

FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KEJADIAN DEPRESI PADA PASIEN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA (OSA) DAN TATALAKSANANYA

Andhika Pangestu¹, Hamzah Shatri², Dian Pritasari Jeger², Vinandia Irvianita², Edward Faisal², Rudi Putranto²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Cipto Mangunkusumo

²Divisi Psikosomatik dan Paliatif, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Cipto Mangunkusumo

ABSTRACT

Obstructive Sleep Apnea (OSA) is an upper airway obstruction that causes periods of breathing cessation. OSA is a sleep disorder breathing syndrome that can have long-term effects such as metabolic dysfunction, insulin resistance, and, if further progresses, can cause microvascular and macrovascular complications that can increase morbidity and mortality rates. The multifactorial causes of depression in OSA patients are influenced by internal and external factors. The management approach for depressive disorders in OSA patients involves a multidisciplinary team and a combination of pharmacological and non-pharmacological management approaches, as well as the management of comorbid conditions in patients.

Keywords: Obstructive Sleep Apnea, sleep disorder breathing syndrome

ABSTRAK

Obstructive Sleep Apnea (OSA) merupakan suatu obstruksi jalan nafas atas yang menyebabkan periode nafas berhenti. OSA sebagai sleep disorder breathing syndrome yang dapat memiliki efek jangka panjang seperti disfungsi metabolik, resistensi insulin dan bila lebih lanjut dapat menyebabkan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular yang dapat meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas. Multifaktorial penyebab depresi pada pasien OSA dipengaruhi oleh faktor internal dan eksternal. Pendekatan tatalaksana gangguan depresi pada pasien OSA melibatkan tim multidisiplin dan pendekatan tatalaksana medikamentosa dan non-medikamentosa serta tatalaksana komorbid pada pasien.

Kata Kunci : Sindrom Gangguan Pernapasan Saat Tidur; Sindrom Apnea Obstruktif Saat Tidur

Correspondence :

Andhika Pangestu
Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia – RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo,
Jakarta, Indonesia. Jln. Diponegoro No. 70. Jakarta,
Indonesia.
Email : andhika.pangestu@ui.ac.id,
pangestudhika27@gmail.com

How to cite this article :

FAKTOR-FAKTOR YANG
MEMPENGARUHI KEJADIAN DEPRESI
PADA PASIEN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA
(OSA) DAN TATALAKSANANYA

Pendahuluan

Obstructive Sleep Apnea (OSA) sebagai kejadian obstruksi jalan nafas atas yang mana dapat mengakibatkan periode nafas berhenti secara tiba-tiba ataupun intermitten dapat menyebabkan kondisi apnea atau hipoapnea. Angka morbiditas dan mortalitas akibat obstruksi jalan nafas atas yang berulang dapat meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas. Mekanisme patofisiologi depresi sebagai akibat dari OSA masih belum tegak mekanismenya. Namun terdapat berbagai hipotesis penyebab terjadinya depresi pada OSA.¹

Definisi *Obstructive Sleep Apnea* (OSA)

Obstructive Sleep Apnea (OSA) sebagai permasalahan medis yang sering dijumpai pada aplikasi klinis sehari-hari, namun juga seringkali penyakit *underdiagnosed*. Dapat terjadi dalam episode yang rekuren dengan diikuti kolaps *upper airway* secara parsial dan total selama waktu tidur yang dapat disertai dengan desaturasi oksigen (O₂), fragmentasi waktu tidur dan *frequent arousal*.²

OSA dapat dianggap sebagai *sleep disorder breathing syndrome* yang cukup kompleks. Seringkali sebagai klinisi diagnosis OSA menjadi *misdiagnosed* dan *underdiagnosed*. Pada OSA terjadi obstruksi jalan nafas atas yang periodik serta dapat menyebabkan pernafasan secara intermitten berhenti, dapat berupa apnea (komplit) dan hipoapnea (parsial). OSA jika tidak dilakukan tatalaksana secara adekuat seperti gangguan sistem metabolik, gangguan jantung, gangguan memori dan kognitif.⁴



Gambar 1. OSA, Depression dan *Overlap Syndrome*⁴
Epidemiologi *Obstructive Sleep Apnea* (OSA)

Prevalensi OSA sekitar 9-38% kejadiannya di Eropa dan Amerika serta

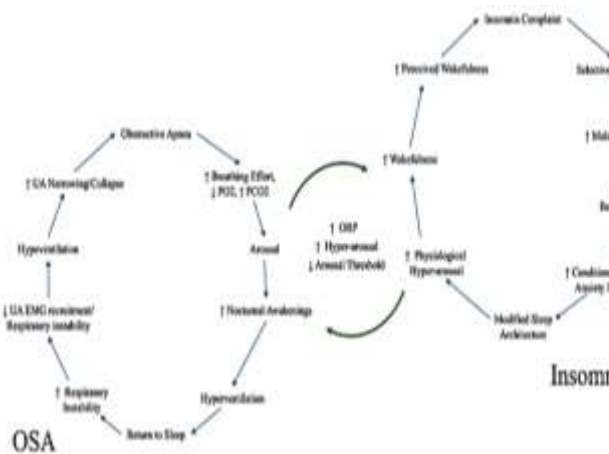
sekitar 7% di Asia, 24,2 % diantaranya didapatkan di China. OSA erat kaitannya dengan permasalahan medis lain seperti penyakit kardiovaskuler, metabolik dan psikosomatik. Multifaktorial penyebab OSA terjadi berulang antara lain faktor usia, jenis kelamin, gangguan abnormalitas *upper airway*, *snoring*, obesitas sehingga secara tidak langsung dapat berdampak pada kondisi psikologis pasien, seperti gangguan pola tidur, depresi dan ansietas. Pasien dengan gangguan tidur seperti insomnia pada pasien OSA (*Apnea-hypopnea*) dengan skor *apnea hypopnea index* (AHI) lebih dari 5, maka dapat menyebabkan gangguan fungsional aktivitas sehari-hari. Berdasarkan literatur kejadian insomnia pada pasien dengan depresi pada pasien OSA didapatkan sekitar 38% dengan gejala sulit memulai tidur dan mudah terbangun pada malam hari serta sulit tidur kembali (sekitar 18% dan 21%).^{2,3}

Patofisiologi Depresi pada *Obstructive Sleep Apnea* (OSA)

Secara garis besar, patofisiologi yang mendasari terjadinya OSA dipengaruhi oleh faktor anatomis dan non-anatomis. Faktor anatomi terdiri dari anatomis kraniofasial dan faring. Sedangkan struktur non-anatomis seperti fisiologis otot dilator faringeal, kontrol pernafasan yang belum stabil. Berdasarkan literatur, terjadinya OSA juga dipengaruhi oleh berbagai faktor predisposisi antara lain, jenis kelamin laki-laki, obesitas, usia, riwayat OSA pada keluarga, gangguan abnormalitas hidung dan faring, kelainan genetik/kongenital, hipotiroidisme, akromegali, ataupun gangguan kelainan struktur saluran nafas atas.⁵

Hipoksia dan fragmentasi waktu tidur memegang peranan penting dalam patofisiologi depresi yang disebabkan oleh OSA. Fragmentasi waktu tidur dapat menyebabkan gangguan berulang mekanisme *neurophysiological arousal* yang pada akhirnya dapat menyebabkan siklus apnea dan hipopnea. Hipoksemia yang terjadi secara intermitten sehingga dapat menyebabkan penurunan oksigen dalam sirkulasi sehingga saturasi pada oksihemoglobin. Hipoksia

menyebabkan aktivasi kemoreseptor, selain itu dikatakan *intra thoracic pressure swings* dapat mempengaruhi terjadinya gangguan vaskuler hemodinamik sistem kardiopulmoner yang mana menyebabkan gangguan respon maladaptif dan mempengaruhi siklus desaturasi dan re-oksigenasi serta memicu terjadinya proses aterosgenesis lebih lanjut.^{3,5}

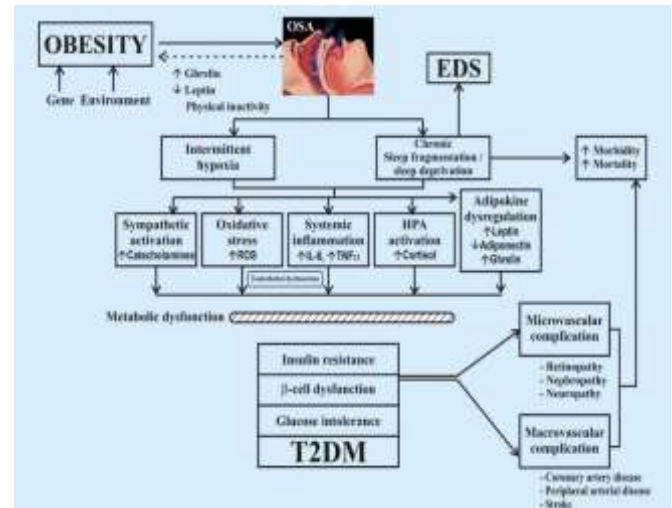


Gambar 2. Patofisiologi OSA, Depresi dan Insomnia³

Patofisiologi lain yang mendasari terjadinya OSA seperti mekanisme ketidakseimbangan pada neurotransmitter *eksitatory* dan inhibisi seperti serotonin, noepinefrin, gamma aminobutyric acid (GABA) yang turut andil dalam menjaga regulasi *mood* dan siklus bangun (*wakefulness*). Kejadian OSA erat kaitannya dengan depresi dan insomnia dimana kesulitan untuk memulai tidur pada malam hari secara berulang maka dapat meningkatkan aktivitas sistem persaraf simpatis dan hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis.³

Pathway lain yang dapat menyebabkan terjadinya depresi pada OSA, berdasarkan literatur terjadi gangguan abnormalitas pada neurotransmisi pada sentral dan perifer serotonin yang menyebabkan terjadinya depresi. Serotonin juga berperan dalam menjaga aktivitas otot genioglossus melalui persarafan hipoglossus yang mana pada akhirnya menjaga patensi saluran nafas atas. Literatur lain juga menjelaskan bahwa terjadinya pada patofisiologi OSA dan depresi, yang juga dikaitkan dengan obesitas dan penyakit kardovaskular. Terjadi

peningkatan dan dominansi sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan tumor necrosis factor (TNF) alfa yang juga meningkat pada OSA. Sedangkan TNF alfa juga meningkat pada pasien dengan depresi.³



Gambar 3. Patofisiologi Komorbid Obesitas, Diabetes Melitus dan Kaitannya terhadap OSA⁶

Hipoksia intermitten mendasari juga terjadinya inflamasi secara sistemik melalui jalur cascade dengan memicu aktivitas nuclear factor kappa B, rekrutmen makrofag pada jaringan adiposit dan vaskuler serta peningkatan ekspresi dari sitokin proinflamasi. Patomekanisme lain secara bersamaan terjadi peningkatan *reactive oxidative species* (ROS) dan penurunan berbagai zat antioksidan.⁷ Dengan terjadinya peningkatan ROS dan terjadinya inflamasi kronik maka dapat menyebabkan disregulasi dari sistem metabolik yang mana dapat menyebabkan terjadinya proses pre-aterosklerotik.⁷ Hipoksia intermitten yang terjadi terus menerus yang diinduksi oleh OSA maka menyebabkan gangguan metabolisme lemak, dimana terjadi peningkatan kadar kolesterol total dan progresivitas proses aterosklerosis yang terjadi sebelumnya. Inflamasi dan disfungsi endotelial memegang peranan penting dalam gangguan mikrovaskular dan makrovaskular akibat patofisiologi yang mendasari terjadinya OSA.⁷

Faktor yang mempengaruhi terjadinya OSA antara lain faktor neuromuskuler dan faktor struktural. Faktor struktural diantaranya sebagai berikut obesitas, makroglosia, gangguan kraniofasial dan hipertrofi adenoid. Faktor vaskuler dapat meningkatkan volume jaringan pada *upper airway* serta meningkatkan kemungkinan obstruksi *airway* sehingga menyebabkan obstruksi jalan nafas parsial ataupun komplit sehingga terjadi peningkatan PaCO₂ dan penurunan PaO₂ sehingga terjadi aktivasi kemoreseptor sentral dan perifer sehingga terjadinya gangguan tidur (*transient arousal*), sehingga terjadi overkompensasi respon ventilasi dan fragmentasi waktu tidur sehingga terjadi penurunan kognitif *daytime*. Aktivitas sistem simpatis sebagai akibat dari aktivasi kemoreseptor sentral dan perifer, yang mana pada akhirnya dapat mengakibatkan resistensi vaskular meningkat serta peningkatan tekanan intraluminal dari vaskular sehingga terjadi perubahan endotel vaskular dan struktur otot polos.^{7,8}

Faktor Risiko Kejadian Depresi pada pasien OSA

Kejadian depresi pada pasien OSA dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, terbagi menjadi faktor internal dan eksternal. Sebagian besar faktor yang mempengaruhi kejadian depresi pada pasien OSA seperti jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT) dengan obesitas, *excessive daytime sleepiness* (EDS) berdasarkan skoring *Epworth Sleepiness Scale*, derajat OSA. Studi *Systematic Review* Garbarino dkk pada tahun 2020 mengenai hubungan ansietas dan depresi pada *Obstructive Sleep Apnea* (OSA) dengan melibatkan 4.248 dalam literatur searching (17.844 partisipan), kemudian dilakukan sintesis kualitatif dan kuantitatif didapatkan 34 studi dengan judul depresi dan 10 studi dengan judul ansietas pada pasien OSA. Kuesioner paling umum digunakan untuk assessment gejala klinis depresi dengan menggunakan *Beck Depression Inventory* (BDI), *The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D) dan *Zung Self Rating Depression Scale* (SDS), MMPI-2 dan HADS score. *Pooled prevalence* gejala

depresi pada pasien OSA berkisar 35% (95% CI, 28-41%) dan *pooled prevalence* gejala cemas berkisar 32%. Heterogenitas cukup tinggi berkisar I² = 97.3%. Heterogenitas cukup variabilitas meliputi usia, jenis kelamin, derajat keparahan OSA dan prevalensi obesitas dan *sleepiness*, serta depresi dan ansietas.⁹

9 studi menyatakan prevalensi depresi lebih sering terjadi pada jenis kelamin perempuan. Sedangkan pasien dengan IMT didapatkan obesitas, didapatkan 10 studi dengan prevalensi obesitas sebagai faktor risiko mayor. Tidak didapatkan hubungan signifikan pada derajat OSA (p =0,1), usia (p=0,30), obesitas (p=0,9), jenis kelamin (p=0,09), EDS (p=0,70) sebagai data observasi *prevalence rate* kejadian depresi pada pasien OSA. Garbarino dkk melaporkan selain indikator AHI, indikator lain seperti gangguan *mood*, EDS, gangguan pola tidur, mudah lelah (*fatigue*) pada beberapa literatur disebutkan sebagai indikator perburukan pada pasien OSA.⁹

Studi lain Hobzova dkk (2017) berdasarkan *database* penelitian yang terpublikasi sejak tahun 1953 hingga April 2017 dari total literatur sebanyak 514 kemudian dilakukan analisis kuantitatif dan kualitatif menjadi 126 literatur, diantaranya terdapat sekitar 39% dari total pasien OSA didapatkan gejala insomnia dan depresi. Seringkali dengan *entry point* awal, pasien ditemukan klinis OSA dahulu, ataupun gejala depresi pada awalnya atau dengan *overlapping somatic symptom*. Faktor risiko yang sering dijumpai antara lain obesitas, gejala mayor depresi sebelumnya dan insomnia. Studi Peppard et al menjelaskan bahwa setiap peningkatan berat badan tubuh 10% dari BB standar awal makan akan meningkatkan 6x lipat *relative risk* terjadinya OSA yang diiringi dengan peningkatan prevalensi depresi dan insomnia. Terjadinya apnea repetitif menyebabkan gangguan kualitas tidur dan insomnia berkepanjangan, faktor risiko lain disebutkan seperti hypnotic dan *alcohol abuse* pada pasien. Sehingga akan menyebabkan proses hipoksia repetitif dan reoksigenase berkepanjangan pada pasien

OSA sehingga menyebabkan *cascade* inflamasi dan *reactive oxygen species* (ROS) dan pada akhirnya terjadi proses inflamasi kronik yang mana terjadi dominansi interleukin 6 (IL-6) dan IL-8 dan *tumor necrosis factor* (TNF alfa) dan marker inflamasi lain seperti C reactive protein (CRP).^{1,10}

Gangguan psikosomatik berdasarkan Harris dkk, dilaporkan bahwa gejala major depresi yang sering dijumpai antara lain mudah lelah, kesulitan berkonsentrasi, gangguan kognitif, anhedonia, penurunan libido berdasarkan kuesioner depresi sering bersamaan dengan kejadian OSA.¹¹ Berbagai laporan, prevalensi *overlapping symptom* sering *underdiagnosed* pada pasien dengan OSA yang memang disertai dengan gejala depresi pada pasien.¹¹ Derajat keparahan OSA juga dikatakan berbanding lurus dengan derajat keparahan depresi pada pasien.¹¹ OSA dapat menyebabkan depresi, gangguan pola tidur, perubahan dan penurunan fungsi kognitif yang dipicu oleh hipoksia intermitten yang sudah terjadi secara kronik, gangguan pola tidur dan obesitas pada pasien yang menyebabkan perburukan dari *outcome* OSA dan secara tidak langsung mempengaruhi derajat keparahan gejala depresi pada pasien, yang mana dapat menurunkan *quality of life* (QoL) dan penurunan fungsi kognitif.^{11,12,13}

Manajemen Depresi pada OSA

Pendekatan tatalaksana gangguan depresi pada pasien *Obstructive Sleep Apnea* (OSA) diperlukan pendekatan secara menyeluruh dan holistik baik termasuk tatalaksana medikamentosa dan non-medikamentosa pada pasien. Tatalaksana komorbid penyerta pada pasien OSA penting untuk dijadikan fokus tatalaksana pasien seperti tatalaksana terhadap faktor klasik metabolik seperti obesitas, hipertensi, diabetes mellitus dan dislipidemia. Selain itu penilaian *screening* dan *assessment* terhadap gejala depresi dan ansietas serta gangguan pola tidur (*insomnia*) pada pasien menjadi hal yang tidak dapat dikesampingkan.^{1,3}

Gold standard pada pasien dengan OSA dengan gejala sedang dan berat dapat dilakukan modalitas terapi *continous/bilevel*

positive airway pressure (CPAP/BiPAP) untuk menjaga dan mempertahankan patensi serta tekanan *airflow* upper aiway. Treatment lain pada kasus OSA ringan makan dapat dilakukan edukasi penurunan BB dengan target penurunan 5-10% per bulan, penerapan *device* tambahan pada gangguan struktural seperti *dental device* untuk meningkatkan rongga *posterior airway* serta tindakan pembedahan *upper airway* apabila sesuai indikasi seperti adenoidektomi, rekonstruksi nasal dan uvulopalatopharyngoplasty untuk meningkatkan *outcome* pada pasien OSA. Penggunaan CPAP dinilai dapat memperbaiki gejala OSA pasien selama 2-3 bulan penggunaan CPAP bersamaan dengan penurunan derajat keparahan gejala depresi pada pasien, diikuti dengan kendali faktor risiko komorbiditas pada pasien. Hobzova et al, gejala depresi perbaikan berdasarkan monitoring dengan skoring BDI-II pada pasien OSA dan depresi yang telah menjalani tatalaksana CPAP selama *short term* minimal 1 bulan penggunaan CPAP tersebut^{1,3,12}

Cognitive behavioral therapy-for Insomnia (CBT-I) direkomendasikan sebagai *first line* terapi pada pasien dengan gangguan depresi dengan *insomnia* berkepanjangan pada pasien OSA. CBT-I dinilai dapat meningkatkan luaran klinis, perbaikan *quality of life* dan memperbaiki irama sirkadian pasien dengan OSA. CBT-I *adds on* dengan terapi CPAP dapat meningkatkan *outcome* pada pasien OSA derajat sedang dan berat serta pasien dengan comorbid *insomnia* dengan OSA (COMISA). Kombinasi terapi tersebut dinilai dapat menurunkan indeks apnea dan hyponea (AHI index) cukup signifikan serta menurunkan *insomnia severity index* (ISI) pada pasien COMISA.^{1,3}

Penggunaan antidepresan trisiklik (TCA) dan *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI) dapat meningkatkan efisiensi waktu tidur pada pasien OSA. Penting juga untuk tatalaksana komorbid pada pasien depresi, dengan menciptakan *adherence* yang adekuat, self management yang baik, dan *compliance* yang baik pada pasien serta *asssesment* dan evaluasi berkala pada skoring BDI, AHI index dan ISI score dengan

underlying depresi dan insomnia pada pasien OSA.^{1,3}

outcome pasien OSA yang dilakukan CBT-I therapy sebagai berikut :³

Berikut data lain dari penelitian Adekolu O dkk mengenai tatalaksana dan

Study	Sample	Characteristics	Control	Intervention(s)	Outcome(s)	Findings
Alessi et al. ⁶⁰ 2021	125	US Veterans Overall Age (years) 63.2 ± 7.1 Male 96%	5 weekly sleep education sessions delivered with CPAP use.	5 weekly CBT-I and CPAP adherence program delivered by a sleep coach.	Primary: CPAP adherence at 3 mo Subjective (D from diary) and objective (A from actigraphy) measures at 3 mo: SOL-D, SE-D, SE-A, WASO-D	CBT-I vs control: 3.2 vs 1.9 h/night CPAP use Greater improvement in SOL-D 16.2 min SE-D 10.5% SE-A 4.4% WASO-D no difference Findings persisted at 6 mo
Bjorvatn et al. ⁶¹ 2018	164	Control vs intervention Age (years) 57.0 ± 12.1 vs 55.0 ± 11.6 Male 75% vs 68% BMI 31.9 ± 5.6 vs 32.3 ± 6.0 kg/m ² AHI 24.9 ± 18.1 vs 25.6 ± 19.9/h	Sleep hygiene advice with CPAP	Delivered self-help CBT-I book with CPAP	Primary: Insomnia severity based on the BIS and ISI. Secondary: CPAP adherence	There was significant improvement in BIS and ISI scores in both groups, no effect of intervention compared with control. No difference in CPAP adherence.
Ong et al. ⁷¹ 2020	121	Overall Age (years) 50.0 ± 13.1 Female 53% OSA severity: Mild (51%, 43.2%) Moderate/severe (67%, 56.8%)	CPAP only group	CBT-I before CPAP and CBT-I concurrently with CPAP	Primary: CPAP adherence over 90 d (≥4 h on ≥70% of nights for 30 d) Secondary: ISI and PSQI scores and others	No differences in primary outcome between intervention groups vs control group. Significant decrease in ISI scores and improvement in PSQI scores in intervention vs control groups. No differences between intervention groups.

Gambar 4. Studi RCT Tatalaksana OSA dengan CPAP dan CBT-I (2)³

Kesimpulan

Pendekatan diagnosis pasien *Obstructive Sleep Apnea* (OSA) dan depresi seringkali *underdiagnosed* dan membutuhkan pendekatan secara holistik dan menyeluruh. Manajemen tatalaksana pada pasien *Obstructive Sleep Apnea* (OSA) tidak hanya mengatasi penyebab dasarnya saja, namun tetap memperhatikan tatalaksana terhadap komorbid dasar yang menyertai seperti gangguan metabolik seperti diabetes melitus, hipertensi, dislipidemia, obesitas, gangguan struktural dan fisiologis, serta gangguan psikosomatik yang menyertai seperti gangguan depresi ataupun ansietas. Tatalaksana holistik juga perlu melibatkan tim multidisiplin agar luaran klinis membaik pada pasien depresi dengan *Obstructive Sleep Apnea* (OSA).

Daftar Pustaka

- Hobzova et al. Depression and Obstructive Sleep Apnea. *Neuroendocrinol Lett* 2017; 38(5):343–352
- Duan X, Zheng M, Zhao W, Huang J, Lao L, Li H, Lu J, Chen W, Liu X and

Deng H (2022) Associations of Depression, Anxiety, and Life Events With the Risk of Obstructive Sleep Apnea Evaluated by Berlin Questionnaire. *Front. Med.* 9:799792. doi: 10.3389/fmed.2022.799792

- Adekolu O, Zinchuk A. Sleep Deficiency in Obstructive Sleep Apnea. *Clin Chest Med.* 2022 Jun;43(2):353-371. doi: 10.1016/j.ccm.2022.02.013. PMID: 35659030; PMCID: PMC9351701.
- William Bahagia, & Putu Ristyaning Ayu. (2021). Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Medical Profession Journal of Lampung*, 9(4), 705-711. <https://doi.org/10.53089/medula.v9i4.238>
- Patel AR, Patel AR, Singh S, Singh S, Khawaja I. The Association of Obstructive Sleep Apnea and Hypertension. *Cureus.* 2019 Jun 7;11(6):e4858. doi: 10.7759/cureus.4858. PMID: 31410341; PMCID: PMC6684296.

6. Chattu, Vijay Kumar & Kumary, Dr Soosanna & Burman, Deepa & Spence, D. & Pandi-Perumal, Seithikurippu R.. (2019). The Interlinked Rising Epidemic of Insufficient Sleep and Diabetes Mellitus. *Healthcare*. 7. 10.3390/healthcare7010037.
7. Ooi Eng Lee, Rajendran Sharmalar. Obstructive Sleep Apnea in Coronary Artery Disease. *Curr Probl Cardiol* 2023;48:101178.
8. <https://calgaryguide.ucalgary.ca/obstructive-sleep-apnea-pathogenesis-and-clinical-findings/> diakses pada 1 Oktober 2023
9. Sergio Garbarino, Wayne A. Bardwell, Ottavia Guglielmi, Carlo Chiorri, Enrica Bonanni & Nicola Magnavita (2020) Association of Anxiety and Depression in Obstructive Sleep Apnea Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Behavioral Sleep Medicine*, 18:1, 35-57, DOI: 10.1080/15402002.2018.154564
10. Szaulińska K, Pływaczewski R, Sikorska O, Holka-Pokorska J, Wierzbicka A, Wichniak A, Śliwiński P (2015). Obstructive sleep apnea in severe mental disorders. *Psychiatr Pol*. 49(5): 883–895.
11. Harris M, Glozier N, Ratnavadiel R, Grustein RR (2009). Obstructive sleep apnea and depression. *Sleep Med Rev*. 13: 437–444
12. Povitz M, Bolo CE, Heitman SJ, Tsai WH, Wang J, et al. (2014) Effect of Treatment of Obstructive Sleep Apnea on Depressive Symptoms: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med* 11(11): e1001762. doi:10.1371/journal.pmed.1001762
13. Schroder C M, O'hara R. Depression and Obstructive Sleep Apnea (OSA). *Annals of General Psychiatry* 2005, 4:13 doi:10.1186/1744-859X-4-13
14. K. Gandotra, M. Fuller, S. Williams, G. Jaskiw, B. Wilson, P. Vaidya, A. Chiang, K.A. Khurshid, E. Konicki, R.W. Buchanan, K.P. Strohl. Short term impact of antidepressants on the cardinal symptoms of depression in OSA patients with comorbid MDD who are APAP-adherent: A retrospective study in a veteran population. 2021 *Journal of Affective Disorders Reports*, Volume 6 . <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100236>.