

Kalp yetersizliği ve uyku apnesi

Heart failure and sleep apnea

Dr. Dursun Dursunoğlu, Dr. Neşe Dursunoğlu*

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, *Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli

Kalp yetersizliğinin (KY) gelişimine ve/veya ilerleyişine katkıda bulunan önemli faktörlerden biri de bu hastalarda görülebilen uykuda solunum bozukluklarıdır. Bu bozukluklar, KY hastalarında sıklıkla ortaya çıkan ve tekrarlayan apne, hipopne ve hiperpne atakları, uyku bölünmesi, uyarılma (arousal), aralıklı hipoksemi, hiper- ve hipokapni ile intratorasik basınç değişiklikleri ile ilişkilidir. Tıkayıcı uyku apnesi (TUA), uyku sırasında üst havayolunun tekrarlayan tıkanmaları (apne ve hipopne) ve bu tıkanmış hava yoluna karşı artırılan solunum çabası ve sık sık uyku bölünmeleri ile karakterizedir. Kardiyovasküler bozukluklar, TUA'nın en ciddi komplikasyonlarıdır. Bunlar, akut miyokart enfarktüsü, kalp yetersizliği, sol/sağ ventrikül disfonksiyonu, aritmiler, inme, sistemik ve pulmoner hipertansiyonu içermektedir. Kalp yetersizliği olan hastalarda ayrıca Cheyne-Stokes solunumu ve santral apnelere de gelişebilmektedir. Bu derlemede, KY hastalarında ortaya çıkabilen tıkayıcı ve santral apnelere fizyopatolojileri ile tanı ve tedavi yöntemleri gözden geçirildi.

Anahtar sözcükler: Cheyne-Stokes solunumu; kalp yetersizliği; uyku apnesi, tıkayıcı/complikasyon/tedavi.

Sleep-disordered breathing is one of the important factors contributing to the development and/or progression of heart failure (HF). This condition is related to recurring attacks of apnea, hypopnea, and hyperpnea, sleep disruptions, arousals, intermittent hypoxemia, hypocapnia, and hypercapnia, and intrathoracic pressure changes. Obstructive sleep apnea (OSA) is characterized by recurrent upper airway obstruction (apnea and hypopnea), increased breathing effort against totally or partially occluded upper airway, and sleep disruptions. Cardiovascular consequences are the most serious complications of OSA and include acute myocardial infarction, heart failure, left/right ventricular dysfunction, arrhythmias, stroke, and systemic and pulmonary hypertension. Cheyne-Stokes respiration and central apneas may also occur in patients with HF. This article reviews the most recent information on the pathophysiology, diagnosis, and treatment modalities of obstructive and central apneas in patients with HF.

Key words: Cheyne-Stokes Respiration; heart failure; sleep apnea, obstructive/complications/therapy.

Kalp yetersizliği ve uyku apnesi

Orta yaştaki erişkinlerin %2-4'ünü etkileyen tıkayıcı uyku apnesi (TUA), uyku sırasında üst havayolunun tekrarlayan daralmaları (apne ve hipopne) ve bu daralmış havayoluna karşı artırılan solunum çabası ve sık sık uyku bölünmeleri ile karakterizedir.^[1] En ciddi komplikasyonları kardiyovasküler olanlardır.^[2-5] Bunlar, akut miyokart enfarktüsü, kalp yetersizliği, sol/sağ ventrikül disfonksiyonu, aritmiler, inme, sistemik ve pulmoner hipertansiyonu içermektedir.^[6-16] Tüm bu kardiyovasküler komplikasyonlar TUA'nın morbidite ve mortalitesini artırmaktadır. Günümüzde TUA, hipertansiyonun bağımsız bir nedeni olarak kabul edilmiştir.^[17] Hipoksi sonucu artmış sempatik

sistem aktivitesi yanı sıra, gelişen endotel disfonksiyonunun da vasküler komplikasyonlarda rol oynadığı düşünülmektedir (Tablo 1).^[2-5]

Temelde iki ayrı uyku evresi vardır: 1- Non-REM (non-rapid eye movement) uykusu (sessiz, sakin uyku, senkronize uyku, derin uyku veya yavaş dalga uykusu), 2- REM (rapid eye movement) uykusu (hareketli, canlı, aktif uyku; hızlı dalga, desenkronize veya paradoksal uyku) (Tablo 2). Normal uyku zamanının %70-80'ini (6 saat) non-REM uyku oluştururken, %20-25'ini (1.5-2 saat) ise uykunun REM evresi oluşturmaktadır.^[18] Non-REM uykunun dört ayrı evresinde de sempatik sinir aktivitesi, kalp hızı (KH), kan basıncı (KB) ve KB dalgalanmaları azal-

Geliş tarihi: 02.04.2009 Kabul tarihi: 24.05.2009

Yazışma adresi: Dr. Dursun Dursunoğlu, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 20200 Kınıklı Kampüsü, Denizli. Tel: 0258 - 444 07 28 e-posta: dursundursunoglu@yahoo.com

maktadır; düzeyleri uyanıklık zamanındakinden daha düşüktür. Uykunun non-REM ve REM evrelerinde, parasempatik sistem aktivasyonuna bağlı KH, KB, kalp debisi ve periferik damar direnci azalmaktadır. Ancak, uykunun REM evresinde aralıklarla oluşan vagal inhibisyon ve sempatik aktivasyonlara bağlı olarak KB ve KH değişkenlik göstermektedir. Derin uyku veya yavaş dalga uykusu olarak isimlendirilen non-REM evre 3 ve 4'de ise KB %10-15, KH %5-10 oranında düşmektedir.^[19] Non-REM dönemine kıyasla, REM döneminde KB %5 daha yüksek olmasına karşın, genellikle uyanıklık dönemindeki KB düzeylerinin altındadır. Miyokart enfarktüsü, aritmiler ve ani ölüm sıklıkla uykunun REM evresinde görülmektedir. Uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçiş olarak adlandırılan uyarılma (arousal) döneminde ise sempatik sinir aktivitesindeki artışla ilişkili olarak KH ve KB'de yükselme olmaktadır.

Uyku sırasında üst havayolunun tekrarlayan daralmaları sonucu, solunum tam (apne) veya kısmi (hipopne) olarak engellenebilir. Apne, solunumun en az 10 saniye süreyle tamamen durmasıdır; hipopne ise solunumun en az 10 saniye süreyle %50 azalması ve buna en az %4'lük bir oksijen desatürasyonu eşlik etmesi olarak tanımlanır.^[20] Apne, yeniden hava akımının sağlanması ile uyarılma (arousal – uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçiş) veya hiperventilasyon ya da horlama ile sonlanır. Uyku apnesi tanısında altın standart yöntem polisomnografidir. Tıkayıcı uyku apnesinin şiddeti, saat başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısına (apne-hipopne indeksi) göre belirlenmektedir.^[20] Apne-hipopne indeksinin <5 olması TUA'yı dışlarken; 5-14 arası değerler hafif, 15-29 arası değerler orta şiddette, ≥30 değerler ise ağır TUA olarak tanımlanmaktadır.^[20]

Uyku apnesinin kalp yetersizliği üzerine etkileri

Sol ventrikül disfonksiyonunun bağımsız belirleyicileri olan arteriyel hipertansiyon, obezite, diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı (KAH) sıklıkla TUA'ya eşlik ederler. Özellikle diyastolik disfonksiyonu olan ciddi TUA hastaları, diyastolik ve sistolik disfonksiyonun bir arada bulunabilmesinden dolayı, kalp yetersizliği (KY) için yüksek risk grubuna girerler. Belirgin KY olmaksızın özellikle apne ve hipoksemisi olan akut miyokart enfarktüsli hastaların uyku bozuklukları açısından sorgulanması gerekmektedir.^[6] Ayrıca, KAH'li hastalar TUA, TUA'lı hastalar da KAH açısından değerlendirilmelidir. Tıkayıcı

Tablo 1. Uyku apnesinde gelişen kardiyovasküler olayların potansiyel mekanizmaları

1. Endotel hasarı ve disfonksiyonu
 - Artmış endotelin-1 aktivitesi
 - Azalmış nitrik oksit üretimi
 - Kolinerjik uyarıya azalmış vazodilatasyon yanıtı
 - Artmış interselüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1)
 - Artmış vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1)
 - Artmış E-selektin
 - Vasküler endotele artmış lökosit adhezyonu
 - Artmış vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF)
 - Artmış platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)
 - Doku büyüme faktörü (TGF)
 - İnsülin-benzeri büyüme faktörü (IGF)
2. Enflamatuvar mediyatörlerin artışı
 - C-reaktif protein (CRP)
 - İnterlökin 1 ve 6
 - Tümör nekrotizan faktör- alfa (TNF-α)
 - Monosit adhezyon molekülleri (CD15 ve CD11c)
 - Platelet-endotel hücre adhezyon molekülü (PECAM)
 - Serbest oksijen radikalleri ile oksidatif stres
3. Protrombotik faktörlerin artışı
 - Fibrinojen
 - Platelet aktivasyon ve agregasyonu
 - Plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)
 - Platelet faktör-4 (PF-4)
 - Endotelin
 - Tromboksan A2 (TX-A2)
4. Artmış sempatik aktivite (Havayolu tıkanıklığına bağlı abartılmış negatif intratorasik basınç)
 - Başlangıçta inhibisyon, sonra progresif olarak sempatik SS aktivitesinde artış
 - Artmış dinlenme kalp hızı (KH)
 - Azalmış R-R interval değişkenliği (KHD)
 - Artmış kan basıncı (KB) değişkenliği
 - Miyokardiyal transmural basınç artışı
 - Sol ventrikül artyük artışı
 - Sağ ventriküle venöz dönüş artışı
 - Sol ventrikül önyük azalışı
 - Apne sırasında azalmış atım hacmi ve KB düşüşü
 - Apne sonrası atım hacminde artış, KB ve KH artışı
5. Hipoksemi
 - Sempatik uyarılma
 - İskemi - Endotelial hücre reperfüzyon hasarı
 - Miyokarda oksijen dağılımının azalması
6. Bozulmuş vagal aktivite
7. İnsülin direnci

uyku apnesinin erken tanı ve etkin tedavisi ile uzun dönemde kardiyovasküler fonksiyonlar düzeltilmekte, komplikasyon gelişmesi önlenilmekte ya da azaltılabilmektedir.^[21,22]

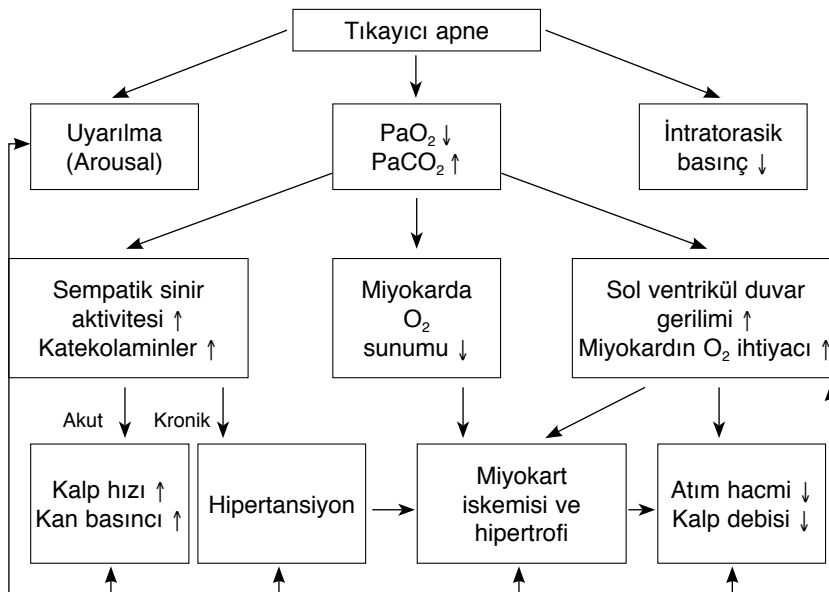
Sol ventrikül hipertrofinin, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu iyi bilinmektedir.^[23] Bazı çalışmalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre normotansif TUA'lı hastalarda sol ventrikül hipertrofinin daha sık

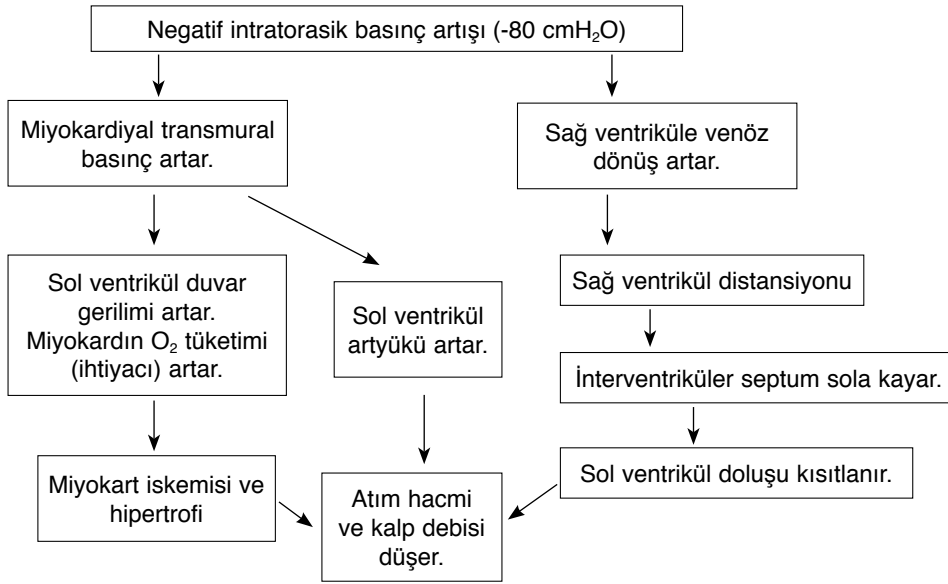
Tablo 2. Uyku evrelerinin özellikleri

Non-Rem uyku	Rem uyku
Uygunun %80'i	Uygunun %20'si
Barorefleks arki	Retiküler aktivasyon sistemi (RAS)
Sempatik aktivite ↓	Sempatik aktivite ↑
Parasempatik aktivite ↑	Parasempatik aktivite ↓
Otonomik stabilite	Aralıklı vagal inhibisyon
Kardiyovasküler gevşeme	Ani sempatik deşarjlar
Kalp hızı %5-10, kan basıncı %10-20 düşer	Kan basıncında artış, azalmış R-R interval değişkenliği
Solunum hızında azalma	Rüya görme (korku, üzüntü)
Metabolik hızda azalma	Otonomik instabilite
En dinlendirici, en derin uyku (evre 3-4)	Akut koroner sendromlar

görüldüğü ve TUA'nın KY için hipertansiyondan bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.^[24] Bir çalışmada, apne-hipopne indeksi >20/saat olan TUA'lı hastaların yarısında sol ventrikül hipertrofisi saptanmış; apne-hipopne indeksi <20/saat olanlarda ise bu oran %21.4 bulunmuştur.^[25] Orta-ciddi TUA'lı hastalarda sol ventrikül global disfonksiyonunu yansıtan artmış miyokart performans indeksi ile birlikte sol ventrikül kütesinin ve kütle indeksinin artmış olduğu^[8] ve nazal sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisi ile, altı aylık sürede bile, miyokart yapı ve fonksiyonlarında düzelmeler gözlemlendiği bildirilmiştir.^[26] Bu çalışmalarda miyokart performans indeksi ile TUA ciddiyeti arasında pozitif ilişki saptanmış ve bu nedenle, özellikle diyastolik disfonksiyonlu TUA hastalarının KY için yüksek risk taşıdığı belirtilmiştir.^[8,26]

Tıkayıcı apneler sırasında yaşanan hipoksi ve hiperkapni atakları ve uyarılmalar, sempatik sinir sisteminin aşırı uyarılmasına neden olmakta ve periferik vazokonstriksiyon ile KB ve sol ventrikül arteryükünü artırmakta ve miyokarda oksijen sunumunda azalmaya neden olmakta; sonuçta tüm bunlar kalp debisinin azalmasına katkıda bulunmaktadır (Şekil 1). Ayrıca, tıkayıcı apneler sırasında intratorasik basıncın azalmasına bağlı olarak sağ ventriküle venöz dönüş artmakta, sağ ventrikül distansiyona uğramakta, interventriküler septum sola doğru yer değiştirmekte ve böylelikle sol ventrikül dolumu engellenmekte ve atım hacmi ve kalp debisi azalmaktadır (Şekil 2). Kardiyovasküler sistem üzerindeki tüm bu olumsuz etkiler, KAH veya kardiyomiyopati olan hastalarda daha da ciddi seyretmekte ve mortaliteyi anlamlı ölçüde artırmaktadır. Nazal CPAP tedavisi ile KY

**Şekil 1.** Tıkayıcı apne sırasında ortaya çıkan hemodinamik değişiklikler ve sonuçları.



Şekil 2. Tıkayıcı apne sonucu gelişen intratorasik negatif basınçtaki artışın hemodinamik sonuçları.

hastalarında fonksiyonel kapasite ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düzelmektedir.^[27]

Kalp yetersizliği olan hastalarda görülen uykuda solunum bozuklukları

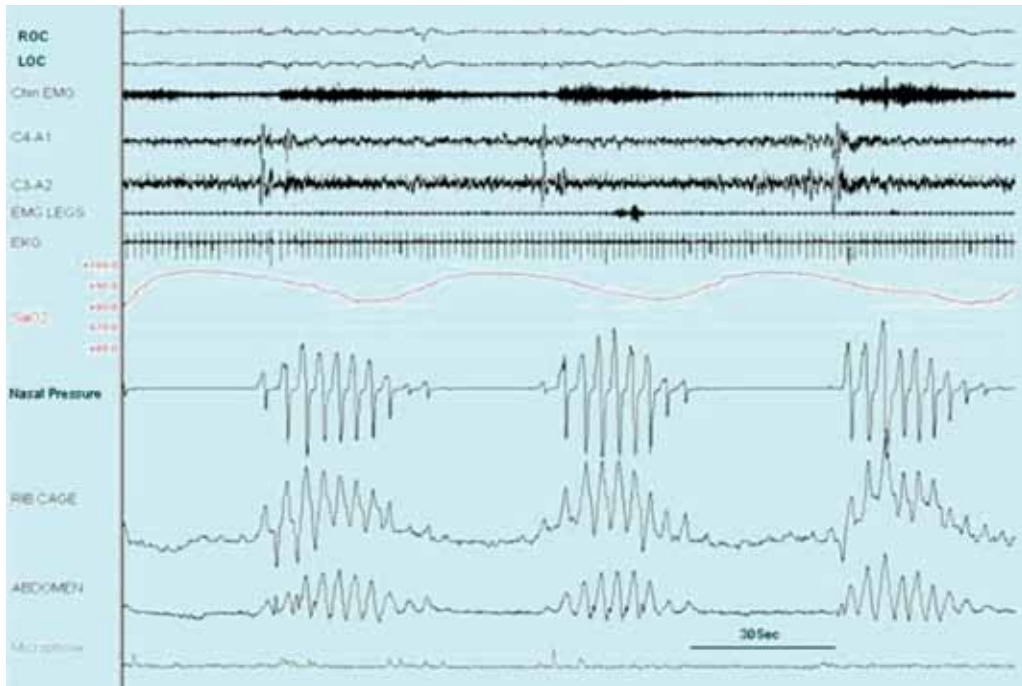
Kalp yetersizliği olan hastalarda tıkayıcı ve santral apnelerin yanı sıra, Cheyne-Stokes solunumu (CSS) gelişebilmektedir. Kalp yetersizliğinde görülen uykuda solunum bozuklukları, hastaların tıbbi tedavisini güçleştirmekte, kalp yetersizliğini ağırlaştırmakta, aritmilere ve ani ölüme neden olabilmektedir. Polisomnografi ile yapılan çalışmalarda, sistolik KY hastalarının %5-30'unda TUA, %30-60'ında ise santral apne saptanmıştır.^[28] Cheyne-Stokes solunumu, non-hiperkapnik, kreşendo ve dekresendo solunum paternini izleyen santral apne ve hipopneler ile karakterize patolojik bir solunum türüdür (Şekil 3). Cheyne-Stokes solunumu, non-hiperkapnik santral uyku apnesinin (SUA) klinik tiplerinden biridir ve KY olan hastalarda mortaliteyi anlamlı olarak artırır.^[29]

Santral uyku apnesi ve Cheyne-Stokes solunumu

Santral uyku apnesi, uyku sırasında santral solunum merkezinin (medulla ve pontaki dorsal ve ventrolateral nöranlar) solunum kaslarına komut vermeyi durdurmasıyla karakterizedir. Dolayısıyla, TUA'nın tersine, SUA'da solunum çabası ve intratorasik basınç değişimi yoktur ve solunumla birlikte göğüs ve karın hareketleri de olmamaktadır. Santral uyku apnesi, hiperkapnik ve non-hiperkapnik (normo- veya hipokapnik) olmak üzere iki türdür ve ikincisi daha siktir. Hiperkapnik SUA'da santral alveolar hipoventilasyon

söz konusudur ve hem uyku hem de uyanıklıkta hiperkapni izlenir. Santral alveolar hipoventilasyona her zaman apneler eşlik etmemektedir. Uykuda santral apnelerin olması ise her zaman gündüz hipoventilasyon olmasını gerektirmez. Sonuçta, hipoventilasyon sendromlarına dahil hastalıklardan herhangi birinde uykuda santral apnelerin varlığı, hiperkapnik SUA tanısını koydurmaktadır. Santral hipoventilasyon sendromunun fizyopatolojisi tam olarak bilinmemektedir;^[30] ventilasyon azalması (alveolar hipoventilasyon) ya da solunum kontrolünün depresyonu sonucu apne ve hiperkapni gelişmektedir.

Non-hiperkapnik SUA'ya ise primer solunum kontrolünün azalması veya solunum kas güçsüzlüğü eşlik etmez, solunum kontrolünün instabilitesi söz konusudur. Solunumsal kemoreseptörlerin artması ya da mekanik uyarıyla solunum merkezinin refleks inhibisyonu da non-hiperkapnik SUA oluşumunda rol oynayabilir.^[31] Non-hiperkapnik SUA'da uyku ve uyanıklıkta PaCO₂ normal veya düşüktür (normo veya hipokapni). Bu periyodik solunuma, solunum merkezindeki dalgalanmalar yol açmaktadır. Solunum kontrolündeki instabilite ile birlikte geçici olarak PaCO₂ düşer ve solunumu uyaran eşik değerinin altında kalır.^[31] Solunum, metabolik kontrol sistemine bağlı hale gelmektedir ve bu kontrol non-REM boyunca instabil olmaktadır. En belirgin instabilite uyanıklıktan uykuya geçiş anında yaşanmaktadır. Bu geçiş sırasında PaCO₂ eşik değeri yükselmekte, uyanıklık arteriyel PaCO₂ sıklıkla bu yeni eşik değerinin altında kalmakta ve bu durum santral apneye yol açmaktadır. Non-REM'deki yükselmiş PaCO₂ uyanıklığa göre



Şekil 3. Polisomnografide Cheyne-Stokes solunumu kaydı.

göreceli olarak hiperkapni olarak algılanır ve böylece hiperpne ortaya çıkar. Sadece uykuya geçiş sırasında değil, uyarılma (arousal) sırasında da solunum instabildir. Uyarılma ventilasyonu artırır, PaCO₂'yi uykuya geçişteki apne eşliğinin altına kadar yükseltir ve santral apne oluşur.^[31] Non-hiperkapnik SUA'lı hastaların çoğunda uyku ve uyanıklıkta PaCO₂ değerleri kontrol grubuna göre daha düşüktür. Bu düşük PaCO₂ değeri apne eşğine çok yakındır ve non-REM'de PaCO₂'de 1-3 mmHg'lık bir düşüş santral apne oluşturmaya yetmektedir. Sağlıklı bireylerde ise 3-6 mmHg'lık düşüşle bile santral apne oluşmamaktadır.

Santral solunum kontrolünde refleks inhibisyon mekanizması da SUA'ya neden olabilmektedir.^[30] Üst solunum yolunda artan inhibitör refleksler de (Hering-Breuer pulmoner inflasyon refleksi gibi) SUA oluşumunda rol alırlar.^[30] Bazı hastalarda SUA sırasında farekste çökme de gösterilmiştir.^[30] Bu çökme, PaCO₂ düştüğünde farengeal kas tonusunun düşmesi ile de ilişkilidir. Üst solunum yolu direncinin horlama sırasında artması uyarılma (arousal) oluşturarak ve hipoventilasyona yol açarak santral apneye neden olmaktadır.^[30]

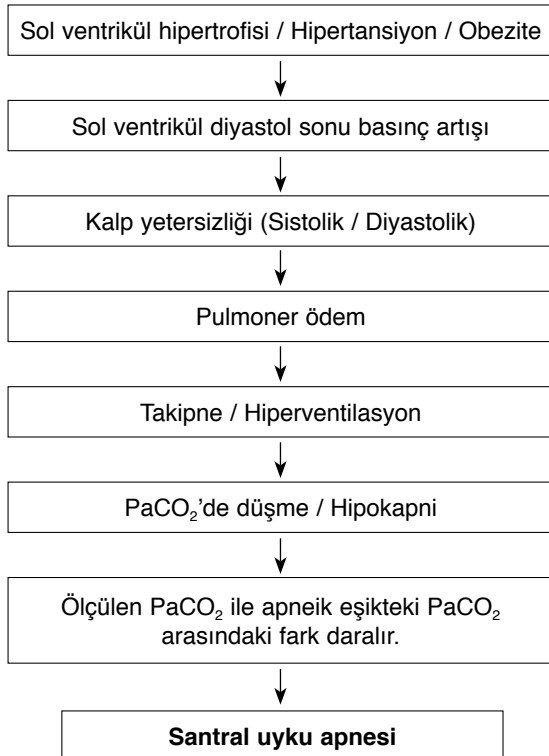
Cheyne-Stokes solunumu, ilk kez 1818'de John Cheyne, sonra 1854'de William Stokes tarafından kalp ve/veya nörolojik hastalığı olanlarda tanımlanmıştır. İleri yaş, erkek cinsiyet, hipokapni, atriyal fibrilasyon, KY ya da sol ventrikül disfonksiyonu, CSS için başlıca risk faktörleridir.^[28] Kalp yetersizliği

olan hastaların %36-57'sinde CSS görülmekte ve hastalığın mortalitesini artırmaktadır.^[29-32] Cheyne-Stokes solunumu olan KY hastalarında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu daha düşük, kardiyak aritmi sıklığı daha yüksek, prognoz daha kötü ve mortalite daha fazladır.^[29] Mortalitenin daha yüksek olmasının nedeni, santral apnelere bağlı olarak artmış sempatik aktivite, düşük kalp debisi ve azalmış baroreflaks duyarlıktır. Kalp yetersizliğinde görülen SUA sendromunun tipik klinik bulguları, tekrarlayan uyarılmaların yol açtığı uyku bölünmelerine bağlı gündüz aşırı uykululuk hali ve yorgunluktur.

Cheyne-Stokes solunumu, genellikle non-REM'de izlenir; gündüz uyanırken de görülebilir. Gündüz uyanırken CSS izlenmesi daha çok KY, inme, böbrek yetersizliği gibi bir hastalık varlığının göstergesidir. Santral apnelere, tıpkı idiyopatik SUA'da olduğu gibi uyanıklıktan non-REM'e geçişte veya uyarılma (arousal) sırasında izlenir (Şekil 3). En sık evre 1 uykuda görülür ve sıklığı evre 2'den 3-4'e ve REM'e gittikçe azalır. Ortaya çıkan uyarılma (arousal) evre 3-4'e geçişi engeller. Uyanıklık ve uykuda hiperventilasyona eğilimli kişilerde CSS görülebilir.

Normalde, uykunun başlaması ile solunum azalır ve PaCO₂ artar. PaCO₂, apne eşliğinin üzerinde olduğu sürece ritmik solunum devam eder. Fakat, kalp yetersizlikli bazı hastalarda PaCO₂ uykusu sırasında yükselmez ve PaCO₂'nin apne eşğine yakınlığı nedeniyle SUA görülür.^[33] Bazı çalışmalarda, düşük arteriyel PaCO₂

ve KY olan hastalarda, uyku sırasında CSS gelişim olasılığının yüksek olduğu gösterilmiştir.^[34] Uyanık durumda düşük arteriyel PaCO₂, zorunlu olmamasına rağmen, CSS'nin oldukça yüksek öngördürücüsüdür. Kalp yetersizlikli ve CSS'li birçok hastada normal uyanıklık PaCO₂ seviyesi vardır.^[34] Önemli olan, apne eşiğinin arteriyel PaCO₂'ye yakınlığıdır. Apne eşiği, ritmik solunumun kesildiği PaCO₂ seviyesinin altı olarak tanımlanır. Apne eşiğindeki PaCO₂ santral apne oluşumu için kritik bir faktördür. Kalp yetersizliği hastalarında CSS'ye yol açan, uyku sırasında hiperventilasyonla birlikte hipokapnidir. Hiperventilasyon, pulmoner konjesyon ya da pulmoner vagal uyarıcı reseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak oluşmaktadır (Şekil 4). Santral apne için en sık tetikleyici faktör uyarılmadır (arousal); ventilasyonu artırır, PaCO₂'yi apne eşiğinin altına çeker. Tekrarlayan apneler, uyarılmalar nedeniyle apne eşiğinde ani düşmeleri provoke eder. Cheyne-Stokes solunumundaki santral apneler post-hiperventilatuvardır. Tidal volümdeki kreşendo-dekreşendo tarzındaki patern akciğer-kemoreseptör arası süreyi geciktirir, akciğerlerdeki PaCO₂ değişimi kemoreseptörlere oldukça yavaş iletilir. Siklus süresi akciğer-kemoreseptör arası dolaşım ile doğru, kalp debisi ile ters orantılıdır. İdiyopatik SUA'da siklus süresi (ventilatuvuar apneik) 45 saniyeden düşükken, CSS'de 45 saniyeden uzundur.



Şekil 4. Kalp yetersizliğinde santral uyku apnesi gelişiminin gösterilmesi.

Cheyne-Stokes solunumunu oluşturan mekanizmalar şunlardır:

1- *Sol ventrikül disfonksiyonu, kalp yetersizliği:* Genellikle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%40 olduğunda CSS görülme sıklığı artar.^[30,31]

2- *Solunum instabilitesi:* Solunum merkezinin uyarılması ile baskılanması arasındaki dengenin bozulması solunum stabilitesini de bozmaktadır. Yüksek ventilatuvuar kontrol, apne eşiği ile ökapnik PaCO₂ arasında çok küçük fark olması, arteriyel kan gazı ve solunum kontrolleri arasında uyumsuzluğa yol açan uzamış dolaşım zamanı ve CO₂'ye verilen bozulmuş serebrovasküler yanıt, CSS olan hastalardaki stabil olmayan solunumun başlıca nedenleridir.^[30,31]

3- *Sempatik sinir sisteminin aşırı aktivasyonu.*

4- *Dolaşım zamanının uzaması:* Sol ventrikül disfonksiyonu ve düşük kalp debisi olan hastalarda dolaşım zamanı uzar. Sonuçta, akciğerdeki kan gazı değişiminin santral sinir sistemi tarafından algılanmasında gecikme oluşur. Kalp yetersizliğinde CSS'de görülen santral apneler, santral apnelerin diğer türlerine göre daha uzundur.

Polisomnografide Cheyne-Stokes solunumu ve santral uyku apnesi tanısı

Polisomnografide, daha çok evre 1 ve 2'de olmak üzere, tekrarlayan santral apne ve hipopneler, tidal volümde kreşendo-dekreşendo paterni, izlenir. Cheyne-Stokes solunumuna genellikle uyarılma (arousal) eşlik eder. Uyarılma apne sonunda görülür ama, apnenin diğer formlarının tersine, birkaç soluk sonrasında ortaya çıkar. Tipik olarak, apne bitiminden çok, solunum çabasının en üst düzeyde olduğu siklus ortası süreçte oluşur. Pek çok apne ve hipopneden sonra ise uyarılma (arousal) izlenmez. Cheyne-Stokes solunumunda uyarılma TUA'daki kadar apneleri sonlandırıcı rol oynamaz. Desatürasyon da daha ılımlıdır. Arteriyel O₂ satürasyonu en çok %80-85 düzeylerine iner, uyanıklık PaCO₂ ise genellikle 45 mmHg'den düşüktür.

Cheyne-Stokes solunumu tanısı için şu ölçütler gereklidir:^[35]

1- Kalp yetersizliği, serebral nörolojik hastalığın (inme) veya böbrek yetersizliğinin olması;

2- Polisomnografi kayıtlarında solunumsal olayların şu özelliklerinin olması: (a) Solunum amplitüdünde kreşendo ve dekreşendo gösteren en az üç adet birbirini takip eden siklus bulunması; (b) Uyku saati başına en az beş santral apne-hipopne olması veya

kreşendo-dekreşendo siklusunun en az 10 dakikalık bir süre içinde izlenmesi.

3- Başka bir uyku bozukluğunun olmaması.

Cheyne-Stokes solunumunda gündüz aşırı uykululuk hali, uyku sırasında uyanma, solunum sıkıntısı ile uyanma, insomni, sık uyarılma (arousal) yakınmaları görülür; ancak bunların olmaması tanıyı dışlatıcı değildir. Primer SUA'da ise santral apneleri açıklayacak uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bir hastalık yoktur.

Cheyne-Stokes solunumu ve santral uyku apnesi tedavisi

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, uyarılmalar (arousal), aralıklı hipoksemi, hiper- ve hipokapni ile intratorasik basınç değişiklikleri ile ilişkilidir. Kalp yetersizliği olan hastalarda uykuda görülen solunum bozukluklarının tanı ve tedavisi, morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkiler gösterebilir.^[36]

Kalp yetersizliği hastalarında CSS'nin standart bir tedavi şekli yoktur, öncelik KY'nin etkin bir şekilde tedavi edilmesidir. Kalp yetersizliğinin semptomatik tedavisinde önyükün azaltılması (diüretikler ve venodilatörler), artyükün azaltılması (ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, vazodilatörler), miyokart kontraktilesinin artırılması (inotropik ajanlar: dopamin, digital, levosimendan gibi), aşırı adrenerjik deşarjın (katekolamin toksitesinin) önlenmesi (bazı beta-blokerler) amaçlanır. Kalp yetersizliğine yol açan temel etyolojinin (koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kapak hastalıkları gibi) saptanıp tedavi edilmesi ve kalp yetersizliğini hızlandırabilecek faktörlerin kontrol altına alınması asıl tedavi stratejisidir. Kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan diüretik, beta-bloker ve ACE inhibitörlerinin aynı zamanda SUA ağırlığını azalttığı da gösterilmiştir.^[32,37]

Santral uyku apnesine yönelik günümüze dek birçok merkezde, nazal oksijen, solunum uyarıcıları (teofilin) ile nazal CPAP ve bilevel pozitif havayolu basıncı gibi noninvaziv mekanik ventilasyon tedavileri denenmiştir. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) akut ve kronik kalp yetersizliği tanı ve tedavi 2008 kılavuzunda, akut kardiyojenik pulmoner ödemde, noninvaziv ventilasyon tedavisinin ekspiryum sonu

pozitif havayolu basıncı (PEEP) ile uygulanmasının sol ventrikül artyükünü azaltarak sol ventrikül fonksiyonunu iyileştirdiği, entübasyon gereksinimini ve kısa dönem mortaliteyi azalttığı belirtilmekte; bunun akut kardiyojenik pulmoner ödem ve hipertansif akut kalp yetersizliğinde mümkün olduğunca çabuk uygulanması, kardiyojenik şok ve sağ ventrikül yetersizliğinde ise dikkatle kullanılması (sınıf IIa, kanıt düzeyi B) önerilmektedir.^[38] İlave olarak, mortalite azalması ile ilgili yeterli veri olmadığı da bildirilmektedir.

Kalp yetersizliği olan hastalarda eşlik edebilen CSS ve SUA'nın tedavisinde, adaptif servo-ventilasyon (ASV) uygulaması da son zamanlarda önerilen yeni bir noninvaziv mekanik ventilasyon tedavi yöntemidir. Adaptif servo-ventilasyon, hedef ventilasyonu, hastaların son zamanlardaki ortalama ventilasyonunun %90'ına eşit olarak ayarlar ve solunumsal desteği hastaların ihtiyacına göre değişen miktarlarda verme kapasitesine sahiptir. Küçük miktarlardaki pozitif basınç desteği, dispnenin, artmış önyükün ve pulmoner ödemin azaltılmasına katkıda bulunur. Eğer hasta santral apne ya da hipopneye girerse, basıncın derecesi, çok hızlı bir şekilde, solunum stabilize olana kadar birkaç solunumda artırılır. Eğer hasta hiperpneye girerse ya da noktürnal solunum yeniden başlarsa, basıncın derecesi 3-4 solunumda azaltılır; bu durumda solunum stabilizasyonuna katkısı daha fazladır. Özet olarak ASV, ayarlanan bir solunum hızında, ekspiryum sonu pozitif basıncına ek olarak, hastanın ihtiyacına göre (hiperpne, hipopne veya apnede olmasına göre) inspiyumda da uygun pozitif hava yolu basıncı vererek CSS'yi kontrol altına alır. Solunum stabil olduktan sonra, ASV basıncın derecesini otomatik olarak kademeli bir şekilde düşürerek aşırı ventilasyon olasılığını azaltır. Adaptif servo-ventilasyon, KY olgularındaki uyku sırasında yaşanan santral apneleri, hipopneleri, uyarılmaları (arousal), uyku bölünmelerini engelleyerek, aşırı yorgunluk ve uykululuk halini tedavi eder.^[39-41]

Uyku apnesine bağlı KY gelişimi ya da KY sonucu uyku apnesi gelişmesi durumlarında hastaların etkin tedavileri daha güç olmakta; morbidite ve mortalite ise artmaktadır. Kalp yetersizlikli hastalarda eşlik edebilecek CSS'nin, santral ve tıkayıcı apnelerin tanınması tedavi stratejisi açısından büyük önem taşımaktadır. Kronik KY'deki CSS ve SUA tanı ve tedavi stratejisi önerilerinde, mekanik ventilasyon cihazları da yer almaktadır.^[38,42] Bununla birlikte, uyku apnesi olan hastalarda gelecekteki kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi, ancak hipertansiyon, obezite, diyabet ya da metabolik sendrom, dislipidemi ve siga-

ra içimi gibi genel risk faktörlerinin azaltılması ya da kontrol altına alınması ile mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. 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;328:1230-5.
2. Lattimore JD, Celermajor DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1429-37.
3. Dursunoğlu D, Dursunoğlu N. Cardiovascular diseases in obstructive sleep apnea. *Tüberk Toraks* 2006;54:382-96.
4. Dursunoğlu N, Dursunoğlu D. Obstrüktif uyku apne hipopne sendromunun kardiyovasküler sistem üzerine etkileri *Anadolu Kardiyol Derg* 2005;5:41-5.
5. Dursunoğlu N, Dursunoğlu D. Obstrüktif uyku apne sendromu, endotel disfonksiyonu ve koroner ateroskleroz. *Tüberk Toraks* 2005;53:299-306.
6. Dursunoğlu N, Dursunoğlu D, Özkurt S, Tanrıverdi H, Evrengül H, Kiter G. Severe sleep apnea syndrome diagnosed with acute myocardial infarction. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2007;15:e3-6.
7. Naughton MT. The link between obstructive sleep apnea and heart failure: underappreciated opportunity for treatment. *Curr Cardiol Rep* 2005;7:211-5.
8. Dursunoğlu D, Dursunoğlu N, Evrengül H, Özkurt S, Kuru O, Kılıç M, et al. Impact of obstructive sleep apnoea on left ventricular mass and global function. *Eur Respir J* 2005;26:283-8.
9. Dursunoğlu N, Dursunoğlu D, Kılıç M. Impact of obstructive sleep apnea on right ventricular global function: sleep apnea and myocardial performance index. *Respiration* 2005;72:278-84.
10. Tuğcu A, Güzel D, Yıldırım Türk Ö, Aytakin S. Evaluation of right ventricular systolic and diastolic function in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea syndrome without hypertension. *Cardiology* 2009;113:184-92.
11. Kepez A, Niksarlıoğlu EY, Hazırolan T, Rancı O, Kabul HK, Demir AU, et al. Early myocardial functional alterations in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Echocardiography* 2009;26:388-96.
12. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983;52:490-4.
13. Dursunoğlu D, Dursunoğlu N, Evrengül H, Özkurt S, Kılıç M, Fişekçi F, et al. QT interval dispersion in obstructive sleep apnoea syndrome patients without hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:677-81.
14. Palomäki H, Partinen M, Erkinjuntti T, Kaste M. Snoring, sleep apnea syndrome, and stroke. *Neurology* 1992;42(7 Suppl 6):75-81.
15. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 2000;283:1829-36.
16. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, Vallée E, Ehrhart M, Ratomaharo J, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:345-9.
17. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
18. Verrier RL, Muller JE, Hobson JA. Sleep, dreams, and sudden death: the case for sleep as an autonomic stress test for the heart. *Cardiovasc Res* 1996;31:181-211.
19. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, Gosse P, Hayashi H, Imai Y, et al. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. The "Ad Hoc" Working Group. *Hypertension* 1997;29:30-9.
20. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22:667-89.
21. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:159-65.
22. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005;127:2076-84.
23. Sullivan JM, Vander Zwaag RV, el-Zeky F, Ramanathan KB, Mirvis DM. Left ventricular hypertrophy: effect on survival. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:508-13.
24. Hedner J, Ejjnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens* 1990;8:941-6.
25. Noda A, Okada T, Yasuma F, Nakashima N, Yokota M. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995;107:1538-44.
26. Dursunoğlu N, Dursunoğlu D, Özkurt S, Kuru O, Gür S, Kiter G, et al. Effects of CPAP on left ventricular structure and myocardial performance index in male patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Med* 2007;8:51-9.
27. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003;348:1233-41.
28. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1101-6.
29. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero

- G, Colombo R, Donner CF, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999;99:1435-40.
30. Wuyam B, Pépin JL, Trémeil F, Lévy P. Pathophysiology of central sleep apnea syndrome. *Sleep* 2000;23(Suppl 4):S213-9.
31. Andreas S. Central sleep apnea and chronic heart failure. *Sleep* 2000;23(Suppl 4):S220-3.
32. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1822-6.
33. Hanly P, Zuberi N, Gray R. Pathogenesis of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. Relationship to arterial PCO₂. *Chest* 1993;104: 1079-84.
34. Naughton M, Benard 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;148:330-8.
35. The International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2005.
36. 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;147:630-4.
37. Javaheri S. Treatment of central sleep apnea in heart failure. *Sleep* 2000;23(Suppl 4):S224-7.
38. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, et al. ESC 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;29:2388-442.
39. 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;92:337-42.
40. 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 servo ventilation (AutoSet CS). *Z Kardiol* 2004;93:454-62. [Abstract]
41. 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.
42. Pépin JL, Chouri-Pontarollo N, Tamisier R, Lévy P. Cheyne-Stokes respiration with central sleep apnoea in chronic heart failure: proposals for a diagnostic and therapeutic strategy. *Sleep Med Rev* 2006;10:33-47.