Medicine* (AASM), pasien didiagnosis OSA apabila mempunyai AHI > 5. Berdasarkan tingkat keparahannya, OSA diklasifikasikan menjadi OSA ringan apabila AHI = 5-15, OSA sedang apabila nilai AHI = 15-30, dan OSA berat apabila nilai AHI > 30.<sup>6</sup>

Sebagian orang menganggap OSA adalah hal biasa yang tidak menimbulkan masalah kesehatan. Namun, orang dengan OSA berisiko mengalami hipertensi, penyakit jantung koroner, gagal jantung kongestif, dan stroke. Sejumlah penelitian menemukan hubungan yang erat antara OSA dan penurunan fungsi kognitif.<sup>7</sup> Mekanisme penurunan fungsi kognitif pada pasien OSA belum jelas, akan tetapi beberapa penelitian menunjukkan terdapat penurunan fungsi kognitif pada pasien OSA. Hubungan antara *sleep fragmentation* dan hipoksemia nokturnal merupakan faktor utama yang mempengaruhi fungsi kognitif pasien OSA.<sup>8</sup>

Fungsi kognitif adalah kemampuan mengenal atau mengetahui benda atau keadaan atau situasi yang dikaitkan dengan pengalaman pembelajaran dan kapasitas intelegensi seseorang. Fungsi kognitif meliputi memori, atensi, orientasi, kemampuan bahasa, berhitung, visuospasial, fungsi eksekutif, abstraksi, dan taraf intelegensi.<sup>9</sup> Kuesioner *Montreal Cognitive Assessment Indonesian version* (MoCA-Ina) dapat digunakan untuk mengukur penurunan fungsi kognitif pada pasien OSA. Hanya dibutuhkan waktu sekitar 10 menit untuk melakukan tes fungsi kognitif dengan MoCA-Ina yang terdiri atas 30 butir pertanyaan. Sejumlah domain kognitif, yaitu fungsi eksekutif, visuospasial, kemampuan bahasa, memori, atensi, abstraksi, dan orientasi dapat dinilai menggunakan MoCA-Ina. Kuesioner MoCA-Ina sangat tinggi sensitivitas dan spesivitasnya untuk mengukur *mild cognitif impairment* dibandingkan dengan *Mini Mental State Examination* (MMSE).<sup>10,11</sup>

Sebagian besar pasien OSA di Rumah Sakit Angkatan Laut (Rumkital) Dr. Mintohardjo, Jakarta diukur tingkat keparahannya menggunakan polisomnografi. Berdasarkan rasional tersebut dilakukan penelitian untuk mengetahui hubungan antara tingkat keparahan OSA dan fungsi kognitif yang

Penelitian ini menggunakan desain potong lintang. Populasi penelitian adalah semua pasien OSA dewasa yang berobat jalan dan telah dievaluasi menggunakan polisomnografi di Rumkital Dr. Mintohardjo, Jakarta. Kriteria inklusi subjek penelitian adalah pasien OSA berusia antara 30-60 tahun, mempunyai pendidikan minimal SMA, dapat berkomunikasi dua arah, dan bersedia menjadi subjek penelitian. Subjek dengan riwayat penyakit atau mempunyai kebiasaan yang mempengaruhi fungsi kognitif, yaitu: gagal jantung, trauma kapitis, stroke, demensia, diabetes melitus, hipertensi, merokok, dan minum alkohol dieksklusi dari penelitian.

Besar sampel ditentukan dengan rumus analitik kategorik tidak berpasangan dengan  $\alpha = 5\%$ ,  $\beta = 80\%$ ,  $P_1 = 0,05$  dan  $P_2 = 0,35$ . Data  $P_1$  dan  $P_2$  diambil dari penelitian Setyaningrum.<sup>12</sup> Hasil perhitungan dengan rumus tersebut didapatkan 54 orang. Hasil tersebut ditambah dengan 10% untuk mengantisipasi terjadinya *drop out*, sehingga besar sampel penelitian menjadi 60 orang.

diukur dengan kuesioner MoCA-Ina pada pasien Rumkital Dr. Mintohardjo.

## 2. Metode

Sebelum mengambil data, peneliti telah mendapatkan surat lolos kaji etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta (Surat Nomor: B/1310/IV/2018/KEPK) dan ijin dari Kepala Rumkital Dr. Mintohardjo, Jakarta. Data fungsi kognitif didapatkan dari subjek penelitian secara langsung menggunakan kuesioner MoCA-Ina dengan panduan peneliti, sedangkan data tingkat keparahan OSA diambil dari rekam medis. Data diambil menggunakan teknik *consecutive sampling*.

Penelitian ini dilaksanakan di Rumkital Dr. Mintohardjo di Jl. Bendungan Hilir No. 17A, RT 4 RW 3, Bendungan Hilir, Tanah Abang, Kota Jakarta Pusat pada bulan April-Mei 2018. Analisis univariat dilakukan untuk mendeskripsikan karakteristik subjek penelitian. Hubungan antara tingkat keparahan OSA dan fungsi kognitif dianalisis menggunakan uji *Chi-square*. Variabel penelitian dikategorikan berdasarkan penelitian sebelumnya (Tabel 1).

**Tabel 1. Definisi Operasional**

No.	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1.	Tingkat keparahan OSA	Tingkat keparahan OSA dinilai dengan <i>apnoea-hypopnea index</i> (AHI) yaitu frekuensi apnea/hipopnea yang terjadi setiap jam selama tidur. <sup>6</sup>	Rekam medis	Hasil pemantauan dengan polisomnografi	1. Ringan (AHI = 5-15) 2. Sedang (AHI = 15-30) 3. Berat (AHI >30) <sup>6</sup>	Ordinal
2.	Fungsi Kognitif	Kemampuan mengenal atau mengetahui benda atau keadaan atau situasi yang dikaitkan dengan pengalaman, pembelajaran, dan kapasitas inteligensi seseorang <sup>9</sup>	Kuesioner MoCA-Ina	Pengisian kuesioner MoCA-Ina oleh subjek yang dipandu peneliti	1. Terganggu (skor < 26) 2. Normal (skor ≥ 26) <sup>10</sup>	Nominal

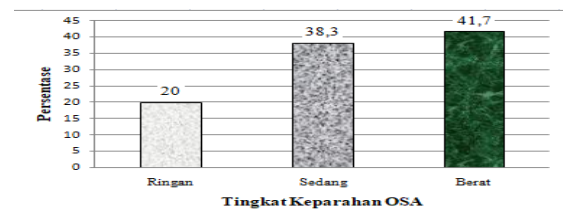
### 3. Hasil

Pada Tabel 2 dapat dilihat sebagian besar subjek berjenis kelamin laki-laki, rata-rata berusia 43 tahun dengan tingkat pendidikan SMA, dan bekerja sebagai pegawai swasta.

**Tabel 2. Karakteristik Subjek Penelitian**

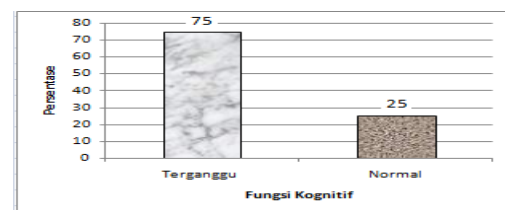
Variabel	Frekuensi	Persentase
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-Laki	40	66,7
Perempuan	20	33,3
<b>Pendidikan</b>		
SMA	39	65,0
Perguruan Tinggi	21	35,0
<b>Pekerjaan</b>		
Pegawai Negeri	14	23,3
Pegawai Swasta	24	40,0
Wiraswasta	11	18,3
Petani/Buruh	6	10,0
Lain-lain	5	8,3
<b>Usia</b>		
Rata-rata (SD)	43 (9) tahun	

Hasil penelitian ini menunjukkan sebagian besar (41,7%) subjek tergolong pasien OSA berat, diikuti OSA sedang dan OSA ringan (Gambar 1).



**Gambar 1. Distribusi Tingkat Keparahan OSA**

Hasil tes MoCA-Ina menunjukkan 45 dari 60 (75%) subjek mengalami fungsi kognitif terganggu (Gambar 2).



**Gambar 2. Distribusi Fungsi Kognitif**

Pada Tabel 3 dapat dilihat hasil uji *Chi-square* yang menunjukkan hubungan antara tingkat keparahan OSA dan fungsi kognitif ( $p = 0,000$ ).

**Tabel 3. Hubungan antara Tingkat Keparahan OSA dan Fungsi Kognitif**

Tingkat Keparahan OSA	Fungsi Kognitif				Total		p
	Terganggu		Normal		N	%	
Berat	25	100	0	0	25	100	0,000
Sedang	20	87	3	13	23	100	
Ringan	0	0	12	100	12	100	

### 4. Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan sebagian besar subjek berjenis kelamin laki-laki. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang mendapatkan sebanyak 65% pasien OSA didominasi oleh laki-laki.<sup>12</sup> Hasil penelitian lainnya menunjukkan tingkat keparahan OSA pada laki-laki lebih tinggi daripada perempuan.<sup>13</sup> Terdapat hipotesis yang menjelaskan adanya hubungan antara jenis kelamin dan OSA, yaitu efek hormonal yang

mempengaruhi muskulatur saluran napas atas, perbedaan distribusi jaringan adiposa, dan struktur faring.<sup>14</sup> Distribusi jaringan adiposa antara laki-laki dan perempuan berbeda. Pada laki-laki, jaringan adiposa cenderung di badan dan tubuh bagian atas, termasuk lidah, *soft palate*, dan dinding lateral pharynx. Akumulasi adiposa di sekitar pharynx inilah yang meningkatkan tekanan ekstralumen sehingga pharynx cenderung kolaps. Sebaliknya pada perempuan, akumulasi

adiposa didapatkan di ekstremitas dan tubuh bagian bawah.<sup>15</sup>

Rata-rata usia subjek pada penelitian ini adalah 43 tahun. Hasil ini sejalan dengan hasil penelitian yang mendapatkan subjek dengan OSA berusia rata-rata lebih dari 40 tahun.<sup>12</sup> Penelitian lain menunjukkan pada umumnya pasien terdiagnosis OSA pertama kali berusia 50 tahun.<sup>16</sup> Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa tingkat keparahan OSA baik pada laki-laki maupun perempuan bertambah sejalan dengan usia.<sup>13</sup>

Pada penelitian ini didapatkan hubungan antara tingkat keparahan OSA dan fungsi kognitif. Penelitian serupa di Malaysia menunjukkan ada perbedaan fungsi kognitif antara subjek dengan OSA berat dan subjek dengan OSA sedang. Pada penelitian tersebut digunakan *Mini Mental State Examination* yang mengukur lima ranah fungsi kognitif, yaitu orientasi, registrasi, atensi dan kalkulasi, mengingat kata dan kemampuan bahasa, serta visuospasial.<sup>17</sup>

Mekanisme terjadinya penurunan fungsi kognitif pada pasien OSA diawali dari hipoksia intermiten. Hipoksia intermiten meningkatkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat merusak sel otak secara langsung melalui modifikasi protein seluler, lipid, dan DNA.<sup>18</sup> Selain itu, ROS secara tidak langsung mengganggu sinyal seluler dan pengaturan ekspresi gen. Asam lemak tidak jenuh paling rentan terhadap serangan radikal bebas. Tingginya kadar asam lemak tidak jenuh pada fosfolipid membran sel mengakibatkan membran sel menjadi sasaran utama radikal bebas. Akibatnya, terbentuk lipid peroksida dengan produk akhir pemecahannya berupa malondialdehid (MDA).<sup>19</sup> Peningkatan stres oksidatif juga menyebabkan peningkatan molekul adhesi yang larut dan molekul oksigen reaktif lainnya yang menyebabkan kerusakan jaringan terutama jaringan otak.<sup>20</sup>

Hipoksia intermiten dan meningkatnya ROS menyebabkan gangguan ekspresi mRNA endotelial *Nitric Oxide Synthase* (NOS) yang menyebabkan penurunan produksi nitrogen

oksida. Selain itu, hipoksia intermiten juga menyebabkan stres mitokondria yang menimbulkan agregasi leukosit serta aktivasi endotel, sehingga memicu vasokonstriksi yang juga berperan pada kerusakan endotel pembuluh darah serebral.<sup>21</sup> Selanjutnya kerusakan mikrovaskuler serebral menyebabkan kerusakan sel otak sehingga terjadi penurunan fungsi kognitif.<sup>22</sup>

Orang dengan OSA diketahui juga mengalami disfungsi endotel yang menyebabkan kerusakan *blood brain barrier* atau sawar otak. Selanjutnya, kerusakan sawar otak menyebabkan perubahan lingkungan mikro otak sehingga mempengaruhi plastisitas neuron dan neurogenesis, serta menimbulkan kerusakan neuron yang berakibat terjadinya gangguan fungsi kognitif.<sup>21, 23</sup>

Selain itu, penurunan drastis oksigen di otak juga akan menyebabkan otak mengalami metabolisme anaerob sehingga ketersediaan ATP terbatas. Kondisi hipoksia tersebut menyebabkan kematian sejumlah neuron dalam hitungan menit karena otak sangat peka terhadap keadaan hipoksia.<sup>19</sup>

Sejumlah bagian otak pasien OSA mencakup korteks frontal dan parietal, lobus temporalis, anterior cingulate, hipokampus dan serebelum diketahui kehilangan *gray matter* berdasarkan pemeriksaan menggunakan *diffusion tensor imaging*.<sup>24</sup> Hasil penelitian tersebut didukung oleh penelitian lain yang menunjukkan bahwa sebelum diterapi diketahui ada penurunan volume *gray matter* di hipokampus kiri (*entorhinal cortex*), posterior kiri korteks parietal, dan superior kanan girus frontal pada pasien OSA. Setelah diterapi terjadi perbaikan memori, atensi, dan fungsi eksekutif yang sejalan dengan peningkatan volume *gray-matter* di hipokampus dan struktur frontal.<sup>20</sup>

Pada penelitian ini didapatkan sebagian besar pasien menderita OSA berat. Hasil serupa didapatkan pasien OSA berat lebih banyak dibandingkan dengan OSA ringan maupun sedang.<sup>25</sup> Diduga hal tersebut disebabkan sebagian besar orang belum merasa terganggu dengan OSA sedang atau

OSA ringan, hingga tingkat keparahan OSA-nya menjadi berat barulah datang ke dokter.

Mengingat sebagian besar subjek penelitian ini bekerja, perlu diberikan edukasi agar subjek patuh mengikuti tatalaksana yang dianjurkan dokter. Hasil penelitian menunjukkan terapi menggunakan *continuous positive airway pressure* (CPAP) dapat memperbaiki disfungsi kognitif pada pasien OSA. Namun, tidak semua disfungsi kognitif pada pasien OSA bersifat *reversible* setelah terapi.<sup>7</sup>

Mendengkur merupakan gambaran klinis OSA dengan sensitivitas 80-90% dan spesifisitas kurang dari 50% untuk mendiagnosis OSA.<sup>2</sup> Oleh karenanya, tidak semua orang yang mendengkur menderita OSA. Hasil penelitian juga menunjukkan ada perbedaan hasil tes fungsi kognitif antara pasien OSA dan pasien yang hanya mendengkur (*simple snoring*) dalam ranah memori, atensi, *alertness*, dan *information processing*.<sup>26</sup> Berdasarkan hal tersebut diagnosis yang akurat dan tatalaksana yang tepat perlu dilakukan agar penurunan fungsi kognitif pada pasien dapat dicegah.

## 5. Kesimpulan

Hasil penelitian didapatkan 25 pasien OSA berat, 23 pasien OSA sedang, dan 12 pasien OSA ringan. Sebanyak 45 dari 60 pasien OSA diketahui mengalami fungsi kognitif terganggu. Tingkat keparahan OSA secara signifikan berhubungan dengan fungsi kognitif. Mengingat sebagian pasien tersebut bekerja, perlu diberikan edukasi agar pasien patuh melakukan tatalaksana yang dianjurkan oleh dokter, sehingga penurunan fungsi kognitif lebih lanjut dapat dicegah.

## Daftar Pustaka

1. Mannarino MR, Di Filippo F, Pirro M. Obstructive sleep apnea syndrome. *Eur J Intern Med.* 2012;23:586-93.
2. Stansbury RC, Strollo PJ. Clinical manifestations of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015;7(9):E298-310.
3. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013;177:1006-14.
4. Gunawan PY, Haris S, Octaviana F. Prevalensi obstructive sleep apnea dengan kuesioner stop-bang dan risiko stroke pada populasi normal. *Neurona.* 2014;30(4):249-57.
5. Susanto AD, Yunus F, Antariksa B, Fitriani F, Luthfi A, Harlivasari AD. Prevalensi obstructive sleep apnea berdasarkan Kuesioner Berlin pada polisi lalu lintas di Jakarta Timur. *J Respir Indo.* 2016;36:67-72.
6. Thropy MJ, Broughton RJ, Cohn MA, Czeisler CA, Dement WC, Ferber R, et al. Obstructive sleep apnea syndrome. In: *International classification of sleep disorders*, editors. Diagnostic and coding manual. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2001, p.52-61.
7. Ferini-Strambi L., Baietto C, Di Gioia MR, Castaldi P, Castronovo C, Zucconi M, et al. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain Research Bulletin* 2003;61:87-92.
8. Sforza E, Roche F. Sleep apnea syndrome and cognition. *Frontiers* 2012;3(87):1-7.
9. Wreksoatmodjo BR. Pengaruh aktivitas fisik terhadap fungsi kognitif lanjut usia di Jakarta. *CDK-236.* 2016;41(1):7-12.
10. Husein N, Lumempouw S, Ramli Y, Herqutanto. Uji Validitas dan realibilitas



- Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia (MoCA-Inda) untuk skirining gangguan fungsi kognitif. *Neurona* 2010;27(4):15-21.
11. Hollis AM, Duncanson H, Kapust LR, Xi PM, O'Connor MG. Validity of the Mini-Mental State Examination and the Montreal Cognitive Assessment in the prediction of driving test outcome. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:988-92.
  12. Setyaningrum SD. 2016. Hubungan Fungsi kognitif dengan riwayat obstructive sleep apnea syndrome pada pasien pasca stroke iskemik di RSUP Dr Kariadi. [Skripsi]. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
  13. Gabbay IE, Lavie P. Age- and gender-related characteristics of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2012;16:453-60.
  14. Lindberg E. Epidemiology of OSA. *Eur Respir Mon.* 2010;50:51-68.
  15. Wimms A, Woehrl H, Ketheeswaran S, Ramanan D, Armitstead J. Obstructive sleep apnea in women: specific issues and interventions. *BioMed Research International* 2016:1-9.
  16. Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J.* 2005;25:514-20.
  17. Yusop CYC, Mohamad I, Mohammad WMZW, Abdullah B. Cognitive function among obstructive sleep apnea patients in North East Malaysia. *J Natl Med Assoc.* 2017;109:215-20.
  18. Kim SJ, Lee JH, Lee DY, Jhoo JH, Woo JI. Neurocognitive dysfunction associated with sleep quality and sleep apnea in patients with mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19(4):374-81.
  19. Starkov AA, Chinopoulos C, Fiskum G. Mitochondrial calcium and oxidative stress as mediators of ischemic brain injury. *Cell Calcium* 2004;36:257-64.
  20. Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, Aloia MS, Marelli S, Falini A, et al. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1419-26.
  21. Kerner NA, Roose SP. Obstructive sleep apnea is linked to depression and cognitive impairment: evidence and potential mechanisms. *Am J Geriatr Psychiatry* 2016;24:496-508.
  22. Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *Journal Sleep Research* 2002;11(6):1-16.
  23. Lim DC, Pack AI. Obstructive sleep apnea and cognitive impairment: addressing the blood-brain barrier. *Sleep Medicine Reviews.* 2014;18(1):35-48.
  24. Macey PM. Is brain injury in obstructive sleep apnea reversible? *Sleep* 2012;35(1):9-10.
  25. Lee W, Swamy N, Kryger MH, Mokhlesi B. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population-based perspective. *Expert Rev Respir Med.* 2008;2(3):349-64.
  26. Arli B, Bilen S, Titiz AP, Ulusoy EK, Mungan S, Gurkas E, et al. 2015. Comparison of cognitive functions between obstructive sleep apnea syndrome and simple snoring patients: OSAS may be a modifiable risk factor for cognitive decline. *Applied Neuropsychology* 2015;22:282-6.



