

**T.C.PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**CHEYNE - STOKES SOLUNUMLU KALP  
YETERSİZLİKLİ HASTALARDA ADAPTİF SERVO-  
VENTİLASYON TEDAVİSİNİN AKUT OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ŞÜKRÜ GÜR**

**TEZ DANIŞMANI**

**DOÇ. DR. DURSUN DURSUNOĞLU**

**DENİZLİ, 2008**

**Doç.Dr. Dursun DURSUNOĞLU** danışmanlığında **Dr. Şükrü GÜR** tarafından yapılan “Cheyne-Stokes Solunumlu Kalp Yetersizlikli Hastalarda Adaptif Servo-Ventilasyon Tedavisinin Akut Olarak Değerlendirilmesi” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**BAŞKAN**

**Prof.Dr.Mustafa KILIÇ**

**ÜYE**

**Prof.Dr.H.Asuman KAFTAN**

**ÜYE**

**Doç.Dr.Dursun DURSUNOĞLU**

**Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.**

.....

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANI**

**Prof.Dr.Zeynep AYBEK**  
Dekan

## TEŐEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimin boyunca bana her konuda desteğini esirgemeyen, değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sevgili hocam Doç.Dr. Dursun DURSUNOğLU'na sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Yine bu tezin hazırlanmasında çok emeği olan, uyku konusunda uluslararası ödüle de sahip sayın Yrd.Doç.Dr.Neőe DURSUNOğLU'na çok teőekkür ederim.

Mesleki olarak ufkumu açan, her zaman değişik alternatifleri düşünmemi sağlayan ve bunları bir baba őefkati ile sunan değerli hocam Prof.Dr.Mustafa KILIÇ'a, yine çok değerli hocalarım Prof.Dr.Ender SEMİZ, Prof.Dr.Asuman KAFTAN, Doç.Dr.Halil TANRIVERDİ ve Doç.Dr.Harun EVRENGÜL'e sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Son olarak; her zaman yanımda olan, babam Vasıf Gür, annem Hatice GÜR, eőim Melek GÜR'e ve çocuklarım Zeynep ve Merve'ye teőekkürü borę bilirim.

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>I</b>
<b>TABLolar ÇİZELGESİ</b>	<b>IV</b>
<b>ŞEKİLLER ÇİZELGESİ</b>	<b>VI</b>
<b>KISALTMALAR ÇİZELGESİ</b>	<b>VII</b>
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>I-) KALP YETERSİZLİĞİ</b>	<b>3</b>
<b>1. Tanımı Epidemiyoloji ve Etiyolojisi</b>	<b>3</b>
<b>2. Kalp Yetersizliği Sınıflandırması ve Fonksiyonel kapasite</b>	<b>4</b>
<b>3. Patofizyoloji</b>	<b>4</b>
<b>A. Hemodinamik değişiklikler</b>	<b>4</b>
<b>B. Nörohormonal sistem aktivasyonu</b>	<b>5</b>
<b>4. Kalp Yetersizliği Tanı Yöntemleri</b>	<b>6</b>
<b>4. 1. Elektrokardiyografi ve Holter Elektrokardiyografi</b>	<b>6</b>
<b>4. 2. Telekardiyografi</b>	<b>7</b>
<b>4. 3. Laboratuvar Testleri ve Natriüretik Peptidler</b>	<b>7</b>
<b>4. 4. Ekokardiyografi ve Radyonüklid Anjiyografi</b>	<b>7</b>
<b>4. 5. Egzersiz Testi ve Girişimsel Tanı Yöntemleri</b>	<b>8</b>
<b>5. Kalp Yetersizliğinde Tedavi</b>	<b>8</b>
<b>5. 1. Kalp Yetersizliğinde Non-Farmakolojik Tedavi</b>	<b>8</b>
<b>5. 2. Kalp Yetersizliğinde Farmakolojik Tedavi</b>	<b>9</b>
<b>5. 2. 1. Diüretikler</b>	<b>9</b>
<b>5. 2. 2. Kardiyak Glikozidler</b>	<b>9</b>
<b>5. 2. 3. Vazodilatör Tedavi</b>	<b>9</b>
<b>5. 2. 4. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri</b>	<b>9</b>
<b>5. 2. 5. Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri</b>	<b>10</b>

5. 2. 6. Aldosteron Reseptör Blokerleri _____	10
5. 2. 7. Beta Blokerler _____	10
5. 2. 8. Anti-aritmik Tedavi _____	11
5. 2. 9. Pozitif İnotropik Tedavi _____	11
5. 3. Mekanik Destek ve Cerrahi Tedavi _____	11
<b>II-)KALP YETERSİZLİĞİNDE UYKUyla İLİŞKİLİ</b>	
<b>SOLUNUM BOZUKLUKLARI _____</b>	<b>12</b>
<b>1. Polisomnografi, Uyku ve Uykuyla İlişkili Solunum</b>	
<b>Bozukluklarının Tanımı _____</b>	<b>12</b>
<b>2. Uykunun Kardiyopulmoner Sistem Üzerine Etkileri _____</b>	<b>14</b>
<b>3. Sistolik Kalp Yetersizliğinde Uykuyla İlişkili Solunum</b>	
<b>Bozukluklarının Epidemiyolojisi, Cinsiyet Farkları _____</b>	<b>15</b>
<b>4. Kalp Yetersizliğinde Uykuyla İlişkili Solunum Bozukluklarının</b>	
<b>Mekanizması: CSA ve KKY _____</b>	<b>15</b>
<b>5. Kalp Yetersizliğinde Uykuyla İlişkili Solunum Bozukluklarının</b>	
<b>Patolojik Sonuçları _____</b>	<b>17</b>
5. 1. Arteriyel Kan Gazı Anormallikleri ve Sonuçları _____	17
5. 2. Aşırı Sempatik Uyarı ve Sonuçları _____	18
5. 3. Abartılmış Negatif İntratorasik Basınç Ve Sonuçları _____	19
<b>6. Kalp Yetersizliğinde Uykuyla İlişkili Solunum Bozukluklarının</b>	
<b>Prognostik Önemi ve Kliniği _____</b>	<b>19</b>
<b>7. Santral Apnenin Tedavisi _____</b>	<b>20</b>
7. 1. Kardiyopulmoner Fonksiyonun Optimizasyonu _____	20
7. 2. Oksijen _____	21
7. 3. Noninvaziv Mekanik Cihazlar _____	21
7. 3. 1. Sürekli ve İntermitan Pozitif Basınç Cihazları _____	21
7. 3. 2. Adaptif Servo-Ventilasyon _____	22
7. 4. Atriyal Overdrive Pacing _____	24

<b>7. 5. Teofilin</b>	24
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>	25
<b>BULGULAR</b>	30
<b>TARTIŞMA</b>	48
<b>SONUÇ</b>	56
<b>ÖZET</b>	57
<b>YABANCI DİL ÖZETİ</b>	59
<b>KAYNAKLAR</b>	61

## TABLolar ÇİZELGESİ

Sayfa No

Tablo – 1: Kalp Yetersizliği Etiyolojisi _____	3
Tablo – 2: Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) Kalp Yetersizliği Sınıflandırma Sistemi _____	4
Tablo – 3: Kalp Yetersizliğinde Semptom ve Bulgular _____	6
Tablo – 4: Cheyne-Stokes Solunumu Olan (CSS +) ve Olmayan (CSS -) Konjestif Kalp Yetersizlikli Hastaların Temel Özelliklerinin Karşılaştırılması _____	30
Tablo – 5: Cheyne-Stokes Solunumu Olan (CSS +) ve Olmayan (CSS -) Konjestif Kalp Yetersizlikli Hastaların Etiyoloji ve Fonksiyonel Kapasitesine Göre Değerlendirilmesi _____	31
Tablo – 6: Cheyne-Stokes Solunumu Olan (CSS +) ve Olmayan (CSS -) Hastalarda Sol Kalbin Ekokardiyografik Ölçümlerinin Karşılaştırılması _____	33
Tablo – 7: Cheyne-Stokes Solunumu Olan (CSS +) ve Olmayan (CSS -) Konjestif Kalp Yetersizlikli Hastalarda Sağ Kalbin Ekokardiyografik Ölçümlerinin Karşılaştırılması _____	35
Tablo – 8: Cheyne-Stokes Solunumu Olan (CSS +) ve Olmayan (CSS -) Konjestif Kalp Yetersizlikli Hastaların Rutin Biyokimyasal ve Nörohormonal Parametrelerinin Değerlendirilmesi _____	36
Tablo – 9: Cheyne-Stokes Solunumu Olan (CSS +) ve Olmayan (CSS -) Konjestif Kalp Yetersizlikli Hastaların Arteriyel Kan Gazlarının Değerlendirilmesi _____	37
Tablo – 10: Cheyne-Stokes Solunumu Olan (CSS +) ve Olmayan (CSS -) Konjestif Kalp Yetersizlikli Hastaların Polisomnografik	

Özelliklerinin Karşılaştırılması \_\_\_\_\_ 38

Tablo – 11: Cheyne-Stokes Solunumu Olan (CSS +) Konjestif Kalp  
Yetersizlikli 10 Hastanın Adaptif Servo-Ventilasyon Tedavisi Öncesi ve  
Sonrası Arteriyel Kan Gazlarının Değerlendirilmesi \_\_\_\_\_ 39

Tablo – 12: Cheyne-Stokes Solunumu Olan (CSS +) Konjestif Kalp  
Yetersizlikli 10 Hastanın Adaptif Servo-Ventilasyon Tedavisi Öncesi ve  
Sonrası Nörohormonal Parametrelerin Değerlendirilmesi \_\_\_\_\_ 40

Tablo – 13: Cheyne-Stokes Solunumu Olan (CSS +) Konjestif Kalp  
Yetersizlikli 10 Hastanın Adaptif Servo-Ventilasyon Tedavisi Öncesi ve  
Sonrası Polisomnografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi \_\_\_\_\_ 42

Tablo – 14: Plazma Katekolaminleri ve Serum NT-proBNP ile Bazı  
Parametrelerin Korelasyonları \_\_\_\_\_ 44



## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Sayfa No

- Şekil – 1: ASV Tedavi Öncesi ve Sonrası Plazma Norepinefrin (NE), Epinefrin (E) ve Serum NT-proBNP Düzeylerinin Karşılaştırılması\_\_\_\_\_ 40
- Şekil – 2: ASV Tedavi Öncesi ve Sonrası Polisomnografik Ölçümlerin Karşılaştırılması\_\_\_\_\_ 42
- Şekil – 3: ASV Tedavi Öncesi ve Sonrası Arteriyel Oksijen Satürasyonlarının (SatO2) Minimum (Min) ve Ortalama (Ort) Değerlerinin Karşılaştırılması\_\_\_\_\_ 43
- Şekil – 4: Apne-Hipopne İndeksi (AHİ) ile Epinefrin (E) ve Norepinefrin (NE)'in Korelasyonları\_\_\_\_\_ 45
- Şekil – 5: Plazma Norepinefrin (NE) ve Epinefrin (E) Düzeylerinin Serum HCO3 Düzeyi ile Korelasyonları\_\_\_\_\_ 46
- Şekil – 6: Kalp Yetersizliği Hastalarında Serum NT-ProBNP ile CRP'nin Korelasyonu\_\_\_\_\_ 47

## KISALTMALAR ÇİZELGESİ

<b>KISALTMA</b>	<b>AÇIKLAMA</b>
<b>ACC/AHA</b>	American College of Cardiology/American Heart Association
<b>AHI</b>	Apne-Hipopne İndeksi
<b>AI</b>	Arousal İndeks
<b>ASV</b>	Adaptif Servo-Ventilasyon
<b>AT-1</b>	Anjiotensin-1
<b>AT-2</b>	Anjiotensin-2
<b>AVP</b>	Arginin Vazopressin
<b>BiPAP</b>	Bilevel Positive Airway Pressure
<b>BKI</b>	Beden Kitle İndeksi
<b>BNP</b>	Brain natriüretik Peptit
<b>CPAP</b>	Continuous Positive Airway Pressure
<b>CRP</b>	C-Reaktif Protein
<b>CSS</b>	Cheyne-Stokes Solunumu
<b>E</b>	Epinefrin
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>KAH</b>	Koroner Arter Hastalığı
<b>KKY</b>	Konjestif Kalp Yetersizliği
<b>KY</b>	Kalp Yetersizliği
<b>KVS</b>	Kardiyovasküler Sistem
<b>NE</b>	Norepinefrin
<b>NIMV</b>	Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon
<b>NIPPV</b>	Non İnvaziv Positive Pressure Ventilation
<b>Non-REM</b>	Non Rapid Eye Movement
<b>NT-proBNP</b>	N Terminal Pro B Tip Natriüretik Peptit
<b>NYHA</b>	Newyork Heart Association
<b>OSA</b>	Obstrüktif Uyku Apnesi
<b>OSAS</b>	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
<b>OSS</b>	Otonom Sinir Sistemi
<b>PSG</b>	Polisomnografi
<b>RAAS</b>	Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi

**REM**

Rapid Eye Movement

**UISB**

Uykuyla İlişkili Solunum Bozuklukları

## GİRİŞ VE AMAÇ

Konjestif kalp yetersizliği (KKY), erişkin popülasyonun %1,5-2'sinde rastlanan, ortalama yaşam süresi erkek hastalarda 1,7 ve kadın hastalarda 3,2 yıl olan bir tablodur. Cheyne-Stokes solunumu (CSS), periyodik olarak hipopne-apne-hiperpnele ile karakterize patolojik bir solunum biçimidir. KKY'li hastaların yaklaşık olarak %36-57'sinde görülür ve hastalığın mortalitesini artırır (1). Kalp yetersizliğinde santral apnelerin yanı sıra obstrüktif apneler de gelişebilmektedir. Apneler sırasında yaşanan negatif intratorasik basıncın artışı ile, sağ ventrikül venöz dönüşü artar, sağ ventrikül distansiyona uğrar, interventriküler septum sola doğru yer değiştirir ve sol ventrikül dolumu engellenir, bunun sonucu olarak atım hacmi ve kalp debisi azalır (2). Ayrıca, apneler sırasında yaşanan hipoksi ve hiperkapni atakları ve arousallar sempatik sinir sisteminin aşırı uyarılmasına neden olur ve periferik vazokonstriksiyon ile kan basıncı artar, sol ventrikül art yükü fazlalaşır ve tüm bunlar kalp debisinin azalmasına katkıda bulunur. Kardiyovasküler sistem üzerindeki tüm bu olumsuz etkiler, koroner arter hastalığı veya kardiyomiyopatisi olan hastalarda daha da ciddi seyrederek ve mortaliteyi anlamlı ölçüde artırır (2).

Cheyne-Stokes solunumu olan KKY hastalarında standart bir tedavi şekli yoktur, günümüze dek, birçok merkezde, nazal oksijen, teofilin ve nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (nCPAP) tedavileri denenmiştir, ancak çok başarılı sonuçlar alınamamıştır (3-5). Nazal CPAP tedavisinin sol / sağ ventrikül global disfonksiyonlarını (miyokardiyal performans indeksini) düzelttiği gösterilmesine karşın (6,7); CSS'nu gidermede anlamlı etkisi gösterilememiştir (8,9).

Bildiğimiz gibi noninvaziv mekanik ventilasyon (NİMV), akciğerler veya solunum pompasının patolojilerine bağlı akut-kronik solunum yetmezliklerinde

başarılı bir şekilde kullanılmakta ve gaz alışverişini, uykuda yaşanan hipoventilasyonu düzeltmektedir (10). Adaptif servo-ventilasyon (ASV) (uyarlanabilir servo-ventilasyon) KKY-CSS tedavisinde son zamanlarda önerilen yeni bir NİMV tedavi modalitesidir. Ayarlanan bir solunum hızında, ekspiryum sonu pozitif basıncına ek olarak hastanın ihtiyacına göre (hiperpne-hipopne veya apnede olmasına göre) inspiryumda da uygun pozitif hava yolu basıncı vererek, CSS' nu kontrol altına alır. ASV uygulaması, KKY olgularındaki uyku sırasında yaşanan santral apneleri, hipopneleri, arousalları, uyku bölünmelerini engelleyerek, aşırı yorgunluk ve uykululuk halini tedavi eder (11,12,13). Bir çalışmada ASV' nin tek gecelik uygulaması ile KKY ve CSS olan hastalarda noktürnal solunum paterninin ve uyku kalitesinin düzeldiği gösterilmiştir (14). Bazı plasebo kontrollü randomize çalışmalarda ise, bir aylık kullanımda, ASV' nin gündüz uykululuk halinde ve KKY hastaları için prognoz göstergeleri olan plazma brain natriüretik peptit (BNP) seviyeleri ve idrar katekolamin seviyelerinde anlamlı bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (15).

Bu çalışmada cheyne –stokes solunumlu kalp yetersizliği hastalarında ASV' nin akut tedavideki etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### I-) KALP YETERSİZLİĞİ

#### 1. Tanımı, Epidemiyoloji ve Etiyolojisi

Kalp yetersizliği (KY), kalbin yapısal veya fonksiyonel hastalıklarından kaynaklanan, vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilecek düzeyde yeterli kanı, doku ve organlara pompalayamadığı veya bunu ancak artmış doluş basınçları altında yapabildiği karmaşık nöro-endokrin klinik bir sendromdur (16). KY, akut ya da kronik olabileceği gibi, sistolik ve/veya diyastolik de olabilir ve sol KY'nin sağ KY ile birlikte olması konjestif kalp yetersizliği (KKY) olarak adlandırılmaktadır. KY, sıklığı yaşla birlikte belirgin olarak artmaktadır ve 45-54 yaş grubunda %1-2 sıklıkta iken 75 yaş üstü popülasyonda %10'a kadar ulaşmaktadır (17). Ülke nüfuslarının yaklaşık %2' sinde KY hastası olduğu tahmin edilmektedir. Yaşam boyu KY gelişme riski, erkek veya kadınlar için benzer olup yaklaşık %20 olarak bildirilmektedir (18). Gelişmiş ülkelerde kalp yetersizliğinin en sık nedeni iskemik kalp hastalığıdır, ikinci sırada hipertansiyon yer almaktadır (Tablo- 1).

**Tablo - 1:** Kalp Yetersizliği Etiyolojisi

İntrinsik miyokard hastalıkları	1- İskemik kalp hastalığı 2- Miyokardit 3- Kardiyomiyopati(KMP) 4- İnfiltratif hastalıklar (Hemokromatoz, amiloidoz, sarkoidoz)		
Kalbin iş yükü artışı	<u>1- Basınç yükü artışı</u> a- Sistemik hipertansiyon b- Pulmoner hipertansiyon c- Aort veya pulmoner darlığı d- Aort koarktasyonu e- Hipertrofik kardiyomiyopati	<u>2- Volüm yükü artışı</u> a- Mitral veya aort yetersizliği b- Triküspit yetersizliği c- Konjenital sol-sağ şant	<u>3- Yüksek debili kalp yetersizliği</u> a- Tirotoksikoz b- Ağır anemi c- Gebelik d- Arteriyovenöz fistül e- Beriberi f- Paget hastalığı
Ventrikül doluşunun engellenmesi	1- Kapak akımının engellenmesi: Mitral darlığı, triküspit darlığı 2- Miyokard ve perikard kompliyansının azalması: Konstriktif perikardit, restriktif kardiyomiyopati, kardiyak tamponad, endomiyokardiyal fibroelastozis		
İyatrojenik miyokard hasarı	1- İlaçlar: Adriamisin, disopiramid, 2- Mediastinal radyoterapi		
Aritmiler			

## 2. Kalp Yetersizliği Sınıflandırması ve Fonksiyonel kapasite

Hastalığın prognozu hakkında bilgi veren ve uzun yıllar boyunca fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmede kullanılan Newyork Heart Association (NYHA) sınıflandırması, hastanın öyküsüne göre belirlenen bir sınıflamadır. Sınıf I en iyi fonksiyonel kapasite ve prognozu gösterirken, en kötü fonksiyonel kapasite ve prognozu sınıf IV gösterir (16). Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) kalp yetersizliği sınıflandırma sistemi ise Evre A, B, C ve D olarak dörde ayrılır (Tablo – 2).

**Tablo 2:** Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) Kalp Yetersizliği Sınıflandırma Sistemi (19).

<b>A</b>	Kalp yapılarında saptanan bir anormallik olmamasına rağmen kalp yetersizliği geliğimi için yüksek riskli olan hastalar.	Sistemik hipertansiyon, kardiyotoksik ajan kullanımı, koroner arter hastalığı, alkol kullanımı.
<b>B</b>	Kalp yetersizliği geliğimi için yüksek risk taşıyıp yapısal anormallik geliğen, ancak kalp yetersizliği semptom ve bulguları geliğmeyen hastalar.	Asemptomatik kapak hastalığı, kardiyak hipertrofi-fibrozis, kardiyak dilatasyon, hipokontraktile ve eski miyokard infarktüsü.
<b>C</b>	Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile beraber geçmişte veya halen kalp yetersizliği semptomları olan hastalar.	Nefes darlığı veya egzersiz intoleransı olan hastalar, asemptomatik olup geçmiş semptomları için tedavi alan hastalar.
<b>D</b>	İleri yapısal kalp hastalığı olan ve maksimal medikal tedaviye rağmen dinlenme sırasında bile kalp yetersizliği semptomları olan hastalar.	Sık hastaneye yatan veya güvenli biçimde taburcu edilemeyen hastalar, transplantasyon adayları, yardımcı kalp cihazlı olanlar.

## 3. Patofizyoloji

KY, altta yatan nedenlere bağlı olarak geliğen, miyokard fonksiyon bozukluğu, ventriküler remodeling, hemodinamik değişiklikler, nörohumoral aktivasyon, sitokinlerin aşırı ekspresyonu, vasküler ve endotel disfonksiyonunu içeren kompleks bir tablodur (20).

### A. Hemodinamik değişiklikler:

Starling kanununa göre normal kalpte ön yükteki (preload) artış miyokard fibrillerinde gerilmeye bağlı olarak ventrikül performansında artışa neden olur. İleri derecede KY olan hastalarda dolum basıncı istirahatte bile yükselir ve

kompanzasyon yetersiz hale gelir. Kalp dilate oldukça, Laplace ilişkisinden dolayı artan duvar gerilimi art yükü (afterload) arttırır, bu da kardiyak debideki düşmeye katkıda bulunur. Ventrikül dilatasyonu, başlangıçta kardiyak debiyi korumak için ortaya çıkan adaptif bir süreçtir. (21-24).

## **B. Nörohormonal sistem aktivasyonu:**

Azalmış kardiyak debi sonucunda kan basıncının temini için vazokonstriksiyon devreye girer ve vital olmayan organlara kan akımı azalır. Artmış sempatik sistem aktivasyonu, renin angiotensin aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu ve endotelin düzeylerindeki artış vasküler tonustaki artıştan sorumlu mekanizmalardır (25). Sol ventrikül işlev bozukluğunun erken döneminde, miyokardın sempatik etkinliği artar. KY olan hastalarda plazma NE düzeyi ne kadar çok artarsa yaşam beklentisi ve sağ kalım oranlarının da o kadar azaldığı gösterilmiştir (26-27). Artmış sempatik aktivasyon özellikle miyokard iskemisi varlığında ventriküler aritmilere ve ani kardiyak ölüme neden olabilir. (28,29). Artmış sempatik aktivasyonun etkileri: kısa vadede kompensatuvar bir rol oynasa da kronik adrenerjik aktivasyonun olumsuz etkileri vardır (30,31). 1- Art yükü arttırır, 2- RAAS ve diğer nörohormonları aktive ederler 3- Ventriküler aritmileri tetikler 4-Artmış katekolamin düzeylerinin miyositler üzerinde doğrudan toksik etkileri vardır. Ayrıca, KY olan hastalarda sempatik sinir sistemi etkinliği artarken, parasempatik sistemi etkinliğinde azalma olmaktadır (32,33). Artmış sempatik aktivasyon, az tuz alımı, diüretik tedavisi, düşük kan volümü, düşük kan basıncı gibi uyarılar sonucunda böbreklerden renin salınımı artar. Anjiyotensin; anjiyotensin 1 (AT1) reseptörlerine bağlandıktan sonra arteryel vazokonstriksiyon, hücre büyümesi (hipertrofi), ekstrasellüler matrikste artış, miyosit apoptozu, polidipsi, NE salınımı, arjinin vazopressin (AVP) ve aldosteron salınımında artışa neden olur. Anjiotensin 2 (AT 2) reseptörlerinin aktivasyonu ise büyümeyi önleyici, yeniden şekillenmeyi önleyici, damarlarda apoptoz ve vazodilatasyon gibi AT 1 reseptör aktivasyonuna ters etkileri vardır. Plazma renin ve aldosteron düzeyleri, orta ve ileri KY olan hastalarda artar. Bu hormonların plazma seviyelerinin prognostik önemi vardır (34). Nörohormonal aktivasyon bir yandan ventriküler remodelingi uyarak ventrikül fonksiyonunda bozulmaya yol açarken öte yanda da KY semptom ve bulgularının ortaya çıkmasını sağlar. Miyokard hücre



kaybı miyosit hipertrofisi ve uzaması ile karakterize ventriküler remodeling ile sonlanır (35,36).

#### 4. Kalp Yetersizliği Tanı Yöntemleri

Kalp yetersizliği tanısı dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile konur ve yardımcı laboratuvar yöntemleri ile desteklenir (Tablo – 3). Ayrıca kalp yetersizliği nedeninin yanında risk faktörleri, şiddetlendirici etmenler ve eşlik eden hastalıkların belirlenmesi mümkün olabilir. Hastanın fonksiyonel kapasitesi (NYHA) hastalığın prognozu hakkında bilgi verebilir.

**Tablo - 3:** Kalp Yetersizliğinde Semptom ve Bulgular

Nefes darlığı	Akciğer dinleme bulguları (raller)
Efor dispnesi	Periferik ödem
Ortopne	Boyun ven dolgunluğu
Paroksizmal nokturnal dispne	Hepatomegali
Ayak bileği ödemi	Hepatojuguler reflü
Yorgunluk, halsizlik	Taşikardi
Öksürük	S <sub>3</sub> galo
Istahsızlık	Kardiyak üfürümler
Çarpıntı	Kalp büyümesi
Nörolojik şikayetler (Baş dönmesi, senkop ve konfüzyon)	Santral venöz basınçta yükselme
	Pulsus alternans

#### 4. 1. Elektrokardiyografi ve Holter Elektrokardiyografi

Kalp yetersizliğinin özel bir EKG bulgusu yoktur. Geçirilmiş miyokard infarktüsüne ait patolojik Q dalgaları, miyokard iskemisini gösteren T dalga değişiklikleri, sol ventrikül hipertrofisi, özgül olmayan ST segment ve T dalga değişiklikleri ile dal blokları ve intraventriküler ileti gecikmeleri de görülebilir.

Holter elektrokardiyografinin kalp yetersizliği tanısında değeri yoktur, ancak kalp yetersizliği semptomu artış gösteren hastalarda atriyal ve ventriküler aritmilerin süresi, sıklığı ve yapısını göstermede kullanışlı olabilmektedir (37).

## **6. 2. Telekardiyografi**

Özellikle kardiyak genişleme ve pulmoner konjesyon varlığını göstermede faydalıdır. Pulmoner konjesyon ise interlobar fissürlerde sıvı birikimi, kanın redistribisyonu, Kerley B çizgileri, fantom tümörü ve çoğunlukla bilateral ancak tek taraflı olduğunda genellikle sağ tarafta izlenen plevral effüzyon görülebilir.

## **4. 3. Laboratuvar Testleri ve Natriüretik Peptidler**

Hastaların ilk değerlendirmesi tam kan sayımı, idrar analizi, açlık kan şekeri, serum elektrolitleri (kalsiyum ve magnezyum dahil), glikohemoglobin, serum lipidleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerini içermelidir (38). Hiponatremi ve renal fonksiyon bozukluğu kalp yetersizliğinde kötü prognoz parametreleri olarak bilinmektedir (37). İdrar analizi proteinüri ve glikozürinin saptanmasında faydalıdır ve klinisyeni altta yatan diyabet ve renal problemlerin varlığı ile ilgili uyarıcı olmaktadır. Karaciğer enzimlerinde yükselme artmış hepatik konjesyonla ilişkili olabilir. B-tip natriüretik peptit (BNP) ve N-Terminal pro B-tip natriüretik peptit (NT-proBNP), konjestif kalp yetersizliğinin tanısında, yönetiminde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, mortalite ve morbiditeyi öngörmeye önemli bir yere sahiptir (39,40). Klinik çalışmalar, nefes darlığı şikayetiyle acil servise başvuran hastalarda klinik değerlendirme ile beraber natriüretik peptid düzeyi, kalp yetersizliği ve diğer nefes darlığı yapan nedenlerin ayırıcı tanısında kullanışlı bir inceleme olduğunu göstermektedir (41,42).

## **4. 4. Ekokardiyografi ve Radyonüklid Anjiyografi**

Ekokardiyografi kalbin anatomik ve fonksiyonel yapısı hakkında ve kalp yetersizliği etiyojisi ile ilgili önemli bilgiler sağlar. Kalp kapak anormallikleri ile romatizmal kalp hastalığı, bölgesel duvar hareket kusuru ve incelmış miyokard ile koroner arter hastalığı, perikard ve miyokardtaki değişiklikler ile perikardit, kardiyak amiloidozis ve hipertrofik kardiyomiyopati gibi hastalıkların tanısı konulabilir. Radyonüklid anjiyografi, ekokardiyografinin ulaşamadığı durumlarda, sol ventrikül (LV) sistolik fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılabilen alternatif bir incelemedir (37).

#### **4. 5. Egzersiz Testi ve Girişimsel Tanı Yöntemleri**

Egzersiz testinin kalp yetersizliği olan hastalarda ana uygulama alanı fonksiyonel kapasite tayini, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve prognoz açısından sınıflandırma yapılabilmesidir (37). Altı dakikalık submaksimal yürüme testinde 300 metrenin altında mesafe alınması kötü prognozu göstermektedir (43).

Kalp yetersizliği varlığını göstermede invaziv incelemelere ihtiyaç yoktur. Ancak kalp yetersizliğine neden olan hastalıkların açıklanmasında veya prognostik bilgi edinmek amacıyla invaziv işlemler kullanılabilir (37).

#### **5. Kalp Yetersizliğinde Tedavi**

Kalp yetersizliği tedavisi genel öneriler ve non-farmakolojik, farmakolojik, mekanik destek ve cerrahi tedavi şeklinde sınıflandırılabilir.

##### **5. 1. Kalp Yetersizliğinde Non-Farmakolojik Tedavi**

Hastalara kalp yetersizliği nedenleri, şikayetlerin nasıl meydana geldiği, tedavide dikkat edilmesi gereken durumlar ve hastalığın seyrinin nasıl olacağı ile ilgili bilgi verilmelidir (sınıf I ve kanıt düzeyi C) (37). Hastaların düzenli kilo takibi yapmaları ve 3 gün içinde 2 kg'dan fazla kilo almaları durumunda hekimleri bilgilendirmeleri ve diüretik tedavisinin düzenlenmesi gerektiği ile ilgili tavsiyelerde bulunulmalıdır. Tuz kullanımı özellikle ileri derecede kalp yetersizliği olan hastalarda kısıtlanmalı, ayrıca kullanılan tedaviye bağlı olabilecek hiperkalemiden kaçınmak amacıyla potasyum alımına dikkat edilmelidir. İleri kalp yetersizliği olan hastalarda günlük sıvı alımı 1,5-2 litre/gün ile sınırlandırılmalıdır. Sigara içimi kesinlikle yasaklanmalıdır. Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, sınıf I anti-aritmikler, kalsiyum kanal blokerleri, trisiklik antidepresanlar, kortikosteroidler ve lityum önerilmeyen ve kaçınılması gereken ilaçlardır. NYHA sınıf II-III hastalarına egzersiz önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi B). İyi fonksiyonel kapasitesi olan hastalarda haftada 3-5 kez 20-30 dakika, fonksiyonel kapasitesi iyi olmayanlarda ise günlük birkaç kez 5-10 dakika süren ve maksimum kalp hızını % 60-80 arasında tutacak şekilde yapılan izotonik egzersiz önerilmektedir (37).

## **5. 2. Kalp Yetersizliğinde Farmakolojik Tedavi**

### **5. 2. 1. Diüretikler**

Diüretikler sıvı yüklenmesine bağlı pulmoner ve periferik konjesyonu olan hastaların semptomatik tedavisinde vazgeçilmez ilaçlardır. Diüretik kullanımı ile hastaların nefes darlığının hızlı bir şekilde düzelmesi ve egzersiz toleransının artması nedeniyle volüm yükü olan hastalara rutin olarak önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyiA) (37,44). Bu ilaçların yaşam süresi üzerine olan etkileri ile ilgili yapılan çalışma yoktur.

### **5. 2. 2. Kardiyak Glikozidler**

Kardiyak glikozidler atriyal fibrilasyon varlığında kalp yetersizliğinin tüm evrelerinde faydalıdır (sınıf I ve kanıt düzeyi B) (37). Digoksin tedavisi sinüs ritminde olan hastalarda mortaliteyi azaltmamakla beraber maksimum kalp yetersizliği tedavisine rağmen semptomları gerilemeyen hastalarda hastaneye yatışı azaltması ve semptomları geriletmesi nedeniyle önerilmektedir (sınıf IIa ve kanıt düzeyi A) (37).

### **5. 2. 3. Vazodilatör Tedavi**

ACE inhibitörü ve ARB kullanılmayan durumlarda hidralazin/isosorbit dinitrat kombinasyonu kullanılabilir (sınıf I ve kanıt düzeyi B) (37). Nitratların tek başına kullanımı genellikle önerilmemektedir. Alfa blokerlerin kalp yetersizliğinde kullanımı önerilmemektedir (sınıf III ve kanıt düzeyi B). Sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetersizliği olan hastalarda kalsiyum kanal blokerleri kesinlikle önerilmemektedir (sınıf III ve kanıt düzeyi C).

### **5. 2. 4. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri**

ESC (European Society of Cardiology) 2005 kılavuzu anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerini (ACE I) semptom olsun veya olmasın, LVEF <40-45 olan hastalarda yaşam süresi ile fonksiyonel kapasiteyi koruması ve hastaneye başvuru azaltması nedeniyle NYHA sınıf I'den IV'e kadar tüm hastalara önermektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi A) (37). Akut miyokard infarktüsü sonrası re-

infarktüs ve kalp yetersizliği sıklığını azaltması nedeniyle erken dönemde başlanmalıdır (sınıf I ve kanıt düzeyi A) (37).

### **5. 2. 5. Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri**

Anjiyotensin II reseptör blokerlerinin (ARB), semptomatik kalp yetersizliği olan hastalarda mortalite ve morbidite azaltıcı özelliklerinin olması nedeniyle ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi B) (37). ARB ve ACE inhibitörleri miyokard infarktüsü sonrası gelişen kalp yetersizliği ve sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunda mortaliteyi azaltmada benzer etkilere sahiptir (sınıf I ve kanıt düzeyi A) (37).

### **5. 2. 6. Aldosteron Reseptör Blokerleri**

Aldosteron reseptör blokerleri 2005 ESC kılavuzunda NYHA sınıf III-IV ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi B). Evre III ve IV kalp yetersizliği olan hastalarda ACE inhibitörü ve diüretiklere eklenen spironolakton tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (sınıf I ve kanıt düzeyi B) (37). Miyokard infarktüsü sonrası sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda eplerononun faydasının gösterilmesi ile (EPHESUS çalışması) bu ilaç da kılavuzlardaki yerini almıştır (sınıf I ve kanıt düzeyi B) (37).

### **5. 2. 7. Beta Blokerler**

Beta blokerler iskemik veya iskemik olmayan kardiyomiyopatisi ve LVEF'si azalmış tüm hasta gruplarında diğer tedavilere ek olarak, kontrendike olmadığı sürece önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi A). Miyokard infarktüsü sonrası LV sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kalp yetersizliği semptomundan bağımsız olarak verilen beta blokerler, ACE inhibitörleri gibi mortalitede belirgin azalma sağlamaktadır (sınıf I ve kanıt düzeyi B) (45). Kalp yetersizliğinde önerilen beta blokerler bisoprolol, karvedilol, metoprolol süksinat ve nebivololdür (sınıf I ve kanıt düzeyi A) (37).

### **5. 2. 8. Anti-aritmik Tedavi**

Kalp yetersizliğinde beta bloker haricinde diğer anti-aritmik ilaçların genel olarak endikasyonu yoktur. Atriyal fibrilasyon, devamlı veya devamlı olmayan ventriküler taşikardi gibi durumlarda anti-aritmik tedaviye gereksinim olabilir. Sınıf I anti-aritmik ilaçlar mortaliteyi artırması, hemodinamik bozukluğa ve yeni aritmilere neden olabildiğinden önerilmemektedir (sınıf III ve kanıt düzeyi B) (37). Sınıf II antiaritmik olan beta blokerler, ani ölümü azaltması nedeniyle tek veya amiodarone ile kombine olarak kullanılması önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi A) (37). Sınıf III antiaritmik olan amiodarone, atriyal fibrilasyonda sinüs ritminin sağlanması ve devamlı veya devamsız ventriküler taşiaritmilerde kullanılabilir (sınıf I ve kanıt düzeyi A) (37).

### **5. 2. 9. Pozitif İnotropik Tedavi**

Tekrarlayıcı veya uzun oral pozitif inotropiklerle yapılan tedavi mortalite artışına neden olduğundan önerilmemektedir (sınıf III ve kanıt düzeyi A). Pozitif inotropik olarak sık kullanılan dobutamin tedavisinin prognoz üzerine olan etkisi net bilinmemektedir (sınıf IIb ve kanıt düzeyi C). Fosfodiesteraz inhibitörü olan milrinon beta bloker kullananlarda daha iyi bir tercih olabilir. Yeni kullanılmaya başlanan ve etkisini kalsiyum duyarlılaştırıcı özelliği ile gösteren levosimendan kronik kalp yetersizliğinin akut dekompanzasyonunda kullanışlı bir tedavidir. Levosimendan tedavisi sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı semptomatik kalp yetersizliği olan ve hipotansiyonu olmayan hastalara önerilmektedir (sınıf IIa ve kanıt düzeyi B) (46).

### **5. 3. Mekanik Destek ve Cerrahi Tedavi**

İnternal kardiyak defibrilatör ile bi-ventriküler pacemaker ileri derecede semptomatik NYHA sınıf III-IV kalp yetersizliği olan, EF < % 35 ve QRS süresi >120 ms olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla önerilmektedir (sınıf IIa ve kanıt düzeyi B). Kardiyak transplantasyon ise uygun koşul ve verici varlığında son dönem kalp yetersizliğinde optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan hastalara önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi C) (37).

## **II-) Kalp Yetersizliğinde Uykuyla İlişkili Solunum Bozuklukları**

Uykuyla ilişkili solunum bozuklukları (UİSB), örneğin hipoksemi, kalp yetersizliğinin prognozunu etkileyebilmektedir. Bu nedenle, solunum bozukluklarının tedavisi kalp yetersizliğinin morbidite ve mortalitesini potansiyel olarak iyileştirebilir. Cheyne-Stokes solunumu (CSS), kalp yetersizliği hastalarında sıklıkla görülebilmektedir. Non-hiperkapnik, kreşendo ve dekreşendo solunum paternini izleyen santral apne ve hipopneler şeklindeki solunum tipine, cheyne-stokes solunumu denilmektedir. CSS'lu KKY'li hastalarda mortalite, CSS olmayanlara göre, daha yüksektir (47,48)

### **1. Polisomnografi, Uyku ve Uykuyla İlişkili Solunum bozukluklarının Tanımı**

Polisomnografi, göz hareketleri, çene elektromiyogramı ve beyin dalgalarının elektrofizyolojik kaydıdır. (49). UİSB'nı tanımak için aynı zamanda, nazo-oral havayolu akımı, torakoabdominal ekskürsionlar ve arteriyel oksihemoglobin satürasyonları da kaydedilir (50). Elektrokardiyogram monitörizasyonu, noktürnal aritmilerin, anterior tibialis kasının elektromiyogramı ise periyodik bacak hareketlerin belirlenmesine yardım eder (51). Elektroensefalografik kriter, göz hareketleri ve çene elektromiyogramına göre uyku, rapid eye movement (REM) ve non-rapid eye movement (Non-REM) evrelerine ayrılır (49). Non-REM uykusu evre 1,2,3,4'den oluşur ve erişkin toplam uyku süresinin %80'ini oluşturur. REM uykusu ise nörofizyolojik olarak Non-REM uykusundan farklıdır ve erişkin toplam uyku süresinin %20'sini oluşturur. Normal olarak bir erişkin uykuya evre 1 ile girer ve birkaç dakika sonra progresif olarak daha derin uyku evreleri 2,3 ve 4'e girer. Elektroensefalografik olarak delta dalgalarının varlığı ile karakterizedir ve uykunun

bu iki evresi birlikte derin uykuyu (ya da delta) oluşturur. Yaklaşık 90 dakika sonra REM uykusunun ilk epizodu ortaya çıkar ve uykunun ilk siklusu tamamlanır (49). Solunum bozukluklarının varlığında uyku bölünmeye başlar. Uyku bölünmesi aşırı arousallar, uyanıklıklar ve daha hafif uyku evrelerine doğru yer değiştirme ile karakterizedir ve dinlendirici olmayan uyku ve gündüz aşırı uykululuğa neden olmaktadır. Apne, inspiratuar hava akımının 10 saniye ya da daha fazla yokluğu olarak tanımlanır. Hipopne solunumda azalmaz. Hipopne arteriyel oksihemoglobin saturasyonunda en az %4 düşme ve/veya elektroensefalografik arousalla sonuçlanan, 10 saniye ya da daha uzun süreli, nazo-oral hava akımı ya da torakoabdominal ekskürsionlarda azalma olarak tanımlanabilir. UİSB'nin ciddiyetini belirlemek için, uyku saati başına apne ve hipopnelerin sayısı olarak hesaplanan apne-hipopne indeksi (AHİ) kullanılır. Obstrüktif apne-hipopne sendromunun (OSAS) tanısasal kriteri olarak AHİ'nin 5 ya da daha büyük olması kullanılır (52). Benzer şekilde uyku saati başına elektroensefalografik arousalların sayısı olarak arousal indeks (AI) kullanılır. Uyku sırasında hipokseminin ciddiyeti genellikle en düşük oksihemoglobin saturasyonu tarafından değerlendirilir, saturasyonun %90'ın altında geçirildiği süredir.

UİSB'nin çeşitleri vardır: obstrüktif (OSA) ve santral apne (CSS). Polisomnografik olarak obstrüktif uyku apne ve hipopnesi, tekrarlayıcı komplet (obstrüktif apne) ya da inkomplet (obstrüktif hipopne) üst hava yolu tıkanıklığı epizotları ile karakterizedir. (53). Polisomnografik olarak OSA, torakoabdominal ekskürsionların devam etmesine rağmen nazo-oral hava akımının yokluğu ile karakterizedir. CSS'de hava akımı yokluğu, diyafragmayı içeren pompa kaslarının inspiratuar aktivasyonu yokluğu nedeniyledir. 30-60 yaş arasında erişkin populasyonun %2-4'ü OSAS'a sahiptirler (52). İnme, konjestif kalp yetersizliği ve



iskemik kardiyovasküler hastalıklara eğilimlidirler (54). CSS, primer olarak sistolik kalp yetersizlikli kişilerde görülür. Sistolik kalp yetersizliğinde eş zamanlı olarak hem obstrüktif apne hem de santral uyku apnesi görülebilir. Polisomnografi ile yapılan çalışmalarda, tüm sistolik kalp yetersizlikli hastaların %5-30'unun predominant olarak OSA'ya, %30-60'ının CSS'ye sahip oldukları gösterildi. Apneler ve hipopneler kalp yetersizlikli hastalarda, obstrüktif, santral ya da her iki şekilde görülebilir (2,55). CSS primer olarak kalp yetersizliğinde görülen periyodik solunumun bir şeklidir.

## **2. Uykunun Kardiyopulmoner Sistem Üzerine Etkileri**

Uykuyla uyanıklık karşılaştırıldığında otonom sinir sistemi (OSS) dengesi tersine döner (56). Normal olarak Non-REM uykusunda, uykunun derinliği evre 1'den 4'e kadar giderek artar, sempatik aktivitede progresif bir azalma vardır. Fakat REM uykusunda, sempatik aktivitede dalgalanarak artma görülür. Uyku sırasında, aralıklı kan, lomber ve beyin ventriküler serebrospinal sıvı örneklemeğinde de norepinefrin seviyesinde önemli azalma gösterilmiştir (57,58). Uyku sırasında parasempatik aktivitede genel olarak artmanın olduğuna inanılır (59). OSS'de bu değişikliklerin sonucu olarak Non-REM uykusunda sistemik kan basıncı, kalp hızı ve kalp debisi azalır (60). REM uykusunda ise kan basıncı ve kalp hızı artar (61). Uykunun başlaması ve uyanıklığın kimyasal olmayan solunumu sürdürmesinin kesilmesi ile dakika ventilasyonu azalır ve arteriyel  $PCO_2$  yükselir (62). Dahası, uyanıklığın sürdürülmesinin solunumsal etkilerinin yokluğunda, uyku sırasında, solunum primer olarak metabolik kontrol altındadır ve  $PCO_2$ 'de küçük değişikliklere aşırı duyarlılık gösterilir (62). Arousallar, geçici olarak uyanıklığın sürdürülmesinin yeniden oluşturulması, artmış sempatik ve azalmış parasempatik aktivite ile ilişkilidir. Sonuç olarak kalp hızı, kan basıncı, solunum artar ve  $PCO_2$  azalır (63).

### **3. Sistolik Kalp Yetersizliğinde Uykuyla İlişkili Solunum Bozukluklarının Epidemiyolojisi, Cinsiyet Farkları**

Genel popülasyonda, OSAS'ın prevalansı anlamlı olarak erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir (52). Birkaç çalışmanın sonuçları birleştirildiğinde, sistolik kalp yetersizlikli erkek hastaların %40'ı CSS'ye sahiptir ki, kadın hastaların %18'lik CSS prevalansına göre anlamlı olarak daha yüksektir (55,64-67). Sistolik disfonksiyonu ve KKY olan 60 yaşın üzerindeki kadınlar, 60 yaşın altında olanlarla karşılaştırıldığında CSS riski 6 kat daha yüksektir (55).

### **4. Kalp Yetersizliğinde Uykuyla İlişkili Solunum Bozukluklarının Mekanizması: CSS ve KKY**

Periyodik solunum ve kalp yetersizliğinde CSS'nin mekanizması, kompleks ve multifaktöriyeldir. Solunum sisteminde, solunum hızı ve tidal volüm (normal olarak) regüle edilir. Öyle ki arteriyel kan gazları kesin olarak kontrol edilir. Örneğin,  $PCO_2$  arttığında veya  $PO_2$  düştüğünde, değişiklikleri minimize etmek için solunum artar. Solunum sisteminde feedback sistemleri, kemoreseptörler, akciğerler, akciğerlerden kemoreseptörlere dolaşan arteriyel kan ve beyinden solunum kaslarına giden sinirleri içerir (68). KKY'nde, feedback sistemlerinin çeşitli komponentlerinde solunum kontrolünde instabiliteye ve dolayısıyla periyodik solunuma neden olabilecek değişiklikler olur. Bu değişiklikler, her ne kadar genelde uykuda gözlene de periyodik solunum uykuya da uyanıklıkta gözlenebilir (69). Uzayan dolaşım zamanı ile solunum duraklaması, onu düzeltecek kompensatuar solunum çabası olmaksızın devam edebilir. Çünkü solunum duraklamasının indüklediği hipoksemi ve hiperkapninin kemoreseptörlerce algılanması zaman alır. Periyodik solunum ve santral apne görülme olasılığını artıran ikinci faktör kemoreseptörlerin kazanımıdır

(68). Örneğin, CO<sub>2</sub>'ye artmış duyarlılığı olan bireylerde, PCO<sub>2</sub> yükseldiği zaman kemoreseptörler, geniş solunumsal yanıtı neden olur. Yoğun hiperventilasyon sonucu, PCO<sub>2</sub> apne eşiğinin altına çekilir ve santral apneye neden olur. Santral apne nedeniyle PCO<sub>2</sub> yükselir. Böylece hiperventilasyon ve hipoventilasyon siklusu devam ettirilir (68). Üçüncü faktör, akciğerlerin daha az boşalmasına neden olan fonksiyonel rezidüel kapasitede azalmadır. Uyku birçok yolla solunumu etkiler. Temel etki apne eşiğinin ortaya çıkmasıdır (62,70). Apne eşiği, ritmik solunumun kesildiği PCO<sub>2</sub> seviyesinin altı olarak tanımlanır. Apne eşiğindeki PCO<sub>2</sub>'nin, saptanan PCO<sub>2</sub>'den farkı, santral apne oluşumu için kritik bir faktördür. Daha düşük farklar apne oluşumu olasılığını daha fazla artırır (71,72). Normal olarak uykunun başlaması ile solunum azalır ve PCO<sub>2</sub> artar. Saptanan PCO<sub>2</sub>, apne eşiğinin üzerinde olduğu sürece ritmik solunum devam eder. Fakat, kalp yetersizlikli bazı hastalarda saptanan PCO<sub>2</sub> uyku sırasında yükselemez ve saptanan PCO<sub>2</sub>'nin apne eşiğine yakınlığı nedeniyle santral uyku apnesi görülür (72,73). Bazı çalışmalarda, düşük arteriyel PCO<sub>2</sub> ve kalp yetersizliği olan hastalarda, uyku sırasında CSS'nin yüksek gelişim olasılığına sahip oldukları gösterilmiştir (74-76). Uyanık durumda düşük arteriyel PCO<sub>2</sub>, zorunlu olmamasına rağmen, CSS'nin oldukça yüksek öngördürücüsüdür. Kalp yetersizlikli ve CSS'li birçok hasta normal uyanıklık PCO<sub>2</sub> seviyesine sahiptir (76). Önemli olan apne eşiğinin arteriyel PCO<sub>2</sub>'ye yakınlığıdır (71,72). Premenopozal kadınlar erkeklere göre daha düşük apne eşiğine sahiptirler ve bu kalp yetersizlikli erkeklere göre premenopozal kadınlarda daha düşük santral apne prevalansı için bir neden olabilir (77). Uykunun solunum üzerine bir diğer önemli etkisi, üst solunum yollarının dilatör kaslarının nöromusküler kontrolü ile ilişkilidir (78).

## **5. Kalp Yetersizliğinde Uykuyla İlişkili Solunum Bozukluklarının Patolojik Sonuçları**

Uyku apnesi ve hipopnesinin 3 temel istenmeyen sonucu vardır :1- Hipoksemi, hiperkapni, reoksijenizasyon ve hipokapni ile karakterize intermittan arteryel kan gazı bozuklukları 2- Arousallar ve hafif uyku evrelerine kayış 3- İntratorasik basınçta büyük negatif dalgalanmalar (79,80).

### **5.1. Arteryel Kan Gazı Anormallikleri ve Sonuçları**

Hipokseminin kardiyovasküler sistem üzerine direkt (azalmış miyokardiyal O<sub>2</sub> sunumu) ve indirekt (endotelial disfonksiyona ve pulmoner arteriyoler vazokonstriksiyona neden olan sempatik sinir sistemi aktivasyonu ) ters etkileri vardır. Azalmış miyokardiyal oksijen sunumu, özellikle koroner arter hastalığı olanlarda oksijen tüketimi ve talebi arasında dengesizliğe neden olur. Potansiyel klinik sonuçları noktürnal angina , miyokardiyal infarktüs, aritmileri içerir. Hipoksi miyokardiyal kontraktileti de bozabilir ve diyastolik disfonksiyona neden olabilir (81). Hipoksi ile indüklenebilen faktör 1 (HIF1) ve nükleer faktör NF-kB gibi çeşitli transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ile hipoksi, endotelini kodlayan gen, VEGF, PDGF gibi çeşitli genlerin ekspresyonunu artırır. Tersine hipoksi, endotelial NO sentaz transkripsiyon oranlarını suprese ederek vazodilatör ve antimitogenik özellikleri olan NO salınımını azaltır (82). Hipoksi, adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu güçlendirir ve lökosit hareketini ve endotelial tutunmayı artırır (83). Hipoksi aynı zamanda endotelial ve miyosit apoptozunun da indüklenmesine katkıda bulunur (84). Dolayısıyla, sürekli hipoksinin bazı etkileri intermittan hipoksi ile de gözlenebilir (85). Sonuç olarak, hipoksinin patofizyolojik sonuçları vasküler inflamasyona ve aterosklerozdakine benzer remodellinge neden olabilir (86,87).

Endotelial disfonksiyon, hipertansiyon (HT), miyokard infarktüsü (MI) ve strok gibi bazı kardiyovasküler hastalıklarda gösterilmiştir. İlginç olarak , bu bozukluklar OSA ile de ilişkili olabilir (54). Alveoler hipoksi, kısmen endotelinin salınımı yoluyla ve hiperkapni, sağ ventrikül fonksiyonlarını olumsuz etkileyen pulmoner arteriyolar vazokonstriksiyon ve hipertansiyona neden olabilir (78). Apne ve hipopneleri takip eden hiperpne epizotları hipokapniye neden olur. Hipokapni, koroner arter vazokonstriksiyonu yaparak ve O<sub>2</sub>-Hb disosiasyon eğrisini sola kaydırarak miyokardiyal O<sub>2</sub> sunumu ve alınımını bozabilir (89). Hipokapni aritmilere neden olabilir. Sol kalp yetmezlikli hipokapnik (arteryal PCO<sub>2</sub><35 mm Hg) hastalarda santral uyku apnesi ve aritmi sık gözlenmiştir (73).

## **5. 2. Aşırı Sempatik Uyarı ve Sonuçları**

Santral ve obstruktif uyku apnesi , sempatik aktiviteyi artırır (11,90,91). Artmış sempatik aktivite kötü prognozla ilişkili olduğu için kalp yetersizliğinde önemli etkilere sahiptir ve obstruktif ve santral uyku apnesi tedavisi sempatik aktiviteyi azaltır (11,91). Sol ventrikül disfonksiyonu olan kalp yetersizliğinde sempatik aktivite baroreseptör aktivitesinin küntleşmesine bağlı olarak artmıştır. ÜİSB, primer olarak da kan gazı anormallikleri, kemosensitif karotid cisimciklerini uyararak ilave sempatik sistem aktivasyonuna neden olur (92). Baroreseptörlerin inhibitör fonksiyonlarına karşılık artmış karotid cisimcik aktivitesi sempatik akışı artırır. OSA'da, artmış sempatik aktivite sadece uyku ile sınırlı değildir ve gün içinde de devam eder (91). Bu açıdan, normal bireylerde birkaç dakikalık hipoksemi ve hiperkapni ile görülen artmış sempatik aktivite, O<sub>2</sub> ve CO<sub>2</sub> normale döndükten sonra bile devam eder (93). KY ve uyku apneli hastalarda, gün içindeki artmış sempatik aktiviteye nokturnal hipokseminin de katkısı olabilir. Sempatik aktivasyonun, özellikle de sol ventrikül disfonksiyonu ve koroner arter hastalığı olanlarda olmak

üzere birçok istenmeyen kardiyovasküler etkisi olabilir. Bu istenmeyen etkiler artmış sistemik vasküler rezistans ve LV afterloadu, venokonstriksiyon ve artmış sağ ventrikül (RV) preload, artmış miyokardiyal kontraktilite, hipertrofi, taşikardi ve aritmileri içerir. Dahası, artmış miyokardiyal NE cAMP aracılıklı Ca yüklenmesine bağlı olarak miyosit toksisitesine neden olabilir (94). NE protein kinaz A aracılığı ile de apoptoza neden olabilir. NE'nin bu iki toksik etkisi beta adrenerjik blokaj ile önlenir (94). Beta blokerler, uzun süreli sempatik aktivasyonu minimize etmek için başarıyla kullanılmaktadırlar.

### **5. 3. Abartılmış Negatif İntratorasik Basınç ve Sonuçları**

Obstruktif apne epizotları sırasında 60–80 mmHg'ya varan negatif intratorasik basınçlar oluşabilir. Plevral basınç değişiklikleri obstruktif uyku apnesinde santrale göre genellikle daha belirgindir. Artmış negatif basınç aort, pulmoner vasküler yatak, ventriküller gibi intratorasik yapıların transmural basıncını artırır. Negatif veya pozitif basınç defleksiyonlarının, sağ ve sol ventrikül fonksiyonları üzerine kardiyovasküler etkilerini gösteren birçok çalışma vardır (95,96). Laplace kanuna göre, artmış transmural basınç duvar gerilimini ve miyokardiyal O<sub>2</sub> tüketimini artırır. Negatif intratorasik basınç aynı zamanda perivasküler aralıkta da hissedilir ve perivasküler basıncı düşürür. Bu da, pulmoner mikrovasküler yataktan transüstasyonu kolaylaştırarak ve akciğerden lenf sıvısı çıkışını azaltarak ekstravasküler akciğer sıvısını artırır (97). Uyku apnesi, böylelikle konjestif kalp yetersizliğindeki sıvı fazlalığına ve pulmoner ödeme katkıda bulunur.

## **6. Kalp Yetersizliğinde Uykuyla İlişkili Solunum Bozukluklarının Prognostik Önemi ve Kliniği**

Obstrüktif uyku apne-hipopneli, bilinen kalp hastalığı olmayan kişilerde yapılan çalışmalar bu bozuklukların artmış mortaliteyle birlikte olduğunu göstermiştir (98). Dahası, koroner arter hastalığı olanları içeren iki prospektif çalışmada (99,100) obstrüktif apne-hipopne varlığı kardiyovasküler hastalık ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. 7 yıllık bir çalışmada OSA'lı orta yaşlı erkeklerde artmış kardiyovasküler hastalık insidansı saptanmıştır (101). Çalışmalar, sistolik kalp yetersizlikli hastalarda santral apnenin surviyi kısalttığını göstermiştir (47,102). Bu çalışmaların yetersiz hasta sayısı, değişik gruplar arasında yaş ve ejeksiyon fraksiyonunda farklılıklar bulunması kısıtlılıkları olmasına rağmen, kollektif olarak santral apne varlığında, yokluğuna göre mortalitede artmış bir eğilim gözlenmiştir (48). OSA ya da CSS'nin efektif tedavisi, sistolik kalp yetersizliğinde mortalite göstergelerini iyileştirir. KY ve OSA'lı hastalar sıklıkla habituel horlarlar ve obezdirler (2,55). Aksine, habituel horlama ve obezite CSS için risk faktörü değildir ve sıklıkla bu bozuklukta bulunmazlar (2). Bu da CSS'den klinik olarak şüphelenmeyi güçleştirir. KY varlığında, genellikle uyku apnesi, bazen de santral apne gizli kalabilir (103).

## **7. Santral Apnenin Tedavisi**

### **7.1. Kardiyopulmoner Fonksiyonun Optimizasyonu**

Kalp yetersizliğinin diüretikler, ACEI ve beta blokerlerle optimal tedavisi çeşitli mekanizmalarla periyodik solunumu iyileştirebilir ya da ortadan kaldırabilir (102). Bu mekanizmalar arasında, PCO<sub>2</sub>'nin normalizasyonu, iyileşmiş arteryel dolaşım zamanı ve artmış fonksiyonel rezidüel kapasite yer almaktadır. Beta

blokerlerin bir olumlu etkisi, tekrarlayan arousallar ve desaturasyona bağlı gelişen noktürnal sempatik hiperaktiviteyi dengelemesidir. Ancak, beta blokerlerin istenmeyen bir etkisi melatonin üzerine etkileriyle ilişkilidir. Uykuyu teşvik eden bir ajan olan melatoninin sekresyonu bir siklik AMP aracılı beta reseptör sinyal ileti sistemi ile ilişkilidir ve beta blokerlerin melatonin sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (104). Önemli olarak, karvedilol bu konuda bir istisnadır (104).

## **7. 2. Oksijen**

1900'lerin başında, Pembrey, KKY'nde O<sub>2</sub> verilmesinin Cheyne-Stokes solunumunda iyileşme ile sonuçlandığını göstermiştir. Sistolik kalp yetersizliğinde yapılan birçok sistemik çalışma uykuda nazal O<sub>2</sub> tedavisinin santral uyku apnesini azalttığını göstermiştir (105,106). O<sub>2</sub> verilmesi, arousalları ve hafif uykuyu azaltmakta ve maksimal egzersiz kapasitesini artırarak geceboyu üriner epinefrin ekskresyonunu azaltmaktadır (107,108). Nazal O<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>'de ufak bir artış yaparak olasılıkla saptanan PCO<sub>2</sub> ve apne eşliğindeki PCO<sub>2</sub> arasındaki farkı artırmakta, CO<sub>2</sub>'ye solunumsal yanıtı azaltarak vücutta O<sub>2</sub>'yi yükseltmektedir (109).

## **7. 3. Noninvaziv Mekanik Cihazlar**

### **7. 3. 1. Sürekli ve İntermitan Pozitif Havayolu Basıncı Cihazları**

Sistolik kalp yetersizlikli hastaların %43 'ünde bir gecelik CPAP tedavisinin CSS'yi elimine ettiği gösterilmiştir (110). Uyku apnesi CPAP'a cevap veren kalp yetersizlikli hastalarda, prematür ventriküler kontraksiyonlar, kupleler ve ventriküler taşikardiler azalmıştır. Kalp yetersizliğinde nazal CPAP ya da intermittan pozitif basınç cihazları ile yapılan kronik çalışmalarda AHİ'nde azalma, desatürasyonda düzelme, plazma ve üriner norepinefrin düzeylerinde azalma ve LVEF'de artma



gözenmiştir (6). Artmış intratorasik basınca bağlı olarak, kalp debisi düşebileceği ve hipotansiyona neden olabileceği için nazal CPAP kullanımında dikkatli olunmalıdır. Bazen ciddi CSS'li hastalar CPAP'a yanıt vermeyebilirler (111-113).

### **7. 3. 2. Adaptif Servo-Ventilasyon (ASV)**

Benzersiz ventilasyon algoritmasına sahip olan Adaptif Servo-Ventilasyon (ASV) cihazı, spesifik olarak KKY hastaları için dizayn edilmiştir. ASV, hedef ventilasyonu, hastaların son zamanlardaki ortalama ventilasyonunun % 90'ına eşit olarak ayarlar. Bu devamlı olarak güncellenen hedef, ASV'nin "adaptif" kısmıdır. ASV solunumdan solunuma, solunumsal desteği, hastaların ihtiyacına göre değişen miktarlarda verme kapasitesine sahiptir. CSS'nin kontrol altına alındığı kararlı durumda, düzleşmiş dalga formları kullanılarak, 5 cmH<sub>2</sub>O pozitif basıncın üzerine eklenen, 3 cmH<sub>2</sub>O basınç desteği verir. Küçük miktarlardaki pozitif basınç desteği; dispnenin, artmış preload'un ve pulmoner konjesyon/ödemin azaltılmasına yardım eder. Eğer hasta santral apne ya da hipopneye girerse, basıncın derecesi çok hızlı bir şekilde, solunum stabilize olana kadar ( ya da ayarlanan maksimum 10 cmH<sub>2</sub>O'ya kadar) birkaç solunumda artırılır. Eğer hasta hiperpneye girerse ya da noktürnal solunum yeniden başlarsa, basıncın derecesi 3-4 solunumda azaltılır ve solunum stabilizasyonuna daha fazla yardım eder. Bu ASV'nin "servo-ventilasyon" kısmıdır. Özet olarak; ASV, ayarlanan bir solunum hızında, ekspiryum sonu pozitif basıncına ek olarak hastanın ihtiyacına göre (hiperpne-hipopne veya apnede olmasına göre) inspiryumda da uygun pozitif hava yolu basıncı vererek, CSS' nu kontrol altına alır (114). Solunum stabilize olduktan sonra, ASV basıncın derecesini konforlu, minimum 3 cmH<sub>2</sub>O desteğe doğru, kademeli olarak azaltır ve böylece aşırı ventilasyon olasılığını azaltır. Basınç derecesinin otomatik olarak azaltılması

önemlidir. Aşırı ventilasyon ve hipokapni vokal kord kapanmasına ve apnede artışa neden olur (114).

Pepperell ve meslektaşlarının CSS'li KKY olan (ortalama AHİ 19,8 ve NYHA II-IV) 30 hastada, 1 aylık terapötik (n=15) ve subterapötik (n=15) ASV tedavisinin etkinliğini araştırdıkları prospektif bir çalışmalarında; ASV ile aktif tedavi gündüz aşırı uykululuğunu azaltmış (ortalama osler değişikliği +7,9 dakika iken kontrol grubunda değişiklik -1dakika idi ve farklılık +8,9 dakika, p=0,014) ve plazma BNP, üriner metadrenalin ekskresyonunda önemli azalma görülmüştür (15). Teschler ve meslektaşları diğer tedaviler ile birlikte, ASV'nin uyku ve solunum üzerinde bir gecelik etkisini karşılaştırmıştır. Kalp yetersizlikli, NYHA III ve optimal medikal tedavi alan 14 hastaya, PSG sırasında tedavi verilmeden ve 4 tedavi gecesinde karışık sırayla O<sub>2</sub>, CPAP bilevel, ASV uygulanmıştır. AHİ, tedavisiz 44.5±3.4/h'den, O<sub>2</sub> ile 28.2±3.4/h'e, CPAP ile 6.8±4.6/h'e (herikisinde de kontrole göre p<0,001), bilevel ile 14.8±2.3/h'e ve ASV ile 6.3±0.9/h'e (bilevele göre p<0,001) geriletmiştir. ASV ile yavaş dalga ve REM uykusunda büyük artış varken, O<sub>2</sub> ya da CPAP ile olmamıştır. Bu çalışmada bir gecelik ASV tedavisi KKY'de görülen CSS'yi baskılamış ve uyku kalitesini CPAP ya da 2 L/d O<sub>2</sub>'ye göre daha iyi iyileştirmiştir (14). Philippe ve meslektaşları KKY ve CSS'li , NYHA II-IV olan 25 hastada, randomize olarak, AHİ, yaşam kalitesi ve LVEF aracılığıyla ASV'ye karşı CPAP'ın kompliyans ve etkinliğini karşılaştırmışlar ve hem ASV hem de CPAP grubunda AHİ'nin azaldığını, yalnızca ASV ile CSS'nun tamamen düzeldiğini göstermişlerdir. 6. ayda yaşam kalitesinde iyileşme ASV ile daha yüksek bulunmuş ve yalnızca ASV, LVEF'de önemli artış sağlamıştır (11). Schadlich ve meslektaşları, CSS olan KKY hastalarında, 1 yıllık sürede ASV'nin CSS ve LVEF üzerine etkilerini araştırdıkları bir çalışmalarında, ASV'nin CSS'nu düzelttiği ve LVEF'de anlamlı artış sağladığını

(% 37'den % 41,7'ye,  $p<0,01$ ) göstermişlerdir (12). Vogt-Ladner ve meslektaşları, randomize kontrollü çalışmada ASV ile nokturnal 2 litre/dakika O<sub>2</sub> tedavisini, NYHA III, CSS'li ve KKY olan 20 hastada uyku ve yaşam kalitesini, kardiyak fonksiyonları, 3 aylık sürede karşılaştırmışlar; ASV kolunda kardiyak fonksiyonlarda artma, yaşam kalitesi ve fiziksel performansta anlamlı iyileşmenin olduğunu göstermişlerdir (13).

#### **7. 4. Atriyal Overdrive Pacing**

Mekanizması açık olmamakla birlikte, hafif LV sistolik disfonksiyonu olan bazı hastalarda atriyal overdrive pacing'in santral ve obstrüktif uyku apnesinde faydalı olduğu gösterilmiştir (115).

#### **7. 5. Teofilin**

Kalp yetersizliğinde santral uyku apnesinin tedavisinde bu ilaçların yararı açık çalışmalarla gösterilmiştir (116). Bir çalışmada günde iki defa oral teofilin verilmesi, apne-hipopne indeksini yaklaşık % 50 azaltmış ve arteriyel oksihemoglobin düzeylerini iyileştirmiştir (4). Teofilinin CSS'yi hangi mekanizmalarla iyileştirdiği kesin değildir (4). Terapötik kan konsantrasyonlarında, teofilin bazı reseptörler için adenzin ile yarışır. SSS'de adenzin respiratuar bir depresandır ve teofilin adenzinle yarışarak solunumu stimüle edebilir (117). Potansiyel aritmojenik etkisi ve fosfodiesteraz inhibisyonu kalp yetersizlikli hastalarda uzun dönem teofilin kullanımı ile ilgili çekincelerdir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### A. Hasta Popülasyonu:

Aralık 2007- Ağustos 2008 tarihleri arasında, dispne yakınmasıyla Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim dalı polikliniği ve Acil Servisine başvuran, yaşları 40-82 arasında 1 kadın (%5), 19 erkek (%95) olmak üzere 20 kalp yetersizliği hastası çalışmaya alındı.

İskemik ya da hipertansif kalp hastalığı, idiyopatik KMP, valvüler kalp hastalığına bağlı, NYHA'ya göre fonksiyonel kapasitesi II-III olan hastalar çalışmaya dahil edildi. 20 hastanın 10'unda hipertansiyon, 7'sinde diyabet vardı, 3'ünde ise hipertansiyon ve diyabet birlikteliği söz konusuydu.

Hasta popülasyonundaki tüm hastaların öyküsü ve tam bir fizik muayenesi öncelikle kardiyoloji ve daha sonra göğüs hastalıkları hekimlerince yapıldı. 12 derivasyonlu istirahat EKG'leri çekildi, ilk 72 saat içerisinde ekokardiyografik tetkikleri yapıldı.

NYHA fonksiyonel kapasitesi I ve IV olan kalp yetersizliği, inme, kronik böbrek yetersizliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve romatolojik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalara kalp yetersizliği için diüretik, digital, ACE inhibitörü ya da Anjiyotensin reseptör blokleri, beta bloker dahil olmak üzere optimal medikal tedavi uygulandı.

Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmış olup, çalışmamız Pamukkale Üniversitesi Hastanesi yerel etik kurulu tarafından 05.11.2007 tarih ve 2007/10 sayılı kararıyla onanmıştır.

## **B. Biyokimyasal Analiz:**

Hastaların 12 saatlik açlık rutin biyokimyasal tetkikleri yapıldı. Arteriyel kan gazları biyokimya laboratuvarında Medica Easy STAT (Medaci Corp. MA., USA) marka cihaz ile çalışıldı.

Epinefrin, Norepinefrin için heparinli tüplere alınan kan örnekleri hemen santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı, plazma örnekleri godelere ayrıldı. “HP Agilent 1100” HPLC (High performance liquid chromatography) cihazı ile plazma katekolaminleri ölçümü yapıldı.

Brain natriüretik peptit için alınan kan örnekleri 4000 rpm de 7 dakika santrifüj edilerek elde edilen serum örnekleri godelere ayrıldı. Serum örneklerinde solid faz kemilüminesan immunölçüm yöntemi (DPC- İmmulite 2000, USA) ile NT-ProBNP ölçümü yapıldı.

Plazma katekolaminleri ve serum NT-ProBNP düzeyleri, arteriyel kan gazları polisomnografik tetkik için ilk yatışlarında ve adaptif servo-ventilasyon tedavisi sonrası olmak üzere iki kez çalışıldı.

### **C. Ekokardiyografik İnceleme:**

Olguların transtorasik ekokardiyografileri, sol lateral dekübitüs pozisyonunda, vivid 7 ekokardiyografi cihazı ile 2.5 mHz prob kullanılarak yapıldı.

Parasternal uzun eksen penceresinden sol atriyum boyutu, sol ventrikül duvar kalınlık ve çapları, fraksiyonel kısalma, sağ atriyum ve sağ ventrikül çapları, sağ ventrikül serbest duvar kalınlıkları M-mod yöntemiyle ölçüldü.

Apikal dört boşluk penceresinden, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) iki boyutlu (2D) yöntemle Simpson kuralına göre hesaplandı.

PW doppler yöntemiyle sol ventrikülün diyastolik fonksiyonunun göstergeleri olan; mitral E/A dalga oranı, E dalgası deselerasyon zamanı ölçüldü. Yine aynı pencereden diyastolik fonksiyonun diğer bir göstergesi olan “ velocity propagation” renkli M- mod yöntemiyle değerlendirildi.

Miyokard performans indeksinin hesaplanması için, apikal beş boşluk penceresinden PW Doppler kullanılarak İVRT, İVCT ve ET'nin toplam süreleri hesaplandı, IVGZ ve IVKZ'nın, EZ'na bölünmesi ile sol ventrikülün MPI'si hesaplandı.

Sağ ventrikül MPI'si için apikal dört boşluktan elde edilen toplam süreden, parasternal kısa eksen penceresinden elde edilen pulmoner arterin ejeksiyon süresi çıkartılarak pulmoner arter ejeksiyon süresine bölündü.

#### **D. Polisomnografik Tetkik:**

Çalışmaya alınan tüm hastaların medikal stabilizasyonu da sağlandıktan sonra 48 saat içinde 1 gecelik uyku testi (PSG) Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Uyku Merkezi'nde tek kişilik, sessiz, karanlık, ısı kontrollü bir odada, refakatsiz olarak yapıldı.

Polisomnografi (Compumedics P Series Sleep System) ile EEG (Elektroensefalografi), EOG (Elektrookülografi), çene EMG (Elektromiyografi), ağız ve burun hava akımı (nasal-oral 'thermistor' ve nasal kanül ile), toraks hareketleri, abdomen hareketleri, arteriyel oksijen satürasyonu (pulse oksimetre cihazı) ve EKG kayıtları alındı. Bütün kayıtlar uyku konusunda uzman göğüs hastalıkları hekimi tarafından değerlendirildi.

Ağızda ve burunda hava akımının 10 saniye veya daha fazla süreyle durması apne olarak tanımlanırken, hava akımında 10 saniye veya daha fazla süreyle en az %50 azalma ile birlikte oksijen satürasyonunda %3'lük düşme veya arousal gelişimi hipopne olarak tanımlandı.

Uykuda görülen apne ve hipopne sayılarının toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen indeks apne-hipopne indeksi (AHİ) olarak adlandırıldı. AHİ > 5 olanlar uyku apnesi olarak değerlendirildi, <5 olanlarda ise uyku apnesi dışlandı.

Solunum çabasının sürmesine rağmen ağız ve burunda hava akımının olmaması obstrüktif apne, hem solunum çabasının hem de hava akımının olmaması santral apne, başlangıçta santral tipte olan apnenin, solunum çabasının başlamasına

rağmen devam etmesi mikst apne olarak değerlendirildi. Uyku etkinliği, uyku süresinin, yatakta kalma süresine oranı olarak ele alındı.

CSS saptanmış olan KKY hastalarına (n=10), başka bir gece de adaptif servo-ventilasyon (Respironics, BiPAP Auto SV, Model No:1008628, USA) cihazı ile tedavi verildi.

Eş zamanlı PSG kayıtları alındı ve tekrar aynı hekim tarafından incelenerek tedavinin etkinliği uyku parametreleri açısından değerlendirildi. PSG'de EKG analizleri tarafımızdan incelendi.

### **E. İstatiksel Analiz:**

İstatistiksel analiz, Statistical Package for Social Sciences version 11.0 (SPSS-13.0, for windows) paket programı ile yapıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi.

Ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında, CSS olan ve olmayan grupların değerlendirilmesinde Mann-Whitney-U testi ile ASV tedavi öncesi ve tedavi sonrası (grup içi) değerlendirmede ise Wilcoxon testi kullanıldı.

Katekolaminlerin ve NT-ProBNP'nin bazı parametreler ile korelasyonlarının analizinde ise Pearson korelasyon testi uygulandı.  $P<0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## BULGULAR

Yaş ortalaması, Cheyne-Stokes solunumu olan (CSS+) 10 hastada (9 erkek, 1 kadın)  $62,2 \pm 11,1$  iken; Cheyne-Stokes solunumu olmayan (CSS-) tamamı 10 erkek hastada  $64,7 \pm 8,5$  idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Beden kitle indeksi iki grupta benzerdi ve aralarında anlamlı fark bulunmamaktaydı ( $p > 0,05$ ).

Koroner arter hastalığı risk faktörleri olan; hipertansiyon, diyabet, sigara, geçirilmiş MI, KABG, ailede kalp hastalığı, obezite, alkol iki grupta benzerdi ve aralarında anlamlı fark bulunmamaktaydı ( $p > 0,05$ ) (Tablo – 4).

**Tablo - 4:** Cheyne-Stokes Solunumu olan (CSS +) ve Olmayan (CSS -)

Konjestif Kalp Yetersizlikli Hastaların Temel Özelliklerinin Karşılaştırılması

	CSS +		CSS -		P
	n	%	n	%	
<b>Cinsiyet</b>					
<b>Erkek</b>	9	90	10	100	AD
<b>Kadın</b>	1	10	0	0	
<b>Yaş ortalaması, yıl</b>	62,2±11,1		64,7±8,5		AD
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,8±3,9		26,3±3,4		AD
<b>Hipertansiyon</b>	5	50	5	50	AD
<b>Diyabetes Mellitus</b>	5	50	4	40	AD
<b>Sigara içenler</b>	2	20	2	20	AD
<b>Geçirilmiş MI</b>	6	60	7	70	AD
<b>KABG</b>	3	30	4	40	AD
<b>Ailede kalp hastalığı</b>	8	80	7	70	AD
<b>Obezite</b>	1	10	1	10	AD
<b>Alkol</b>	0	0	0	0	AD

**BKİ:** Beden kitle indeksi, **MI:** Miyokard infarktüsü, **KABG:** Koroner arter by-pass greft

**AD:** anlamlı değil

CSS + ve CSS - konjestif kalp yetersizlikli hastaların etiyojilerine bakıldığında; her iki grupta 10 hastanın 9'unda etiyojisi iskemik kalp hastalığına bağlıydı. İdiyopatik KMP, CSS + hasta grubunda sadece 1 hastada mevcutken, valvüler nedenli kalp yetersizliği, CSS - hasta grubunda sadece 1 hastada mevcuttu. İki grup fonksiyonel kapasiteleri açısından değerlendirildiğinde, CSS + hasta grubunda 10 hastanın 9'unda fonksiyonel kapasite NYHA III, 1'inde II iken, CSS - hasta grubunda 10 hastanın 8'inde fonksiyonel kapasite NYHA III, 2'sinde II idi (Tablo – 5).

**Tablo - 5:** Cheyne-Stokes Solunumu Olan (CSS +) ve Olmayan (CSS -)

Konjestif Kalp Yetersizlikli Hastaların Etiyojisi ve Fonksiyonel Kapasitesine Göre Değerlendirilmesi

	CSS +		CSS -	
	n	%	n	%
<b>Etiyojisi</b>				
İskemik	9	90	9	90
İdiyopatik	1	10	0	0
Valvüler	0	0	1	10
<b>Fonksiyonel kapasite</b>				
NYHA II	1	10	2	20
NYHA III	9	90	8	80

NYHA: Newyork heart association

CSS + ve CSS - hastalarda sol kalbin ekokardiyografik ölçümleri karşılaştırıldığında; sol atriyum (LA) büyüklüğü, CSS + hastalarda (46,3±6,4) ve CSS - hastalarda (45,1±5,6) genişlemiş olup iki grup arasında anlamlı farklılık oluşturmadı (p>0,05).

LV diyastolik ve sistolik çapları CSS + olan ( $64,8 \pm 6,9$  ve  $54,0 \pm 6,5$ ) ve olmayan ( $71,3 \pm 10,1$  ve  $59,5 \pm 8,9$ ) iki grupta da normalden geniş olup, anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Sol ventrikül kitle ve kitle indeksi hem CSS - grupta ( $298,3 \pm 103,8$  ve  $157,7 \pm 55,4$ ) hem de CCS + olan grupta ( $258,8 \pm 116,2$  ve  $140,5 \pm 55,9$ ) belirgin artmış olup, CSS - olan grupta istatistiksel olarak anlam oluşturmeyen daha fazla artmış büyüklüğe sahipti ( $p > 0,05$ ).

Sol ventrikül EF'si gerek CSS + grupta ( $34,5 \pm 5,9$ ) gerekse CSS - grupta ( $33,3 \pm 4,8$ ) belirgin olarak azalmış olup, iki grup arasında istatistiksel fark oluşturmadı ( $p > 0,05$ ). Sol ventrikül fraksiyonel kısalması hem CSS + olan ( $16,5 \pm 2,9$ ) hem de CSS - olan grupta ( $16,2 \pm 2,5$ ) azalmış olup iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

CSS + ve CSS - olan hasta gruplarında sol ventrikülün diyastolik fonksiyonunu yansıtan parametrelerde iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ). CSS + olan 10 hastanın 1'inde atriyal fibrilasyon varken, CSS - olan 10 hastanın 2'sinde mevcuttu. CSS + hasta grubunda 4 hastada grade I, 3 hastada grade II, 2 hastada grade III diyastolik disfonksiyona karşın, CSS - hasta grubunda 3 hastada grade I, 1 hastada grade II, 4 hastada grade III diyastolik disfonksiyon vardı. CSS + ve CSS - olan hastaların hiçbirinde grade IV diyastolik disfonksiyon yoktu.

CSS + ve CSS - hasta gruplarında sol ventrikül global fonksiyonunun göstergesi olan MPI, hem CSS + grupta ( $0,50 \pm 0,2$ ) hem de CSS - grupta ( $0,48 \pm 0,1$ ) normalden yüksekti, aralarında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ) (Tablo -6).

**Tablo - 6:** Cheyne-Stokes Solunumu Olan (CSS+) ve Olmayan (CSS- ) Hastalarda Sol Kalbin Ekokardiyografik Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	CSS + n=10	CSS - n=10	P
<b>Sol kalp boşluklarına ait ölçümler</b>			
LA (mm)	46,3±6,4	45,1±5,6	AD
IVSd (mm)	7,7±0,9	7,6±1,8	AD
PWDD (mm)	7,9±2,7	7,9±1,3	AD
LVM (g)	258,8±116,2	298,3±103,8	AD
LVMİ (g/m <sup>2</sup> )	140,5±55,9	157,7±55,4	AD
LVEDD (mm)	64,8±6,9	71,3±10,1	AD
LVESD (mm)	54,0±6,5	59,5±8,9	AD
LVEDV (mL)	217,3±51,6	272,7±86,1	AD
LVESV (mL)	143,7±41,9	182,7±59,1	AD
<b>Sistolik fonksiyonlar</b>			
EF-2D (%)	34,5±5,9	33,3±4,8	AD
FK (%)	16,5±2,9	16,2±2,5	AD
<b>Diyastolik fonksiyonlar</b>			
E (cm/sn)	0,87±0,2	1,03±0,3	AD
A (cm/sn)	0,72±0,2	0,69±0,3	AD
E/A	1,4±0,8	1,6±0,9	AD
DZ (msn)	232,1±69,1	199,0±65,4	AD
IVRZ (msn)	91,7±19,2	90,2±17,1	AD
Vp (cm/sn)	37,7±6,6	37,6±2,9	AD
<b>Global fonksiyon</b>			
MPI	0,50±0,2	0,48±0,1	AD

**LA:** Sol atriyum, **IVSd:** Diyastolik interventriküler septum kalınlığı, **PWDD:** Diyastolik posterior duvar kalınlığı, **LVM:** Sol ventrikül kitlesi, **LVMİ:** Sol ventrikül kütle indeksi, **LVEDD:** Sol ventrikül diyastol sonu çapı, **LVESD:** Sol ventrikül sistol sonu çapı, **LVEDV:** Sol ventrikül diyastol sonu volümü, **LVESV:** Sol ventrikül sistol sonu volümü, **EF:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, **FK:** Fraksiyonel kısalma, **E:** Erken diyastolik mitral akım hızı, **A:** Geç diyastolik mitral akım hızı, **E/A:** Erken ve geç diyastolik mitral akım hızları oranı, **DZ:** Deselerasyon zamanı, **IVRZ:** İzovolümetrik gevşeme zamanı, **Vp:** Sol ventriküle kan akımı yayılım hızı, **MPI:** Miyokard performans indeksi, **AD:** Anlamlı değil

CSS + ve CSS - hasta gruplarında sağ kalbe ait ekokardiyografik ölçümleri karşılaştırıldığında ise, sağ atriyum (RA) büyüklüğü CSS + hastalarda ( $40,3\pm 7,7$ ) ve CSS - hastalarda ( $40,1\pm 5,4$ ) normal sınırlarda olup, iki grup arasında anlamlı bir fark oluşturmadı ( $p>0,05$ ).

Sağ ventrikül diyastol sonu çap CSS + ( $32,2\pm 5,0$ ) ve CSS - hastalarda ( $28,9\pm 5,4$ ) normal sınırlardaydı ve gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Sağ ventrikül sebest duvar kalınlıkları (her iki grupta da  $0,4\pm 0,1$ ) normal sınırlarda idi ve anlamlı bir fark yoktu ( $p> 0,05$ ).

İki grup arasında sağ ventrikülün diyastolik fonksiyonunu yansıtan parametrelerde anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). CSS + olan hastaların 2'sinde grade I, 1'inde grade II diyastolik disfonksiyon varken, CSS - hastaların sadece 1'inde grade I diyastolik disfonksiyon saptandı.

CSS + ve CSS - hasta gruplarında sağ ventrikül MPI, hem CSS + grupta ( $0,52\pm 0,1$ ) hem de CSS - grupta ( $0,51\pm 0,2$ ) normalden yüksekti, aralarında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo -7).

**Tablo - 7:** Cheyne-Stokes Solunumu Olan (CSS+) ve Olmayan (CSS- )  
Konjestif Kalp Yetersizlikli Hastalarda Sağ Kalbin Ekokardiyografik  
Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	CSS+ n=10	CSS- n=10	P
<b>Sağ kalp boşluklarına ait ölçümler</b>			
<b>RA (mm)</b>	<b>40,3±7,7</b>	<b>40,1±5,4</b>	<b>AD</b>
<b>RVFWD (mm)</b>	<b>4,1±0,3</b>	<b>4,1±0,3</b>	<b>AD</b>
<b>RVEDD (mm)</b>	<b>32,2±5,0</b>	<b>28,9±5,4</b>	<b>AD</b>
<b>RVESD (mm)</b>	<b>20,6±4,9</b>	<b>18,7±4,6</b>	<b>AD</b>
<b>Diyastolik fonksiyonlar</b>			
<b>E (cm/sn)</b>	<b>0,72±0,1</b>	<b>0,67±0,1</b>	<b>AD</b>
<b>A (cm/sn)</b>	<b>0,54±0,1</b>	<b>0,51±0,1</b>	<b>AD</b>
<b>E/A</b>	<b>1,3±0,4</b>	<b>1,3±0,3</b>	<b>AD</b>
<b>DZ (msn)</b>	<b>216,9±57,4</b>	<b>195,8±30,9</b>	<b>AD</b>
<b>IVRZ (msn)</b>	<b>89,1±8,1</b>	<b>83,4±7,7</b>	<b>AD</b>
<b>Vp (cm/sn)</b>	<b>54,5±13,5</b>	<b>57,5±12,9</b>	<b>AD</b>
<b>Global fonksiyon</b>			
<b>MPI</b>	<b>0,52±0,1</b>	<b>0,51±0,2</b>	<b>AD</b>

**RA:** Sağ atriyum, **RVFWD:** Sağ ventrikül serbest duvar kalınlığı, **RVEDD:** Sağ ventrikül diyastol sonu çapı, **RVESD:** Sağ ventrikül sistol sonu çapı, **E:** Erken diyastolik mitral akım hızı, **A:** Geç diyastolik mitral akım hızı, **E/A:** Erken ve geç diyastolik mitral akım hızları oranı, **DZ:** Deselerasyon zamanı, **IVRZ:** İzovolumetrik gevşeme zamanı, **Vp:** Sol ventriküle kan akımı yayılım hızı, **MPI:** Miyokard performans indeksi, **AD:** Anlamlı değil

İki grubun rutin biyokimyasal parametreleri arasında serum hematokrit değerleri dışında anlamlı bir farklılık yoktu (her biri için p> 0,05). CSS + hasta grubunun hematokrit değerleri 38,5±5,2 iken, CSS - hasta grubunun ki 42,3±3,0 idi ve istatistiksel olarak sınırda anlamlılığa sahipti (p=0,049).

CSS olan ve olmayan hasta gruplarında hem serum BNP (3029,6±2705,6 ve 1361,5±1705,7) ve hem de plazma norepinefrin (625,4±804,7 ve 200,0±217,4) düzeyleri normalden yüksek olup, iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (her biri için p>0,05).

CSS olan hasta grubunda plazma epinefrin düzeyi (65,4±54,1), CSS olmayan hastalardan (25,5±26,4) anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,012) (Tablo –8).

**Tablo - 8:** Cheyne-Stokes Solunumu Olan (CSS+) ve Olmayan (CSS- )

Konjestif Kalp Yetersizlikli Hastaların Rutin Biyokimyasal ve Nörohormonal Parametrelerinin Değerlendirilmesi

	CSS+ n=10	CSS- n=10	P
<b>Rutin biyokimyasal parametreler</b>			
Glukoz (mg/dL)	93,6±7,7	96,1±6,2	AD
Total kolesterol (mg/dL)	155,6±32,6	168,9±38,3	AD
HDL kolesterol (mg/dL)	37,3±14,5	42,4±10,6	AD
LDL kolesterol (mg/dL)	91,2±26,6	101,1±28,1	AD
Trigliserit (mg/dL)	149,9±134,7	127,1±83,4	AD
Ürikasit (mg/dL)	7,0±1,5	6,7±2,1	AD
C-Reaktif Protein (mg/dL)	0,4±0,4	0,6±0,5	AD
Sodyum (mmol/L)	135,4±3,3	137,1±2,8	AD
Potasyum (mmol/L)	4,3±0,4	4,6±0,6	AD
Kreatinin (mg/dL)	0,9±0,2	1,1±0,3	AD
Hemoglobin (gr/dL)	12,9±1,9	14,2±1,2	AD
Hematokrit (%)	38,5±5,2	42,3±3,0	0,049
<b>Nörohormonal parametreler</b>			
NT-proBNP (pg/mL)	3029,6±2705,6	1361,5±1705,7	AD
Norepinefrin (pg/mL)	625,4±804,7	200,0±217,4	AD
Epinefrin (pg/mL)	65,4±54,1	25,5±26,4	0,012

NT-proBNP: N terminal pro B tip natriüretik peptit AD: Anlamlı değil

İki grubun arteriyel kan gazları değerlendirildiğinde, PaO<sub>2</sub> CSS olan (75,3±9,4 mmHg) ve olmayan (78,2±9,9 mmHg) iki grupta da normalden düşük olup, aralarında anlamlı bir farklılık yoktu (p> 0,05).

PaCO<sub>2</sub>, PH, HCO<sub>3</sub>, SatO<sub>2</sub> değerleri her iki grupta da normal sınırlardaydı ve aralarında yine anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,05) (Tablo – 9).

**Tablo - 9:** Cheyne-Stokes Solunumu Olan (CSS+)

ve Olmayan (CSS- ) Konjestif Kalp Yetersizlikli

Hastaların Arteriyel Kan Gazlarının Değerlendirilmesi

	CSS+ n=10	CSS- n=10	P
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	75,3±9,4	78,2±9,9	AD
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	36,2±3,1	37,7±5,2	AD
pH	7,4±0,1	7,4±0,1	AD
HCO <sub>3</sub> (mEq/L)	22,6±2,1	23,1±2,3	AD
SatO <sub>2</sub> (%)	94,7±2,1	95,2±2,3	AD

PaO<sub>2</sub>: Parsiyel oksijen basıncı, PaCO<sub>2</sub>: parsiyel karbondioksit basıncı, HCO<sub>3</sub>: Bikarbonat, SatO<sub>2</sub>: Oksijen saturasyonu

AD: Anlamlı değil

İki grubun polisomnografik özelliklerine bakıldığında, minimum SatO<sub>2</sub>, ortalama SatO<sub>2</sub>, total sleep time, sleep efficiency, respiratory arousal indeksleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,05).

CSS + hasta grubunun apne hipopne indeksi (18,9±11,5), CSS – hasta grubundan (3,9±5,1) anlamlı olarak daha yüksek idi (p=0,001) (Tablo -10).



**Tablo - 10:** Cheyne-Stokes Solunumu Olan (CSS+) ve Olmayan (CSS- )  
Konjestif Kalp Yetersizlikli Hastaların Polisomnografik Özelliklerinin  
Karşılaştırılması

	<b>CSS+</b> <b>n=10</b>	<b>CSS-</b> <b>n=10</b>	<b>P</b>
<b>Apne Hipopne İndeksi (/saat)</b>	<b>18,9±11,5</b>	<b>3,9±5,1</b>	<b>0,001</b>
<b>Minimum SatO<sub>2</sub> (%)</b>	<b>81,7±6,0</b>	<b>86,2±6,4</b>	<b>AD</b>
<b>Ortalama SatO<sub>2</sub> (%)</b>	<b>90,8±3,9</b>	<b>92,7±1,9</b>	<b>AD</b>
<b>Total Sleep Time (/dk.)</b>	<b>338,8±47,6</b>	<b>313,8±53,9</b>	<b>AD</b>
<b>Sleep Efficiency (%)</b>	<b>71,1±10,0</b>	<b>69,6±14,9</b>	<b>AD</b>
<b>Respiratory Arousal İndeks (/saat)</b>	<b>20,9±12,1</b>	<b>16,5±9,3</b>	<b>AD</b>

SatO<sub>2</sub>: Oksijen satürasyonu, AD: Anlamli değil

CSS olan konjestif kalp yetersizlikli 10 hastanın ASV tedavisi öncesi ve sonrası arteriyel kan gazlarından PaCO<sub>2</sub>, pH ve HCO<sub>3</sub> ölçümleri anlamlı bir fark oluşturmadı (her biri için p>0,05).

Fakat PaO<sub>2</sub> tedavi öncesi 75,3 mmHg iken ASV tedavisi sonrası 84,7 mmHg' ya yükseldi ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,007).

Yine benzer şekilde SatO<sub>2</sub> ise tedavi öncesi % 94,7 iken ASV tedavisi sonrası % 96,5' e anlamlı olarak yükseldi (p=0,008) (Tablo- 11).

**Tablo - 11:** Cheyne-Stokes Solunumu Olan (CSS+) Konjestif Kalp Yetersizlikli 10 Hastanın Adaptif Servo-Ventilasyon Tedavisi Öncesi ve Sonrası Arteriyel Kan Gazlarının Değerlendirilmesi

	ASV tedavisi öncesi	ASV tedavisi sonrası	P
<b>PaO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	<b>75,3</b>	<b>84,7</b>	<b>0,007</b>
<b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	<b>36,2</b>	<b>35,1</b>	<b>AD</b>
<b>PH</b>	<b>7,4</b>	<b>7,4</b>	<b>AD</b>
<b>HCO<sub>3</sub> (mEq/L)</b>	<b>22,6</b>	<b>22,3</b>	<b>AD</b>
<b>SatO<sub>2</sub> (%)</b>	<b>94,7</b>	<b>96,5</b>	<b>0,008</b>

**PaO<sub>2</sub>:** Parsiyel oksijen basıncı, **PaCO<sub>2</sub>:** parsiyel karbondioksit basıncı,

**HCO<sub>3</sub>:** Bikarbonat, **SatO<sub>2</sub>:** Oksijen saturasyonu, **AD:** Anlamli değil

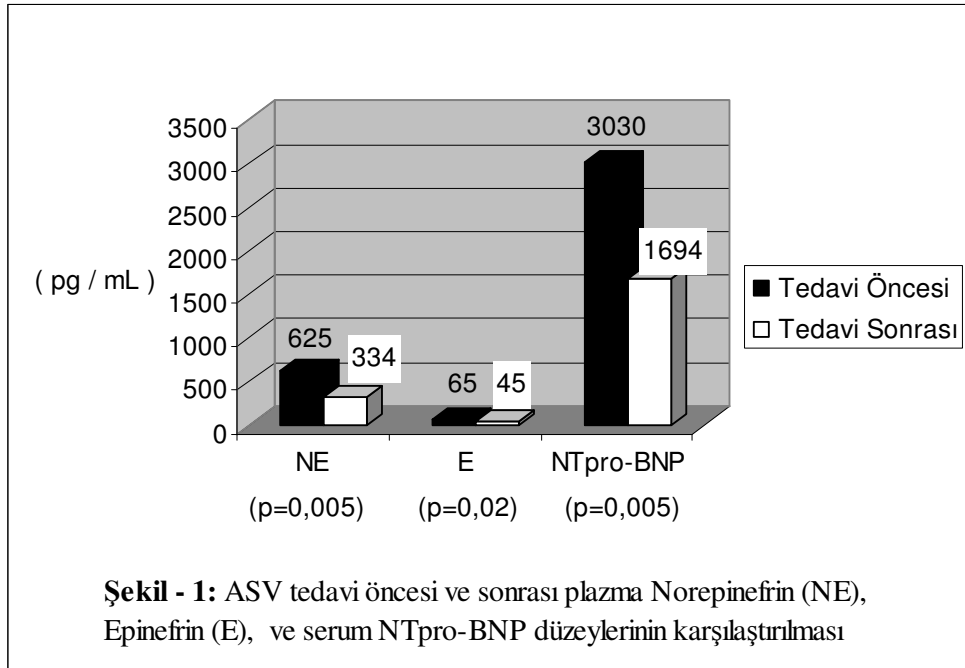
CSS olan konjestif kalp yetersizlikli 10 hastada, hem ASV tedavisi öncesi hem de sonrası nörohormonal parametreler normalden yüksekti.

ASV tedavisi öncesi BNP 3029,6 pg/ml, norepinefrin 625,4 pg/ml, epinefrin 65,4 pg/ml iken ASV tedavisi sonrası sırasıyla 1694,0 pg/ml, 333,9 pg/ml, 45,0 pg/ml'ye anlamlı olarak geriledi (BNP ve Norepinefrin için p=0,005, Epinefrin için P=0,02) (Tablo – 12 ve Şekil – 1).

**Tablo - 12:** Cheyne-Stokes Solunumu Olan (CSS+) Konjestif Kalp Yetersizlikli 10 Hastanın Adaptif Servo-Ventilasyon Tedavisi Öncesi ve Sonrası Nörohormonal Parametrelerin Değerlendirilmesi

	ASV tedavisi öncesi	ASV tedavisi sonrası	P
NT-proBNP (pg/mL)	3029,6	1694,0	0,005
Norepinefrin (pg/mL)	625,4	333,9	0,005
Epinefrin (pg/mL)	65,4	45,0	0,02

NT-proBNP: N terminal pro B tip natriüretik peptit



CSS olan konjestif kalp yetersizlikli 10 hastanın adaptif servo-ventilasyon tedavisi öncesi ve sonrası polisomnografik özellikleri değerlendirildiğinde, ASV tedavisi öncesi ve sonrası; total sleep time, sleep efficiency, obstrüktif apne, mixt apne açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (her biri için  $P>0,05$ )

ASV tedavisi öncesi; AHİ 18,9 ve Minimum SatO<sub>2</sub> % 81,7 iken ASV tedavisi sonrası sırasıyla 7,6 ve % 86,3 saptandı ve bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (her biri için  $P=0,02$ ).

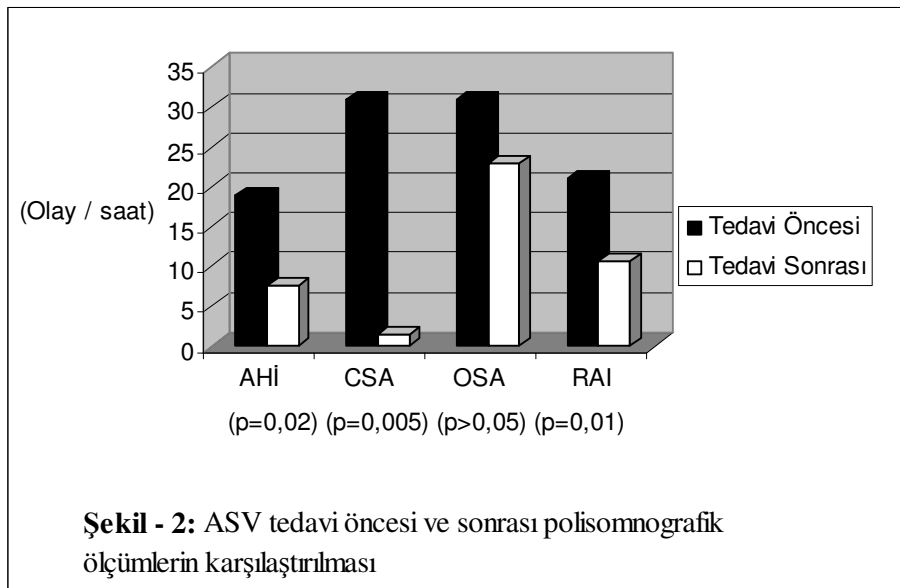
ASV tedavisi öncesi; CSS 31,1 ve ortalama SatO<sub>2</sub> % 90,8 iken ASV tedavisi sonrası sırasıyla 1,5 ve % 94,6 olarak saptandı ve bu düzelmeler istatistiksel olarak anlamlı idi (her biri için  $p= 0,005$ ).

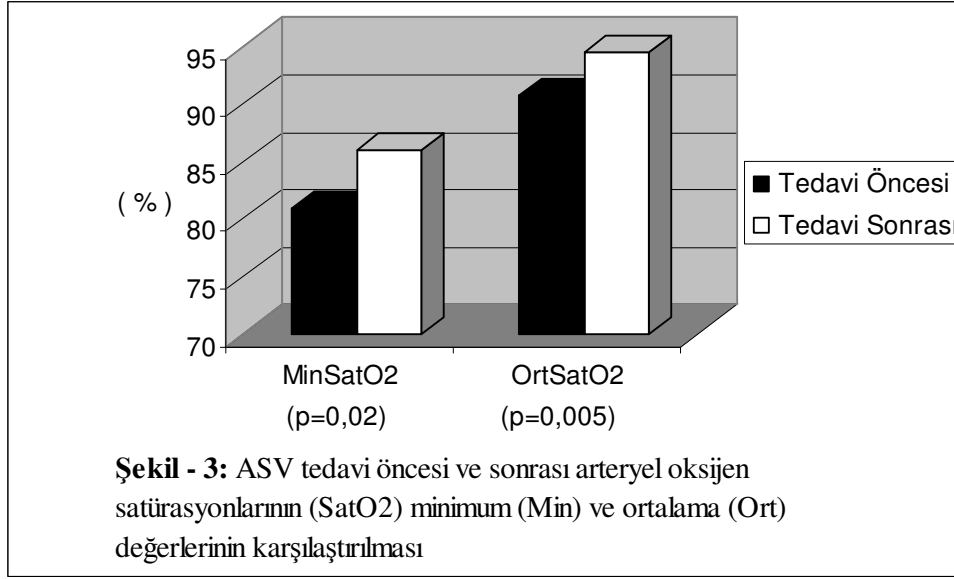
Respiratory arousal index, tedavi öncesi 20,9 iken tedavi sonrası ise 10,6'ya anlamlı olarak düştü ( $p=0,01$ ) (Tablo – 13, Şekil – 2 ve 3).

**Tablo - 13:** Cheyne-Stokes Solunumu Olan (CSS+) Konjestif Kalp Yetersizlikli 10 Hastanın Adaptif Servo-Ventilasyon Tedavisi Öncesi ve Sonrası Polisomnografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

	ASV tedavisi öncesi	ASV tedavisi sonrası	P
Apne Hipopne İndeksi (/saat)	18,9	7,6	0,02
Minimum SatO <sub>2</sub> (%)	81,7	86,3	0,02
Ortalama SatO <sub>2</sub> (%)	90,8	94,6	0,005
Total Sleep Time (/dakika)	338,8	334,8	AD
Sleep Efficiency (%)	71,1	67,1	AD
Respiratory Arousal İndeks (/saat)	20,9	10,6	0,01
Cheyne-stokes solunumu	31,1	1,5	0,005
Obstrüktif apne	31,0	23,3	AD
Mixt apne	0,5	0,0	AD

SatO<sub>2</sub>: Oksijen saturasyonu, AD: Anlamlı değil



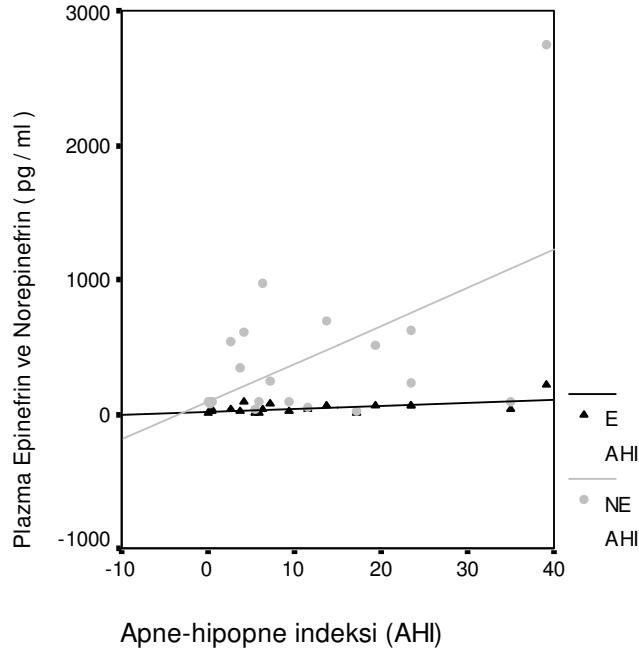


Plazma katekolaminleri ve serum NT-proBNP ile bazı parametrelerin korelasyonları incelendiğinde; CSS ve AHİ, serum NT-proBNP ve plazma Norepinefrin (NE) ile korelasyon göstermezlerken, plazma Epinefrini (E) ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiler (sırasıyla  $p=0,01$  ve  $p=0,04$ ) (Tablo – 14 ve Şekil – 4).

**Tablo - 14:** Plazma Katekolaminleri ve Serum NT-proBNP ile Bazı Parametrelerin Korelasyonları

Parametreler	Epinefrin		Norepinefrin		NT-proBNP	
	r =	p =	r =	p =	r =	p =
CSS	0,532	0,01	0,366	AD	0,408	AD
AHI (/saat)	0,454	0,04	0,293	AD	0,275	AD
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	0,147	AD	0,522	0,01	0,155	AD
NYHA (I-IV)	0,402	AD	0,498	0,02	0,352	AD
Min.SatO <sub>2</sub> (%)	-0,368	AD	-0,210	AD	-0,507	0,02
Ort. SatO <sub>2</sub> (%)	-0,178	AD	-0,227	AD	-0,317	AD
HCO <sub>3</sub> (mEq/L)	-0,481	0,03	-0,536	0,01	-0,324	AD
CRP (mg/dL)	-0,149	AD	0,088	AD	0,604	0,005

**CSS:** Cheyne-stokes solunumu, **AHI:** Apne-hipopne indeksi, **BKİ:** Beden kitle indeksi, **NYHA:** Newyork heart association, **Min. SatO<sub>2</sub>:** Minimum oksijen satürasyonu, **Ort. SatO<sub>2</sub>:** Ortalama oksijen satürasyonu, **HCO<sub>3</sub>:** Bikarbonat, **CRP:** C-reaktif protein, **AD:** Anlamlı değil



**Şekil – 4:** Apne-Hipopne İndeksi (AHİ) ile Epinefrin (E) ve Norepinefrin (NE)'in Korelasyonları (E için  $r=0,454$ ,  $p=0,04$  ve NE için  $r=0,293$ ,  $p>0,05$ )

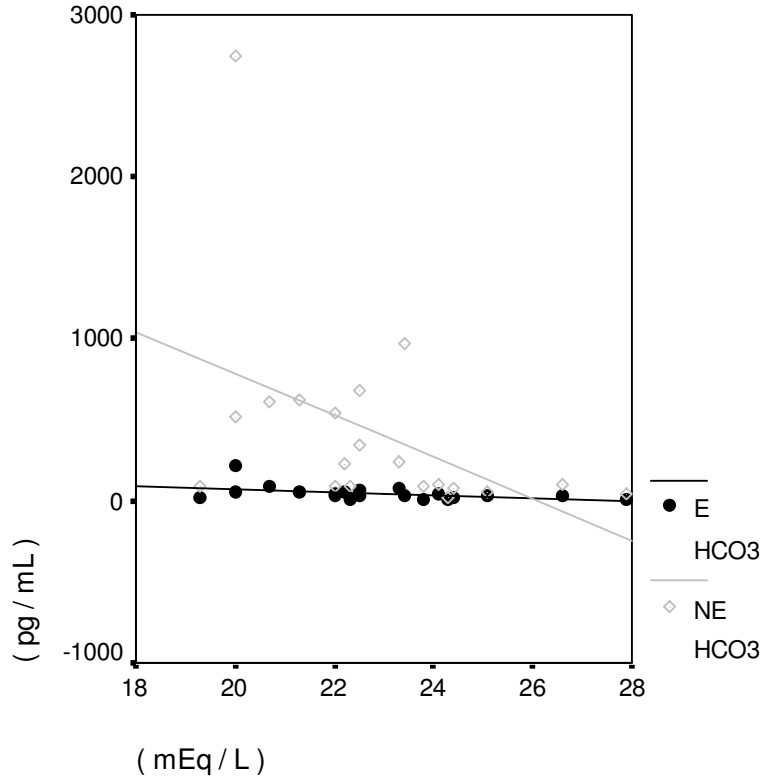
NYHA Fonksiyonel kapasite ve Beden kitle indeksi (BKİ), plazma E ve serum NT-proBNP ile korelasyon göstermediler, fakat plazma NE ile anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla  $p=0,02$  ve  $p=0,01$ ).

Minimum  $SatO_2$ , plazma katekolaminleri ile korelasyon göstermezken, serum NT-proBNP ile anlamlı ters korelasyon gösterdi ( $p=0,02$ ).

Ortalama  $SatO_2$  ise ne plazma katekolaminleri ile ne de serum NT-proBNP ile anlamlı bir korelasyon göstermedi.

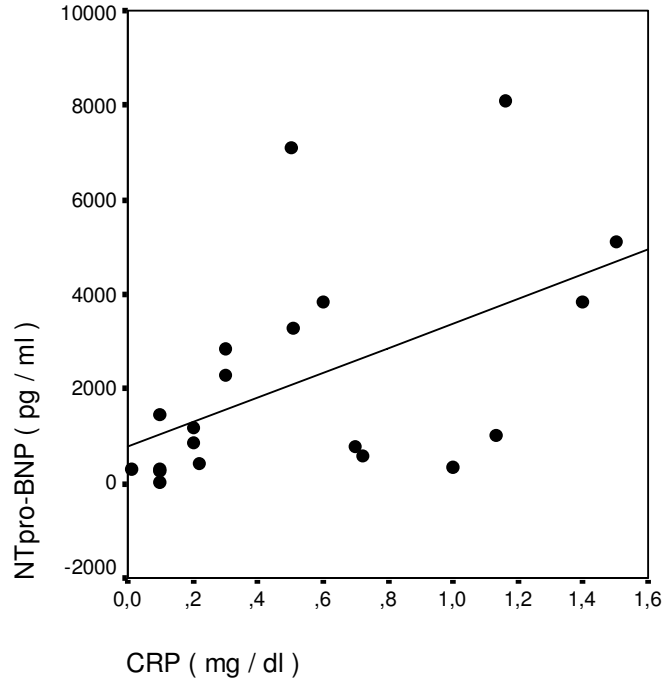


HCO<sub>3</sub>, serum NT-proBNP ile korelasyon göstermezken, plazma katekolaminleri ile anlamlı ters korelasyonları saptandı (sırasıyla p=0,03 ve p=0,01) (Tablo – 14 ve Şekil – 5).



**Şekil – 5:** Plazma Norepinefrin (NE) ve Epinefrin (E) Düzeylerinin Serum HCO<sub>3</sub> Düzeyi ile Korelasyonları (NE için r=-0,536, p=0,01 ve E için r= -0,481, p=0,03)

Son olarak, C- reaktif protein (CRP) ile plazma katekolaminleri arasında korelasyon bulunmazken, serum NT-proBNP ile anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p=0,005) (Tablo 14 ve Şekil – 6).



**Şekil – 6:** Kalp Yetersizliği Hastalarında Serum NT-proBNP İle CRP'nin Korelasyonu ( $r=0,604$  ve  $p=0,005$ )

## TARTIŞMA

Kalp yetersizliğinin gelişimine ve/veya ilerleyişine katkıda bulunan önemli faktörlerden biri de bu hastalarda görülebilen uykuda solunum bozukluklarıdır. Bu durum, KY hastalarında sıklıkla ortaya çıkan ve tekrarlayan apne, hipopne ve hiperpne atakları, uyku bölünmesi, arousallar, intermittan hipoksemi, hiper ve hipokapni ile intratorasik basınç değişiklikleri ile ilişkilidir.

Bu solunumsal bozuklukların, özellikle KY, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) varlığında daha belirgin olmak üzere, kardiyovasküler sistem (KVS) üzerine bir çok olumsuz etkileri vardır. Dolayısıyla uyku ilişkili solunumsal bozukluklarının tanı ve tedavisinin KY'li hastalarda morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkileri olabilir. (112).

Kalp yetersizlikli hastalarda, Cheyne-Stokes solunumu olan ve olmayanlar arasında, fonksiyonel kapasite, sol ventrikül fonksiyonu ve arteryel kan gazı parametreleri arasında anlamlı bir fark saptanmaması ilginç olup önemlidir. Hasta sayımızın çok az oluşu, bunun en büyük etkeni olabilir.

Çalışmamızda, öncelikle Cheyne-Stokes solunumu olan KKY hastalarında, plazma epinefrin düzeylerinin, olmayanlara göre, anlamlı olarak daha yüksek saptanması önemli bir sonuçtur. Bu durum santral apneli hastalarda sempatik aktivasyonun aşırı olduğunun bir göstergesi ve sonucu olabilir. Bu nedenle kalp yetersizlikli hastalarda, Cheyne-Stokes solunumu varlığında, noninvaziv mekanik ventilasyona ilave olarak daha etkin bir beta bloker tedavisi daha fazla yarar sağlayabilir.

Plazma katekolamin yüksekliği, KY hastalarında artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (26,27).

KY hastalarında beta bloker tedavisinin etkinliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olup (metoprolol, bisoprolol, karvedilol, nebivolol gibi) kılavuzlarda da yer almaktadır (37,38).

Köhnlein T ve arkadaşları, KKY'li, NYHA II-IV olan 50 hastayı içeren çalışmalarında metoprolol ya da karvedilolle tedavi edilen hastalarda anlamlı olarak AHI'nin daha düşük olduğunu, beta bloker almayanlarda ise AHI'nin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir ve subgrup analizde iki beta bloker sınıfı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Ayrıca KKY hastalarının uzun dönem, yeterli dozda metoprolol ya da karvedilol ile tedavisi CSS'nin daha düşük prevalans ve ciddiyetiyle ilişkili olduğunu saptamışlardır (118).

Diğer bir çalışmada Akira ve meslektaşları ise, NYHA II-III , KKY'li 45 hastada, karvedilol kullananlarda kullanmayanlara göre CSS daha düşük saptanmış ve daha sonra kullanmayan gruba da 6 aylık karvedilol tedavisi verilmiş ve sonuçta CSS'lerinin azaldığını saptamışlardır.

Araştırmacılar, KKY'li hastalarda karvedilolün CSS'yi azaltıcı etkisinin doza bağımlı olduğunu belirtmişlerdir (119).

Acile gelen hastalarda NT-proBNP düzeyi tayini, dispnenin ayırıcı tanı algoritmasında yer almaktadır ve KKY hastalarında serum NT-proBNP düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (39-41).

Troughton ve arkadaşlarının 69 hastayı NT-proBNP ya da semptom kılavuzluğunda tedavi etmek üzere randomize ettikleri çalışmalarında, NT-proBNP kılavuzluğundaki tedavi grubunda daha düşük NT-proBNP seviyesine ulaşılmış ve bu grupta kardiyovasküler ölüm, tekrar hastaneye yatış ve KKY kötüleşmesi ataklarının azaldığı gözlenmiştir (120).

Oldenburg O. ve arkadaşları, fonksiyonel kapasitesi NYHA II-IV olan ve kılavuza dayalı KKY tedavisi alan CSS'lu, 29 erkek hastayı içeren çalışmalarında, ASV'nin CSS ve KKY parametreleri üzerine olan etkilerini araştırmışlardır.

Uyku ilişkili solunum bozuklukları ve kardiyopulmoner egzersiz testi sonuçlarında iyileşmeyle birlikte, ASV tedavisinden ortalama 5.7 ay sonra LVEF'de anlamlı artış ve NT-proBNP konsantrasyonlarında anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir (121).

Mevcut çalışmamızda ise, ASV tedavisi ile, plazma katekolamin düzeylerinde azalmanın yanı sıra, serum NT-proBNP düzeylerinde de anlamlı azalmaların olduğunu, bir gecelik uygulama sonrasında bile, gösterdik.

Dolayısıyla nörohormonlar üzerine bu olumlu etkilerin, ASV ile uzun dönem tedavide daha belirgin olabileceği ve aynı zamanda kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine ASV'nin yine olumlu etkiler gösterebileceği kanısındayız.

Bu çalışmada, Cheyne-Stokes solunumu olan kalp yetersizliği hastalarına uyguladığımız bir gecelik ASV tedavisinin, aynı zamanda arteriyel kan gazı parametrelerinden SatO<sub>2</sub> ve PaO<sub>2</sub> düzeylerinde de anlamlı olarak düzelmeler sağladığını gösterdik.

Teschler ve meslektaşları, kalp yetersizlikli, NYHA III olan ve optimal medikal tedavi alan 14 hastada, PSG sırasında tedavi verilmeden ve birer gecelik O<sub>2</sub> (2 L/d), CPAP (ortalama 9 cmH<sub>2</sub>O), bilevel (ortalama 13.5/5.2 cmH<sub>2</sub>O), ASV (ortalama basınç 7-9 cmH<sub>2</sub>O) tedavilerini karşılaştırmışlardır.

Söz konusu çalışmada, AHİ ve Arousal indekste anlamlı olarak azalma en fazla ASV tedavisi ile sağlanmıştır. Ayrıca, bir gecelik ASV tedavisi, KKY'de görülen Cheyne-Stokes solunumunu baskılamış ve yavaş dalga ve REM uykusunda büyük artış sağlayarak uyku kalitesini CPAP ya da 2 L/d O<sub>2</sub>'ye göre daha iyi iyileştirmiştir (14).

Pepperell ve meslektaşları ise, fonksiyonel kapasiteleri NYHA II-IV olan Cheyne-Stokes solunumlu kalp yetersizlikli 30 hastada, 1 aylık terapötik (n=15) ve subterapötik (n=15) ASV tedavisi uyguladıkları randomize, kontrollü, prospektif çalışmalarında, terapötik ASV tedavisinin gündüz aşırı uykululuğu azalttığını ve plazma BNP ile üriner metadrenalin ekskresyonunda önemli azalmaların sağlandığını göstermişlerdir (15).

Vogt-Ladner ve arkadaşları ise, randomize kontrollü çalışmada ASV ile noktürnal 2 litre/dakika O<sub>2</sub> tedavisini, NYHA III, Cheyne-Stokes solunumlu ve KKY

olan 20 hastada uyku ve yaşam kalitesini, kardiyak fonksiyonları, 3 aylık sürede karşılaştırmıştır.

Çalışmanın sonucunda Cheyne-Stokes solunumunun eliminasyonu ile ASV kolunda kardiyak fonksiyonlarda artma ile yaşam kalitesi ve fiziksel performansta anlamlı iyileşme gösterilmiştir (13).

Philippe ve meslektaşları ise, KKY ve CSS'li, NYHA II-IV olan 25 hastada, randomize olarak, AHİ, yaşam kalitesi ve LVEF aracılığıyla ASV'ye karşı CPAP'ın kompliyans ve etkinliğini karşılaştırmışlardır.

Çalışmanın sonucunda, hem ASV hem de CPAP grubunda AHİ'nin azaldığı, fakat Cheyne-Stokes solunumunu yalnızca ASV uygulamasının tamamen düzelttiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, kompliyans 3. ayda, her iki grupta benzerken, 6. ayda ASV grubunda, CPAP grubuna göre daha iyi bulunmuş ve 6. ayda yaşam kalitesinde iyileşme ASV ile daha yüksek saptanmıştır.

Bu çalışmada önemli olarak yalnızca ASV tedavisinin LVEF'de önemli bir artış sağladığı gösterilmiştir (11).

Bizim çalışmamızda, ASV dışında CPAP ya da BiPAP tedavisinin uygulanmaması ve yalnızca akut etkinliğin değerlendirilmesi, bu çalışmalara göre bir kısıtlama olmasına karşın, ASV tedavisinin bir gecelik uygulamasının bile Cheyne-Stokes solunumunu gidermesi ve plazma katekolaminler ile serum NT-proBNP düzeylerinde anlamlı düzelmeler sağlaması önemli bir sonuçtur.

Kaldı ki, uykuda solunum bozukluklarının tedavisinde CPAP, BiPAP ve ASV ile yapılan çalışmalar, kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine etkilerinden ziyade daha çok hemodinamik, fizyolojik ve nörohumoral sonuçlarının değerlendirilmesi üzerinedir.

Schadlich ve meslektaşları, KKY hastalarında, 1 yıllık sürede ASV'nin Cheyne-Stokes solunumu ve kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisini değerlendirdikleri bir çalışmalarında; hemen hemen tüm hastalarda Cheyne-Stokes solunumunun düzeldiğini, ortalama O<sub>2</sub> saturasyonunun ASV tedavisinin ilk gecesinden itibaren anlamlı olarak arttığını ve kardiyak fonksiyonların anlamlı olarak iyileştiğini saptamışlardır (12).

Yapılan çeşitli çalışmalarda, KY hastalarında CPAP tedavisinin etkinliği tartışmalıdır (122,123).

Bazı çalışmalar, bir-üç aylık CPAP tedavisinin santral apne-hipopne indeksi (AHİ)'ni azalttığını, solunum sayısını düşürdüğünü, PaCO<sub>2</sub>'yi arttırdığını göstermiştir (80,124,125).

Kanada Pozitif Havayolu Basıncı Çalışmasında (CANPAP), 2 yıl süreyle, randomize olarak CPAP alan ve almayan 258 KKY ve CSS'si olan hastalar değerlendirilmiştir.

CPAP grubunda, kontrol grubuna göre 6 dakika yürüme mesafesinde daha fazla iyileşme sağlanmıştır. Fakat hastaneye yatış, yaşam kalitesi ya da transplantsız survide farklılık bulunamamıştır (126).



Diğer yandan, CPAP'ın santral solunumsal olayları düzeltmede ilk gecede etkin olmadığı gösterilmiştir (110).

CSS'li hastalarda CPAP tedavisine başlamak için ortaya konan bir yöntem yoktur. PSG sırasında santral apneler yok edilene kadar CPAP titrasyonu yapılması idealdir.

Özetle, kanıtlar KKY ve CSS'si olan hastalarda surviyi iyileştirmek için CPAP kullanımını desteklememektedir.

BiPAP ise, genellikle destekli respiratuar hız ayarıyla kullanılır. BiPAP'ın desteksiz respiratuar hız ayarıyla kullanılması, 2 gözlemsel çalışmaya göre, tidal volümü artırarak, hiperventilasyon, hipokapni ve santral apneyi kötüleştirilebilmektedir (127,128).

ACC/AHA 2005 kronik kalp yetersizliği kılavuzunda, LV sistolik disfonksiyonlu, hem OSA hem de CSS'li hastaların CPAP'la tedavisinin LV yapı ve fonksiyonunu iyileştirmekte olduğu bildirilmektedir (38).

Bu kılavuzda henüz ASV tedavisi yer almamıştır. Bu konuda yapılacak ilave çalışmaların bu girişimlerin etkinliğini değerlendirmekte olduğu bildirilmiştir.

Çalışmalardan bu yaklaşımların etkinlik ve güvenilirliği hakkında bilgi sağlayacağı ve tedaviden en fazla yarar görecektir hastaların belirlenmesine yardım edeceği umulmaktadır.

ESC akut kalp yetersizliği kılavuzunda ise randomize kontrollü çalışmaların akut kardiyojenik pulmoner ödemde CPAP ve noninvaziv pozitif basınç ventilasyon (NIPPV) kullanımının trakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacını önemli olarak azalttığı vurgulanmıştır (Class IIa, kanıt seviyesi A) (46). İlave olarak mortalite azalması ile ilgili yeterli veri olmadığı da bildirilmektedir.

Çalışma hastalarımızda, ASV tedavisinin uzun dönemde kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine etkilerinin de değerlendirilmesinin ayrıca önemli yeni katkılar sağlayabileyeceği düşünceindeyiz.

Bunun için prospektif, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır; bizim çalışmamız bu konuda öncü, ender çalışmalardan biri olup ileri çalışmalar için bir ışık tutmaktadır.

## SONUÇ

Kalp yetersizlikli hastalarda eşlik edebilecek CSS'nin, santral ve obstrüktif apnelerin tanınması tedavi stratejisi açısından büyük önem taşımaktadır.

Kalp yetersizliğine eşlik edebilen bu solunumsal bozuklukların giderilmesinde, optimal medikal tedavinin yanı sıra, ASV gibi noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisinin uygulanması da faydalı olabilmektedir.

ASV uygulaması, nörohormonal parametreleri akut dönemde düzeltebilmektedir ve belki de uzun dönemde kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine de daha olumlu etkiler gösterebilecektir.

Sonuç olarak, ASV uygulaması, kalp yetersizlikli hastalarda görülen Cheyne-Stokes solunumunu ve arteriyel kan gazını düzeltir, plazma katekolamin düzeyleri ve serum NT-proBNP seviyelerinde anlamlı düzelme sağlar.

CSS olan kalp yetersizlikli hastalarda ASV'nin morbidite-mortalite üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi için uzun dönemli, randomize kontrollü, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Belki de ASV bu şekilde kılavuzlarda yer alabilecektir.

## ÖZET

### CHEYNE-STOKES SOLUNUMLU KALP YETERSİZLİKLİ HASTALARDA ADAPTİF SERVO-VENTİLASYON TEDAVİSİNİN AKUT ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR.ŞÜKRÜ GÜR

Cheyne-Stokes solunumu (CSS), konjestif kalp yetersizliği (KKY) hastalarında sık görülür ve mortaliteyi artırır. Bu çalışmada, CSS'lu kalp yetersizliği hastalarında Adaptif Servo-Ventilation (ASV) tedavisinin, CSS ve nörohormonal parametreler üzerine akut etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Fonksiyonel kapasitesi NYHA II-III olan KKY'li 1 kadın, 19 erkek çalışmaya alındı. Hastalara bir gecelik polisomnografik (PSG) tetkik yapıldı. CSS saptanan 10 hastaya, medikal tedavinin yanısıra, başka bir gecede ASV uygulanarak eş zamanlı PSG kayıtları alındı. Arteriyel kan gazları, plazma epinefrin, norepinefrin ve serum NT-proBNP düzeyleri, ilk yatışlarında ve ASV tedavisi sonrası olmak üzere iki kez çalışıldı.

CSS'lu 10 hastanın ortalama yaşı  $62,2 \pm 11,1$  idi. Etiyoloji, 9 hastada iskemik, 1 hastada ise idiyopatik dilate kardiyomyopati idi. ASV tedavisi ile 10 hastanın CSS'nun düzeldiği polisomnografik olarak saptandı. ASV tedavisi öncesi ve sonrası PaCO<sub>2</sub>, PH, HCO<sub>3</sub> değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmazken; tedavi öncesi PaO<sub>2</sub> 75,3 mmHg ve SatO<sub>2</sub> %94,7 iken tedavi sonrası sırasıyla 84,7 mmHg ve %96,5'e anlamlı olarak yükseldi (p=0,007 ve p=0,008). ASV tedavisi öncesi NT-proBNP 3029,6 pg/ml, norepinefrin 625,4 pg/ml ve epinefrin 65,4 pg/ml ölçümleri ile normalden yüksek saptandılar; ancak tedavi sonrası NT-proBNP 1694,0 pg/ml,

norepinefrin 333,9 pg/ml ve epinefrin 45,0 pg/ml değerleri ile anlamlı olarak düşme gösterdiler. (sırasıyla  $p=0,005$ ,  $p=0,005$  ve  $p=0,02$ ).

CSS'lu KKY'li hastalarda, medikal tedavinin yanısıra uygulanan bir gecelik ASV tedavisi, CSS'yi giderir, arteryel parsiyel oksijen basıncını ve satürasyonunu düzeltir ve katekolaminler ile NT-proBNP düzeylerinde anlamlı düşme sağlar. Kalp yetersizlikli hastalarda ASV tedavisinin uzun dönemde morbidite ve mortalite üzerine etkisinin değerlendirilmesi için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **YABANCI DİL ÖZETİ**

### **ACUTE EFFECTS OF ADAPTIVE SERVO-VENTILATION THERAPY IN THE PATIENTS WITH HEART FAILURE AND CHEYNE-STOKES RESPIRATION**

**SUKRU GUR, MD**

Cheyne-Stokes respiration (CSR) is frequently seen in the patients with congestive heart failure (CHF) and it increases mortality. In the present study, it is aimed to evaluate acute effects of adaptive servo ventilation (ASV) on CSR and neurohormones in the heart failure patients with CSR.

19 males and 1 female patients with CHF in the functional capacity of NYHA II-III. were taken into study. One night polysomnography (PSG) was performed to all patients. In addition to medical treatment, 10 patients having CSR were applied ASV in another night together with PSG., arterial blood gases, plasma epinephrine and norepinephrine, serum NT-proBNP were studied in the first night and after ASV treatment.

Mean age of 10 patients with CSR was  $62,2 \pm 11,1$  years. Their etiologies were ischemic in 9 patients and idiopathic dilated cardiomyopathy in 1 patient. While there were no significant difference in the levels of  $\text{PaCO}_2$ ,  $\text{HCO}_3$ , PH, before and after treatment.;  $\text{PaO}_2$  (75,3 mmHg) and  $\text{SatO}_2$  (94,7%) significantly increased after the therapy (84,7 mmHg, 96,5% and  $p=0,007$  and  $p=0,008$  respectively). While NT-proBNP (3029,6 pg/ml), norepinephrine (625,4 pg/ml) and epinephrine (65,4 pg/ml) were higher than normal before ASV treatment, all of them showed significant reductions after treatment (1694,0 pg/ml, 333,9 pg/ml and 45,0 pg/ml;  $p=0,005$ ,  $p=0,005$  and  $p=0,02$  respectively).

One night ASV treatment improves CSR, partial pressure of oxygen in arterial blood, and oxygen saturation and provides significant reductions in plasma catecholamines and NT-proBNP levels in the patients with CHF and CSR. Prospective studies are needed to evaluate long-term effects of ASV treatment on morbidity and mortality in the patients with heart failure.

## KAYNAKLAR

1. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998;97: 2154–2159.
2. Dursunoglu D, Dursunoglu N. Cardiovascular diseases in obstructive sleep apnea. *Tuberculosis and Thorax*. 2006;54(4):382-396.
3. Hanly PJ, Millar TW, Steljes DG, Baert R, Frais MA, Kryger MH. The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1989;111: 777-782.
4. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Liming JD, Lindower P, Roselle GA. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med* 1996;335: 562-567.
5. Takasaki Y, Orr D, Popkin J, Rutherford R, Liu P, Bradley TD. Effect of nasal continuous positive airway pressure on sleep apnea in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1989;140: 1578-1584.
6. Dursunoglu N, Dursunoglu D, Ozkurt S, Kuru O, Gür S, Kiter G, Evyapan F. Effects of CPAP on Left Ventricular Structure and Myocardial Performance Index in Male Patients with Obstructive Sleep Apnoea. *Sleep Med*. 2007;8(1):51-59. Epub 2006 Oct 4.



7. Dursunoglu N, Dursunoglu D, Ozkurt S, Gur S, Ozalp G, Evyapan F. Effects of CPAP on right ventricular myocardial performance index in obstructive sleep apnea patients without hypertension. *Respir Res.* 2006 Feb 6;7(1):22 [Epub ahead of print].
8. Davies RJ, Harrington KJ, Ormerod OJ, Stradling JR. Nasal continuous positive airway pressure in chronic heart failure with sleep-disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:630-634.
9. Buckle P, Millar T, Kryger M. The effect of short-term nasal CPAP on Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure. *Chest* 1992;102:31-35.
10. Piper A, Willson G. Nocturnal nasal ventilatory support in the management of daytime hypercapnic respiratory failure. *Aust J Physiother* 1996;42: 17-29.
11. Philippe C, Stoica-Herman M, Drouot X, Raffestin B, Escourrou P, Hittinger L, et al. Compliance with and effectiveness of adaptive servoventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of cheyne-stokes respiration in heart failure over a six month period. *Heart* 2006;92: 337-342
12. Schädlich S, Königs I, Kalbitz F, Blankenburg T, Busse HJ, Schütte W. Cardiac efficiency in patients with cheyne-stokes respiration as a result of heart insufficiency during long-term nasal respiratory treatment with adaptive servoventilation. *Z Kardiol.* 2004;93(6): 454-462

13. Vogt-Ladner G, Schacher C, Ditterich W, Vogt M, Teschler H, Worth H. Nocturnal oxygen therapy versus adaptive servo-ventilation in patients with severe chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: A247.

14. Teschler H, Döhring J, Wang YM, Berthon-Jones M. Adaptive Pressure Support Servo-Ventilation A Novel Treatment for Cheyne-Stokes Respiration in Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164: 614–619.

15. Pepperell JC, Maskell NA, Jones DR, Langford-Wiley BA, Crosthwaite N, Stradling JR, et al. A randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168: 1109-1114

16. Francis GS, Gassler JP, Sonnenblick EH. Pathophysiology and Diagnosis of Heart Failure. *Hurst's The Heart*, Ed.'s: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, 10th Edition, International Edition, McGraw-Hill Companies, 2001;1: 655-685.

17. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Life time risk for developing congestive heart failure: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;106: 3068-3072.

18. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: Appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289: 194-202.

19. Bristow MR, Lowes BD. Management of Heart Failure. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Ed.'s: Zipes, Libby, Bonow, seventh edition, International Edition, Elsevier Saunders, 2005; 603-624.

20. Özenci M. Kalp Yetersizliği: Klinik ve Tedavi. Klinik Kardiyoloji, Editörler: Erol Ç, Kozan Ö, Sansoy V, MN Medikal-Nobel, 2004;285-321.

21. Cohn JN. Structural basis for heart failure: Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition [editorial; comment]. Circulation 1995;91: 2504-2507.

22. Anversa P, Ricci R, Olivetti G. Quantitative structural analyses of the myocardium during physiologic growth and induced cardiac hypertrophy: A review. J Am Coll Cardiol 1986;7(5): 1140-9.

23. Gunther S, Grossman W. Determinants of ventricular function in pressure overload hypertrophy in man. Circulation 1979;59: 679-688.

24. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. J Am Coll Cardiol 2000;35(3): 569-582.

25. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of Heart Failure. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Ed.'s: Zipes, Libby, Bonow, seventh edition, International Edition, Elsevier Saunders, 2005;509-538.

- 26.Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patient with congestive heart failure. *N Eng J Med* 1984;311(13): 819-23.
- 27.Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb H, Tristani F, Rector T, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias and plasma noradrenaline as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation* 1993;87(VI Suppl): VI5-16.
- 28.Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, Olivari MT, Chohn JN. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1984;101(3): 370-377.
- 29.Elliott P. Cardiomyopathy. Diagnosis and Management of dilated cardiomyopathy. *Heart* 2000;84: 106-112.
- 30.Hiroka Y, Imaizumi T, Tagawa T, Shiramoto M, Endo T, Ando S, et al. Effects of l-arginine on impaired acetylcholine induced and ischemic vasodilation of the forearm in patients with heart failure. *Circulation*1994;90: 658-668.
- 31.Zelis R, Mason DT, Braunwald E. Partition of blood flow to the cutaneous and muscular beds of the forearm at rest and during leg exercise in normal subjects and in patients with heart failure. *Circ Res* 1969;24(6): 799-806.
- 32.Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med* 1971;285(16): 877-883.

33. Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4 suppl A): 72-84.

34. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82(5): 1724-1729.

35. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara JA, et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med* 1997;336(16): 1131-1141.

36. Dalen H, Saetersdal T, Odegarden S. Some ultrastructural features of the myocardial cells in the hypertrophied human papillary muscle. *Virchows Arch [A]* 1987;410(4): 281-294.

37. Authors /Task Force Members, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29:2388-2442.

38. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart

failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) J Am Coll Cardiol. 2005;46: 1-82.

39. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Mabuchi N, Hayashi M, et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. Eur Heart J. 1999;20: 1799-1807.

40. de Lemos JA, Mcguire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. Lancet 2003;362: 316-322.

41. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. N Engl J Med. 2004;350: 647- 654.

42. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: a potential novel "whitecount" for congestive heart failure. J Card Fail. 2001;7: 183-193.

43. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. Can Med Assoc J. 1985;132: 919-923.

44. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol.* 2002 ;82: 149-158.

45. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* 2001; 357: 1385-1390.

46. ESC GUIDELINES: Authors/Task Force Members, Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure-full text: The Tasc Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2005;26: 384-416.

47. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999;99: 1435-1440.

48. Javaheri S. Prevalence and prognostic significance of sleep apnea in heart failure. Ed.'s: Bradley TD, Floras JS *Sleep Apnea. Implications in Cardiovascular and Cerebrovascular Disease.* New York, Marcel Dekker, 2000;415-433.

49. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: An overview. Ed.'s: Kryger MG, Roth T, Dement MC, *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3rd edition, Philadelphia, WB Saunders, 2000;5-25.

50.Kryger MH. Monitoring respiratory and cardiac function. Ed.'s: Kryger MG, Roth T, Dement MC, Principles and Practice of Sleep Medicine, 3rd edition, Philadelphia, WB Saunders, 2000;1217-1230.

51.Hanly PJ, Zuberi-Khokhar N: Periodic limb movements during sleep in patients with congestive heart failure. Chest 1996;109: 1497-1502.

52.Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993;328: 1230-1235.

53.Redline S, Strohl KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. Clin Chest Med 1998;19: 1-19.

54.Leung RST, Bradley TD: Sleep apnea and cardiovascular disease. Am J Respir Crit Care Med 2001;164: 2147-2165.

55.Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, John S, Floras JS, Bradley TD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. Am J Respir Crit Care Med 1999;160: 1101-1106.

56.Mancia G: Autonomic modulation of the cardiovascular system during sleep. N Engl J Med 1993;328: 347-349.



- 57.Ziegler MC, Lake CR, Wood JH, Ebert MH. Circadian rhythm in cerebrospinal fluid noradrenaline of man and monkey. *Nature* 1976;264: 656-658.
- 58.Linsell CR, Lightman SL, Mullen PE, Brown MJ, Causon RC. Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;160: 1210-1215.
- 59.Vaughn BV, Quint SR, Messenheimer JA, Robertson KR. Heart period variability in sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;94: 155-162.
- 60.Coote JH. Respiratory and circulatory control during sleep. *J Exp Biol* 1982;100: 223-244.
- 61.Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993;328: 303-307.
- 62.Skatrud JB, Dempsey JA: Interaction of sleep state and Chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. *J Appl Physiol* 1983;55: 813-822.
- 63.Davies RJ, Belt PJ, Roberts SJ, Ali NJ, Stradling JR. Arterial blood pressure responses to graded transient arousal from sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1993;74: 1123-1130.

64. Tremel F, Pepin JL, Veale D, Wuyam B, Siche JP, Mallion JM, et al. High prevalence and persistence of sleep apnoea in patients referred for acute left ventricular failure and medically treated over 2 months. *Eur Heart J* 1999;20: 1201-1209.
65. Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* 1999;99: 1574-1579
66. Yasuma F, Nomura H, Hayashi H, Okada T, Tsuzuki M. Breathing abnormalities during sleep in patients with chronic heart failure. *Jap Circ J* 1989;53: 1506-1510.
67. Lofaso F, Verschueren P, Rande JLD, Harf A, Goldenberg F. Prevalence of sleep-disordered breathing in patients on a heart transplant waiting list. *Chest* 1994; 106:1689-1694.
68. Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1999;341: 949-954.
69. Carley DW, Shannon DC. A minimal mathematical model of human periodic breathing. *J Appl Physiol* 1988;65: 1400-1409.
70. Dempsey JA, Skatrud JB: A sleep-induced apneic threshold and its consequences. *Am Rev Respir Dis* 1986;133: 1163-1170.

71. Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, Skatrud JB, Dempsey JA. Effect of ventilatory drive on CO<sub>2</sub> sensitivity below eupnea during sleep. *Am J Crit Care* 2002;165: 1251-1260.

72. Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Rahko PS, Dempsey JA, et al. Apnea-hypopnea threshold for CO<sub>2</sub> in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165: 1245-1250.

73. Tkacova R, Hall MJ, Liu PP, Fabia S, Fitzgerald FS, Bradley TD. Left ventricular volume in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156: 1549-1515.

74. Hanly P, Zuberi N, Gray R: Pathogenesis of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. Relationship to arterial PCO<sub>2</sub>. *Chest* 1993;104: 1079-1084.

75. Naughton M, Bernard D, Tam A, Rutherford R, Bradley TD. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1993;148: 330-338.

76. Javaheri S, Corbett WS. Association of low PaCO<sub>2</sub> with central sleep apnea and ventricular arrhythmias in ambulatory patients with stable heart failure. *Ann Intern Med* 1998;128: 204-207

77.Zhou XS, Shahabuddin S, Zahn BR, Babcock MA, Badr MS. Effect of gender on the development of hypocapnic apnea/hypopnea during NREM sleep. *J Appl Physiol* 2000;89: 192-199.

78.Kuna S, Remmers JE. Anatomy and physiology of upper airway obstruction. Ed.'s: Kryger MG, Roth T, Dement MC, *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3rd edition, Philadelphia WB Saunders, 2000;840-858.

79.Javaheri S. Central sleep apnea-hypopnea syndrome in heart failure: Prevalence, impact and treatment. *Sleep* 1996;19: 229-231.

80.Javaheri S. Treatment of central sleep apnea in heart failure. *Sleep* 2000;23: 224-227.

81.Wyman RM, Farhi ER, Bing OH, Johnson RG, Weintraub RM, Grossman W. Comparative effects of hypoxia and ischemia in the isolated, blood-perfused dog heart: Evaluation of left ventricular diastolic chamber distensibility and wall thickness. *Circ Res* 1989;64: 121-128.

82.Faller DV. Endothelial cell responses to hypoxic stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26: 74-84.

83.Gonzalez NC, Wood JG. Leukocyte-endothelial interactions in environmental hypoxia. *Adv Exp Med Biol* 2001;502: 39-60.

84. Tanaka M, Ito H, Adachi S, Akimoto H, Nishikawa T, Kasajima T, et al. Hypoxia induces apoptosis with enhanced expression of Fas antigen messenger RNA in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circ Res* 1994;75: 426-433.
85. Adhikary G, Kline D, Yuan G, Kumar GK, Simonson MS, et al. Gene regulation during intermittent hypoxia: Evidence for the involvement of reactive oxygen species. *Adv Exp Med Biol* 2001;499: 297-302.
86. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: From physiology to therapy. *J Mol Celi Cardiol* 1999;31: 61-74.
87. Biegelsen ES, Loscalzo J. Endothelial function and atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 1999;10: 241-256.
88. Shirakami G, Nakao K, Saito Y, Magaribuchi T, Jougasaki M, Mukoyama M, et al. Acute pulmonary alveolar hypoxia increases lung and plasma endothelin-1 levels in conscious rats. *Life Sci* 1991;48: 969-976.
89. Javaheri S. Sleep-related breathing disorders in heart failure: Diagnosis and treatment. *Sleep Med Alert, National Sleep Foundation*, 2002;61: 1-5.
90. Van de Borne P, Oren R, Abouassaly C, Anderson E, Somers VK. Effect of Cheyne-Stokes respiration on muscle sympathetic nerve activity in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;81: 432-436.

- 91.Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, Pesek CA, Davison DE, Somers VK. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999;100: 2332-2335.
- 92.Fletcher EC, Lesske J, Behm R, Miller CC, Stauss H, Unger T. Carotid chemoreceptors, systemic blood pressure, and chronic episodic hypoxia mimicking sleep apnea. *J Appl Physiol* 1992;72: 1978-1984.
- 93.Morgan BJ, Crabtree DC, Palta M, Skatrud JB. Combined hypoxia and hypercapnia evokes long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol* 1995;79: 205-213.
- 94.Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992;85: 790-804.
- 95.Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB, Daughters GT, Stinson EB, Alderman EL. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1979;301: 453-459.
- 96.Brinker JA, Weiss JL, Lappe DL, Rabson JL, Summer WR, Permutt S, et al. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation* 1980;61: 626-633.

97. Fletcher EC, Proctor M, Yu J, Zhang J, Guardiola JJ, Hornung C, et al. Pulmonary edema develops after recurrent obstructive apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160: 1688-1696.
98. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: Experience in 385 male patients. *Chest* 1988;94: 9-14.
99. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Löth S. Respiratory disturbance index: An independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 81-86.
100. Moee T, Franklin KA, Holmström K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: Long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164: 1910-1913.
101. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166: 159-165.
102. Hanly PJ, Zuberi-Khokhar NS. Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153: 272-276.

103. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Michaels SE, Stanberry E, Nishiyama, et al. Occult sleep-disordered breathing in stable congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1995;122: 487-492.

104. Stoschitzky K, Sakotnik A, Lercher P, Zweiker R, Maier R, Liebmann P, et al. Influence of beta-blockers on melatonin release. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55: 111-115.

105. Walsh JT, Andrews R, Starling R, Cowley AJ, Johnston ID, Kinnear WJ. Effects of captopril and oxygen on sleep apnea in patients with mild to moderate congestive cardiac failure. *Br Heart J* 1995;73: 237-241.

106. Hanly PJ, Millar TW, Steljes DG, Baert R, Frais MA, Kryger MH. The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1989;111: 777-782.

107. Franklin KA, Sahlin C, Lundgren R, Eriksson P. Reversal of central sleep apnea with oxygen. *Chest* 1997;111: 163-169

108. Andreas S, Clemens C, Sandholzer H, Figulla HR, Kreuzer H. Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;27: 1486-1490.



109.Andreas S, Plock EH, Heindl S, Scholz KH. Nasal oxygen effects on arterial carbon dioxide pressure and heart rate in chronic heart failure. Am J Cardiol 1999;83: 795-798.

110.Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. Circulation 2000;101: 392-397

111.Buckle P, Millar T, Kryger M. The effects of short-term nasal CPAP on Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure. Chest 1992;102: 31-35..

112.Davies RJ, Harrington KJ, Ormerod OJ, Stradling JR. Nasal continuous positive airway pressure in chronic heart failure with sleep-disordered breathing. Am Rev Respir Dis 1993;147: 630-634.

113.Keily JL, Deegan P, Buckley A, Shiels P, Maurer B, McNicholas WT. Efficacy of nasal continuous positive airway pressure therapy in chronic heart failure: Importance of underlying cardiac rhythm. Thorax 1998;53: 957-962.

114.Wilcox I. Diagnosis of CHF and CSR. Available from: URL: <http://www.resmed.com/enau/assets/html/newsletters/resmedica/resmedica.html>

20 Haziran 2008 tarihinde ulaşılmıştır.

115.Garrigue S, Bordier P, Jais P, Shah D, Hocini M, Raheison C, et al. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. N Engl J Med 2002;346 : 404-412.

116.Dowdell WT, Javaheri S, McGinnis W. Cheyne-Stokes respiration presenting as sleep apnea syndrome. Clinical and polysomnographic features. *Am Rev Respir Dis* 1990;141: 871-879.

117.Javaheri S, Evers JA, Teppama LJ. Increase in ventilation caused by aminophylline in the absence of changes in ventral medullary extracellular fluid pH and carbon dioxide tension. *Thorax* 1989;44: 121-125.

118.Köhnlein T, Welte T, Does beta-blocker treatment influence central sleep apnoea? *Respir. Med.* 2007;101(4): 850-853

119.Tamura A, Kawano Y, Naono S, Kotoku M, Kadota J. Relationship between beta-blocker treatment and the severity of central sleep apnea in chronic heart failure. *Chest* 2007;131: 130-135

120.Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espine EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma N-terminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355: 1126-1130

121.Oldengurg O, Schmidt A, Lamp B, Bitter T, Muntean BG, Langer C, et al. Adaptive servoventilation improves cardiac function in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(6): 581-586.

122.Bradley TD. Pro/con debate: CPAP should be used for central sleep apnea in congestive heart failure patients. *J Clin Sleep Med* 2007;02: 394–398

123.Javaheri S. Pro/con debate: CPAP should not be used for central sleep apnea in congestive heart failure patients. *J Clin Sleep Med* 2007;02: 399–402

124.Bradley TD. Nonhypercapnic central sleep apnea. Ed.'s: McNicholas WT, Phillipson EA, *Breathing Disorders In Sleep*. W.B. Saunders, London 2002: 246-64

125.Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure. *Circulation* 2003;107: 1822-1826.

126.Bradley T, Logan A, Kimoff J, Series F, Morrison D, Ferguson K, et al. Continuous Positive Airway Pressure for Central Sleep Apnea and Heart Failure. *N Engl J Med* 2005;353: 2025-2033

127.Johnson KG, Johnson DC. Bilevel positive airway pressure worsens central apneas during sleep. *Chest* 2005;128: 2141-2150.

128.Meza S, Mendez M, Ostrowski M, Younes M. Susceptibility to periodic breathing with assisted ventilation during sleep in normal subjects. *J Appl Physiol* 1998;85: 1929-1940