

REDOX-AHF: Akut Kalp Yetersizliğinde Kısıtlayıcı ve Liberal Oksijenasyon Hedeflerinin Karşılaştırılması

Dr. Birce Elif Yencilek

REDOX-AHF: Akut Kalp Yetersizliğinde Kısıtlayıcı ve Liberal Oksijenasyon Hedeflerinin Karşılaştırılması

REDOX-AHF: Restrictive versus liberal oxygenation targets in acute heart failure

Dr. Birce Elif Yencilek

Ankara Etlik Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

Arka Plan

Oksijen tedavisi, akut kalp yetersizliği (AKY) ile başvuran hastalarda yüzyılı aşkın süredir rutin olarak uygulanmakta; geleneksel olarak zararsız kabul edilmekte ve semptomları giderdiğine inanılmaktadır. AKY ile hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %75'i ek oksijen tedavisi almaktadır.

Oksijenin kardiyopulmoner sistem üzerinde önemli vazomotor etkileri bulunmaktadır: pulmoner arterlerde vazodilatatör, koroner arterlerde ise vazokonstriksiyon etkisi göstermekte olup bu iki etkinin AKY'de nasıl etkileşime girdiği belirsizliğini korumaktadır. Mevcut ESC kılavuzları (2021) oksijen tedavisini yalnızca $SpO_2 < \%90$ veya $PaO_2 < 60$ mmHg durumunda önermektedir (Sınıf I, Kanıt Düzeyi C). Bununla birlikte, kılavuzlarda %90 üzerindeki hedeflere yönelik oksijen uygulamasına karşı açık bir öneri de bulunmamaktadır. Klinik pratikte pek çok hasta normoksemik olmasına rağmen yüksek oksijen hedefleriyle tedavi görmektedir. AKY'de kısıtlayıcı ve liberal oksijen stratejilerini karşılaştıran randomize kontrollü çalışma sayısı son derece kısıtlıdır.

Çalışmanın Amacı

Pulmoner konjesyon eşliğinde AKY ile başvuran hastalarda kısıtlayıcı (SpO_2 hedefi %90) ile liberal (SpO_2 hedefi %96) oksijenasyon stratejilerini karşılaştırmak.

Çalışma Tasarımı

REDOX-AHF; randomize kontrollü, 2 merkezli (Kopenhag) ve otomatik oksijen uygulama cihazı (O2MATIC) aracılığıyla çift kör tasarlanmış bir pilot klinik çalışmadır. O2MATIC cihazı, SpO_2 'yi sürekli izleyerek oksijen akışını otomatik olarak hedef aralıkta tutmaktadır. Randomizasyon 1:1 oranında gerçekleştirilmiş ve müdahale 24 saat sürdürülmüştür.

Özellik	Detay
Tasarım	Randomize kontrollü, çift merkezli, çift kör
Körleme yöntemi	Otomatik oksijen uygulama cihazı (O2MATIC)
Kısıtlayıcı kol	SpO_2 hedefi %90
Liberal kol	SpO_2 hedefi %96
Müdahale süresi	24 saat

Dahil edilme kriterleri:

- Akut başlangıçlı veya kötüleşen subjektif dispne
- Periferik oksijen saturasyonu $\leq \%92$ veya oksijen ihtiyacı
- Pulmoner konjesyonun klinik veya radyolojik bulgusu

Dışlama kriterleri:

- Kardiyoloji birimine kabulden itibaren > 4 saat geçmiş olması
- Şüpheli ağır enfeksiyon veya sepsis
- Bilinen ağır KOAH (FEV1 < %50)
- Sistolik kan basıncı < 90 mmHg

Primer Sonlanım: 0–24. saat arasında ReDS (Remote Dielectric Sensing) ile ölçülen akciğer sıvı içeriğindeki değişim ReDS, yaklaşık 30 saniyede akciğer sıvı içeriğini yüzde olarak tahmin edebilen giyilebilir bir cihazdır. BT ile karşılaştırıldığında yüksek korelasyon göstermiştir (ICC = 0.90, %95 GA: 0.80–0.95). Klinik olarak anlamlı konjesyon eşiği ReDS > %35 olarak tanımlanmaktadır.

Sekonder Sonlanımlar:

- 24. saatte arteriyel kan oksijen parsiyel basıncı (PaO₂) — oksijen uygulamasından 10 dakika sonra ölçülmüştür.
- 24. saatte hasta tarafından bildirilen dispne
- 24. saatte solunum hızı değişimi
- Oksijen tedavisinden serbestleşme süresi

Hasta Akış Şeması

Çalışmaya toplam **135 hasta randomize** edilmiştir.

- Kısıtlayıcı oksijenasyon: 65 hasta → transfer (n=2) ve ölçüm hatası (n=3) → primer sonlanım için 60 hasta
- Liberal oksijenasyon: 70 hasta randomize → 1 hasta onam geri çekimi → 69 hasta → transfer (n=2) ve ölçüm hatası (n=5) → primer sonlanım için 62 hasta

Bulgular

Gruplar başlangıç demografik ve klinik özellikleri açısından dengeli dağılım sergilemiştir. Hastaların ortalama yaşı yaklaşık 80 yıl olup yaklaşık %50'si kadındır. Hastaların yaklaşık yarısında bilinen kalp yetersizliği (HFrEF veya HFpEF) saptanırken diğer yarısında yeni başlangıçlı kalp yetersizliği söz konusuydu.

Demografik / Tıbbi Özgeçmiş	Kısıtlayıcı (n=65)	Liberal (n=69)
Yaş (yıl)	77.8 ± 9.4	79.1 ± 11.8
VKİ (kg/m ²)	27.0 ± 5.8	26.1 ± 5.6
Kadın cinsiyet	35 (%54)	35 (%51)
HFrEF	15 (%23)	16 (%23)
HFpEF	14 (%22)	13 (%19)
Hipertansiyon	45 (%69)	43 (%62)
Atrial fibrilasyon	30 (%46)	27 (%39)
Tip 2 Diyabet	20 (%31)	15 (%22)
İskemik kalp hastalığı	20 (%31)	20 (%29)
Aort stenozu	8 (%12)	8 (%12)

KOAH	8 (%12)	16 (%23)
------	---------	----------

Vital Parametre / AKY Karakteristiđi	Kısıtlayıcı (n=65)	Liberal (n=69)
Solunum hızı (/dk)	20.9 ± 4.3	20.7 ± 4.3
Saturasyon (%), ort.	94.8 ± 2.6	94.4 ± 3.2
Oksijen tedavisi (L/dk)	3.0 (2.0–4.0)	3.0 (1.0–5.0)
Kalp hızı (/dk)	89.5 ± 20.0	93.7 ± 25.1
Sistolik KB (mmHg)	135.6 ± 23.0	135.2 ± 21.7
EWS skoru	4 (3–5)	4 (3–6)
NT-proBNP (pg/mL)	5.463 (1.844–12.711)	5.573 (2.622–14.656)
SVEF (%)	40 ± 14	41 ± 13
Diüretik dozu müdahale süresince (mg)	80 (40–120)	80 (40–120)

Müdahalenin Uygulanması

Randomizasyon öncesi her iki grup SpO₂ ve diğer vital parametreler açısından karşılaştırılabilir düzeydeydi. Randomizasyon sonrasında gruplar arasında iyi bir ayrışma sağlanmıştı: kısıtlayıcı grupta SpO₂ değerleri anlamlı biçimde daha düşük, ek oksijen ihtiyacı belirgin olarak daha az, SpO₂/FiO₂ oranı ise daha yüksek seyretmiştir (tüm parametreler için p < 0.001). Her iki grupta ciddi hipoksi (SpO₂ < %85) oranları düşük ve benzer düzeyde kalmıştır. Liberal grupta müdahaleden erken çıkış oranı daha yüksek olma eğilimindeydi (%20'ye karşı %8; p = 0.070).

Parametre	Kısıtlayıcı	Liberal	p değeri
Hedef SpO ₂ aralığında geçen süre (%)	58.5 (35.5–72.9)	54.2 (21.9–73.4)	0.250
Ağır hipoksi süresi — SpO ₂ < %85 (%)	1.2 (0.3–3.0)	1.3 (0.6–5.7)	0.340
6 saat içinde müdahaleden çıkış (n)	5 (%8)	13 (%20)	0.070

Primer Sonlanım

Kısıtlayıcı oksijenasyon stratejisi, 24 saat içinde ReDS ile ölçülen akciğer sıvı içeriğinde anlamlı olarak daha fazla azalma sağlamıştır (p = 0.01).

--

	Kısıtlayıcı (N=60)	Liberal (N=62)
Bazal ReDS (%)	33.3 ± 8.1	35.2 ± 8.6
24. saat ReDS (%)	30.9 ± 7.5	34.0 ± 6.7

Alt grup analizinde yaş, VKİ, KOAH varlığı, eGFR, KY öyküsü, SVEF, NT-proBNP, sistolik KB, cinsiyet ve SVT dahil incelenen tüm alt gruplarda sonuçlar tutarlı bulunmuş; hiçbir alt grupta istatistiksel interaksyon saptanmamıştır. Bu tutarlılık KOAH'lı hastalar için de geçerliydi (P-interaksiyon = 0.31).

Sekonder Sonuçlar

PaO₂ ölçümü, oksijen uygulamasından 10 dakika sonra gerçekleştirilmiştir. Kısıtlayıcı grupta PaO₂ daha yüksek bulunmuş olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Hasta tarafından bildirilen dispne, solunum hızında ve oksijenden serbestleşme süresinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonlanım	Kısıtlayıcı	Liberal	p değeri (multivaryabl)
PaO ₂ — 24. saat (kPa) (O ₂ uygulamasından 10 dk sonra)	9.0 ± 2.1	8.3 ± 2.3	0.06 (Δ 0.77; -0.05–1.59)
Hasta bildiri dispne (24. saat)	5 (4–6)	5 (5–7)	0.57 (Δ -0.14; -0.62–0.34)
Solunum hızı (24. saat, /dk)	19.1 ± 2.6	19.8 ± 3.4	0.32 (Δ -0.68; -1.68–0.32)
Oksijenden serbestleşme süresi (saat)	47 (25–101)	66 (29–115)	0.80 (Δ -5%; -35%–39%)

30 Günlük Klinik Sonuçlar

Sonlanım	Kısıtlayıcı	Liberal	p değeri
Hastanede kalış süresi (gün)	4.7 (2.7–7.8)	6.4 (3.4–9.5)	0.26
Tüm nedenlere bağlı ölüm (n)	3 (%4.6)	7 (%10.1)	0.33
DAOH — 30. güne kadar (gün)	23 (20–25)	21 (15–25)	0.04
Ciddi advers olay (n)	12 (%18.5)	14 (%20.3)	0.83

DAOH (Days Alive and Out of Hospital — Sağ ve Hastane Dışı Geçirilen Gün Sayısı): Kısıtlayıcı grupta 30 güne kadar hastane dışı sağ kalım süresi 2 gün daha fazla olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p = 0.04). Kaplan-Meier sağkalım eğrilerinde ise 30 günlük genel sağkalım açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p = 0.22).

Sonuç ve Ana Mesajlar

- REDOX-AHF, AKY ile başvuran hastalarda kısıtlayıcı ve liberal oksijenasyon stratejilerini karşılaştıran ilk kör randomize klinik çalışmadır.
- Kısıtlayıcı oksijenasyon hedefi, ReDS ile ölçülen akciğer sıvı içeriğinde daha fazla azalma ile ilişkilendirilmiştir.
- Kısıtlayıcı strateji, hasta tarafından bildirilen dispneyi kötüleştirmemiştir.
- Kısıtlayıcı grupta 30. güne kadar DAOH anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p = 0.04).

Tartışma

AKY'de bu soruyu ele alan ilk kör RKÇ olması, otomatik cihazla çift körlemenin sağlanmış olması, pragmatik tasarım, düşük dropout oranı (135 hastadan yalnızca 1), %50'nin üzerinde kadın katılımı ve primer sonlanımın karşılanmış olması çalışmanın dikkat çeken güçlü yönleridir.

REDOX-AHF çalışmasının bulguları, akut kalp yetersizliğinde oksijen tedavisinin yalnızca hipoksemiye düzeltmeye yönelik destekleyici bir yaklaşım olmaktan öte, dekongestif yanıt ve fizyolojik iyileşme üzerindeki olası etkileri açısından da değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Çalışmada oksijenasyon hedeflerinin SpO₂ üzerinden tanımlanması, klinik pratik açısından uygulanabilir ve pragmatik bir yaklaşım olmakla birlikte, SpO₂ değerlerinin PaO₂ ile birebir doğrusal ilişki göstermemesi bu hedeflerin yorumlanmasında dikkatli olunmasını gerektirir. Kısıtlayıcı oksijenasyon grubunda elde edilen arteriyel oksijen düzeylerinin fizyolojik sınırlar içinde kalması, bu stratejinin belirgin hipoksemiye yol açmadan uygulanabilir olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte, çalışmanın primer sonlanım noktası olarak kullanılan ReDS ölçümündeki farkın klinik karşılığı tartışmaya açıktır. ReDS, pulmoner konjesyonun hızlı ve non-invaziv değerlendirilmesine olanak sağlayan pratik bir yöntem olmakla birlikte, gözlenen değişimin semptomatik iyileşme, biyobelirteç yanıtı, yeniden yatış veya mortalite gibi hasta açısından daha anlamlı sonlanımlara ne ölçüde yansıdığı net değildir. Bu açıdan REDOX-AHF, oksijenasyon hedeflerinin akut kalp yetersizliği yönetimindeki rolüne ilişkin hipotez oluşturucu önemli bir çalışma olarak değerlendirilebilir; ancak bulguların klinik pratiğe doğrudan yansıtılabilmesi için daha geniş ölçekli, klinik sonlanım odaklı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

AKY'de liberal oksijen hedefinde ısrar etmek büyük olasılıkla gereksizdir; kısıtlayıcı stratejiler değerlendirilmelidir. Daha fazla RKÇ'ye ihtiyaç vardır. Hipoksi doğada oluşan bir durumdur; hiperoksiyse iyatrojenik bir müdahaledir.

Klinik Yorum

REDOX-AHF, onlarca yıldır sorgulanmadan uygulanan bir tedavi pratiğini — AKY'de yüksek hedefli oksijen tedavisini — ilk kez çift kör randomize bir tasarımla ele alan özgün bir çalışmadır. Otomatik O2MATIC cihazı aracılığıyla sağlanan gerçek körleme, akut ortamda yürütülen bu tip çalışmalar için önemli bir metodolojik yenilik niteliği taşımaktadır. Primer sonlanımın karşılanmış olması ve DAOH gibi hasta odaklı bir klinik sonlanımda da anlamlılığın elde edilmesi, kısıtlayıcı stratejinin yalnızca fizyolojik değil klinik düzeyde de anlamlı bir fark yaratabileceğine işaret etmektedir. Özellikle kısıtlayıcı grupta dispnenin kötüleşmediğinin gösterilmesi ve ciddi hipoksi oranlarının her iki grupta da eşit derecede düşük kalması, bu yaklaşımın klinik güvenilirliğini desteklemektedir. Çalışmanın pilot niteliği, görece sınırlı örneklem büyüklüğü ve tek ülkede yürütülmüş olması kesin önerilerde bulunmayı kısıtlamaktadır; daha büyük ölçekli ve çok uluslu çalışmalar gerekmektedir. Bununla birlikte mevcut bulgular, AKY yönetiminde "daha fazla oksijen her zaman daha iyidir" anlayışının ciddi biçimde sorgulanması gerektiğine yönelik güçlü bir sinyal taşımaktadır. REDOX-AHF'de AKY ile başvuran hastalarda kısıtlayıcı oksijenasyon hedefi (SpO₂ %90), liberal stratejiye (SpO₂ %96) kıyasla 24 saatte daha belirgin pulmoner dekongestion ve 30. güne kadar daha fazla hastane dışı sağ kalım günü ile ilişkilendirilmiş; kısıtlayıcı strateji dispneyi kötüleştirmemiş ve ciddi hipoksi oranlarını artırmamıştır.