



Tülin Akarsu Ayazoğlu,
Didem Onk

Erişkin Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu Olan Hastalarda Ekstrakorporeal Yaşam Desteği: Derleme

Extracorporeal Life Support for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: Review

Geliş Tarihi/Received : 02.11.2014
Kabul Tarihi/Accepted : 28.09.2015

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.
ISSN: 2146-6416

Tülin Akarsu Ayazoğlu,
Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Didem Onk,
Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

Tülin Akarsu Ayazoğlu (✉),
Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: akarsu.dr@gmail.com
Tel.: +90 505 802 19 90

ÖZ Şiddetli acute respiratory distress syndrome (akut solunum yetmezliği sendromu) (ARDS) artan pulmoner vasküler geçirgenliğin artması sonucunda, hipoksemi ve bilateral radyolojik opasiteler ile giden, azalmış akciğer komplians ile ilişkili akut diffüz, enflamatuvar akciğer hasarıdır. Extracorporeal membrane oxygenation (ekstrakorporeal membran oksijenasyonu) (ECMO) yenidoğan, çocuk ve yetişkinlerde görülen birincil veya ikincil solunum veya kalp hastalıklarının neden olduğu yetmezliklerde destek tedavisi olarak kullanılmaktadır. Şiddetli ARDS hastaları ECMO tedavisi için adaydırlar. Birincil geri dönüşümlü hastalıkları olan hastalarda uygulanan ECMO bir tedavi yöntemi değil, bir destek yöntemidir. ECMO tedavisi ile ilişkili olarak mortalite, morbidite de artış, uzun süreli sakatlık ve yaşam kalitesinin düşmesi-cerrahi alan ve organ kanamaları, böbrek ve çoklu organ yetmezliği ve santral sinir sistemi problemleri görülebilir. Bu derlemede şiddetli ARDS olan hastalarda ECMO kullanımına ilişkin genel bir bakış sağlamak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akut solunum sıkıntısı sendromu, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu, ekstrakorporeal yaşam desteği

SUMMARY Patients with severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) is an acute diffuse, inflammatory lung injury, leading to increased pulmonary vascular permeability with hypoxemia and bilateral radiographic opacities, associated with decreased lung compliance. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) has been used to support primary or secondary diseases causing respiratory or cardiac failures in newborns, children and adults. Patients with severe ARDS are candidates for ECMO therapy. ECMO is a support modality, not a treatment; it is only beneficial in patients whose primary disease is reversible. ECMO complications-which can lead to mortality, morbidity, long-term disability and reduced quality of life-include surgical and organ bleeding, renal and multi-organ failure and central nervous system problems. The aim of this article was to provide a general overview of ECMO use and outcomes patients with severe acute respiratory distress syndrom.

Keywords: Acute respiratory distress syndrome, extracorporeal membrane oxygenation, extracorporeal life support program

Giriş

Acute respiratory distress syndrome (akut solunum sıkıntısı sendromu) (ARDS) her iki akciğeri de içine alan nonkardiyojenik özellikteki diffüz infiltrasyonla karakterize,

oksijen tedavisine cevap vermeyen akut solunum yetmezliği sendromudur. ARDS ilerleyici enflamatuvar bir akciğer hastalığı olup alveolo-kapiller-membranın bozulması, alveolde ve kapiller yapılarıdaki değişiklikler sonucunda intertisyel, intra-alveoler ödem ve enflamasyonla seyreden karmaşık

fizyopatolojik bir olaydır. ARDS ilerleyici şekilde gaz değişim anormalliklerine neden olarak solunum sıkıntısı gelişimine yol açar (1,2).

ARDS'de tedavinin iyileştirilmesi için araştırmalar devam etmektedir (1-4). Tidal hacmin 4 ile 8 ml/kg'de tutulması, yüksek positive end-expiratory pressure (pozitif ekspiratoryum sonu basıncı) (PEEP) ile alveoler recruitment (atelektazileri açma) uygulanması, hastaya prone (yüzüstü) pozisyon verilmesi ve nöromusküler bloker ajanlara bağlı akut motor nöropati, diyafram disfonksiyonu gelişebilmesi ile ilişkili çekincelere rağmen nöromusküler bloke edici ajanların erken başlanması gibi güncel tavsiyelere göre yapılan mekanik ventilasyona karşın ARDS'li hastalar bazen ağır hipoksemik kalmakta (3) ve mortalitesi halen kabul edilemez şekilde yüksektir (1,3,4). Hastalığı şiddetli düzeyde olan hastalarda mortalite %45'lere ulaşmaktadır (2,4,5). Bu hastalar çoğu zaman azalmış pulmoner kompliansın şiddetine bağlı solunum asidozuna girerler, bazen de bu hastalarda tidal hacmin veya PEEP veya her ikisinin plato basıncı <30 cmH₂O tutacak şekilde azaltılmasını gerektirir.

Extracorporeal life support program (ekstrakorporeal yaşam desteği) (ECLS) konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen, akut, geri döndürülebilir kardiyopulmoner yetersizlik durumunda kalp ve akciğer fonksiyonları düzelene kadar, kardiyopulmoner sistemi kısmen veya tamamen destekleyerek belirli bir süre, altta yatan hastalıktan kurtuluşu sağlamak için, mekanik dolaşım ve solunum desteği sağlayan önemli tedavi alternatifidir. Extracorporeal membrane oxygenation (ekstrakorporeal membran oksijenasyonu) (ECMO) kalp cerrahisinde kullanılan kardiyopulmoner baypas teknolojisinin bir adaptasyonu olup 40 yıldır kullanılmakta olan ve sürekli gelişen bir yaşam desteği teknolojisidir. ECMO, bir devre içinde kan akımı için gerekli olan itici gücü ve oksijen ile karbondioksit değişimi için gerekli olan ara yüzü sağlayan yapay bir kalp ve akciğer gibi işlev görür.

ECLS'nin 1972'de (6) post-travmatik ARDS olan bir hastada başarılı olarak uygulanmasından sonra, bu yaklaşımla dünya çapında 30,000'den fazla hastaya destek sağlanmıştır (7).

ARDS tedavisinde devam eden araştırmalara rağmen (2,8), spesifik bir terapi geliştirilmiş değildir, neden olan durumun tedavisine ilaveten, şiddetli formlarda solunum desteği gereklidir. Bu yüzden, ARDS'de tedavi halen mekanik ventilasyonla destek tedavisi olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, mekanik ventilasyonun bizzat kendisinin akciğer lezyonlarını kötüleştirdiği gösterilmiştir. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalar ventilatör ilişkili akciğer hasarı, ventilatör ayarlarının optimizasyonu ile azaltılabilmektedir (2,3). ECMO bir tedavi yöntemi değil bir destek yöntemidir, bu yüzden, ARDS'nin şiddetli bir formu söz konusu olduğunda,

geleneksel tedaviler akciğerlerin işlevini desteklemekte başarısız olursa ECMO desteği uygulanmalıdır. ARDS'de koruyucu bir ventilasyon stratejisi uygulanmadığı müddetçe ECLS'nin kullanılması uygun değildir (Tablo 1).

National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü ARDS Ağı) tarafından yayınlanan bir çalışmada, düşük volümlerde (öngörülen vücut ağırlığına göre 6 mL/kg) ve 30 cmH₂O'nun altında plato basıncında uygulanan mekanik ventilasyon ile ARDS olan hastalarda sağkalımın düzelmesine neden olmuştur (9). Dahası, üç adet geniş randomize çalışmayı içeren bir meta-analizde de, yüksek PEEP'nin şiddetli ARDS tanılı hastalarda hastane içi ölümü anlamlı düzeyde azaltmış olduğunu öne sürmüştür (10). Ancak bu çalışmada en uygun PEEP değeri belirlenmemiştir.

ARDS'li hastalarda mekanik ventilasyon hayat kurtarıcı olsa da, ventilatör kaynaklı akciğer hasarı ile ilişkilidir. Bu komplikasyon iki temel mekanizmayla açıklanmaya çalışılmıştır; yüksek havayolu basınçları (barotravma) ve yüksek tidal volümler nedeniyle oluşabilen aşırı siklik distansiyon ve her soluk alışı meydana gelen siklik kollaps ve havayolu birimlerinin yeniden açılması (atelektotravma). Dahası, mekanik ventilasyon uygulaması sonrasında alveoler hücrelerin distansiyonu, yırtılması veya nekrozu pulmoner ve sistemik enflamatuvar yanıt riskini artırabilir (biotravma).

ARDS'de ECMO tedavisi fizyolojik parametreleri maksimal tıbbi desteğe rağmen bozulmuş, klasik ventilatuar ve farmakolojik tedavilere yanıt vermeyen solunum ve/veya kalp yetmezliği bulunan hastalarda geçici olarak yeterli oksijen teminini ve CO₂ eliminasyonunu idame ettirmek, ve/veya perfüzyonu sağlamak için kullanılır. Hastadan gelen sistemik venöz kanın vücut dışarısına alınması, oksijenatör aracılığıyla kandan CO₂ uzaklaştırılması ve O₂ verilmesi, yapay bir kalp görevi gören pompa yolu ile de kanın vücuda gönderilmesi ilkesiyle, altta yatan hastalıktan kurtuluş sağlamak amacıyla uygulanır (11,12). ECMO akciğere zarar verebilecek yüksek havayolu basınçlarında ventile edilen akciğer üzerindeki stresin azaltılmasına olanak sağlar, bu sebeple optimal

Tablo 1. Akut solunum sıkıntısı sendromunda koruyucu ventilasyon desteği

Oksijenasyon hedefi: PaO ₂ 55-80 mmHg veya SpO ₂ %88-95
pH hedefi: 7,30-7,45
Plato basıncı hedefi: ≤30 cmH ₂ O
Tidal volüm hedefi: Öngörülen vücut ağırlığına göre 4 ile 8 mL/kg arasında olması
PEEP
İlk 48 saat boyunca nöromusküler bloker ajan kullanılması
Prone pozisyonu denenmesi
PEEP: Yüksek pozitif ekspirasyon sonu basıncı

ventilasyona rağmen refrakter hipoksemi veya hiperkapnisi olan hastalara önerilmelidir (13). ECLS devam ederken akciğer hasarı iyileşene kadar bu hastalar mekanik ventilasyondan ayrılabilir ve ekstübe edilebilirler. Mekanik ventilasyon asgari ayarlarda bile hasar verici olabilir ancak ekstübe hastalar ventilatör kaynaklı akciğer hasarı gelişimi açısından risk altında değildirler.

ECMO geçici olarak kardiyorespiratuar fonksiyonu desteklese de alta yatan hastalığı tedavi etmez. ECMO için potansiyel adayların geri döndürülebilir bir kardiyorespiratuar patolojiye sahip veya kalp ve/veya akciğer nakli için uygun olmaları gereklidir. ECMO kullanımı kanama, enfeksiyon, sık transfüzyon gereksinimi, inme, küçük kan pıhtısı veya hava kabarcıkların hattan kana geçmesi gibi önemli riskler ile ilişkili olup, konvansiyonel tedavilerle karşılaştırıldığında ise yararları hala belirsizlik içermektedir.

Erken dönemde yapılan çalışmalarda genellikle hemorajik vasıftaki komplikasyonlar ve o zamanlar pulmoner baro- ve volütrauma riskine karşı yetersiz kalan mekanik ventilasyon yöntemlerinin kullanımı nedeniyle, çok kötü sonuçlar ve son derece olumsuz risk-yarar oranları bildirilmiştir (13,14).

Birçok çalışma refrakter hipoksemisi olan hastalarda ECLS'nin rolünü bir kurtarma tedavisi olarak araştırmış olsa da, bazı araştırmalar bu tekniğin rolünü ventilatör kaynaklı akciğer hasarını önlemesi yönünden incelemiştir (15-17).

Çalışmaların henüz yetersiz olması nedeniyle, ARDS'nin geleneksel tedavisinde ECMO kullanımının yeri olup olmadığı halen bilinmemektedir.

Çoğu İnfluenza'ya bağlı şiddetli ARDS ve/veya şiddetli hipoksemi (inhale edilen oksijen fraksiyonu (FiO₂) %100 ve PEEP 5 cmH₂O iken, iki saatten uzun süre kandaki PaO₂ <50 mmHg olması) gelişmiş olan 90 hastada yapılan randomize, kontrollü bir çalışmada, konvansiyonel mekanik ventilasyon ya da ECMO (8) uygulamalarının sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı bir farkı bulunmamıştır. Çalışmanın sonuçları ise çok önemli noktalara değinmiştir. Birincisi; mortalite oranı her iki grupta da oldukça yüksek olup (%90) bu solunum yetmezliğinin oldukça ilerlemiş olduğuna ve tedavilere yanıt verebilecek nitelikteki hastalarda girişimin çok geç uygulanmış olduğuna; ikincisi; venö-arteryel kanülasyonun (VA-ECMO) femoral ven ve arter yoluyla uygulandığı sürece, serebral kan akımını azaltıp, serebral otagülasyonun bozulması ve azalmış pulmoner kan akımına bağlı pulmoner tromboza yol açmış olabilir. Üçüncüsü; ECMO tedavisi alan hastaların kanama eğilimi nedeniyle günde 2-5 L plazma ve/veya kan transfüzyonuna ihtiyaç duyulmuş olmasına, sonucusu ise pnömotoraks insidansı her bir grupta kabaca %45 görülmüş olmasından dolayı uygulanan ventilasyon stratejisinin pratikte zararlı olduğu sonucuna varılabileceğidir.

ECLS kullanımı, yeterli gaz değişiminin idame ettirilebilmesi için hasar verici düzeylerde mekanik

ventilasyon uygulanmasını gerektirecek olan hastalarda ARDS'nin erken evresinde başlanması uygun olabilir. Plato basıncının, tidal volümün ya da her ikisinin azalması (18,19) erken mortalitede azalmayla ilişkili bulunmuş, bu da ECLS ile kombine ultra koruyucu mekanik ventilasyonun ARDS'li hastaların prognozunu daha da iyileştirebileceği hipotezinin doğmasına yol açmıştır (20). Böylece, ECLS'nin ARDS tedavisinde mekanik ventilasyonla birlikte veya alternatif olarak kullanılabilmesinin bir göstergesi olmuştur (21,22).

Akciğeri dinlendirmek ve ventilatör kaynaklı akciğer hasarından kaçınmak için 25 cmH₂O'ya kadar PEEP ve dakikada 3-5 solunum kadar düşük solunum sayısı ayarlarına eşlik eden extracorporeal carbon dioxide removal (ekstrakorporal karbondioksit temizleme) (ECCO₂R) kullanılan prospektif çalışmada %49 mortalite oranı görülmüştür (13). Kontrol grubu olmayan bu çalışma verileri yorumlanırken dikkatli olunması gerekmektedir.

ARDS olan hastalarda tek başına basınç kontrollü ters oran ventilasyonla, buna ilaveten ECCO₂R karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma yapılmıştır (14). İki grup arasında sağkalım arasında fark görülmemiştir (%33 vs. %42'si p=0,8). Kanama komplikasyonları ve transfüzyon gereksinim oranı ECCO₂R yapılan grupta daha yüksek bulunmuştur. Bu tedavi için gerekli olan teknoloji konusunda sınırlı tecrübeye sahip olan yazarlar, orijinal basınç-kontrollü stratejiyle (pik basınç limiti 45 cmH₂O) 100 mL üzerinde tidal volümlerin idame ettirilmesinde yaşanan güçlüklerden dolayı, hastaların yarısının çalışmaya dahil edilmesinden sonra ventilasyon stratejisi değiştirilmiştir (15).

Mevcut Olan Ekstrakorporal Yaşam Desteği Teknikleri

ARDS'de, oksijenlenme veya kandan CO₂'nin uzaklaştırılması ve mekanik ventilasyona bağlı akciğer hasarının sınırlandırılması hedeflerini sağlayan farklı ECLS teknikleri mevcuttur (11,12,23,24).

Birkaç gün ile hafta boyunca uygulandığı sürece, bu tekniklerin kullanımı geri dönüşümlü solunum yetmezliği (25-27) durumlarında akciğer fonksiyonlarında iyileşmeyle sonuçlanabilir.

1. Ekstrakorporal membran oksijenasyonu

Refrakter hipoksemi olgularında, geleneksel koruyucu ventilasyon ile birlikte yüksek kan akımı uygulaması oksijenasyonu artırır ve/veya hiperkapniyi düzeltir. Yüksek kan akımı ECMO ile ultra-koruyucu ventilasyon stratejilerinin uygulanmasını sağlar.

Hipoksemiminin düzeltilmesi yaklaşık 3 ile 7 L/dakikalık yüksek kan akım hızlarında ECMO uygulanmasını gerektirir. Venö-venöz kanülasyon (VV-ECMO) veya VA-ECMO yoluyla uygulanan yüksek akım ECMO hipoksemimin konvansiyonel

ventilasyon tekniklerine refrakter olduğu hipoksemi olgularında oksijenlenmeyi düzeltir (12).

2. Düşük akım ekstrakorporeal karbondioksit temizleme

a) Düşük akım ECCO₂R ultra-koruyucu ventilasyon stratejileri uygulanmasını sağlar. Düşük akım VV-CO₂R ve arterio venöz CO₂ temizlemesini (AV-CO₂R) kapsamaktadır (17). Etkili CO₂ temizleme yaklaşık 500 mL ile 1500 mL/dakikalık düşük kan akımı hızlarında elde edilebilir (18). ECCO₂R kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesi olan hastalarda ve akciğer nakli için bir köprü olarak kullanıldığı gösterilmesine rağmen ARDS tedavisinde yapılan çalışmalar henüz sınırlı olup rutin tedavide yer almamaktadır (28,29).

b) ECCO₂R'nin başka bir konfigürasyonu pompasız bir arteriovenöz ekstrakorporeal devre kullanımıdır (Interventional lung assist) (ILA) (16,17,21).

Refrakter Hipoksemi ya da Hiperkapniden Kurtulma

VV-ECMO, şiddetli kardiyak disfonksiyonun olmadığı bu nedenle VA-ECMO kullanımını gerekli kılmadığı sürece, şiddetli ARDS ve refrakter hipoksemisi ya da hiperkapnisi olan hastalarda en sık uygulanan tekniktir.

2009 yılındaki H1N1 influenza epidemisinin çok sayıda insanın şiddetli ARDS ve refrakter hipoksemiye girmesine yol açması, ECMO'nun koruyucu ventilasyonla kombine kullanımını yeniden gündeme getirdi (24,25,30) ve genç klinisyenler tarafından yandaş hastalığı olmayan hastalarda kullanımını popülerlik kazandı.

Burada en önemli faktör çok merkezli CESAR (25) çalışma sonuçlarının bu dönemde açıklanması ve medyanın katalizör rol oynamasıdır.

CESAR çalışması; ARDS'de ECMO faydalarını değerlendiren üçüncü randomize kontrollü çalışma olup, şiddetli akut respiratuar yetmezliği olan 180 hastayı, ECMO olasılığı olan özellikli bir merkeze transfer etme ya da olağan bakım verme şeklinde randomize etmiştir. Girişim grubundaki 90 hastadan sadece 68'inin (%75) ECMO tedavisi almış olmasına rağmen, sağkalım olağan bakıma kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%63 ile %47, p=0,03). Çalışmanın bulgularına göre ECMO, geleneksel solunum desteği ile karşılaştırıldığında ağır, ancak potansiyel olarak geri döndürülebilir solunum yetmezliği bulunan yetişkin hastalarda sağkalımı artırmaktadır. Bu çalışma ECMO'nun klinik etkinliği açısından kati sonuçlar vermemiştir ancak bulgular hastaların deneyimli merkezlere sevkinin faydalı olduğunu kuvvetle desteklemektedir.

Şiddetli ARDS olan hastalarda en sık uygulanan ECLS stratejisi VV-ECMO'dur (25-27,30-35).

Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu Kullanım Önerileri

1. VV-ECMO kullanımı, koruyucu ventilasyon stratejisine rağmen (prone pozisyonda) ve en az üç saat boyunca FiO₂=1 iken PaO₂/FiO₂ oranının 50 mmHg'nin altında olması durumunda düşünülmelidir (tavsiye edilen (TE)),

2. VV-ECMO kullanımı, koruyucu ventilasyon stratejisine rağmen (prone pozisyonda) ve en az altı saat boyunca FiO₂=1 iken, PaO₂/FiO₂ oranının 80 mmHg'nin altında olması durumunda tartışılmalıdır (TE),

3. VV-ECMO kullanımı, koruyucu ventilasyon stratejisi (prone pozisyonda) eşliğinde altı saatten uzun süre pH <7,20 olduğu solunumsal asidoz varlığında tartışılmalıdır (TE),

4. Solunum yetmezliği izole ise, ARDS'de VA-ECMO endikasyonu yoktur. VA-ECMO eş zamanlı kardiyojenik şok varlığında dikkate alınabilir (TE),

5. Akut kor pulmonale ECMO kullanımını gerektirdiğinde, bu durum VA-ECMO için zorunlu bir endikasyon teşkil etmez.

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu Olan Hastalarda Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

2013 Aralık ayında Fransa'da yeni kullanıma giren ECCO₂R gelişiminin halen koordine edilmemiş olması ve bu husustaki değerlendirme eksikliği de dikkate alarak bir Uzlaşım Konferansı düzenlendi ve 13 üyeden oluşan bir jüri, ECLS'nin, ARDS olan hastalardaki yerine dair 5 soruya cevaben 65 öneri sundu. Önerileri yazarken, kanıta dayalı tıp (GRADE metodu), uzman kurul görüşleri ve Uzlaşım Konferansı jürisinin 13 üyesinin tümü tarafından alınan müşterek kararlar dikkate alınmıştır. Kurulun oylarının çoğunluğunu alan öneriler metin içerisinde "TE" ile işaretlenmiştir (36).

Jüri üyelerinin öneri olarak sunduğu ECMO endikasyonları ve kontrendikasyonları aşağıda sıralanmıştır (Tablo 2).

Venö-venöz Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu

VV-ECMO, şiddetli kardiyak disfonksiyonu bulunmayan, VA-ECMO kullanım endikasyonu olmayan, izole solunum yetmezliği, şiddetli ARDS ve refrakter hipoksemisi ya da hiperkapnisi olan hastalarda en sık uygulanan tekniktir. Teorik olarak, refrakter hipoksemi ya da hiperkapni için VV-ECMO'yla tedavi, ECLS'den beklenen faydanın (ya da hipoksemiye bağlı mortalitenin) ECLS'ye bağlı komplikasyon gelişimi riskini bastırdığı durumlarda başlanmalıdır. Pratikte, hipoksiye ve hiperkarbiye sekonder gelişen kardiyak fonksiyon bozukluğu VV-ECMO tedavisine başlanmasıyla sıklıkla düzelir, bunun nedeni gaz değişiminin iyileşmesidir (32).

Yetişkin hastalarda VV-ECMO'nun amacı oksijenizasyonu sağlamak, akciğerleri dinlendirmek ve mekanik ventilasyonun neden olduğu zararları azaltmaktır. Bu nedenle, VV-ECMO ARDS'li yetişkinlerde ve akciğer transplantasyonu sonrası greft disfonksiyonu bulunan hastalarda konvansiyonel tedaviye alternatif olarak düşünülmelidir (11,32). VV-ECMO'da tromboembolik komplikasyonların görülme riski daha az olup VA-ECMO ile karşılaştırıldığında, akciğer perfüzyonu endokrin pulmoner fonksiyonun gerçekleşmesine olanak sağlar. Ciddi hemodinamik bozukluğun belirginleşmesi halinde veya sağlanan oksijenizasyonun yeterli olmadığı durumlarda VA-ECMO'nun uygulanması gerekir.

2009 yılındaki İnfluenza A (H1N1) pandemisi sırasında ağır ARDS nedeniyle ECMO tedavisi gören hastalar genellikle majör bir kalp hastalığı bulunmayan yetişkinler olup (15,17) bunların çoğunda VV-ECMO uygulanmıştır. VV-ECMO, genellikle tek lümenli kanüllerin internal jugular ve femoral venlere yerleştirilmesi, ya da daha yakın zamanlarda uygulandığı gibi sağ internal jugular vene çift lümenli bir kanülün yerleştirilmesi ile periferik venöz kanülasyon işlemi kapsar. ECMO devresi oksijenlenmiş kanı sağ atriya getirdiğinde hastanın kendi kalbi oksijenlenmiş kanı pulmoner ve sistemik dolaşımlara pompalar. VV-ECMO hastanın kalbi ve akciğerleri ile etkin şekilde seri halde işlev görür. VV-ECMO'nun dokulara oksijen ulaştırma yeteneği kalp debisi, hemoglobin konsantrasyonu, ECMO giriş hemoglobin oksijen saturasyonu, oksijenatörün özellikleri tarafından belirlenir.

VV-ECMO'da, pulmoner dolaşıma giren kandaki oksijen içeriği, dolaşımdan gelen deoksijene venöz dönüş ile oksijenlenmiş kanın bir karışımıdır. ECMO devresinde akım sınırlı olduğu için, çok yüksek kalp debisine sahip olan hastalarda sistemik arteriyel oksijen basıncı yine de düşük bulunabilir. ECMO'nun etkinliği değerlendirilirken bu durum

göz önünde bulundurulmalıdır. Oksijenlenmiş kanın hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonda sağ atriumun içine enjekte edilmesinin etkileri henüz araştırılmamıştır. Solunum desteği için VV-ECMO uygulaması, VA-ECMO'ya göre daha fazla tercih edilir, çünkü hastanın kendi hemodinamik fizyolojisi sağlanmış olur, major arterden sakınılır ve sistemik emboli riski en aza indirilir (Tablo 3) (27).

Venö-arteriyel Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu

VA-ECMO hem sol hem de sağ ventriküler yetmezlik için kullanılabilir (32-36). Oksijenlenmiş kanın dönüşü için çıkan aortanın (santral kanülasyon ECMO) veya femoral arterin (periferik ECMO) kanülasyonunu gerektirir. Bunları baypas ederek, VA-ECMO pulmoner arter basıncını azaltır, sistemik perfüzyonu artırır ve VV-ECMO'ya göre daha yüksek PaO₂ düzeylerinin elde edilmesini sağlar. VA-ECMO kalp ve akciğerlere paralel işlev görür. Toplam sistemik kan akımına hem ECMO akımı hem de sol ventrikülden gerçekleşen debiye katkı sağlar. Benzer şekilde, göreceli akımlar ve bunlara eşlik eden oksijen saturasyonları sistemik oksijen saturasyonunu belirler. Bu durumun normal kardiyak fonksiyona sahip olan, ancak akciğer fonksiyonu bozulmuş bir hastada periferik kanülasyon VA-ECMO açısından önemi büyüktür. Sol ventrikülden gelen az oksijenlenmiş kan tercihen serebral ve koroner dolaşıma giderken femoral arterdeki kanülden gelen iyi oksijenlenmiş kan vücudun alt kısmına yönelir.

Bu nedenle, periferik kanülasyonlu ECMO yeterli solunum fonksiyonuna sahip hastaların yönetimin de kullanılırken, santral kanüllü VA-ECMO daha çok kalp cerrahisine girecek olan veya kardiyopulmoner yetmezlik bulunan hastalarda uygulanmaktadır.

Tablo 2. Venö arteriyel-venö-venöz ekstrakorporeal membran oksijenasyonunun klinik kullanım endikasyonları (31)

Kardiyak cerrahi sonrası kardiyopulmoner baypastan ayırma
Geri dönüşümlü akut solunum yetmezliği
Kalp naklinde köprü olarak
Pnömoni ile ilişkili ARDS (viral veya bakteriyel)
Akut miyokardit
Başarısız akciğer nakil grefti
Dirençli aritmi
Travma (pulmoner kontüzyon)
Post-kardiyak arrest (ileri yaşam desteği parçası olarak)
Pulmoner emboli (kabul edilebilir kalp fonksiyonu var ise)
Lokal anestezi toksisitesi
Pulmoner hipertansiyon (pulmoner endarterektomi sonrası)
ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu

Tablo 3. Venö-venöz ekstrakorporeal membran oksijenasyonu endikasyonları

1. Herhangi bir nedenden ötürü (birincil veya ikincil) hipoksik solunum yetmezliğinde mortalite riski %80 veya daha fazla ise ECLS endikedir, mortalite riski %50 veya daha fazla ise ECLS düşünülmelidir a. %50 mortalite riski FiO ₂ >%90 üzerinde iken PaO ₂ /FiO ₂ <150, ve/veya Murray skoru 2-3 b. %80 mortalite riski FiO ₂ >%90 üzerinde iken PaO ₂ /FiO ₂ <100 ve/veya 6 saat veya daha fazla optimal bakıma rağmen Murray skoru 3-4
2. Mekanik ventilasyonda yüksek P-plat (>30 cmH ₂ O) rağmen CO ₂ retansiyonu varlığı
3. Şiddetli hava kaçağı sendromları
4. Akciğer nakli listesindeki bir hastanın entübasyon gereksinimi olması
5. Ani kardiyak veya solunum kollapsı (PE, havayolu tıkanıklığı, optimal tedaviye rağmen yanıt alınmaması)
ECLS: Ekstrakorporeal yaşam desteği, P-plat: Plato basıncı, PE: Pulmoner emboli

VA-ECMO altta yatan potansiyel olarak geri döndürülebilir bir kalp hastalığı olan ve refrakter kardiyojenik şokta bulunan hastalarda endike olsa da, ventriküler yardımcı bir cihaza veya kalp transplantasyonuna bir köprü olarak da kullanılabilir. VA-ECMO aynı zamanda kardiyak arrest sırasında hayat kurtarıcı bir teknik olarak da kullanılabilir ve günümüzdeki veriler 10 dakika İleri Yaşam Desteği uygulanmış ve başarılı olunmamış olgularda kullanımını destekler niteliktedir (37,38).

VA-ECMO uygulanan hastalarda hastane-içi sağkalım oranı kardiyak disfonksiyona bağlı olarak %30 ile %50 arasında değişiklik gösterir (39). Yeterli ön yüklemeye, ikiden fazla inotropik kullanımına, intra-aortik balon counterpulsation uygulamasına ve düşük kardiyak debisine ait sistemik bulgulara karşın sistolik arteriyel basıncın 85 mmHg'den daha düşük, kardiyak indeksin 1,2 litre/min/m² daha az olduğu hastalarda VA-ECMO düşünülebilir (40).

Ekstrakorporeal Karbondioksit Eliminasyonu

ARDS olan hastalarda ECCO₂R konu alan sayıları gitgide artan çalışmalar minimal invazif ECLS tekniklerinin uygulandığı ultra-koruyucu mekanik ventilasyon stratejilerini dahil etmiştir. Ancak bu yaklaşımlar, klinik olarak yeterli oksijenizasyon desteği sağlamamaktadırlar (11). ECCO₂R koruyucu ventilasyon stratejileri kolaylaştırmak ve mekanik ventilasyona dirençli şiddetli hiperkapnik asidozu tedavi etmek için kullanılmaktadır. Bu yaklaşım, CO₂'nin kandan temizlenmesine ve tidal volümü ve akciğer alveollerinde oluşan basıncı azaltmaya yarayan ultra-koruyucu ventilasyon stratejilerinin kullanımına olanak sağlar (41). VV-ECCO₂R, venöz drenaj (internal juguler ya da femoral) ve ekstra pulmoner gaz değişimi sonrası venöz sisteme (internal juguler veya femoral) geri dönüş gerektirir. Bu teknik özellikle kanüller yerine kateterler kullanıldığından kesintisiz hemofiltrasyona benzer (42). Teknikte, ayrı ayrı veya tek bir ünite içerisine entegre edilmiş pompalı veya pompasız bir değiştirici olmasını gerektirir. Akış hızları (500 ile 1,500 ml/dakika) genellikle düşüktür. En son teknoloji, daha küçük membran alanları kullanarak daha etkili CO₂ eliminasyonuna olanak sağlamaktadır (22,23). AV-ECCO₂R hastanın kendi kan akımını kullanmakta olup söz konusu hasta en az 60 mmHg'lik bir arteriyel-venöz basınç gradyenti oluşturabilmelidir. Düşük kalp debisi tekniğin kullanımını zorlaştırır (17).

ECCO₂R için küçük çift-lümenli kateterler ve düşük kan akımı (kardiyak debinin %5 ile 10'u) kullanan bir diğer minimal invazif cihaz, şiddetli ARDS'si olan hastalar üzerinde denenmiştir. Bu sistem ortalama tidal volümü anlamlı düzeyde azaltmış (6,3'ten 4,2'ye) diğer yandan normokapniyi idame ettirmeyi başarmıştır. Bilgisayarlı tomografide akciğer

hiperenflasyonu ve akciğerlerdeki enflamatuvar mediatörlerin konsantrasyonları anlamlı düzeyde azalmıştır (14).

Hafif ARDS'de ECCO₂R tekniğinin kullanılmasını gerektirmez ancak bu teknik tidal volümün büyük ölçüde düşürülmesinin hedeflendiği (öngörülen vücut ağırlığına göre 4 mL/kg'dan daha az), çok yüksek germe (transpulmoner) basıncı olan hastalarda dikkate alınabilir. Bu hedeflere erişmek için, bu stratejinin potansiyel faydaları henüz doğrulanmış olmasa da, ECCO₂R hafif ARDS olan hastalarda nadiren gerekli olur.

Zimmermann ve ark. (17) parsiyel arteriyel oksijenin inhale edilen oksijene oranının 70 ile 200 mmHg arasında, PEEP 10 mmHg'den yüksek, arteriyel pH'nin solunum asidozuna bağlı 7,25'in altında olmasıyla karakterize ARDS olan 51 hastada pompasız arteriovenöz ECLS kullanmışlardır. ECLS önemli ölçüde CO₂ eliminasyonu sağlamış, bu da koruyucu mekanik ventilasyon seviyelerinin öngörülen vücut ağırlığına göre 6 mL/kg altında tidal volümlerde idame ettirilebilmesine olanak sağlamıştır. Hastaların yarısı sağ kalmış ve sadece %6'sında ECLS ilişkili komplikasyonlar meydana gelmiştir (örn. arteriyel kanülasyona bağlı bacak iskemisi).

Pompasız Ekstrakorporeal Akciğer Asistansı (Interventional lung assist, Novalung)

Bu basit ve etkili bir gaz değişim membranı olup kanın devre boyunca akışını yönlendirmek için hastanın kendi kardiyak debisini kullanır (17,42). Düşük akım dirençli ve yüksek gaz transfer etkinliği olan bir oksijenatör femoral arter ile ven içine yerleştirilen kanüllere bağlanır.

Devre içi akım femoral arter basıncıyla yürütülür. Tipik akımlar 1 L/dk ya kadar çıkabilir ve bu da mükemmel CO₂ temizlemesine olanak tanır. Görece olarak iyi oksijenlenmiş arteriyel kandan dolayı oksijenasyon sınırlıdır. CO₂'nin etkili bir şekilde elimine edilmesi ventilatör ayarlarında azalmaya olanak sağlar. Bu yaklaşımın ventilatör ile ilişkili akciğer hasarının önlenmesinde ve akut solunum yetmezliği bulunan hastalarda sonucun iyileştirilmesinde yardımcı olabileceğine dair giderek artan sayıda kanıt bulunmaktadır (42). Devrenin basit yapısı ve taşınabilir olması acil kullanım ve transfer için uygun olmasını sağlar. Kullanımı hemodinamik instabilite, kalp yetmezliği veya periferik ateroskleroz bulunan hastalarda göreceli olarak kontrendikedir.

Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu ile İlgili Yapılan Klinik Çalışma Sonuçları

ELSO veri tabanından elde edilen güncel ECMO sonuçlarına göre (32) ECMO sonrası sağkalım sonuçlarını yorumlarken konvansiyonel tıbbi tedavilerin ölüm riski

yüksek olan bu hastalarda başarısız kaldığı unutulmamalıdır. En iyi sağkalım/hastaneden taburculuk oranı neonatal solunum yetmezliği nedeniyle ECMO desteği uygulanan yenidoğanlarda saptanmıştır (%75). Ağır solunum yetmezliği bulunan yetişkinlerde sağkalım %52'dir (41). Ağır ARDS hastalarında konvansiyonel ventilasyon ile ECMO'nun (CESAR) karşılaştırıldığı randomize çalışmada ECMO ile desteklenen hastalarda sağkalım oranının arttığı gösterilmiştir (25). Dahası, H1N1 İnfluenza pandemisi sırasında akut solunum yetmezliği bulunan hastalarda ECMO uygulamasını takiben elde edilen sağkalım sonuçları ARDS'li hastalarda ECMO'nun rolünü teyit etmiştir (43).

Terragni ve ark. (44), NHLBI ARDS ağ protokolüne göre ventile edilmiş olan şiddetli ARDS'li hastaların üçte birinde alveoler distansiyonun radyolojik bulgularının mevcut olduğunu göstermişlerdir. Bu veriler ARDS'si olan hastalarda plato basıncının güvenli bir eşik değerinin olmadığını ve basıncın daha da azaltılmasının akciğeri daha iyi koruyacağını göstermiş olan sekonder bir analiz ile uyumludur (45).

On dört ECMO merkezini içine alan İtalyan ECMO ağı (46), şiddetli ARDS olan 153 hastayı tedavi etmiş olup bunların 60'ı (%39) ECMO tedavisi almış, sağkalım %68 bulunmuştur. ECMO tedavisini mekanik ventilasyonun başlangıcından sonra 7 gün içerisinde alan hastalar dahil edildiğinde bu oran %77'ye yükselmiştir.

İngiltere'de yapılan Swine Flu Triyaj (SWiFT) çalışmasında, ECMO yapılan ve yapılmayan hastalar karşılaştırılmış, yapılan hastalarda hastane içi mortalite anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (%24 vs. %53, p=0,006) (27).

Avustralya ve Yeni Zelanda ECMO influenza araştırmacıları şiddetli H1N1 ilişkili ARDS olan ve ECMO tedavisi alan 68 hastayı dahil ettikleri gözlemsel çalışmada (30), sağkalım oranını %75 bulmuşlardır.

Fransız REVA çalışmasında (47), H1N1 ilişkili ARDS tanılı 123 hastada her şey dahil mortalite oranı %36 olarak bulunmuş ve bu oran ECMO alan ve almayan hastalar arasındaki fark anlamlı olmamıştır (%50 vs. %40, p=0,32). Bu çalışma 30'dan fazla merkezde yapılmasına rağmen merkezleştirilmiş bir ECMO stratejisinin olmamasının, sonuçların daha önceki çalışmalar gibi farka neden olmamasına sebep olmuş olabilir. Ancak, her şey dahil mortalite birçok tecrübeli merkezinkine ve daha az ECMO hastasına hizmet veren merkezlerinkine benzerdir. Çok değişkenli analiz, yaş ve ECMO altında plato basıncının mortaliteyle kuvvetli bir ilişkisi olduğunu göstermiş olup bu bulgu ECMO sırasındaki koruyucu mekanik ventilasyonun sağkalımı düzelttiğine işaret etmektedir.

Yukarıdaki sonuçlar, H1N1 ilişkili şiddetli ARDS tanılı (parsiyel arteriyel oksijen basıncının inhale edilen oksijene oranının bazal değeri 61 ve PEEP 22 cmH₂O) ve mekanik

ventilasyon tedavisi almış olan 30 hastayı kapsayan gözlemsel bir çalışmanın sonuçlarıyla birlikte ele alınmalıdır (46). Sağkalım oranı, hastaların ECMO tedavisi aldığı diğer kohortlarla benzer şekilde %73'tür.

Ancak şiddetli ARDS olan hastalarda ECMO kullanımına bağlı sağkalım avantajına dair kesin klinik kanıt halen mevcut değildir.

ARDS tedavisinde ideal olan, hasarlı akciğerlerin mekanik stres veya aşırı gerilmeye maruz kalmamasıdır. Tidal volüm ve plato basıncının daha da azaltılması dakika ventilasyonunun düşmesine ve alveollerde atelektaziye neden olabilir, bu da ventilatör kaynaklı akciğer hasarını minimuma indirirken yeterli gaz değişiminin sağlanmasını da zorlaştırır. ARDS tedavisinde VV-ECMO veya ECCO₂R uygun yaklaşımlar olup CO₂ klirensinde benzer etkinlik sağlarken ECCO₂R daha az invazif ve yönetmesi daha kolay bir yöntemdir.

VA-ECMO'nun ARDS'de endikasyonları oldukça sınırlıdır ancak eş zamanlı kardiyojenik şok olması halinde tartışılabilir (38,46).

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu Olan Hastalarda Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu Kontrendikasyonları

1. Antikoagülan kullanımının sakıncalı olması ECMO için klasik bir kontrendikasyon teşkil eder (TE),
2. ECMO'nun ARDS'de kullanımına dair risk-fayda oranının aşağıdaki durumlarda olumsuz olduğu dikkate alınmalıdır;
 - a) Hemorajik ya da potansiyel olarak hemorajik intrakraniyal lezyonların varlığı,
 - b) Kardiyak arrest sonrası koma,
 - c) Mekanik ventilasyon desteğinin 7 günü aştığı ARDS,
 - d) Ciddi bağışıklık sisteminin baskılanması,
 - e) Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score) >15) (TE) (48).

Ekstrakorporeal Yaşam Desteği Kontrendikasyonları

ECLS için kontrendikasyonlar her hasta için risk ve yararları ayrı ayrı ele alınmalıdır.

ECLS için mutlak kontrendikasyonlar: Sistemik antikoagülasyon (yüzey kaplı sistemleri hariç), terminal hastalığı ile birlikte kısa yaşam beklentisi, alta yatan orta-ciddi kronik akciğer hastalığı, çoklu gelişmiş organ yetmezliği sendromu, yanıt vermeyen septik şok, kontrol edilemeyen derin metabolik asidoz, merkezi sinir sistemi hasarı, şiddetli immünsüpresyon.

Relatif ECLS kontrendikasyonları: Mekanik ventilasyon süresinin 7 günden daha uzun olan veya ilerlemiş çoklu

organ yetmezliği gelişmiş, altta yatan akciğer hasarının dönüşümsüz olduğu düşünülen hastalar, inotropik tedaviye rağmen miyokardiyal disfonksiyon (CI <3,5) ve 60 yaş üstü kardiyak arrest.

ECLS'ye rağmen kötü sonuçlar elde ediliyorsa rölatif kontrendikasyon olarak düşünülmelidir. Kanama riskinin arttığı veya yaşam kalitesini sınırlayan ciddi nörolojik hasar bulunan hastaların da ECMO'dan yarar görmeyecekleri konusunda genel bir fikir birliği mevcuttur (9).

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu ile ilişkili komplikasyonlar: ECMO komplikasyonları mortaliteye, morbiditeye, uzun dönem sakatlıklara ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açabilmektedir. Bu yüzden ECMO uygulamasına uzmanlaşmış birimlerde deneyimli ve iyi eğitilmiş kişilerin gözetiminde başlanmalıdır.

ECMO tekniğinin bilinen tehlikeleri mekanik ve hasta ile ilgili tıbbi komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir. Mekanik komplikasyonlar arasında oksijenatör yetersizliği, kateter/devre bozukluğu, pompa veya ısı değişimcisinde görülen fonksiyon bozuklukları ve kanül yerleştirilmesi ile çıkarılması sırasında oluşan sorunlar yer alır. Hasta ile ilgili tıbbi sorunlar arasında kanama, nörolojik komplikasyonlar, ilave organ yetmezliği (örn. renal, kardiyovasküler, karaciğer), barotravma, enfeksiyon ve metabolik bozukluklar sayılabilir.

Enfektif komplikasyonlar damar içi kateterleri, erişim yerleri veya primer patoloji ile ilgili olabilir. Kateterler ile ilgili olarak aseptik kurallara sıkı bir şekilde uyulması zorunludur (Tablo 4).

Buna karşın, literatürlerde kanamanın ekstrakorporeal gaz değişimi uygulanan yetişkin ARDS hastalarında en sık komplikasyon olduğu bildirilmektedir, bu da kısmen sürekli intravenöz heparinizasyonla ilgili olarak görülmektedir (12,47-60). Hastaların %50'sinden fazlası en az bir hemorajik komplikasyon geçirir. Bunların yarısı kanül yeri ile ilgili olup yeni kanül tiplerinin geliştirilmesinin riski azaltacağı umulmaktadır. Arteriyel kanülasyonda kanama riski daha fazladır. Hemoraji her organda görülebileceği

Tablo 4. Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu kontrendikasyonları

1. Yedi gün veya daha fazla yüksek ayarlarda mekanik ventilasyon (FIO ₂ >0,9, P-plat>30 cmH ₂ O) uygulaması
2. Major farmakolojik immünsüpresyon (mutlak nötrofil sayısı <400/mm ³) kullanımı
3. Yeni veya genişleyen MSS kanaması
4. Geri dönüşümü olmayan büyük MSS hasarı veya terminal malignite gibi komorbiditeler
5. Yaş; Belirli bir yaş için kontrendikasyon yoktur ancak artan yaşla birlikte risk arttığı dikkate alınmalıdır
P-plat: Plato basıncı

gibi, en tehlikelisi intrakranyal kanamadır. Heparin-bağlama tekniklerindeki ve diğer materyallerdeki ilerlemeler sistemik antikoagülasyonun etkisinin azaltılmasını bazen günler boyu mümkün kılabilir. ECMO sırasında oluşan tromboembolizmin patogenezi birden çok faktöre dayalıdır (örn. yabancı yüzeyle temas sonrası endotel aktivasyonu, kalp odacıklarındaki ve venlerdeki kanın stazı ve dissemine intravasküler koagülasyon). Devre içindeki trombüs pompanın veya oksijenatörün fonksiyonunu etkileyebilir. VA-ECMO'da oluşan bir trombüs inmeye veya bacaklarda iskemiye yol açabilir. Femoral arter kanülünün distalindeki kan akımının bozulması akımın bir kısmının bacağa yönelmesini sağlayan küçük bir kanülün asıl kanülün distaline yerleştirilmesi ile önlenir. ECMO yönetimi yakın koagülasyon takibi ile koagülasyon homeostazında olası en iyi dengenin sağlanmasını içerir (47-60).

Yetişkin ARDS hastalarında uygulanan ECMO ile ilgili komplikasyonların sıklığına dair veriler ECLS kaydından elde edilmektedir (46). ARDS'li 95 hastada baypas sırasında toplam 68 mekanik ve 302 hasta ile ilintili komplikasyon oluşmuştur. Yetişkin ARDS hastalarında ekstrakorporeal solunum desteği ile ilgili teknik komplikasyonlara dair daha fazla bilgi Gattinoni ve ark. (13) tarafından verilmiştir. Yirmi iki bin saatlik baypas süresince yaşamı tehdit eden bir teknik komplikasyon oluşmamış, 27,137 saatlik ECMO baypas süresince toplamda 27 teknik komplikasyon saptanmıştır. Bunlar arasında pompa fonksiyon bozukluğu (n=6), kanülü yırtılması (n=6) ve kanül yerleştirme ve çıkartma sorunları (n=5) en sık görülenlerdir (51). Prospektif randomize kontrollü bir çalışmada Knoch ve ark. (59) yüzeyi heparinize ECMO devrelerinin ve membranlarının günlük kan kaybını, substitüye edilmiş alyuvarların miktarını ve gerekli intravenöz heparin dozunu azalttığını ileri sürmüşlerdir. Sağkalım oranı heparinlenmemiş sistemlerde tedavi edilen hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Pesenti ve ark. (60) da eritrosit süspanسیون gereksiniminde anlamlı bir azalma bildirmişler, bunu da heparinlenmiş ECMO devresi kullanımına bağlamışlardır.

Akut solunum sıkıntısı sendromu için ekstrakorporeal yaşam destek endikasyonlarında yapılması gerekenler (36);

- ECMO endikasyonları tıbbi kayıtları tutulmuş müşterek ve multidisipliner kararlara dayalı olmalıdır,
- ARDS varlığında ECMO endikasyonları kar-zarar oranı dikkate alınarak her olgu için ayrı ayrı tartışılmalıdır,
- ARDS varlığında ECMO kurulumu öncesi hastaya bilgi verilmeli, kendisinden veya bir yakınından onam alınmalıdır,
- Hastanın isteklerini ifade edemediği ve aciliyet arz eden durumlarda ARDS için ECMO kurulumu öncesi hastanın ailesi/yakınları bilgilendirilmelidir,

e. Akciğer lezyonlarının geri dönüşümlü olduğunun öngörüldüğü ve başka herhangi bir terapötik kısıtlamanın olmadığı haller ECMO'nun zaruri olduğu ön koşullardır (TE),

f. ARDS'nin şiddetli olduğu durumlarda, prone pozisyonda koruyucu ventilasyon uygulanmadığı müddetçe ECMO kurulmamalıdır,

g. Çocuklarda PaO₂'nin halihazırda mevcut olmadığı durumlarda ARDS'nin şiddeti SpO₂/FiO₂ oranı kullanılarak değerlendirilebilir (36).

ARDS'de ECMO kullanımına dair çalışmaların bugünkü kanıt düzeyleri, bu tekniklerin yayılımının tıbbi ve ekonomik etkileri ve iş yükündeki belirgin artış birlikte ele alındığında, endikasyonların her bir olgu için tek tek ve bireysel risk-fayda oranı ışığında ele alınması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bu tekniklerin uygulanmasından önce, hastaya bilgi verilmeli ve kendisinden ya da bir yakınından onam alınmalıdır. Çocuk olgularda, cerrahi prosedürler için geçerli olan mevzuat, tercihen hem anne hem de babanın onay vermesini gerektirmektedir. Akciğer lezyonlarının geri dönme umudu olması ve başka bir terapötik kısıtlama olmaması, bu hususun olmazsa olmazlarıdır (36).

Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu Yönetimi

Hemodinamik yönetim özellikle güç olabilir. Başlangıçta hastaların çoğunda intravasküler hacim genişlemesi gereklidir. Bununla birlikte, ECMO uygulaması inotropik ve vazokonstriktör ilaçların dozunda hızlı bir azaltmaya neden olabilir, zira gaz değişimi iyileşerek intratorasik basınçlar düşer.

ECMO sırasında genellikle amaç sepsis, enflamasyon veya kalp yetmezliği sonucu ekstrasellüler alanda birikmiş olan fazla sıvının azaltılmasıdır. Sıvı kısıtlaması ve diüretikler etkili olabilirler, ancak pek çok hasta ekstrakorporeal hemofiltrasyon gerektirecektir. Bu sıklıkla ECMO devresinden alınan kanın üzerinde uygulanabilir (41).

Ekstrakorporeal Membran Antikoagülasyonu

ECMO'nun esas komplikasyonları hemorajik olanlardır. İnsidansı %50'ye yakındır.

1. Fraksiyone olmamış heparin kullanılarak yapılacak antikoagülasyon, activated partial thromboplastin time (aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)) referans değerinin 1,2 ile 1,5 katına çıkmasını ya da anti-Xa aktivitesinin 0,2 ile 0,4 IU/mL olmasını sağlamalıdır (TE),

2. Şiddetli kanama varlığında, antikoagülasyon azaltılmalı ya da kesilmelidir. ECMO'ya devam edilmesi hususu tartışılmalıdır (TE),

3. Çocuklarda, hemostaz titizlikle monitörize edilmeli ve tromboelastografi ve anti-Xa aktivitesi ölçümünü içermelidir (TE).

ECMO devresinde pıhtıların oluşumunu önlemek ve bu sırada hastanın kanama riskini dengelemek için antikoagülasyon önemlidir (51-64). Heparin genellikle tam kan activated clotting time (aktive pıhtılaşma süresini) (ACT) belli bir düzeyde (genellikle ACT ölçüm sistemi için normal olan düzeyin 1,5 katı) tutmak için kullanılır. Trombositopeni sık görülen bir sorun olup, spontan kanama riskini azaltmak için trombosit sayısını belli bir seviyenin üzerinde tutmak amacıyla (>150,000/μl) düzenli trombosit transfüzyonları gerekli olabilir. Heparin ile indüklenen Trombositopeni tanısı konursa, alternatif antikoagülasyon kullanımı gereklidir. ECMO'yu heparinsiz uygulamak da mümkündür, ancak bu tromboz riskini oldukça artırır (60). Ancak trombotik veya kanama komplikasyonlarının riskinin asgari düzeyde tutulması için gerekli olan antikoagülasyon alt limitleri ve güvenilir monitörizasyonun karakteristikleri halen netlik kazanmış değildir. Heparinle indüklenen trombositopeni olgularında Argatroban veya Bivaluridin gibi alternatif ajanlar kullanılmamıştır (61-64).

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Ekstrakorporeal Dolaşımın Sonlandırılması

ECMO yüksek bakım düzeyi gerektiren ve potansiyel olarak ciddi komplikasyonlarla ilişkili olan bir tedavidir. Mümkün olduğu kadar kısa süreli kullanılmalıdır ve akciğer fonksiyonlarda düzelme olup olmadığı ve dolayısıyla ECMO'nun sonlandırılıp sonlandırılmayacağı sorusu günlük olarak sorulmalıdır.

ARDS hastalarının ECLS'den ayırma işleminde, ECLS'nin başlanmasına neden olan etken büyük ölçüde düzeldiğinde ya da çözüme ulaştığında düşünülmelidir. Spesifik olarak, weaning (mekanik ventilatörden ayırma) işlemine başlamadan evvel hasta orta düzeyde mekanik ventilasyon altındayken (örn. tidal volümün ön görülen vücut ağırlığına göre 6 mL/kg altında olması, plato basıncının 30 cmH₂O'nun altında olması, PEEP 12 cmH₂O'nun altında olması ve inhale edilen oksijen fraksiyonunun %60'ın altında olması) solunum mekaniklerinde, gaz değişiminde ve radyolojik bulgularda düzelme görülmelidir.

VV-ECMO'dan ayırma süreci bazen mekanik ventilasyondan ayırma sürecinden önce yapılır. Hastaların erken mobilizasyonu açısından ECMO'dan ayırma öncesi ekstübasyon ihtimali değerlendirilmelidir. ECMO'dan ayırma sırasında kortikosteroidlerin kullanımını haklı çıkaracak hiç bir veri bulunmamaktadır. Şiddetli hemorajik ya da embolik serebral komplikasyon varlığında ECMO'nun sonlandırılması şiddetle tavsiye edilmektedir. Çocuklarda, ECMO'dan ayırma (weaning) modaliteleri erişkinler için geçerli olanlardan farklı değildir.

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu Uygulanışı Nasıl Organize Edilmelidir?

Şiddetli ARDS'de, ECLS sağlanabilmesi için, özellikle de ECMO için, ulusal düzeyde organizasyon gereklidir. Bu organizasyon asgari olarak aşağıdaki dört amacı taşımaktadır.

- ECMO'ya ihtiyaç duyan tüm hastalara bu hizmeti optimal güvenlik koşulları dahilinde belirli merkezlerde uygulanmak,
- Ülke çapında imkanların yayılımını sağlamak,
- Bir salgın sırasında tedavi edilecek hastaların sayısında meydana gelecek hızlı ve büyük bir artışla başa çıkabilmek,
- ECMO'nun risk-fayda ve maliyet fayda oranlarını hesaba katmaktır (36).

Teknik ve ekipmanlardaki gelişmeler, düzenli eğitim alınması şartıyla, VV-ECMO'nun, diyaliz ve devamlı hemofiltrasyon gibi diğer ekstrakorporeal dolaşım yöntemlerine zaten aşına olan pek çok yoğun bakım ünitesi tarafından güvenle uygulanabileceğini öne sürmektedir. Bununla birlikte, ECMO'yla ilişkili komplikasyonların ciddiyeti nedeniyle ve böyle bir tedavinin uygulanması tecrübe gerektirdiğinden, uzmanlar VV-ECMO ya da VA-ECMO uygulanmasını gerektiren hastaların ECMO endikasyonlarının belirlenmesi ve bu yöntemin güvenle kurulması ve yönetilmesi için gerekli olan tüm özellikleri taşıyan merkezlerde tedavi görmesini önermektedirler. Bu tanıma en iyi uyan merkezler, hem VV-ECMO'yla tedavi edilen şiddetli ARDS hastalarına hem de kardiyak nedenlerle VA-ECMO tedavisi alan (daha çok sayıda) hastalara hizmet veren merkezlerdir. Bu husus, merkezlerin en az bir yoğun bakım birimi, bir kalp cerrahisi birimi ve mobil bir dolaşım destek ünitesine sahip olmasını şart koşmaktadır. Örneğin, kuruluşların bu kapsamda yoğunlaşması İngiltere ve Avusturalya gibi ülkelerde sağlanabilmişken, Almanya ve Japonya'da sağlanamamıştır. Ancak, böyle bir merkezleşmeye dair, hasta prognozu ve maliyet etkinliği açısından literatür kanıtı dolaylı ve yetersizdir.

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu için Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu Uygulayabilen Bir Yoğun Bakım Ünitesinden Beklentiler

1. Özgül becerileri edinebilmeli ve idame ettirebilmeli,
2. Tıbbi kadrosunda en az iki adet eğitimli hekim bulundurulmalı,

3. Acil vasküler ve göğüs cerrahisi imkanına sahip olmalı,
4. Paramedikal personel için düzenli bir eğitim programı uygulamalı,
5. Endikasyonları resmileştirmeli ve bu endikasyonların izlenebilirliğini temin etmeli,
6. Verileri şiddetli ARDS kayıt sistemine girmeli,
7. ECMO ile tedavi edilen hastaların tıbbi kayıtlarını yılda en az bir kez morbidite-mortalite denetimlerinde analiz etmelidir (TE) (36).

Sonuç

ECLS'nin, ARDS olan hastalarda klinik kullanımına dair standart kriterler henüz ortaya konmuş değildir. Her yerde dile getirilen, bu hastalarda ECLS'nin refrakter hipokseminin, hiperkapninin ya da her ikisinin zararlı etkilerinden kurtulmak amacıyla veya zararlı düzeylerde mekanik ventilasyonun hasar verici etkilerinden kurtulmak ya da korunmak amacıyla iki farklı durumda kullanılabileceğidir.

ECMO, ARDS'li veya kardiyojenik şokta olan ve konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen yetişkin hastalarda kullanılabilir. ARDS tedavisinde ECMO kullanımı lehine kanıtlar henüz genel bir öneri yapmak için yeterince güçlü olmasa da, diğer tedaviler başarısızlığa uğradığında ECMO düşünülmelidir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Tülin Akarsu Ayazoğlu, Didem Onk, Dizayn: Tülin Akarsu Ayazoğlu, Veri Toplama veya İşleme: Tülin Akarsu Ayazoğlu, Didem Onk, Analiz veya Yorumlama: Tülin Akarsu Ayazoğlu, Didem Onk, Literatür Arama: Tülin Akarsu Ayazoğlu, Yazan: Tülin Akarsu Ayazoğlu, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir. Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir. Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-33.
- Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med* 2009;151:566-76.
- Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012;38:1573-82.
- Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013;369:2126-36.
- Phua J, Badia JR, Adhikari NKJ, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:220-27.
- Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med* 1972;286:629-34.
- Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 1979;242:2193-6.
- Fan E, Needham DM, Stewart TE. Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2005;14:2889-96.
- Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
- Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010;303:865-73.
- Combes A, Bacchetta M, Brodie D, Muller T, Pellegrino V. Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure in adults. *Curr Opin Crit Care* 2012;18:99-104.
- Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med* 2011;365:1905-14.
- Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, Marcolin R, Fumagalli R, Rossi F, et al. Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure. *JAMA* 1986;256:881-6.
- Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF Jr, Weaver LK, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:295-305.
- Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, Urbino R, Martin EL, Birocco A, et al. Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology* 2009;111:826-35.
- Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, Brederlau J, et al. Lower tidal volume strategy (approximately 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med* 2013;39:847-56.
- Zimmermann M, Bein T, Arlt M, Philipp A, Rupprecht L, Mueller T, et al. Pumpless extracorporeal interventional lung assist in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective pilot study. *Crit Care* 2009;13:R10.
- Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1241-5.
- Fan E, Villar J, Slutsky AS. Novel approaches to minimize ventilator induced lung injury. *BMC Med* 2013;11:85.
- Cove ME, Maclaren G, Federspiel WJ, Kellum JA. Bench to bedside review: extracorporeal carbon dioxide removal, past present and future. *Crit Care* 2012;16:232.
- Del Sorbo L, Ranieri VM. We do not need mechanical ventilation any more. *Crit Care Med* 2010;38:S555-8.
- Hoepfer MM, Wiesner O, Hadem J, Wahl O, Suhlning H, Duesberg C, et al. Extracorporeal membrane oxygenation instead of invasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2013;39:2056-7.
- Abrams D, Brodie D. Emerging indications for extracorporeal membrane oxygenation in adults with respiratory failure. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10:371-7.
- Abrams D, Brodie D, Combes A. What is new in extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults? *Intensive Care Med* 2013;39:2028-30.
- Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1351-63.
- Robertson, Allen SH, Konamme SP, Chestnut J, Wilson P. The successful use of extra-corporeal membrane oxygenation in the management of a pregnant woman with severe H1N1 2009 influenza complicated by pneumonitis and adult respiratory distress syndrome. *Int J Obstet Anesth* 2010;19:443-7.
- Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A (H1N1). *JAMA* 2011;306:1659-68.
- Ricci D, Boffini M, Del Sorbo L, El Qarra S, Comoglio C, Ribezzo M, et al. The use of CO₂ removal devices in patients awaiting lung transplantation: an initial experience. *Transplant Proc* 2010;42:1255-8.
- Gattinoni L, Pesenti A, Caspani ML, Pelizzola A, Mascheroni D, Marcolin R, et al. The role of total static lung compliance in the management of severe ARDS unresponsive to conventional treatment. *Intensive Care Med* 1984;10:121-6.
- Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2009;302:1888-95.
- Hung M, Vuylsteke A, Valchanov K. Extracorporeal membrane oxygenation: coming to an ICU near you. *Journal of the Intensive Care Society* 2012;13:31-7.
- Extracorporeal Life Support Organization. ECMO Registry Report of the ELSO: International Summary. ELSO, Ann Arbor, Michigan; January 2011.
- Rastan AJ, Dege A, Mohr M, Doll N, Falk V, Walther T, et al. Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:302-11.

34. ELSO Adult Respiratory Failure Supplement to the ELSO General Guidelines Version 1.3 December 2013
35. Berman M, Tsui S, Vuylsteke A, Snell A, Colah S, Latimer R, et al. Successful extracorporeal membrane oxygenation after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1261-7.
36. Extracorporeal life support for patients with acute respiratory distress syndrome: report of a Consensus Conference: Christian Richard, Laurent Argaud, Alice Blet, Thierry Boulain, Laetitia Contentin, Agnes Dechartres et al. *Annals of Intensive Care* 2014;4:15.
37. Kawahito K, Murata S, Adachi H, Ino T, Fuse K. Resuscitation and circulatory support using extracorporeal membrane oxygenation for fulminant pulmonary embolism. *Artif Organs* 2000;24:427-30.
38. Misawa Y, Fuse K, Yamaguchi T, Saito T, Konishi H. Mechanical circulatory assist for pulmonary embolism. *Perfusion* 2000;15:527-9.
39. Thiagarajan RR, Brogan TV, Scheurer MA, Laussen PC, Rycus PT, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation to support cardiopulmonary resuscitation in adults. *Ann Thorac Surg* 2009;87:778-85.
40. Elsharkawy HA, Li L, Esa WA, Sessler DI, Bashour CA. Outcome in patients who require venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;24:946-51.
41. Guillermo Martinez, Alain Vuylsteke. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adults. *Cont Edu Anaesth Crit Care and Pain* 2012;12:57-61.
42. Moerer O, Quintel M. Protective and ultra-protective ventilation: using pumpless interventional lung assist (iLA). *Minerva Anesthesiol* 2011;77:537-44.
43. Brogan TV, Thiagarajan RR, Rycus PT, Bartlett RH, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database. *Intensive Care Med* 2009;35:2105-14.
44. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:160-6.
45. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1241-5.
46. Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, Peris A, Cianchi G, Braschi A, et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A (H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Med* 2011;37:1447-57.
47. Pham T, Combes A, Roze H, Chevret S, Mercat A, Roch A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:276-85.
48. de Lange DW1, Sikma MA, Meulenbelt J. Extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of poisoned patients. *Clin Toxicol (Phila)* 2013;51:385-93.
49. Miller RR, Markewitz BA, Rolfs RT, Brown SM, Dascomb KK, Grissom CK, et al. Clinical findings and demographic factors associated with ICU admission in Utah due to novel 2009 influenza A (H1N1) infection. *Chest* 2010;137:752-8.
50. <http://www.med.umich.edu/ecmo/physicians/adults.htm#strategies>
51. Extracorporeal Life Support Registry. Ann Arbor, Michigan: Extracorporeal Life Support Organization. 1993.
52. Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, Gerlach H, Slama KJ, Weidemann H, et al. High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intens Care Med* 1997;23:819-35.
53. Uziel L, Cugno M, Fabrizi I, Pesenti A, Gattinoni L, Agostoni A. Physiopathology and management of coagulation during long term extracorporeal respiratory assistance. *Int J Artif Organs* 1990;13:280-7.
54. Brunet F, Belghith M, Mira J-P, Lanore JJ, Vaxelaire JF, Dall'ava Santucci J, et al. Extracorporeal carbon dioxide removal and low-frequency positive-pressure ventilation. Improvement in arterial oxygenation with reduction of risk of pulmonary barotrauma in patients with adult respiratory distress syndrome. *Chest*. 1993;104:889-8.
55. Wetterberg T, Steen S. Total extracorporeal lung assist: a new clinical approach. *Intens Care Med*. 1991;17:73-7.
56. Fjalldal O1, Torfason B, Onundarson PT, Thorsteinsson A, Vigfusson G, Stefansson T, et al. Prolonged total extracorporeal lung assistance without systemic heparinization. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:115-20.
57. Brunet F, Mira JP, Belghith M, Thorsteinsson A, Vigfusson G, Stefansson T, et al. Effects of aprotinin on hemorrhagic complications in ARDS patients during prolonged extracorporeal CO2 removal. *Intensive Care Med* 1992;18:364-7.
58. McCoy-Pardington D, Judd WJ, Knafel P, Abruzzo LV, Coombes KR, Butch SH, et al. Blood use during extracorporeal membrane oxygenation. *Transfusion* 1990;30:307-9.
59. Knoch M, Kollen B, Dietrich G, Müller E, Mottaghy K, Lennartz H. Progress in veno-venous long-term bypass techniques for the treatment of ARDS. Controlled clinical trial with the heparin-coated bypass circuit. *Int J Artif Organs* 1992;15:103-8.
60. Pesenti A, Bombino M, Gattinoni L. Extracorporeal support of gas exchange. *Physiological Basis of Ventilatory Support*. Edited by Marini JJ, Slutsky AS. New York: Marcel Dekker. 1998. pp. 997-1020.
61. Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, Thiagarajan RR: Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *ASAIO J* 2013;59:202-10.
62. Foley DS, Pranikoff T, Younger JG, Swaniker F, Hemmila MR, Remenapp RA, et al. A review of 100 patients transported on extracorporeal life support. *ASAIO J* 2002;48:612-9.
63. Buck ML. Control of coagulation during extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2005;10:26-35.
64. Bembea MM, Annich G, Rycus P, Oldenburg G, Berkowitz I, Pronovost P. Variability in anticoagulation management of patients on extracorporeal membrane oxygenation: an international survey. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:77-84.