



doi • 10.5578/tt.6810

Tüberk Toraks 2014;62(1):68-78

Geliş Tarihi/Received: 05.12.2013 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 16.12.2013

DERLEME  
REVIEW

# Santral Uyku Apne Sendromu Tedavisi, Güncel Bilgiler ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Handan İNÖNÜ KÖSEOĞLU<sup>1</sup>  
Asiye KANBAY<sup>2</sup>  
Oğuz KÖKTÜRK<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

<sup>2</sup> Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Gaziosmanpaşa University, Tokat, Turkey

<sup>2</sup> İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Clinic of Chest Diseases, Istanbul Goztepe Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

<sup>3</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup> Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

## ÖZET

### Santral Uyku Apne Sendromu Tedavisi, Güncel Bilgiler ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Santral uyku apne sendromu (central sleep apnea syndrome, CSAS); solunum merkezinden kaynaklanan solunum dürtüsünün azalması veya kaybolması sonucu uykuda solunum durmasıyla karakterize bir hastalık tablosudur. Uyku bozuklukları merkezine başvuran olguların %5'inden azında görülmekle birlikte, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, santral sinir sistemi patolojilerinin varlığında CSAS görülme oranı artar. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflamasının son versiyonunda (International Classification of Sleep Disorders, ICSD-2), altı başlıkta toplanmış olan CSAS'ın tedavisi, her bir CSAS tipi için ayrıcalık gösterir. Bu derlemede CSAS tedavi yaklaşımlarının güncel bilgiler ışığında gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Santral uyku apne sendromu, Cheyne-Stokes solunumu, adaptif servo ventilasyon

## SUMMARY

### The Treatment of Central Sleep-Apnea Syndrome, Updated Information, and Review of the Literature

Central sleep-apnea syndrome (CSAS) is a disease state characterized by respiratory arrest as a result of decrease or lack of respiratory drive originating from respiratory center. Although it is seen in less than 5% of the cases who consult to the sleep disorders center, incidence of CSAS increases in the presence of congestive heart and/or renal failure, and central nervous system abnormalities. Treatment of CSAS which has been analyzed under six headings in the last version of International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2), differs among each type of CSAS. In this review, our aim is to analyze treatment alternatives for CSAS in the light of currently updated information.

**Key words:** Central sleep apnea syndrome, cheyne-stokes respiration, adaptive servo ventilation

### Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Handan İNÖNÜ KÖSEOĞLU  
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, TOKAT - TURKEY  
e-mail: handaninonu@gmail.com

## GİRİŞ

Santral uyku apne sendromu (central sleep apnea syndrome, CSAS); solunum merkezinden kaynaklanan solunum dürtüsünün azalması veya kaybolması sonucunda uykuda solunum durmasıyla karakterize bir hastalık tablosudur (1). Bir başka ifadeyle solunum merkezinin solunum kaslarına komut vermesinde aksamalar gelişmektedir. Sonuçta solunum yokluğuyla birlikte solunum çabası da durmuş, göğüs-karın hareketleri kaybolmuştur. CSAS toplumda nadir görülür, uyku bozuklukları merkezine başvuran olguların %5'inden azını CSAS'lı olgular oluşturur; ancak bazı klinik bozukluklarda CSAS prevalansı artar (2). Örneğin; konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan olgularda CSAS prevalansı %30-50 arasında bildirilmektedir (3).

Santral uyku apne sendromları Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflamasının 2. versiyonunda (International Classification of Sleep Disorder-2, ICSD-2) altı başlıkta toplanmıştır (4):

- I. Primer santral uyku apne sendromu
- II. Cheyne-Stokes solunumuna bağlı santral uyku apne sendromu
- III. Yüksek irtifa periyodik solunumuna bağlı santral uyku apne sendromu
- IV. Cheyne-Stokes dışı medikal durumlara bağlı santral uyku apne sendromu
- V. İlaç veya madde kullanımına bağlı santral uyku apne sendromu
- VI. Primer infant santral uyku apne sendromu

Bu derlemede CSAS ile ilgili tedavi yaklaşımlarının güncel bilgiler ışığında gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. İnfantta görülen CSAS hariç, diğer CSAS tipleri için tedavi seçenekleri ayrı ayrı değerlendirilecek, konuyla ilgili en son 2012 yılında Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (American Academy of Sleep Medicine, AASM) tarafından yayınlanmış olan rehberin önerileri vurgulanacaktır.

## PRİMER CSAS TEDAVİSİ

Primer CSAS'da, etyoloji bilinmemektedir. Fiziopatolojisinde; karbondioksit ( $CO_2$ ) karşı artmış yanıt (hiper kemosensitivite) bağlı solunum kontrolünde instabilite ve bunun sonucu meydana gelen hipokapninin predispoze faktör olduğu düşünülmektedir. Nadir görülen bir durum olduğu için tedavi yaklaşımlarıyla ilgili az sayıda çalışma mevcuttur ve yapılan çalışmaların kanıt düzeyleri düşüktür. Primer CSAS oluşumunda hiperventilasyona bağlı hipokapni

sorumlu tutulduğundan, teorik olarak  $CO_2$  düzeyinin yükseltilmesi santral apnelerin düzelmesinde fayda sağlayacaktır. Karbondioksit ile zenginleştirilmiş hava solutulması veya ölü boşluk hacminin artırılması arter kanındaki  $CO_2$  parsiyel basıncında ( $pCO_2$ ) 1-3 mmHg artış sağlayarak santral apneleri engelleyebilir. Konuyla ilgili 6 primer CSAS tanılı hastanın değerlendirildiği bir nonrandomize çalışmada; olgulara ilk gece yalnızca oda havası solutulmuş, ikinci gece başlangıçta oda havası solutulduktan sonra santral apneler görüldüğünde yüz maskesi takılarak  $CO_2$ 'den zenginleştirilmiş gaz karışımı solutulmuş.  $FICO_2$  %1.0-2.0 olduğunda tüm hastalarda santral apnelerin kaybolduğu görülmüş. Üçüncü gece  $FICO_2$  %1.5-2.3 şeklinde artırıldığında transkütanöz yolla ölçülen  $pCO_2$ 'nin arttığı görülmüş. Dördüncü gece çalışmayı sürdüren 4 olguya, yüz maskesi takılarak ölü boşluk hacmi 100 cc artırılmış. Çalışmanın sonucunda;  $CO_2$ 'den zenginleştirilmiş gaz solutulması veya ölü boşluk eklenmesiyle transkütanöz olarak ölçülen  $pCO_2$ 'nin arttığı, santral apne-hipopnelerin kaybolduğu tespit edilmiştir (5). Karbondioksit solutma işleminin kolay uygulanabilir bir yöntem olmaması ve  $CO_2$ 'nin kolay elde edilememesi nedeniyle AASM tarafından, bu yaklaşım primer CSAS için bir tedavi seçeneği olarak önerilmemektedir (6).

Primer CSAS'da bir diğer tedavi yaklaşımı olarak solunumu stimüle eden ajanların etkinliği araştırılmıştır. Bu ajanlardan biri olan asetazolamid (ACET) karbonik anhidraz enzimini inhibe ederek metabolik asidoz oluşturur ve solunum merkezini stimüle eder. Düşük doz (250 mg/gün) ACET'in, 14 hastada, bir gece kullanımı sonrası, santral apne-hipopne indeksi (AHİ)'nin  $25.5 \pm 6.8$ 'den  $13.8 \pm 5.2$ 'ye, bir ay kullanımı sonrası ise  $6.6 \pm 2.9$ 'a gerilediği ( $p < 0.01$ ), bununla birlikte gündüz uykululukta düzelme olduğu, obstrüktif apne indeksi (OAI), total uyku zamanı ve uyku etkinliğinde anlamlı değişiklik olmadığı gösterilmiştir (7). Farklı bir çalışmada ise yüksek doz (1000 mg/gün) ACET'in, 6 hastada, bir hafta kullanımıyla pH'da (7.42 & 7.34), santral apne indeksinde (SAİ) ( $54 \pm 29$  &  $12 \pm 20$ ), total apne sayısında %69 azalma, uyku kalitesi ve gündüz uykululukta iyileşme izlenmiştir (8). Primer CSAS'da ACET kullanımıyla ilgili kanıtların sınırlı olması, ACET'in parestezi, kulak çınlaması, gastrointestinal semptomlar, elektrolit bozukluğu, metabolik asidoz, uykululuk-uyuşukluk gibi yan etkileri olması nedeniyle AASM rehberinde rutin kullanımı önerilmemiş, tedavide opsiyonel olarak düşünülebileceği belirtilmiştir (6).

Primer CSAS'ın medikal tedavisinde etkinliği araştırılan diğer ajanlar sedatiflerdir. Arousallar hiperventi-

lasyona neden olarak santral apne oluşumunu indükler. Kısa etkili benzodiazepinlerin arousal sayısını azalttığı gösterilmiştir. Nonbenzodiazepin grubundan bir hipnotik ajan olan zolpidemin, 20 hastada, dokuz haftalık kullanımıyla santral AHİ'nin ( $26.0 \pm 17.2$  &  $7.1 \pm 11.8$ ,  $p < 0.001$ ), arousal sayısının ( $24.0 \pm 11.6$  &  $15.1 \pm 7.7$ ,  $p < 0.001$ ) azaldığı, uyku kalitesi ve gündüz uykululuğun iyileştiği, uyku sürekliliğinin sağlandığı, obstrüktif AHİ ve oksijen satürasyonunda değişiklik olmadığı (kötüleşme de olmadığı) gösterilmiştir (9). Farklı bir çalışmada 5 hastada, Triazolam, plasebo ile karşılaştırılmış, triazolam grubunda santral apnelerin anlamlı düzeyde azaldığı, total uykunun arttığı, uyku kalitesi ve gündüz performansın iyileştiği gösterilmiştir (10). Sedatifleriyle ilgili az sayıda çalışma olması ve bu çalışmaların da az sayıda olgularla yapılmış olması nedeniyle CSAS'ın tedavisindeki yerinden net olarak bahsedilememektedir. Sedatiflerin solunum depresyonu gibi yan etkileri nedeniyle öncelikli kullanımlarının tercih edilmemesi, diğer tedavi seçenekleri başarısız olursa ve hastada solunum depresyonuna neden olacak bir risk faktörü yoksa tedavide düşünülmesi önerilmektedir (6). Hipnotik ajanların kullanıldığı olgularda yakın klinik takip yapılmalıdır.

Primer CSAS'da pozitif hava yolu basıncı (Positive Airway Pressure, PAP) tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı çalışma sayısı son derece kısıtlıdır. Sürekli pozitif basınç uygulayan CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) tedavisinin faringeal kollapsa bağlı reflekslerin yol açtığı santral apneleri ortadan kaldırdığı bilinmektedir. Ayrıca, arousal ve hiperventilasyonu engelleyerek, hafif derecede  $CO_2$  retansiyonuna neden olmaktadır. Santral solunumsal olayları potansiyel düzelticidir, anlamlı bir riski yoktur, pekçok merkezde bulunabilen cihazlar olması nedeniyle primer CSAS'da tedavi seçeneği olarak düşünülebilir (6).

### CHEYNE-STOKES SOLUNUMUNA BAĞLI CSAS TEDAVİSİ

Cheyne-Stokes solunumu (CSS, periyodik solunum), konjestif kalp yetmezliği (KKY), inme, yüksek irtifa ve böbrek yetmezliğinde görülen bir solunum paternidir. KKY'li olguların %30-40'ında CSS görülür. Bu olgular genellikle ejeksiyon fraksiyonu (EF) düşük, aritmi prevalansı daha yüksek olgulardır. KKY'li olgularda CSS/CSAS varlığı artmış morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir (6,11). KKY'ye sekonder CSS-CSAS tedavisi şu başlıklar altında sunulacaktır:

1. Altta yatan KKY'nin etkin medikal tedavisi
2. Oksijen tedavisi

3. Karbondioksit inhalasyonu
4. Solunum stimülanları
5. PAP tedavisi  
CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)  
BPAP (Bilevel Positive Airway Pressure)  
ASV (Adaptive Servo Ventilation)
6. Frenik sinir stimülasyonu
7. Kardiyak müdahaleler

### Altta Yatan KKY'nin Etkin Medikal Tedavisi

KKY'ye sekonder CSS-CSAS'lı olguların tedavisinde öncelikli olan, KKY'nin etkin medikal tedavisidir. Bu amaçla diüretikler, beta-blokerler ve ACE inhibitörleri kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada; fonksiyonel klasifikasyonu New York Heart Association (NYHA) Class II-III, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF)  $< 50\%$  olan 16 hastada, 6 aylık Carvedilol (beta-bloker) tedavisi sonrası sol ventrikül EF'de artış ( $32 \pm 7.4$  &  $45 \pm 9.8$ ,  $p < 0.001$ ) brain natriüretik peptid (BNP) düzeyi [ $159$  (69-458) pg/mL &  $38$  (16-193) pg/mL,  $p = 0.017$ ], AHİ ( $34 \pm 13$  &  $14 \pm 13$ ,  $p = 0.003$ ) ve SAİ ( $13 \pm 11$  &  $1.9 \pm 4.3$ ,  $p < 0.001$ )'de anlamlı azalma izlenmiştir (12). Bu çalışmanın sonucunda; beta-blokerlerin  $CO_2$ 'ye karşı santral kemosensitiviteyi azaltarak ve sol ventrikül EF'yi artırarak santral solunumsal olaylarda düzelmeye sağladığı bildirilmiştir. Bir diğer medikal ajan olan kaptopril (ACE inhibitörü)'ün, NYHA Class II-III, hafif-orta derecede kalp yetmezliği olan 8 hastada, bir aylık kullanımı sonrasında; PSG değerlendirmesinde yüzeysel uykuda azalma, derin uyku ve REM uykusunda artış, AHİ ve arousal sayısında anlamlı düzelmeye izlenmiştir. Olgulardan yedisine bir gecelik oksijen tedavisi eklenmesiyle uyku evreleri ve solunumsal olaylarda daha da iyileşme olduğu gözlenmiştir (13). Bu çalışmanın sonucunda; medikal tedavilerin santral solunumsal olaylarda düzelmeye sağlasalar bile, KKY'ye sekonder CSAS tedavisini bağımsız olarak sağlayacağını söylemenin güç olduğu belirtilmiştir. Farklı bir çalışmada; anemisi olan KKY olgularında, anemi tedavisinin solunumsal olaylara etkisi araştırılmıştır. Otuz sekiz hastada, eritropoetin (EPO) ve intravenöz demir (IV Fe) tedavisiyle, 3 ay sonunda; santral AHİ ( $26.5 \pm 14.6$  &  $18.6 \pm 7.7$ ), obstrüktif AHİ ( $9.4 \pm 10.9$  &  $6.9 \pm 9.8$ ) ve Cheyne-Stokes solunumunda ( $13.1 \pm 16.4$  &  $9.0 \pm 12.2$ ) anlamlı azalma izlenmiştir. Çalışmada hemoglobin düzeyindeki artışla, santral apneler, oksijen satürasyonu, Epworth uykululuk skoru, ve NYHA sınıfı korele olarak bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Ancak; kanıt düzeylerinin düşüklüğü ve potansiyel yan etkileri nedeniyle, EPO ve IV Fe tedavileri rutinde önerilmemektedir (14).

## Oksijen Tedavisi

Uykuda, oksijenin solunum kontrolü üzerindeki etki mekanizması komplekstir. Hipoksi; periferik kemoreseptör duyarlılığında artışa neden olarak, hiperventilasyona bu da hipokapniye yol açar. Hiperoksi; periferik kemoreseptörlerde inhibisyona yol açarak, solunum kontrolü üzerindeki "loop gain" adı verilen feedback mekanizmayı baskılar (15,16). KKY'li olgularda oksijen tedavisinin solunumsal parametreler ve kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalardan bazıları Tablo 1'de gösterilmiştir (17-21). Birçok çalışmada AHİ ve EF üzerine olumlu etkilerinin gözlenmesi nedeniyle, noktürnal oksijen tedavisi, KKY ile ilişkili CSAS tedavisinde endikedir (6).

## Karbondioksit İnhalasyonu

Primer CSAS'daki etki mekanizmasına benzer şekilde  $pCO_2$ 'deki artış, KKY tanılı CSS-CSAS'lı olgularda santral solunumsal olaylarda etkili olabilmektedir. Ağır KKY olan (EF < %35, NYHA III-IV) 6 hastada, %3'lük  $CO_2$ 'nin ( $pCO_2$ 'de 4-5 mmHg artışa yol açıyor) 3 gece solutulması sonrası; CSS süresi/total uyku zamanı oranı (%62-2.2  $p=0.0012$ ) ve NREM AHİ (33.5 & 0  $p=0.026$ )'de anlamlı azalma izlenmiştir. Çalışmada santral AHİ ile ilgili bilgi verilememiştir (22). Karbondioksit, kolay elde edilebilir ve uygulanabilir bir gaz olmaması nedeniyle, günümüzde tedavi seçeneği olarak önerilmemektedir (6).

## Solunum Stimülanları

Teofilin, solunum merkezine direkt stimulatör etkiyle solunumu artıran bir ajandır. Teofilin etkisinin plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; EF < %45 olan 15 hastada, 5 günlük teofilin tedavisi sonrası, teofilin alan grupta bazal değerlere göre AHİ ( $p < 0.001$ ), SAİ ( $p < 0.001$ ), gece < %90 desatürasyon zamanında ( $p < 0.05$ ) anlamlı iyileşme görülürken, EF'de değişiklik izlenmemiştir (23). Farklı bir çalışmada, stabil KKY'li 36 hastada, teofilin tedavisi sonrası AHİ, SAİ, ARİ, oksijen desatürasyonunda anlamlı düzelme olurken, uyku mimarisi-etkinliği ve obstrüktif AHİ'de değişiklik görülmemiştir (24). Bir diğer solunum stimülanı olan ACET'in KKY'li 20 hastada, santral apnelere üzerine etkinliğinin plasebo ile karşılaştırıldığı randomize çift-kör, prospektif bir çalışmada, plasebo grubunda bazal değerlere göre değişiklik izlenmezken, ACET alanlarda santral apne sayısı ( $49 \pm 28$  &  $23 \pm 21$ ,  $p=0.004$ ) ve < %90 desatürasyon zamanında ( $19 \pm 32$  &  $6 \pm 13$ ;  $p=0.01$ ) azalma, uyku kalitesi ve gündüz uykululukta subjektif düzelme izlenmiş, EF'de anlamlı düzelme tespit edilmemiştir (25). Sonuçta; ACET ve teofilinin, CSAS'ın eşlik ettiği KKY tedavisinde kullanımıyla ilgili kanıtlar sınırlıdır, ancak; standart medikal tedavi optimize edildikten sonra, PAP tedavisini tolere edemeyen hastalara yakın klinik takip ile uygulanabilir (6).

**Tablo 1.** KKY'li olgularda oksijen tedavisinin kardiyopulmoner sistem üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar (17-21)

Yazar, yıl	Olgular	Fonksiyonel kapasite	Takip süresi	Değişken, p değeri	
Sasayama S, 2006 (17)	56 olgu, 25 $O_2$ tedavisi 31 kontrol (oda havası)	NYHA II-II EF $\leq 45$	12 hafta	<b>ODİ, &lt; 0.001</b> <b>SAİ, 0.039</b> Sist KB, 0.681 NE, 0.463	<b>AHİ, 0.001</b> <b>EF, 0.005</b> Diast KB, 0.691 KH, 0.801
Toyama T, 2009 (18)	20 olgu 10 $O_2$ tedavisi 10 kontrol	?	3 ay	<b>AHİ, &lt; 0.001</b> <b>Sa<math>O_2</math> (&lt; %90), 0.016</b> <b>Min Sa<math>O_2</math>, &lt; 0.001</b>	<b>SAİ, 0.023</b> <b>EF, &lt; 0.01</b>
Shigemitsu M, 2007 (19)	18	NYHA I-III EF < 60	4 ay	ODİ, Ort-Min $O_2$ sat BNP AHİ	} <b>p &lt; 0.05</b>
Broström A, 2005 (20)	22	NYHA III-IV	3 ay	<b>ODİ, &lt; 0.05</b> SAİ, > 0.05	
Andreas S, 1996 (21)	22 olgu 10 $O_2$ tedavisi 12 kontrol	EF < %35	?	<b>CSS süresi, &lt; 0.005</b> <b>AHİ, &lt; 0.001</b> <b>Ort <math>O_2</math> sat, &lt; 0.00001</b> <b>Max <math>O_2</math> tük., 0.048</b>	

NYHA: New York Heart Association, AHİ: Apne-hipopne indeksi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, SAİ: Santral apne indeksi, ODİ: Oksijen desatürasyon indeksi, Sist KB: Sistolik kan basıncı, Diast KB: Diyastolik kan basıncı, NE: Norepinefrin, KH: Kalp hızı, BNP: Brain natriüretik peptid, 6DYT: Altı dakika yürüme testi, Ort  $O_2$  sat: Ortalama oksijen saturasyonu, Min Sa $O_2$ : Minimum oksijen saturasyonu, Max  $O_2$  tük: Maksimum oksijen tüketimi, CSS: Cheyne-Stokes solunumu.

## PAP Tedavisi

**CPAP:** KKY'nin eşlik ettiği CSAS-CSS tedavisinde üzerinde en çok çalışma yapılan tedavi yaklaşımı CPAP'dır. Amerikan Kalp Cemiyeti (American College of Cardiology/American Heart Association, ACC/AHA)'nin 2005 yılında yayınladığı kronik kalp yetersizliği tanı-tedavi kılavuzunda; sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan, CSS veya obstrüktif apnelerin eşlik ettiği olgularda, CPAP tedavisinin sol ventrikül yapı ve fonksiyonunu iyileştirdiği bildirilmektedir (26). CPAP tedavisinin etkileri şöyle özetlenebilir (27,28):

- Üst hava yolu direncini azaltır.
- Kollabe ve ventile olmayan alveolleri açar, oksijenasyonu artırır.
- İntratorasik basıncı artırır, interstisyel sıvı vasküler kompartimana çekilir ve pulmoner ödem düzelir.
- Miyokardiyal transmural basınç farkını azaltır, böylece miyokard gerilimi ve yükü azalır, kalbin ön yükü ve ard yükü azalır, sonuçta atım hacmi ve kalp debisi artar.
- Solunum sırasında plevral basınç dalgalanmalarını engelleyerek kalp hızı değişkenliğini azaltır.
- Ölü boşluk oluşturarak,  $pCO_2$  düzeyini artırır,  $CO_2$ 'deki dalgalanmaları azaltır.
- Sempatik aktiviteyi azaltır.
- Miyokard kanlanmasını (oksijenasyonu) düzelterek aritmileri giderir.
- Dispneyi düzeltir, yaşam kalitesini artırır.

CPAP tedavisiyle santral apneler ilk gecede tamamen düzelebilir.  $AHI > 15$  olan KKY'li 29 hastada (21 CSAS, 8 OSAS) bir gecelik CPAP tedavisi sonrası, CSAS'lı olguların 9 (%43)'unda CPAP yanıtı elde edilmiştir (29). CPAP'a yanıt veren-vermeyen olgular karşılaştırıldığında; demografik özellikler, arter kan gazı parametreleri, sol ventrikül EF, kan basıncı parametrelerinin her iki grupta benzer olduğu görülmüştür. CPAP'a yanıt vermeyenlerde  $AHI$  ve  $SAI$ 'nin daha yüksek olduğu tespit edilmiş, CPAP'a yanıt verenlerde ise VPS, ventriküler taşikardi gibi aritmilerin, periyodik solunum paterninin, arousal indeksinin düzeldiği görülmüş. Bu parametrelerin hiçbiri CPAP yanıtızlarda düzelmemiştir. Farklı bir çalışmada ise;  $EF < \%50$ , NYHA Class III-IV olan 8 hastaya iki gece uygulanan CPAP tedavisi sonrası, CSS sayısı,  $AHI$ ,  $ARI$ , oksijen saturasyonunda değişiklik izlenmezken, uyku kalitesinde bozulma, insomni şikayetleri, total

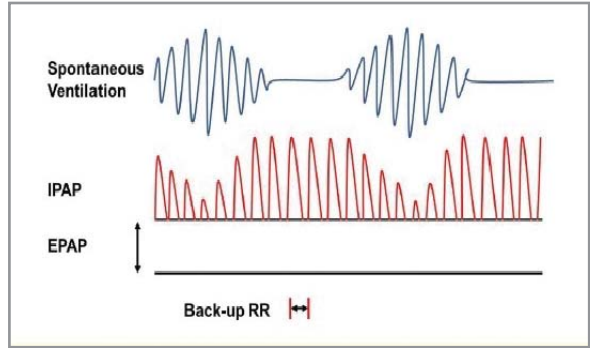
uyku zamanı ve uyku etkinliğinde azalma olduğu görülmüştür (30). CPAP'ın uzun süreli etkilerinin değerlendirildiği çalışmalara baktığımızda; CANPAP (Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure) çalışmasında; NYHA II-IV,  $EF < \%40$  olan CSAS tanılı 258 hastanın 128'ine medikal tedaviyle birlikte CPAP tedavisi uygulanırken, 130 olguya yalnızca medikal tedavi verilerek kontrol grubu oluşturulmuştur (31). Üç ay sonra; CPAP grubunda  $AHI$  ve plazma NE düzeylerinde azalma, EF, ortalama-minimum oksijen saturasyonu ve 6 dakika yürüme mesafesinde anlamlı artış izlenirken, uyku süresi, uyku mimarisi, arousal sıklığı ve serum ANP düzeyleri açısından gruplar arasında fark görülmemiştir.  $AHI$ , EF ve oksijen saturasyonundaki değişimlerle ilgili olumlu etkiler iki yıl boyunca devam etmiştir. CPAP'ın sürvi üzerine etkisinin araştırıldığı bu çalışmada; transplantsız sürvi, hospitalizasyon oranı, mortalite ve yaşam kalitesi açısından gruplar arasında fark izlenmemesi üzerine, çalışma ikinci yılın sonunda durdurulmuştur. Randomize kontrollü bir başka çalışmada; KKY'li,  $EF < \%45$ , NYHA II-III olan, optimal medikal tedavi alan 66 olgunun (29 CSS-CSAS, 37 CSAS) median 2.2 yıllık takibi sonrası; CPAP kullananlarda mortalite ve kardiyak transplantasyon açısından rölatif riskin %60 azaldığı görülmüştür (%95 CI, %2-84,  $p = 0.047$ ) (32). Çalışmanın altgrup analizlerinde, transplantsız sağkalım oranının, CSS-CSAS'lılarda, CSS olmayanlara göre anlamlı oranda düşük olduğu, ancak bu grupta CPAP kullananlarda, kullanmayanlara göre sağkalımın belirgin arttığı tespit edilmiştir. (kardiyak olay görülme oranı CPAP kullananlarda %25, kullanmayanlarda %56, rölatif riskte azalma %81 (%95 CI, %26-95,  $p = 0.0167$ ). CPAP'ın EF üzerine etkinliğinin değerlendirildiği bir meta-analizde (7 çalışma) ise, CPAP kullananlarda kontrol grubuna göre EF'da ortalama %6 (%95 CI, %2.4-10.5) artış tespit edilmiştir (6). CPAP tedavisinin  $AHI$  üzerine etkisinin değerlendirildiği bir diğer meta-analizde (5 çalışma),  $AHI$ 'de azalma kontrol grubuna göre 21 (%95 CI, 17-25), bazal değere göre 30 (%95 CI, 23-37) tespit edilmiştir (6). Sonuçta; KKY ilişkili CSAS'da,  $AHI$ 'yi hedeflenen normal seviyelere getirmede başlangıç tedavisi olarak CPAP endikedir (6).

**BPAP:** BPAP, CSAS-CSS tedavisinde CPAP ile benzer etkinliğe sahiptir. CPAP tedavisini tolere edemeyen, yüksek basınç ( $> 12 \text{ cmH}_2\text{O}$ ) ihtiyacı olan, eşlik eden hipoventilasyonu olanlarda tercih edilir. BPAP'ın desteksiz solunum hız ayarıyla kullanılması, hiper-ventilasyona yol açarak hipokapni gelişimine ve

santral apnelerde kötüleşmeye neden olabilir (27). Literatürde BPAP-S ile yapılan sınırlı çalışma mevcuttur. AHI > 20 olan, dilate kardiyomyopati 21 olguda; standart medikal tedavi (n= 11) ile BPAP-S + medikal tedavi (n= 10) grupları karşılaştırılmıştır (33). Bir gece BPAP-S kullanımı sonrası AHI, ARI, idrar NE düzeyleri anlamlı azalmış; 3 ay sonra BPAP-S grubunda; LVEF'de artma, LV sistol sonu internal çap, kalp hızı, sistolik-diyastolik KB, BNP düzeyinde azalma izlenirken, yalnızca medikal tedavi alan grupta bu parametrelerin hiçbirinde değişiklik izlenmemiştir. Takiplerde ( $31 \pm 2.3$  ay), BPAP-S grubunda ölüm izlenmezken, medikal tedavi grubunda 7 (%63.6) olguda ölüm görülmüştür. BPAP-ST KKY ilişkili CSAS'lı olgularda gerek LVEF, gerek AHI'de belirgin düzelleme sağlanmakta, CPAP'a yanıt alınamayan olgularda bu parametreleri düzeltmektedir (34-36). AASM, KKY ile ilişkili CSAS tedavisinde, CPAP, ASV ve oksijen tedavisi ile yeterli yanıt alınmadığı durumlarda BPAP-ST ile tedavinin düşünülebileceği belirtilmektedir (6).

**Adaptive servo ventilasyon (ASV):** KKY'li ve CSS olan olgularda ASV'nin etkin olduğu ilk kez 2001'de Teschler ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (37). ASV, dakika ventilasyon hedefli (VPAP Adapt SV) veya tidal volüm hedefli (BIPAP autoSV) algoritmalarla çalışan bir cihazdır. Dakika ventilasyon hedefli algoritmada, cihaz hastanın son üç dakikalık dakika ventilasyonunu hafızasında tutarak, bunun %90'ını vermeyi hedefler. Tidal volüm hedefli algoritmada ise; inspiryumda verilen basınç (İPAP) değişkendir. Hastanın son iki-üç solunumundaki tidal volüm değişimini algılayarak, buna göre İPAP'ı ayarlar. Hastanın tidal volümü arttığında cihaz İPAP'ı azaltır, tidal volüm azaldığında ise İPAP'ı artırır. Böylece tidal volüm dalgalanmaları ASV ile stabilize edilir (38). Ayarlanan EPAP değeri ile yetmezlikli kalpte olumlu hemodinamik etkiler sağlanır, santral apneler sonrası hava yolundaki kapanma engellenir. İPAP değişkendir (İPAP<sub>max-min</sub>), apne-hipopne oluşunca yeterli ventilasyonu sağlamak için İPAP artar, hiperventilasyon olduğunda ise İPAP desteği azalır, böylece hipokapni gelişimi engellenmiş olur. Santral apne sayısı arttığında "timed back up" moda geçerek, daha önceden belirlenen solunum sayısı ve inspiryum süresi kadar destek olur. Şekil 1'de ASV cihazının çalışma prensibi gösterilmiştir.

ASV cihazı; CSAS veya CSS olan, CPAP ve BPAP titrasyonunun başarısız olduğu, hastanın tedaviye uyumunun sağlanamadığı durumlarda veya ilk gece PSG tetkikinde ön planda santral apne veya CSS'nin görüldüğü ya da EF < %40 olan KKY'li hastalarda CPAP-BPAP uygulanmaksızın kullanılabilir.

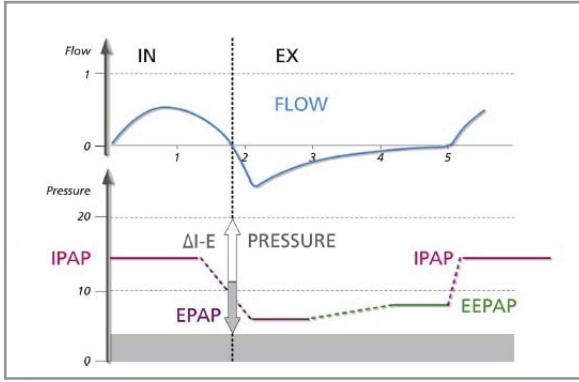


Şekil 1. ASV çalışma prensibi (39).

ASV'nin KKY'de akut etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, (NYHA Class II-IV, EF < %50 olan 30 hasta), ASV uygulamasından 30 dakika sonra yapılan EKO'da; kalp hızı ve kan basıncının azaldığı, kardiyak outputun arttığı gösterilmiştir ( $p < 0.0001$ ) (40). NYHA Class II-III olan 9 hastada bir gecelik ASV kullanımı sonrası, plazma epinefrin, norepinefrin ve serum NT-proBNP düzeylerinin azaldığı, AKG analizinde oksijen satürasyonu ve  $pO_2$ 'nin arttığı tespit edilmiştir (41). ASV'nin uzun süreli kullanım etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda; ASV kullanan olgularda, kullanmayanlara göre AHI, ARI, AI'nin normale döndüğü, oksijen satürasyonunun düzeldiği, NYHA skoru, EF, BNP düzeyi, maksimal oksijen tüketimi, 6 dakika yürüme mesafesinde anlamlı iyileşme olduğu tespit edilmiştir (42-47). ASV'nin yaşamı tehdit edici aritmilerde de düzelleme sağladığı gösterilmiştir (48). ASV'nin CPAP ile karşılaştırıldığı çalışmalarda AHI ve EF'de her iki tedavi grubunda düzelleme olmakla beraber, ASV kullananlarda iyileşmenin daha fazla olduğu görülmüştür (49,50). ASV'nin BPAP-ST ile karşılaştırıldığı bir çalışmada AHI ve oksijenasyon açısından gruplar arasında fark izlenmemiştir (51).

Antisiklik modulated ventilasyon (ACMV, AMV, trilevel ASV) farklı bir ASV modelidir. Klasik ASV'de olduğu gibi İPAP<sub>max-min</sub> parametrelerine ilave olarak, bir EPAP değeri yerine EPAP<sub>max-min</sub> olarak iki ayrı basınç değeri belirlenmektedir (Şekil 2). Farklı bir tanımlamayla ASV + APAP kombinasyonu şeklinde tasarlanan AMV'nin, OSAS ve CSS birlikteliği, santral-mix apne birlikteliği olan olgularda kullanımı önerilmektedir.

KKY tanılı, AHI  $\geq 15$  olan PSG'de solunumsal olayların büyük kısmının santral ve mix apnelerden oluştuğu (obstrüktif apne sayısı < %20) 45 hastada 3 ay AMV kullanımı sonrası; AHI'de azalma, ortalama  $O_2$  satürasyonu, NYHA sınıfında düzelleme, kardiyopulmoner egzersiz testinde maksimal  $O_2$  tüketiminde ve



**Şekil 2.** AMV çalışma prensibi; ekspiryum başladığında en düşük düzeyde olan EPAP değeri, ekspiryumun bitmesiyle maksimum değerine (end of expiration PAP, EEPAP) ulaşmaktadır (52).

gündüz pCO<sub>2</sub> değerlerinde anlamlı artış tespit edilmiştir (52). Farklı bir çalışmada; obstrüktif-santral apneleri-CSS olan, eşlik eden HT, KAH, MY öyküsü bulunan 12 hastanın 7'sinde, iki haftalık AMV tedavisi sonrası total AHİ, obstrüktif AHİ, santral AHİ'de düzelmeye (p < 0.01), ARİ, oksijen saturasyonu ve uyku profilinde iyileşme tespit edilmiştir (53).

### Frenik Sinir Stimülasyonu

Yeni geliştirilmiş bir tedavi modalitesidir. İlk kullanım yeri; spinal kord hasarına bağlı solunum paralizisi gelişen ve konjenital santral alveoler hipoventilasyonu olan (Ondine's Curse) olgulardır. Sağ frenik sinirin sağ brakiosefalik venle, sol frenik sinirin sol brakiosefalik/perikardiyofrenik venle komşuluğundan yola çıkarak, pacemaker benzer bir cihaz yardımıyla sinirin stimülasyonu sağlanmaktadır. Aksiller veya subklavyen venden girilerek (transvenöz yol), eksternal pulse jeneratör sistemi kullanılarak stimülasyon gerçekleştirilmektedir. Bir veya iki gecelik uygulamayla, santral apnelerin elimine edilmesi için gereken frenik sinir stimülasyon miktarı titre edilir (54). Frenik sinir stimülasyonu ile apne oluşumu engellenerek solunum stabilize edilir, intratorasik basınç subatmosferik düzeyde kalır (55). CSAS tanılı 16 hastada yapılan bir çalışmada, frenik sinir stimülasyonu ile AHİ, santral AHİ, ODİ'de anlamlı düzelmeye ve dolaşım gecikme zamanında iyileşme görülürken, uyku etkinliği ve uyku kalitesi üzerine herhangi bir etki izlenmemiştir (56).

### Kardiyak Müdahaleler

Bu grupta yer alan müdahaleler kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT), atrial overdrive pacing (AOP), kardiyak transplantasyon olarak üç başlıkta toplanabilir.

**a) Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT):** Ventriküler dissenkroni, KKY'li hastalarda kardiyak pompa fonksiyonunu bozan bir durumdur. KRT, dal bloğu olan olgularda pace aracılığıyla bir veya her iki ventrikülün stimülasyonu ile pompa fonksiyonlarını düzeltir. CSAS'lı olgularda KRT ile hem EF'de hem de AHİ'de belirgin düzelmeler olduğu gösterilmiştir (57-60).

**b) Atrial overdrive pacing (AOP):** Atriya yerleştirilen pace ile kalp hızının bazale göre 15-10 artırılması sağlanır. Bu yöntem, kardiyak outputu artırarak, pulmoner venöz konjesyonu azaltarak, dolaşım zamanını kısaltarak CSAS'da etkin olabilmektedir (61).

**c) Kardiyak transplantasyon:** Prospektif, nonrandomize-kontrollü bir çalışmada; 22 olguda (13 CSAS + KKY, 9 KKY) transplantasyondan ortalama 13 ay sonra; CSAS'lı olgularda AHİ'nin 28 ± 15 & 7 ± 6'ya gerilediği, 6 olguda AHİ < 5 olduğu, 3 olguda CSAS'ın devam ettiği, 4 olguda OSAS geliştiği tespit edilirken, tüm olgularda EF ve üriner NE ekskresyonunun anlamlı düzeldiği görülmüştür (62).

KKY'li olgularda, farmakolojik tedavi optimize edildikten sonra, nonfarmakolojik yaklaşımlar CSAS'ın düzelmesini sağlayabilir. Bu yaklaşımlar ile CSAS'da düzelmeler bildirilmesine rağmen; spesifik beceri gerektirmeleri, önemli morbiditeye sahip olmaları, maliyetin yüksek olması ve her yerde kolay uygulanamaması nedeniyle kardiyoloji literatüründe endikasyonları sınırlıdır (6).

### YÜKSEK İRTİFA PERİYODİK SOLUNUMUNA BAĞLI CSAS TEDAVİSİ

Yüksek irtifada hipoksinin indüklediği hiperventilasyon hipokapniye, bu da periyodik solunum paterninin gelişmesine yol açar. Yüksek irtifa denilebilmesi için en az 4000 metre yüksekliğe çıkılmış olması gerekmektedir. Yüksek irtifaya bağlı periyodik solunumunun tedavisinde genelde farmakolojik ajanların etkinliği araştırılmıştır. İsviçre'de yüksek irtifa araştırma istasyonunda 3454 metre yükseklikte, 30 katılımcıyla gerçekleştirilen bir çalışmada; Teofilin (2 x 250 mg) - ACET (2 x 250 mg) plasebo ile karşılaştırılmış; ardışık 2 günün sonunda yapılan polisomnografi incelemesinde; Teofilin-ACET kullanımı ile AHİ'nin normale döndüğü, ACET alanlarda oksijen saturasyonunda anlamlı düzelmeye olduğu tespit edilmiştir. ACET alanların %60'ında parestezi, teofilin alanların %70'inde çarpıntı, hemen tüm olgularda artmış diürez izlenmiştir (63). Bir benzodiazepin olan Temazepam (10 mg)'ın plasebo ile karşılaştırıldığı,

33 katılımcıyla gerçekleştirilen farklı bir çalışmada, 410 metrede iken tırmanmaya başlayıp, 17. günün sonunda 5000 metreye ulaşan olgulardan Temazepam alanlarda periyodik solunum oranında anlamlı azalma izlenirken ( $p=0.016$ ), oksijen satürasyonunun da düştüğü görülmüştür ( $p=0.013$ ). İlaça bağlı yan etki (ertesi gün reaksiyonlarda yavaşlama, uyanıklığın sürdürülmesi, kognitif fonksiyonlarda değişim...) izlenmemiştir (64). Hipnotik ajanlardan Zolpidem-zaleplon'un plasebo ile karşılaştırıldığı bir başka çalışma ise; 12 katılımcı ile, 1 gece deniz seviyesinde 3 gece 4000 metre yükseklikte gerçekleştirilmiştir. Her iki ajanla da AHI ve oksijen satürasyonunda anlamlı değişim olmazken, yavaş dalga uykusunda artış izlenmiş, ilaçlara bağlı yan etki gözlenmemiştir (65). Günümüzde, kanıt düzeylerinin çok düşük olması, yüksek irtifaya bağlı CSAS tedavisinde farmakolojik ajanların kullanımına ilişkin bir öneri oluşturmayı engellemektedir. Hastalığın doğası gereği bu ilaçlar yalnızca kısa bir süre için kullanılmalıdır (6).

### CHEYNE-STOKES DIŞI MEDİKAL DURUMLARA BAĞLI CSAS TEDAVİSİ

Bu grupta en sık görülen patolojiler santral sinir sistemi lezyonları (vasküler, neoplastik, dejeneratif, travmatik, demiyelinizan vs.) ve son dönem böbrek hastalığıdır (SDBH). CSAS'da öncelikli olan altta yatan primer hastalığın etkin tedavisidir. SDBH'da oksijen tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, 11 periton diyaliz hastasında; gece boyu ortalama  $O_2$  satürasyonu ve minimum  $O_2$  satürasyonunun anlamlı arttığı, santral apne ve hipopnelerin belirgin azaldığı görülmüştür (66). KBY'li 6 hastada CPAP etkisinin araştırıldığı bir diğer çalışmada; bir gece CPAP kullanımı sonunda AHI ve oksijen satürasyonunda belirgin düzelme izlenmiştir (67). Sonuçta; SDBH'na bağlı CSAS tedavisinde; CPAP, oksijen tedavisi, diyaliz süresince uygulanacak bikarbonat tamponu ve noktürnal diyaliz yaklaşımı tedavi seçenekleri olarak düşünülebilir (6).

### İLAÇ VEYA MADDE KULLANIMINA BAĞLI CSAS TEDAVİSİ

Bu grupta yer alan ajanların prototipi opioidlerdir. Kronik opioid kullanımına (120-420 mg/gün) bağlı CSAS gelişen ve CPAP'a yanıt alınamayan 4 olguda BPAP ile AHI'nin 60'tan 16.6'ya gerilediği, 3 olguda santral apnelerin tamamıyla elimine olduğu, Epworth uykululuk skorunun gerilediği, hipoksemi ve uyku fragmantasyonunun azaldığı tespit edilmiştir (68). Farklı bir çalışmada 5 hastada ASV ile CPAP etkinli-

ği karşılaştırılmış; bazal AHI:  $70 \pm 19$ , CPAP ile  $55 \pm 25$ , ASV ile  $20 \pm 18$ 'e gerilemiş, santral apneler CPAP ile artarken, ASV ile tamamen elimine edilmiştir (69). CPAP ve ASV'nin santral apneler üzerine hiç etkisi olmadığı yönünde bulgular da mevcuttur, bu sonuç titrasyon metoduyla ilişkilendirilmiştir (70). Günümüzde; opioid kullanımına bağlı CSAS tedavisinde kanıtların yetersizliği bir öneri oluşumunu engellemektedir. CPAP'ın BPAP ve ASV'den daha az etkili olup olmadığını değerlendirecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (6).

### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

### KAYNAKLAR

1. Momomura S. Treatment of Cheyne-Stokes respiration-central sleep apnea in patients with heart failure. *J Cardiology* 2012;59:110-6.
2. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea. *Pathophysiology and treatment*. *Chest* 2007;131:595-607.
3. Silva CP, Filho GL, Marcondes B, Junior GO, Mangini S. Reduction of central sleep apnea in heart failure patients with beta-blockers therapy. *Arq Bras Cardiol* 2010;94:223-9.
4. American Academy of Sleep Medicine: International classification of sleep disorders. *Diagnostic and coding manual*, 2<sup>nd</sup> ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine 2005.
5. Xie A, Rankin F, Rutherford R, Bradley T. Effects of inhaled  $CO_2$  and added dead space on idiopathic central sleep apnea. *J Appl Physiol* 1997;82:918-26.
6. Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, Bista SR, Casey KR, Lamm CL, et al. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep* 2012;35:17-40.
7. DeBacker W, Verbraecken J, Willems M, Wittesaele W, DeCock W, et al. Central apnea index decreases after prolonged treatment with acetazolamide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:87-91.
8. White D, Zwillich C, Pickett C, Douglas N, Findley L, Weil J. Central sleep apnea: improvement with acetazolamide therapy. *Arch Intern Med* 1982;142:1816-9.
9. Quadri S, Drake C, Hudgel DW. Improvement of idiopathic central sleep apnea with zolpidem. *J Clin Sleep Med* 2009;5:122-9.
10. Bonnet M, Dexter J, Arand D. The effect of triazolam on arousal and respiration in central sleep apnea patients. *Sleep* 1990;13:31-41.





11. 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.
12. Tamura A, Kawano Y, Kadota J. Carvedilol reduces the severity of central sleep apnea in chronic heart failure. *Circ J* 2009;73:295-8.
13. Walsh J, Andrews R, Starling R, Cowley A, Johnston I, Kinnear W. Effects of captopril and oxygen on sleep apnoea in patients with mild to moderate congestive cardiac failure. *Br Heart J* 1995;73:237-41.
14. Zilberman M, Silverberg D, Bits I, Steinbruch S, Wexler D, Sheps D, et al. Improvement of anemia with erythropoietin and intravenous iron reduces sleep-related breathing disorders and improves daytime sleepiness in anemic patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2007;154:870-6.
15. Chowdhuri S, Shanidze I, Pierchala L, Belen D, Mateika J, Badr M. Effect of episodic hypoxia on the susceptibility to hypocapnic central apnea during NREM sleep. *J Appl Physiol* 2010;108:368-77.
16. Xie A, Skatrud J, Puleo D, Dempsey J. Influence of arterial O<sub>2</sub> on the susceptibility to posthyperventilation apnea during sleep. *J Appl Physiol* 2006;100:171-7.
17. Sasayama S, Izumi T, Seino Y, Ueshima K, Asanoi H. Effects of nocturnal oxygen therapy on outcome measures in patients with chronic heart failure and cheyne-stokes respiration. *Circ J* 2006;70:1-7.
18. Toyama T, Seki R, Kasama S, Isobe N, Sakurai S, Adachi H, et al. Effectiveness of nocturnal home oxygen therapy to improve exercise capacity, cardiac function and cardiac sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circ J* 2009;73:299-304.
19. Shigemitsu M, Nishio K, Kusuyama T, Itoh S, Konno N, Katagiri T. Nocturnal oxygen therapy prevents progress of congestive heart failure with central sleep apnea. *Int J Cardiol* 2007;115:354-60.
20. Brostrom A, Hubbert L, Jakobsson P, Johansson P, Fridlund B, Dahlstrum U. Effects of long-term nocturnal oxygen treatment in patients with severe heart failure. *J Cardiovasc Nurs* 2005;20:385-96.
21. Andreas S, Clemens C, Sandholzer H, Figulla H, Kreuzer H. Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1486-90.
22. Steens R, Millar T, Xiaoling S, Biberdorf D, Buckle P, Ahmed M, et al. Effect of inhaled 3% CO<sub>2</sub> on Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure. *Sleep* 1994;17:61-8.
23. Javaheri S, Parker T, Wexler L, Liming J, Lindower P, Roselle G. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med* 1996;335:562-7.
24. Hu K, Li Q, Yang J, Hu S, Chen X. The effect of theophylline on sleepdisordered breathing in patients with stable chronic congestive heart failure. *Chin Med J* 2003;116:1711-6.
25. Javaheri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:234-7.
26. 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) *Circulation* 2005;112:e154-235.
27. Johnson KG, Johnson DC. Bilevel positive airway pressure worsens central apneas during sleep. *Chest* 2005;128:2141-50.
28. Dursunoğlu D, Dursunoğlu N. Kalp yetersizliği hastalarında noninvasiv mekanik ventilasyon tedavisi. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2012;12:261-8.
29. Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation* 2000;101:392-7.
30. Buckle P, Millar T, Kryger M. The effects of short-term nasal CPAP on Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure. *Chest* 1992;102:31-5.
31. Bradley T, Logan A, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005;353:2025-33.
32. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000;102:61-6.
33. Noda A, Izawa H, Asano H, Nakata S, Hirashiki A, Murase Y, et al. Beneficial effect of bilevel positive airway pressure on left ventricular function in ambulatory patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and central sleep apnea-hypopnea: a preliminary study. *Chest* 2007;131:1694-701.
34. Dohi T, Kasai T, Narui K, Ishiwata S, Ohno M, Yamaguchi T, et al. Bi-level positive airway pressure ventilation for treating heart failure with central sleep apnea that is unresponsive to continuous positive airway pressure. *Circ J* 2008;72:1100-5.
35. Kasai T, Narui K, Dohi T, Ishiwata S, Yoshimura K, Nishiyama S, et al. Efficacy of nasal bi-level positive airway pressure in congestive heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration and central sleep apnea. *Circ J* 2005;69:913-21.
36. Willson G, Wilcox I, Piper A, Flynn WE, Norman M, Grunstein RR, et al. Noninvasive pressure preset ventilation for the treatment of Cheyne-Stokes respiration during sleep. *Eur Respir J* 2001;17:1250-7.

37. 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;164:614-9.
38. www.resmed.com Accessed date:19 November 2013.
39. Oldenburg O. Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure-Treatment with adaptive servoventilation therapy. *Circ J* 2012;76:2305-17.
40. Haruki N, Takeuchi M, Kaku K, Yoshitani H, Kuwaki H, Tamura M, et al. Comparison of acute and chronic impact of adaptive servo-ventilation on left chamber geometry and function in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1140-6.
41. Gur S, Dursunoğlu D, Dursunoğlu N, Kılıç M. Acute effects of adaptive servo-ventilation therapy on neurohormones and Cheyne-Stokes respiration in the patients with heart failure. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009;9:206-14.
42. Oldenburg O, Bitter T, Lehmann R, Korte S, Dimitriadis Z, Faber L, et al. Adaptive servoventilation improves cardiac function and respiratory stability. *Clin Res Cardiol* 2011;100:107-15.
43. Haruki N, Takeuchi M, Kaku K, Yoshitani H, Kuwaki H, Tamura M, et al. Comparison of acute and chronic impact of adaptive servoventilation on left chamber geometry and function in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1140-6.
44. Hastings P, Vazir A, Meadows G, Dayer M, Poole-Wilson P, McIntyre H, et al. Adaptive servo-ventilation in heart failure patients with sleep apnea: a real world study. *Int J Cardiol* 2010;139:17-24.
45. Koyama T, Watanabe H, Kobukai Y, Makabe S, Munehisa Y, Kosaka T, et al. Beneficial effects of adaptive servo ventilation in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2010;74:2118-24.
46. Hetland A, Haugaa K, Olseng M, Gjesdal O, Ross S, Saberniak J, et al. Three months treatment with adaptive servo-ventilation improves cardiac function and physical activity in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration in a prospective randomized controlled trial. *Cardiology* 2013;126:81-90.
47. Miyata M, Yoshihisa A, Suzuki S, Yamada S, Kamioka M, Kamiyama Y, et al. Adaptive servo ventilation improves Cheyne-Stokes respiration, cardiac function, and prognosis in chronic heart failure patients with cardiac resynchronization therapy. *J Cardiol* 2012;60:222-7.
48. Bitter T, Westerheide N, Langer C, Prinz C, Horstkotte D, Oldenburg O. Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure: association with malignant arrhythmic events and effects of adaptive servoventilation therapy- an observational study. *Circulation* 2010;122(Suppl 1):Abstract 16707.
49. Philippe C, Stoica-Herman M, Drouot X, Raffestin B, Escourrou P, Hittinger L, et al. Compliance with and efficacy of adaptive servoventilation (ASV) versus continuous positive airway pressure (CPAP) in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period. *Heart* 2006;92:337-42.
50. Albert NM, Boehmer JP, MD, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, Katz SD, et al. Heart Failure Society of America (HFSA) 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2010;16:e1-e2.
51. Fietze I, Blau A, Glos M, Theres H, Baumann G, Penzel T. Bi-level positive pressure ventilation and adaptive servo ventilation in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Sleep Med* 2008;9:652-59.
52. Oldenburg O, Bitter T, Wellmann B, Fischbach T, Efken C, Schmidt A, et al. Trilevel adaptive servoventilation for the treatment of central and mixed sleep apnea in chronic heart failure patients. *Sleep Medicine* 2013;14:422-27.
53. Randerath WJ, Galetke W, Kenter M, Richter K, Schäfer T. Combined adaptive servo-ventilation and automatic positive airway pressure (anticyclic modulated ventilation) in co-existing obstructive and central sleep apnea syndrome and periodic breathing. *Sleep Med* 2009;10:898-903.
54. Augustini R. A novel approach to the treatment of central sleep apnea in patients with heart failure. *Herzschr Elektrophysiol* 2012;23:9-13.
55. Floras JS. Transvenous phrenic nerve stimulation for central sleep apnoea in heart failure: chicken or egg? *Eur Heart J* 2012;33:810-12.
56. Ponikowski P, Javaheri S, Michalkiewicz D, Bart B, Czarnecka D, Jastrzebski M, et al. Transvenous phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnoea in heart failure. *Eur Heart J* 2012;33:889-94.
57. Yiu K, Lee K, Lau C, Siu CW, Miu KM, Lam B, et al. Alleviation of pulmonary hypertension by cardiac resynchronization therapy is associated with improvement in central sleep apnea. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:1522-7.
58. Sinha AM, Skobel E, Breithardt OA, Norra C, Markus KU, Breuer C, et al. Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:68-71.
59. Gabor J, Newman D, Barnard-Roberts V, Korley V, Mangat I, Dorian P, et al. Improvement in Cheyne-Stokes respiration following cardiac resynchronization therapy. *Eur Respir J* 2005;26:95-100.
60. Skobel EC, Sinha AM, Norra C, Randerath W, Breidhardt OA, Breuer C, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on sleep quality, quality of life, and symptomatic depression in patients with chronic heart failure and Cheyne, Stokes respiration. *Sleep Breath* 2005;9:159-66.
61. Luthje L, Renner B, Kessels R, Vollmann D, Raupach T, Gerritse B, et al. Cardiac resynchronization therapy and atrial overdrive pacing for the treatment of central sleep apnoea. *Eur J Heart Fail* 2009;11:273-80.

62. Mansfield D, Solin P, Roebuck T, Bergin P, Kaye D, Naughton M. The effect of successful heart transplant treatment of heart failure on central sleep apnea. *Chest* 2003;124:1675-81.
63. Fischer R, Lang S, Leitzl M, Thiere M, Steiner U, Huber R. Theophylline and acetazolamide reduce sleep-disordered breathing at high altitude. *Eur Respir J* 2004;23:47-52.
64. Nickol A, Leverment J, Richards P, Seal P, Harris GA, Cleland J, et al. Temazepam at high altitude reduces periodic breathing without impairing next-day performance: a randomized cross-over double-blind study. *J Sleep Res* 2006;15:445-54.
65. Beaumont M, Batejat D, Coste O, Van Beers P, Colas A, Clère JM, et al. Effects of Zolpidem and Zaleplon on sleep, respiratory patterns and performance at a simulated altitude of 4000 m. *Neuropsychobiology* 2004;49:154-62.
66. Kumagai T, Ishibashi Y, Kawarazaki H, Kawarazaki W, Shimizu H, Kaname S, et al. Effects of nocturnal oxygen therapy on sleep apnea syndrome in peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol* 2008;70:332-9.
67. Pressman M, Benz R, Schleifer C, Peterson D. Sleep disordered breathing in ESRD: acute beneficial effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Kidney Int* 1993;43:1134-9.
68. Alattar M, Scharf S. Opioid-associated central sleep apnea: a case series. *Sleep Breath* 2009;13:201-6.
69. Javaheri S, Malik A, Smith J, Chung E. Adaptive pressure support servoventilation: a novel treatment for sleep apnea associated with use of opioids. *J Clin Sleep Med* 2008;4:305-10.
70. Farney R, Walker J, Boyle K, Cloward T, Shilling K. Adaptive servoventilation (asv) in patients with sleep disordered breathing associated with chronic opioid medications for non-malignant pain. *J Clin Sleep Med* 2008;4:311-9.