

Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu

Extracorporeal Membrane Oxygenation

Dr. Mustafa K. BAYAR, Dr. Deniz B. KOSOVALI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) geleneksel tedaviye yanıt vermeyen hastalarda solunum ve/veya kardiyak fonksiyonların geçici olarak desteklenmesi işlemidir. Büyük damarlara yerleştirilen kanüller aracılığıyla eksternal pompa ile hastadan alınan kan membrandan (oksijenatör) geçirilip gaz değişimi sağlandıktan sonra hastaya tekrar geri verilmektedir. Genellikle pulmoner (venö-venöz) ve kardiyopulmoner (venö-arteriyel) destek için iki şekilde uygulanır. Akut ciddi geri dönüşümlü hastalıklarda sınırlı endikasyonlarla uygulanan ECMO sırasında hastanın yakından monitörizasyonu gereklidir. Hasta ve ECMO sistemine bağlı olarak çeşitli komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Bu derlemede özellikle solunumsal destek amaçlı ECMO uygulamasının bileşenleri, fizyolojisi, komplikasyonları ve yönetimi hakkında bilgiler verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ekstrakorporeal dolaşım; membran oksijenizatör; solunum yetersizliği; komplikasyon; yönetim.

SUMMARY

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is the procedure of temporarily supporting respiratory and/or cardiac functions in patients who do not respond to conventional treatment. Blood withdrawn from the cannula placed in the great vessels by an external pump is returned to the patient after gas exchange is maintained by passing blood through the membrane oxygenator. ECMO is usually applied in two ways for pulmonary (veno-venous) and cardiopulmonary (veno-arterial) support. Close monitoring of the patient is essential during ECMO with limited indications in acute severe reversible diseases. It is possible to experience severe complications related to the patient or ECMO system. In this review, it is aim is to give information about components, physiology, complications and management of ECMO practice when it is especially used for respiratory support.

Keywords: Extracorporeal circulation; membrane oxygenator; respiratory failure; complication; management.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Mustafa K. BAYAR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara
e-posta: mkbayar@yahoo.com
DOI: 10.5152/gghs.2018.011

GİRİŞ

Ekstrakorporeal yaşam desteği (ECLS), geleneksel tedavilere yanıt vermeyen, altta yatan hastalıktan iyileşmenin sağlanması ve özellikli tedavileri uygulamak amacıyla hastanın solunum ve/veya kardiyak sistemini kısmen veya tamamen geçici olarak desteklenmesi girişimidir^(1,2). Bu derlemede solunumsal destek amaçlı ECMO uygulaması hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

İlk kez Gibbon tarafından kalp akciğer mekanik cihazının (1953) kullanımından sonra, membran oksijenatörler ve diğer ekipmanların geliştirilmesiyle 1972 yılında Hill tarafından Ekstrakorporeal membran oksijenatör (ECMO) cihazı başarı ile kullanılmıştır. Kolobow ve Gattinoni 1978 yılında ekstrakorporeal karbondioksit alınması (ECCO₂R) tekniğini uygulamışlardır. ARDS ve H₁N₁ olgularında 2000'li yıllarda ECMO uygulamaları başarılı olarak uygulanmış ve günümüze teknolojik gelişmelerle birlikte ECMO kısa geçmişine rağmen kullanımı yaygınlaşmaktadır^(3,4).

ECLS Hedefleri

1. Fizyolojik ortamın düzenlenmesi ve organ fonksiyonunun iyileşmesini kolaylaştırmak için oksijen sunumu ve karbondioksit atılımının iyileştirilmesi,
2. Hasarlanmış akciğer/kalp dokularının dinlenmesine ve iyileşmesini kolaylaştırmak için potansiyel

olarak zararlı olabilecek tedaviden kaçınılması/en alt düzeye indirgenmesi,

3. İyileşme olmadığında kesin tedaviye (transplantasyon) köprü kurmak için organ fonksiyonlarının sürdürülmesi,

4. Tedaviden kaynaklanan komplikasyonların en alt düzeye indirgenmesidir⁽⁵⁾.

ECMO Çeşitleri

ECMO temel olarak iki gruba ayrılır.

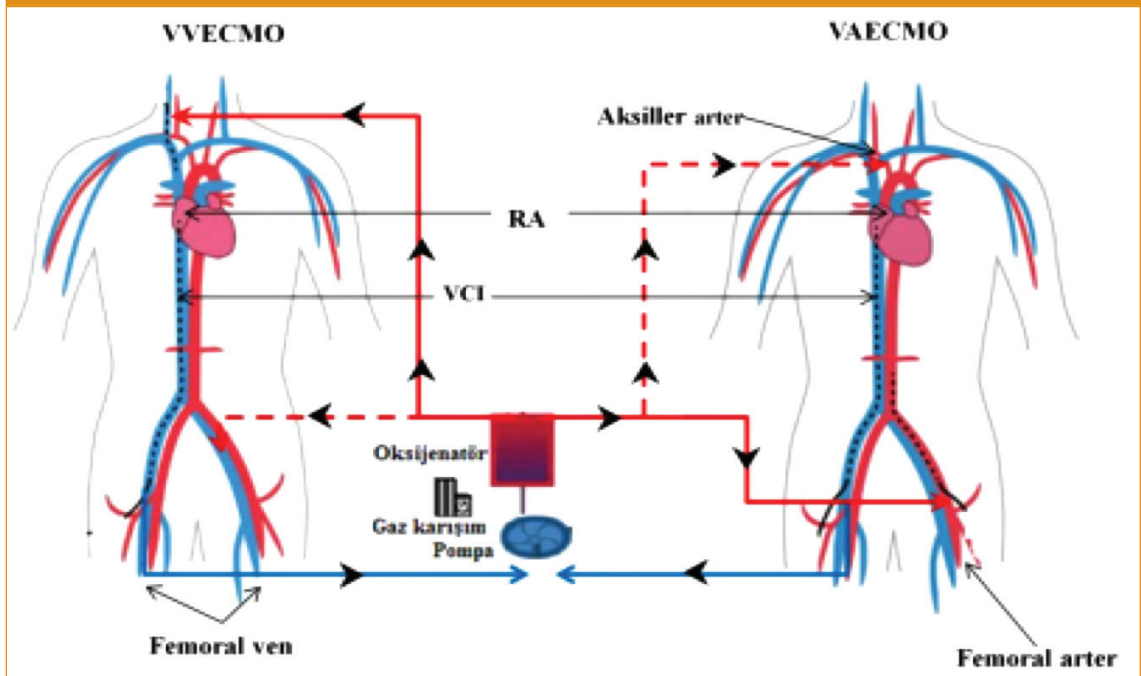
1. Venö-venöz ECMO (VV-ECMO) gaz değişimini kolaylaştıran pulmoner destek sağlayan sistemdir. Bu sistemde hemodinamik destek sağlanmaz ve oksijenatör doğal dolaşıma seri olarak bağlanmaktadır.

2. Venö-arteriyel ECMO (VA-ECMO) ile solunumsal ve hemodinamik destek sağlanır. Bu sistemde oksijenatör doğal dolaşıma paralel olarak bağlanmaktadır (Şekil 1).

ECMO Bileşenleri

Kanüller: Venöz kanüller perkütan veya cerrahi olarak yerleştirilebilirler. Drenaj kanülleri daha geniş çaplı (23-31 Fr), çok delikli ve uzundur, dönüş kanüllerinin ise küçük çaplı (15-19 Fr) seçilmesi yeterlidir. Kanül yerleştirilmesinde (VVECMO, femoro-femoral ven, femoro-internal jugular ven) ekokardiyografi ve radyolojik görüntüleme ile yerinin doğrulanması

Şekil 1. VV-ECMO ve VA-ECMO uygulama şekilleri. RA; sağ atrium, VCI; vana kava inferior.



gerekir. Drenaj kanül uç düzeyi atrio-kaval bileşkeye, dönüş kanülünün uç düzeyi atrium içine ilerletilir. Sistemik oksijenizasyon değerlendirilmesinde her iki taraftaki radial ve femoral arterler kullanılabilir. Dual lümen kanülasyonda drenaj süperior ve inferior vena kavadan sağlanırken, dönüş yeri atrium içinde triküsipit kapağa doğrudur⁽⁶⁻⁹⁾.

Membran oksijenatör: Pompanın distaline yerleştirilen membran, gazların geçişi için yüksek permeabiliteye ve kandan gaz fazına sıvı geçişine dirençli olmalıdır. İçi boş fiber tüplerden oluşan farklı şekillerdeki membranlar kullanılmaktadır (slikon, polimetilpen-ten vb.). Süpürücü gaz fiber boşluk içinden geçerken kan zıt akımla fiber dışından geçerek etkili gaz değişimi sağlanır. membranın yüzey alanı en fazla 2 m², difüzyon aralığı 150 µm'dir. Yeterli metabolik gereksinimini karşılamak için 4 L/dakika kan akışı gereklidir⁽¹⁰⁾. Membran akciğer (ML) kompartmanı değişken şant ve ölü boşluk ile birliktedir. Uzun süreli ML kullanımında fiber lümen içinde sıvı birikmesi ve fiberin kan yüzünde pıhtılaşma olduğunda açıklığının sağlanması için kısa süreli süpürücü gaz akımının artırılması gerekebilir. Membranın oksijen taşınmasındaki etkinliğinin belirlenmesinde membranın iki tarafındaki PaO₂ ve devre basınçları değerlendirilir (Şekil 2).

Sentrifugal pompa: Spiral boşluk içinde manyetik güdümlü pervane ile girdapın merkezinden perifer kanı iletirler. Kan akımı pompanın dakika başına dönüş hızına (RPM), ön ve ardyüke bağlıdır. Ardyük artınca akım azalır, pompa rotasyon hızı değişmez. Pompa girişindeki aşırı negatif basınç kaviteyona ve hemolize neden olur⁽¹¹⁾.

ECMO sisteminde devrenin yanı sıra gaz karıştırıcı, ısıtıcı ünitesi ve kontrol ünitesi bulunur. Gaz karıştırıcı oksijen ve hava karışımı sağlar ve istenilen oksijen yüzdesi ayarlanır (FDO₂). Isıtıcı ünitesi, oksijenatör üzerinden geçen suyu ısıtarak hastanın sıcaklığının kontrol edilmesini sağlar. Kontrol ünitesi ile dakikadaki devir sayısı (RPM) ile pompa kan akım hızı (LPM) ayarlanır^(12,13).

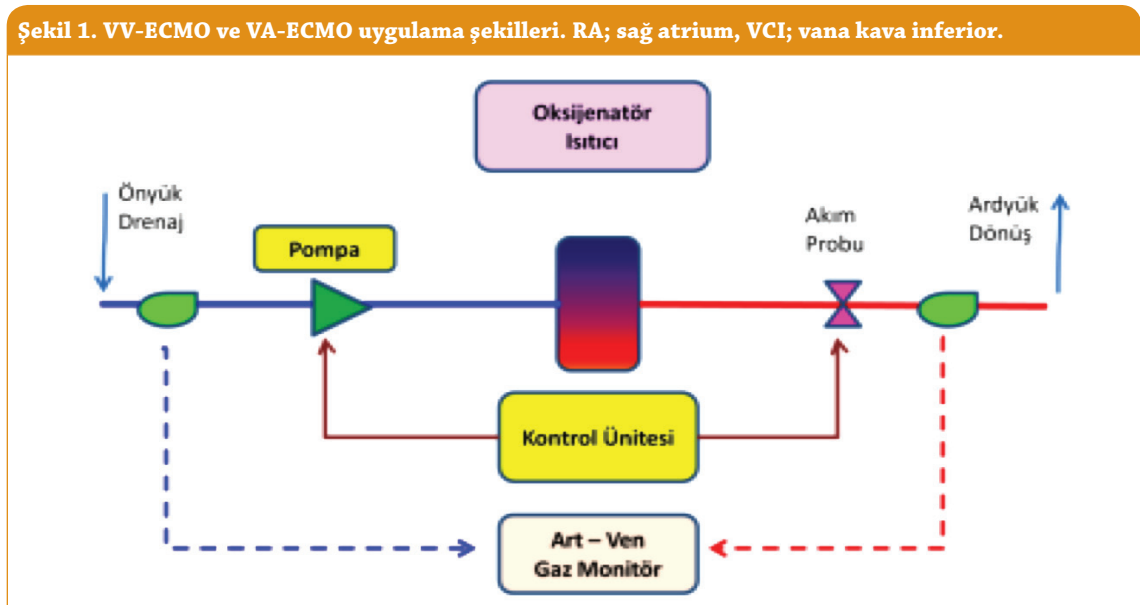
ECMO Fizyolojisi

Oksijenizasyon kan akımı ve oksijen taşıma kapasitesi, karbondioksit (CO₂) alınması kan akımı ve süpürücü gaz akımı ile kontrol edilir. Oksijenizasyonda ML ve doğal akciğerden (NL) gelen kan akımı nedeni ile sistemik arteriel oksijen içeriği bu iki akımın karışımı ile belirlenir (Şekil 3). ML'den sağlanan oksijen miktarı kan akımına, hemoglobin konsantrasyonuna ve membranın her iki tarafındaki oksijen içeriği farkına bağlıdır. NL ile eklenen oksijen kardiyak debi, arteriel ve miks venöz oksijen içerik farkına bağlıdır⁽¹³⁾. ML gaz transfer kapasitesi membranın yüzey alanına, fiber yapısına, kan ve süpürücü gaz akımına bağlı olarak değişmektedir⁽¹⁴⁾. Arteriel satürasyon ve belirleyicileri arasındaki ilişkinin belirlenmesinde aşağıdaki eşitlik kullanılır;

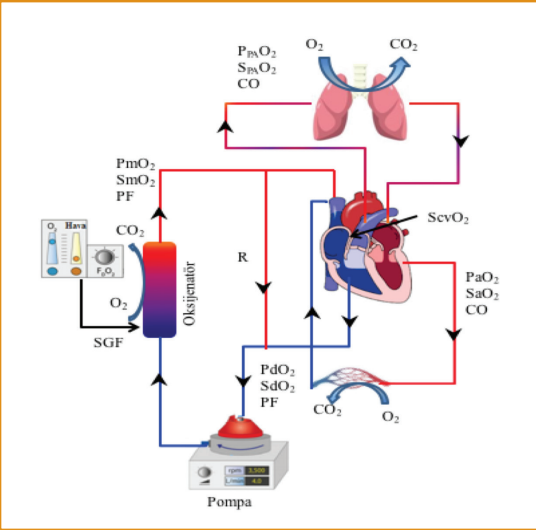
$$SaO_2 \approx [(1-R) PF/CO] SoutO_2 + [1 - (1 - R) PF/CO] SvmixO_2 + 0.01x PoutO_2$$

R; resirkülasyon, PF; pompa akımı, SoutO₂; membran sonrası satürasyon, CO; kardiyak debi, SvmixO₂; miks venöz satürasyon, PoutO₂; membran sonrası parsiyel oksijen basıncı. Eğer resirkülasyon mevcut ise etkili kan akımı EF= (1-R) PF şeklinde belirlenir.

Şekil 1. VV-ECMO ve VA-ECMO uygulama şekilleri. RA; sağ atrium, VCI; vana kava inferior.



Şekil 3. VV-ECMO ile oksijen sunumu (P_{aO_2} ; arteriel parsiyel oksijen basıncı, SaO_2 ; arteriel satürasyon, P_{inO_2} ; drenaj kanül parsiyel oksijen basıncı, S_{inO_2} ; drenaj kanül satürasyonu, P_{outO_2} ; membran oksijenatör sonrası parsiyel oksijen basıncı, S_{outO_2} ; membran oksijenatör sonrası satürasyon, $PPaO_2$; pulmoner arter parsiyel oksijen basıncı, SPA_{O_2} ; pulmoner arter satürasyonu, $ScvO_2$; santral venöz oksijen satürasyonu ($\approx S_{vmixO_2}$), PF; pompa akımı, CO; kardiyak debi, SGF; süpürücü gaz akımı, R; resirkülasyon).



Oksijenizasyonun ana belirleyicileri arasında akım, hemoglobin, metabolik gereksinim ve oksijenatör fonksiyonu yer alır⁽¹⁵⁾.

Gazların solüsyonda çözümleri çözeltideki gazın basıncıyla orantılıdır. Gaz ve sıvı fazdaki konsantrasyonlar sabittir. Normal plazmada karbondioksit çözünlüğü oksijenden daha fazladır ve karbondioksit aynı akımda oksijene göre membrandan daha hızlı elimine olur. Membranda lokal basınç gradientinin korunması kanın membrana temas ettiği süre, göreceli akım yönü, lokal türbülans ve hematokrit faktörlerinden etkilenir.

ECMO'da kanın membrana temas süresi oluklu fiberin boyu ile orantılı, kan akımı ile ters orantılıdır. Süre kısılır ise oksijenizasyon maksimum altında olur. Mikrotübüllerin uzunluğu kan akımına direnci arttırdığı için fizyolojik kan akımı boyunca en uygun oksijen akımı sağlanmasında uzunluğun belirlenmesi önemlidir. Göreceli akım yönünde gaz ve sıvı aynı yönde hareket ediyorsa düşük akım hızlarında denge hızla oluşur ve fiberin sonunda difüzyon sona erecektir. Gaz ve sıvı zıt yönlerde hareket ediyorsa fiber boyunca gradient sürdürüldüğünden difüzyon akımdan bağımsız olarak

sürdürülür. ECMO devresinde laminar akım olduğunda periferde akım hızı yavaştır ve bu bölgede proteinlerin biofilm oluşmasına neden olur.

VV-ECMO'da kardiyak debinin (CO) oksijen sunumu ve arteriel oksijenizasyona etkileri karmaşıktır. Dengeli kan akımı (BF) ve R varsayarsak, yüksek CO'li hastalar normal P_{aO_2} elde etmek için yüksek BF gerektirir. Bu her zaman daha düşük CO arzu edilir anlamına gelmez. Kardiyak debide ECMO kan akımından yüksek oranda artış olması arteriel satürasyonda azalma ile sonuçlanır. Kardiyak debi ECMO akımından daha düşük olduğunda, arteriel dolaşıma giren kan oksijenle tamamen doyurulur. ECMO sırasında pulsatilitenin yetersizliği satürasyonun periferel değerlendirilmesini güçleştirir ve bu nedenle kan gazı analizi yapılmalıdır^(13,16).

Resirkülasyon

Geri dönüş kanülü tarafından verilen oksijenlenmiş kanın, sistemik dolaşıma erişmeden drenaj kanülü tarafından alındığında resirkülasyon gerçekleşir. Resirkülasyonda kanül yerleşim yeri, hastanın pozisyonu, volüm durumu, kardiyak debi ve ECMO kan akımı rol oynar. İntratorasik ve kardiyak diyastol sonu basınçlarda belirgin artışlar (pnömotoraks, tamponat) olduğunda venöz dönüş daha fazla etkilenir ve doğal akım ile ECMO akımı drenaj kanülüne yönelir. İntraabdominal basınç artışı inferior vena kavaya basıya yol açarak santral venöz basıncın artmasına ve drenajın sınırlandırılmasına ECMO akımının kesilmesine neden olabilir. Drenaj kanülünde satürasyonun artması veya satürasyonun arteriel satürasyondan fazla olduğu gözlemlendiğinde resirkülasyon akla gelmelidir [resirkülasyon oranı; $R(\%) = \frac{(S_{inO_2} - S_{vO_2})}{(S_{outO_2} - S_{vO_2})} \times 100 = \frac{(C_{inO_2} - C_{vO_2})}{(C_{outO_2} - C_{vO_2})}$, (S; satürasyon, C; kontent). Genel olarak %20-30 resirkülasyonun olması klinik olarak önemli kabul edilir. Resirkülasyonu azaltmak için;

1. Kanüller arası mesafenin en az 10 cm olması,
2. Çift lümen kanül uygulanması,
3. Kanül yerleşiminin değiştirilmesi,
4. Ek drenaj kanülü yerleştirilmesi uygulanabilir⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Karbondioksit Alınması

VV-ECMO sırasında CO_2 alınması oksijenizasyona göre daha kolaydır ve hastaların CO_2 üretimi düşük kan akım hızı ile alınabilir. Yüksek süpürücü gaz akımında oluklu fiber içinde CO_2 parsiyel basıncı azalır, kan ve gaz fazı arasında gradient artar ve sonuçta CO_2 alımı artar, oksijen sunumu değişmez. Karbondiok-

sit alımı için küçük membran alanı yeterlidir. ECMO sırasında gelişebilecek hipokapniden kaçınmak için süpürücü gaze CO_2 eklenmesi veya süpürücü gaz akımının azaltılması gerekir^(13,16).

Hemodinamik değişiklikler: VV-ECMO'da pompa doğal dolaşım ile seri fonksiyona sahiptir ve akut volmik değişiklikler oluşmaz. Önyük ve LV ardyüğü değişmeden kalır. Sol kalbe ulaşan kan normalden daha oksijenizedir ve miyokardiyal perfüzyon olası daha avantajlıdır. Venöz hiperoksi parsiyel vazokonstriksiyon ile pulmoner vasküler direnç (PVR) azalmasına yardımcı olur.

VV-ECMO Hasta Seçimi

Hipoksik solunum yetmezliği olan hastalarda, akciğer hastalığının akut gelişimli, geri döndürülebilir, yaşamı tehdit ettiği ve geleneksel tedavilere yanıt alınmadığında VV-ECMO düşünülebilir. VV-ECMO için kesin endikasyonlar ve kontraendikasyonlar belirtilmemekle birlikte (Tablo 1) hayat kurtarıcı girişim olarak uygulanmaktadır.

VV-ECMO'da hasta seçiminde risk-yarar oranı göz önüne alınmalıdır. ARDS'de en uygun mekanik ventilasyon stratejisine rağmen hipoksik solunum yetmezliğinde VV-ECMO endikasyonları için ELSO (Els-trakorporal yaşam destek organizasyonu) önerileri;

1. $PaO_2/FiO_2 < 150$, $FiO_2 > \%90$ ve/veya Murray Skor 2-3, (Tablo 2) mortalite riski $> \%50$ ise ECLS düşünülmelidir.
2. $FiO_2 > \%90$ ile $PaO_2/FiO_2 < 100$, ve/veya Murray Skor 3-4, mortalite riski $> \%80$ ise ECLS uygulanmalıdır (Tablo 3).
3. Yüksek plato basıncına (> 30 cmH₂O) rağmen mekanik ventilasyonda karbondioksit retansiyonu,
4. Ciddi hava kaçağı sendromu,
5. Akciğer transplantasyon listesinde olan hastada entübasyon gereksinimi,
6. Ani kardiyak veya solunumsal kollaps (pulmoner emboli, hava yolu tıkanıklığı, en uygun bakıma rağmen tedaviye yanıtızlık) şeklindedir.

Tablo 1. VVECMO endikasyonları ve kontraendikasyonları.

Endikasyonlar	Kontraendikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"> • ARDS • Pnömoni • Aspirasyon sendromu • Alveolar proteinozis • Akciğer dinlenimi için ekstrakorporeal destek • Hava yolu tıkanıklığı • Pulmoner kontüzyon • Duman inhalasyonu • Akciğer transplantasyonu • Transplantasyon sonrası greft yetmezliği • Transplantasyona köprü • İntraoperatif ECMO • Akciğer hiperinflasyonu • Astım • Pulmoner hemoraji/masif hemoptizi • Kongenital diyfragma hernisi/mekonyum aspirasyonu 	<p>Kesin kontraendikasyon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yaş - > 70 yaş? • İyileşme şansı olmayan hastalıklar (nörolojik, kardiyak, solunumsal) • Kronik ciddi pulmoner hipertansiyon • İleri karaciğer hastalığı • Kardiyak arrest, kanülasyon öncesi CPR > 60 dakika • AIDS <p>Göreceli kontraendikasyon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECLS uygulamasına rağmen beklentinin düşük olması • > 7 gün MV'de kalma ($FiO_2 > \%80$, Pplato > 30 cmH₂O) • Majör immünsüpresyon • Geri dönüşümsüz hastalıklar (Malignite, SSS hasarı) • Antikoagülan kontraendikasyonu • Obezite (> 140 kg) • Kanama ile birlikte travma (SSS) • Kanülasyon olasılığının olmaması • $CO_2 > 90$ mmHg: Pplat ≤ 30 cmH₂O ile MV uygulamasına karşın • Ciddi hava kaçağı sendromları • Akciğer transplantasyon listesinde olan hastada entübasyon gereksinimi • Ani kardiyak veya solunumsal kollaps

Tablo 2. Murray skoru (akut akciğer hasar skorlaması, 0; akciğer hasarı yok, 1-2.5; hafif orta hasar, > 2.5 ciddi hasar).

Murray skor	0	1	2	3	4
Akciğer grafisi konsolidasyon alanı	0	1/4	2/4	3/4	4/4
PaO ₂ /FiO ₂	> 300	225-259	175-224	100-174	< 100
PEEP (cmH ₂ O)	≤ 5	6-8	9-11	12-14	> 15
Komplians (mL/cmH ₂ O)	> 80	60-79	40-59	20-39	< 19

Tablo 3. ECMO endikasyonları için tahmini mortalite riski > %80 için göstergeler.

Mortalite olasılığı (> %80)
Oksijenizasyon indeksi: $OI = (MAP \times FiO_2 \times 100) / PaO_2$ OI > 40 veya > 35 dört saat süre ile
Ventilasyon İndeksi: $VI = RR \times PIP - PEEP / 1000$ VI > 90 dört saat süre ile
Alveolo-arteriel oksijen difüzyonu: $DA - aO_2: [Patm - P_{H_2O}] - (PaCO_2 + PaO_2) / FiO_2$ DA-aO ₂ > 600-624 medikal 4-12 saat tedaviye rağmen
PaO ₂ < 50 mmHg; 2-12 saat süre ile (FiO ₂ %100)
Akut bozulma PaO ₂ < 30-40 mmHg; (FiO ₂ %100)
pH < 7.25, iki saat süre ile
Dirençli hipotansiyon

VV-ECMO ile yeterli oksijenizasyonun sağlanması için erişkinlerde pompa kan akımı (60-80 mL/kg/dakika) kardiyak debinin %60'dan daha fazla olacak şekilde düzenlenir. Genellikle oksijenizasyon için hedef arteriel oksijen saturasyon > %80 ve PaO₂ 55-60 mmHg olması yeterli görülmektedir. Oksijen sunumu için birçok faktörün etkili olması nedeniyle ECMO sırasında anaerobik metabolizmanın önlenmesi için oksijen sunumu (DO₂) ve tüketimi (VO₂) oranının > 2 olması gerekmektedir^(19,20). Anaerobik metabolizma ve çoklu organ yetmezliğinin önlenmesi için ventilatör FiO₂ veya havayolu basıncını arttırmak yararlı olmaz. Bu nedenle hemoglobün konsantrasyonu, devre akımı ve membran yüzeyi artırılır, ek kanül yerleştirilir veya oksijen tüketimi azaltılır.

VV-ECMO Sırasında Mekanik Ventilasyon

ECMO sırasında mekanik ventilasyonun (MV) amacı akciğerlerin dinlenime alınmasıdır. En uygun MV stratejisi belirgin değildir. Ventilatöre bağlı akciğer hasarını azaltmak, stres ve gerilimi sınırlandırmak için volüm-basınç limitli MV stratejisini ECMO sırasında da uygulanması önemlidir. Alveoler gerilimin azaltılması için akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi (TV < 6 mL/kg, Ppik < 20-25 cmH₂O, RR 10/dakika), ateletravmayı azaltılmasında düşük TV ile yüksek PEEP'in (> 10 cmH₂O) birlikte uygulanması, absorpsiyon ateletazisinin sınırlandırılmasında yeter-

li PEEP düzeyi ile FiO₂'nin azaltılması (FiO₂ < 0.4) ve aşırı gerilmenin önlenmesi için transpulmoner basınçların izlenmesi gerekmektedir⁽²¹⁾. ECMO'da ultraprotektif ventilasyon stratejisi (TV < 4 mL/kg, Pplato ≤ 25 cmH₂O, PEEP) olası MV yan etkilerini azaltılmak için günümüzde uygun görünmektedir.

MV'nun mod seçimi için bir öneride bulunulması güçtür. ELSO'nun önerisi başlangıç ventilatör ayarlanmasında solunum sayısı 4-5/dakika, orta derecede PEEP (10 cmH₂O), düşük inflasyon basıncı (PEEP+10 cmH₂O veya pik inspiratuar basınç 20 cmH₂O) şeklindedir. Hasta dengeli hale geldiğinde basınç destekli spontan ventilasyon düşünülmelidir. Kapalı döngü ventilasyon modlarının (ASV, NAVA) uygulanması yeterince araştırılmamasına rağmen uygulanabilir⁽²¹⁻²³⁾. Recruitment manevrası yapılmasında stres indeksi 0.9-1.1 arasında hedeflemek için PEEP düzeyi titre edilir. ECMO sırasında dorsal akciğer kollapsını azaltmak ve alveoler aşırı distansiyondan kaçınmak için pron pozisyonu uygulanabilir. Pozisyon verilmesi sırasında olası komplikasyonlar nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Spontan solunuma izin verilmesiyle sedasyon ve paraliz gereksinimi azalır, diyafragmatik kas atrofisi önlenir, erken rehabilitasyon sağlanabilir⁽²⁴⁾.

VV-ECMO'dan Ayrılma

Pulmoner fonksiyonlarda iyileşme (Tablo 4) gözlenildiğinde akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi dü-

Tablo 4. Pulmoner fonksiyonlarda iyileşme kriterleri.

Akciğer grafisinde iyileşme
Komplians ↑
Rezistans ↓
Pplat < 25-30 cmH ₂ O
TV > 6 mL/kg
PEEP < 12 cmH ₂ O
PaO ₂ > 70 mmHg
SaO ₂ : %88-94
FiO ₂ < % 60
PaO ₂ /FiO ₂ > 200 mmHg
pH > 7.3
PCO ₂ < 50 mmHg
DO ₂ : VO ₂ > 3
Kor pulmonale olmaması

zenlenerek süpürücü gaz akımı 1 L/dakikaya azaltılır ve süpürücü gaz FiO₂ %100 şeklinde sürdürülür. Alternatif olarak süpürücü gaz 2 L/dakika ve ardından FiO₂ saturasyon >%95 olacak şekilde ayarlanır. Gaz değişimi ve hemodinami dengeli ise süpürücü gaz tamamen kapatılır. VV-ECMO'dan ayrılırken kan akımını değiştirilmesine gerek yoktur. Eğer hasta iki saat süre ile dengeli ise dekanülasyon hazırlığı yapılır. Başarılı olunmaz ise süpürücü gaz akımı yeniden başlatılır⁽²⁴⁻²⁷⁾.

VV-ECMO sırasında hipoksemi gelişmesi nedenleri arasında;

1. Hastanın venöz kanı ile ECMO kanın karışması,
2. Kardiyak debi artması,
3. Resirkülasyonun artması,
4. SvO₂ azalması (VO₂ artması, hemoglobin azalması),
5. İntrapulmoner şant,
6. Oksijenatör ayarlanmasında hata veya oksijenatör fonksiyonun bozulması,
7. Membrandan akımın artması,
8. Doğal akciğer fonksiyonunun bozulması veya ventilatör desteğinin azalması yer alır. Hipoksemi, uzun süreli nöropsikolojik bozukluk için bir risk faktörüdür. Hastalarda kardiyak yetmezlik geliştiğinde debinin düzeltilmesi için VA-ECMO'ya geçilir.

Oksijen tüketiminin arttığı durumlarda ikinci bir oksijenatör eklenebilir (oksijenatörlerin mak-

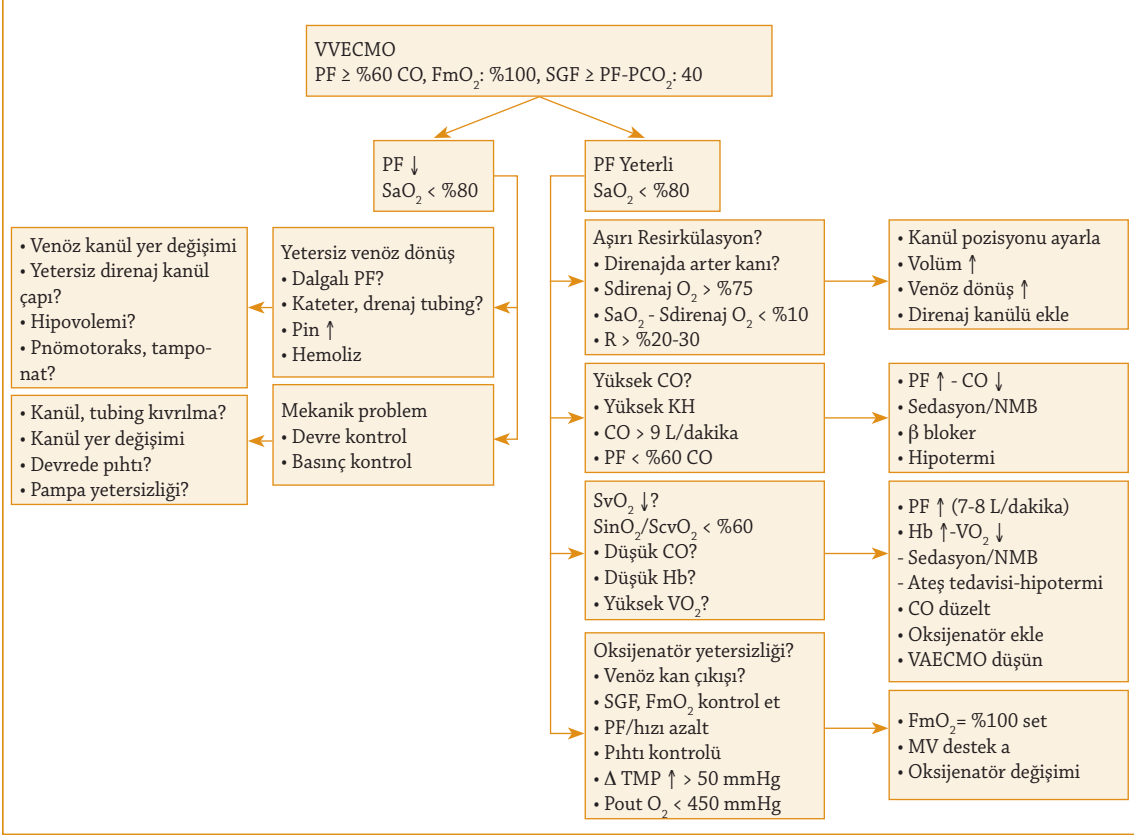
simum oksijen transfer kapasitesi 350-450 mL/dakika ve kan akımı 7-8 L/dakika). Hipoksemi olduğunda kardiyak debinin arttığı akla gelmelidir ve pompa akımının artırılması gerekir. Kardiyak debinin azaltılması için sedasyon, kas gevşeticiler, hipotermi, inotropik ajanların azaltılması ve selektif β-1 blokerler uygulanabilir⁽²⁸⁾. VV-ECMO sırasında gelişen hipoksiminin yönetimi Şekil 4'te gösterilmiştir.

ECMO Antikoagülasyon

Kan ile ECMO devresinin etkileşimi nötrofilleri aktive eder, inflamasyon oluşturur ve koagülasyonu tetikler. ECMO devresi ve membranlar bunu önlemek için heparin ile kaplanmıştır. Koagülasyonun aktivasyonu, trombozun önlenmesi ve aşırı kanamanın kontrol edilmesi ECMO yönetiminde önemlidir. Bunun için devrede pıhtılaşmayı önleyen, kolay monitörize ve antagonize edilebilen antikoagülan gerekmektedir. Antikoagülan olarak genellikle heparin kullanılmaktadır. Heparin dozu 20-70 IU/kg/saat şeklindedir ve ACT 180-220 saniye, aPTT düzeyi 50-80 saniye veya bazalin 1.5 katı hedeflenir (Tablo 5). Uzun süreli heparin infüzyonu antitrombin (AT) tükenmesine ve düşük heparin duyarlılığına neden olur, doz azaltılması gerekir. Heparine alternatif olarak direkt trombin inhibitörleri (bivaluridin ve argatroban), yeni oral antikoagülanlar (xaban'lar), FXIIa inhibitörleri (fibrin birikiminin önlenmesi), Fondaparinux (FXa inhibitörü) kullanılmaktadır. Fibrinolitikten şüphelendiğinde (fibrin yıkım ürünleri ve D-dimer düzeyleri arttığında) sentetik antifibrinolitik uygulanabilir. Epsilon amino kaproik asit ve traneksamik asit hiperfibrinoliz olduğunda uygulanabilir. Heparine bağlı trombositopeni (HIT) görülme sıklığı %15'dir ve HIT geliştiğinde heparin kesilerek direkt trombin inhibitörü verilir.

Antikoagülan monitörizasyonunda viskoelastik testler (tromboelastografi-TEG ve tromboelastometri-TEM) kullanılarak kaogülopati ve fibrinoliz değerlendirilir. Kanın pıhtı oluşma zamanı (r, koagülasyon zamanı), fibrin stabilizasyon süresi, pıhtı oluşum hızı, pıhtının maksimum genliği ve fibrinoliz hakkında bilgi verir. Trombin oluşumu ve heparin infüzyon rehberliği için "r" zamanı ve koagülasyon zamanı kullanılır. En uygun heparin dozu için geleneksel kabul edilmiş "r" zamanı bulunmamaktadır, ancak normalin iki-üç katı olması gerektiği bildirilmiştir (16-25 dakika). Özellikle testler (TEG'de fonksiyonel fibrinogen, TEM'de FIBTEM) fibrinojen konsantrasyonunun değerlendirilmesini sağlar⁽²⁹⁻³¹⁾.

Şekil 4. VV-ECMO sırasında hipoksemi gelişimi ve yönetimi. (CO; kardiyak debi, FmO₂; membran oksijenatör oksijen yüzdesi, KH; kalp hızı, PF; pompa akımı, R; resirkülasyon, SGF; süpürücü gaz akımı, NMB; nöromusküler bloker, TMP; transmembran basıncı).



Tablo 5. ECMO sırasında en uygun hemostaz parametreleri (ACT; aktive koagülasyon zamanı, INR; uluslar arası normalleştirilmiş oran, TEG; tromboelastografi, AT; antitrombin).

Parametre	Önerilen değerler
ACT (saniye)	180-220
INR	1.3-1.5
TEG-r zamanı (saniye)	16-25
Fibrinojen (mg/dL)	> 100
Maksimum fibrin oluşumu (mm)	> 10
AT aktivitesi (%)	70-80
Trombosit sayısı (hücre/mm ³)	> 80.000 (kanama riski)
d-Dimer (µg/L)	< 300

ECMO sırasında kanama ve koagülopati komplikasyonları nedeniyle kan ve kan ürünlerinin transfüzyonuna gereksinim olmaktadır. ELSO hemoglobin düzeyinin ECMO sırasında normal değerlerde sürdürülmesini önermektedir. ECMO hastalarında eritrosit süspansiyonu verilmesi için bir eşik değer bulunmamaktadır. Transfüzyona bağlı komplikasyonların azaltılması için restriktif strateji uygulanması daha

uygun görülmektedir. Kritik oksijen sunumuna kadar VO₂ dengede kaldığı için hemoglobin düzeyi yerine DO₂/VO₂ oranı dikkate alınmalıdır⁽³²⁾.

ECMO Komplikasyonları

ECMO bileşenlerine bağlı mekanik ve hastaya ait olmak üzere komplikasyonlar gözlenmektedir. ECMO devresine ait komplikasyonlar kanül (hatalı boyut,

kanama, pozisyon bozukluğu, pıhtılaşma, diseksiyon, dekanülasyon), pompa (pompa başının ayrılması, yanlış yerleştirilmesi, motor ve batarya yetersizliği, pompa başında pıhtı ve aşırı ısı oluşması), oksijenatör (trombüs, gaz fazında sıvı, hemoliz) ısı değiştirici (kan faz/dilüsyona sıvı kaçağı, elektrolit düzensizliği, hemoliz, ısı probunun bozulması) ve devrelerde gözlenir. Devrede pıhtı oluşması en yaygın mekanik komplikasyondur. Büyük pıhtılar oksijenatör yetersizliğine, koagülopatiye ve pulmoner veya sistemik emboliye neden olabilir.

Hastaya ait komplikasyonlar arasında kanama, DIC, fibrinoliz, kazanılmış von Willebrand sendromu ve hemoliz yer alır. Vasküler komplikasyonlar hastaların %10-16.9'da gözlenir (kızarıklık, nabız alınmaması veya azalması, kompartman sendromu, gangren). Eğer venöz kanül büyük ise venöz dönüşün tıkanmasına, ekstremitte ödemine ve iskemiye neden olabilir. Hemoraji ve inme gözlenmesi nedeniyle hipertansiyon tehlikelidir. Hipoksi ve elektrolit dengesizliği aritmiye neden olur. Semptomatik patent duktus arteriozis, perikardial tamponat ve pulmoner hemoraji oluşabilir. Ayrıca, pnömotoraks, hava kaçağı, pulmoner fibrozis, pnömonitis, konsolidasyonlar ve pulmoner hipertansiyon da gözlenebilir. ECMO ile ilişkili nörolojik hasar hafif nörokognitif bozukluktan intrakranial kanama ve beyin ölümüne kadar geniş bir aralıkta yer alır. ECMO'nun erken dönemleri sırasında oligüri yaygındır ve idrar çıktısı hastalarda azalır. Bazı hastalarda akut tübüler nekroz gelişebilir ve diyaliz gerekebilir. Hastalarda hareketsizlik ve kullanılan ilaçlar nedeni ile konstipasyon ve stres, iskemi veya kanama eğilimi sonucu olarak gastrointestinal sistem hemorajisi oluşabilir^(33,34).

ECMO ilaç etkileşimi: ECMO sırasında ilaçların farmakokinetiğini (PK) etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. İlaçların zamanla ECMO yüzeylerine bağlanma potansiyeli, volüm dağılımında artma ve serum konsantrasyonu ile klirensinde azalma meydana gelir. İlaç sekestrasyonunda ECMO devresinin ve oksijenatörünün yapısı yanı sıra ilacın içeriği de önemli rol oynar. Lipofilik ilaçlar hidrofilik ilaçlara göre sekestrasyon için daha fazla eğilim gösterirler. Yüksek proteine bağlanma oranına sahip ilaçlar benzer lipofilik özelliğe rağmen kayıpları daha yüksek olmaktadır. Sekestre olan ilaçlar kesildikten sonra devre yüzeyinden salınmaya devam ederler ve etki süreleri uzar. Antimikrobiklerin kullanılmasında doz ayarlanmasına dikkat edilerek direnç gelişmesi ve toksisite azaltılmış olur. İlaçların minimum inhibitör konsantrasyon üzerinde serum düzeylerinin

sürdürülmesi gerekir. Sedatif ajanlardan midazolamın sekestrasyonu fazla olduğu için dozunun arttırılması gereklidir. Lipofilik yapıdaki deksmedetomidin ECMO devresinde adsorbe olur uzun süreli kullanımı sınırlıdır ve başlangıç dozunun arttırılması gerekebilir. Propofol hakkında çok az veri bulunmakla birlikte sekestrasyona belirgin derecede uğradığı, bu nedenle yüksek dozlar gerektiği saptanmıştır. Yüksek lipofilik özellikli fentanilin kısa dönem analjezide yararlı olduğu ve doz arttırılmasının gerekli olabileceği saptanmıştır. Morfinin hastalarda klirensinin azaldığı, lipofilik özelliğinin fentanile göre daha az olması nedeniyle tercih edilen analjezik olmuştur. Ketamin hakkında yeterli veri bulunmamaktadır^(35,36).

Ekstrakorporeal CO₂ alınması (ECCO₂R): ECCO₂R tekniği, düşük kan akımlı (0.4-1 L/dakika) ekstrakorporeal devre ile kan oksijenizasyonuna belirgin etki oluşturmaksızın kandan CO₂ alınmasıyla parsiyel solunum desteğinin sağlanmasıdır. Karbondioksit alınması üretimin %25'ini alınmasıyla sınırlıdır. Bu yöntemle mekanik ventilasyon gereksinimi azalır ve akciğer dinlenimi sağlanmış olur. ECCO₂R sistemi arteriovenöz (AV) veya VV şeklindedir. AV-ECCO₂R'da kanüller periferik arter ve ven kullanılarak yerleştirilir. Kan akımı kanül boyutuna, arteriovenöz basınç gradientine (> 60 mmHg veya MAP > 70 mmHg) ve membran direncine bağlıdır, pompaya gereksinim yoktur (ILA, PECLA, AV-ECLA). Gaz değişimi, süpürücü gaz akımı, membranın iki tarafındaki gradiente ve kan akımına bağlıdır. VV-ECCO₂R'da çift lümen veya iki lümen venöz kanül kullanılabilir ve kan akımı mekanik pompa ile sağlanır (0.5-4.5 L/dakika)^(37,38).

ARDS hastalarında akciğer koruyucu ventilasyon sırasında gelişen hiperkapni tedavisinde ECCO₂R uygulanması hiperkapnik asidozun kontrol edilmesine, akciğer koruyucu ventilasyonun kolaylaştırılmasına, mortalitenin ve ventilasyona bağlı komplikasyonun azaltılmasına yardımcı olur. ARDS hastalarında 1.5-2 L/dakika kan akımı ile ECCO₂R uygulandığında daha düşük solunum hızı, hareket basıncı ve yüksek PEEP ile düşük frekanslı ve basınçlı ventilasyon sağlanabilir.

KOAH hastalarında, invaziv olmayan ventilasyon (NIV) başarısızlığını önlemek ve İnvaziv mekanik ventilasyondan (IMV) sakınmak için dinamik hiperinflasyonu, interensek PEEP ile solunum sayısını azaltmasıyla ECCO₂R bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır. Tedaviye dirençli KOAH alevlenmesinde, NIV başarısızlığı (bir-iki saatlik NIV uygulaması sırasında solunum hızı \geq 30/dakika, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, PCO₂ > 55 mmHg ve Ph < 7.25 veya

$PCO_2 > 55$ mmHg ve $Ph < 7.3 + NIV$ uygulamasında PCO_2 'de %20'den az azalma ile IMV uygulamasında başarısız weaning (ikiden fazla girişim) gözleendiğinde ECCO₂R endikasyonu bulunmaktadır. Fizyolojik hedefler arasında solunum hızının azaltılması, ekspiryum süresinin düzenlenmesi, alveoler hiperinflasyonun azaltılması, solunum işi ile solunum yükü arasındaki dengenin sağlanması, endotrakeal entübasyonun önlenmesi, erken mobilizasyon ile fizyoterapi sağlanması ve MV'den ayrılmanın kolaylaştırılması yer alır. Akut şiddetli astım hastalarında hiperkapni ve hipoksemi gözlenebilir. Bu hastalarda MV gereksinimi azdır, ancak hiperkapninin ilerlemesi ve hemodinamiyi bozan dinamik hiperinflasyonda MV gereksinimi olur. Geleneksel tedaviye yanıt vermeyen hiperkapnik astım hastalarında MV'na yardımcı olması için ECCO₂R uygulanabilir. KOAH ve astım hastalarında ECCO₂R uygulamasının mutlak kontraendikasyonu bulunmamaktadır (göreceli kontraendikasyonlar; kanül yerleştirme problemi, obezite, gebelik, hemodinamik dengesizlik, KKY, kontrol edilemeyen aritmi, yeni geçirilmiş büyük cerrahi, antikoagülan kontraendikasyonu, intrakranial kanama, $PaO_2/FiO_2 < 250$). Toraks cerrahisinde transplantasyona köprü olarak ve diğer toraks girişimlerinde de ECCO₂R uygulanabilir⁽³⁷⁻³⁹⁾.

ECCO₂R uygulaması sırasında hasta (hipokseminin kötüleşmesi, kanama, hemoliz, trombositopeni, bacak iskemisi) ve girişime bağlı (kanülasyon yerinde kanama, tromboz, vasküler tıkanma, hematoma, anevrizma, oksijenatör-pompa yetersizliği, hava embolisi, pıhtı) istenmeyen komplikasyonlar gelişebilir⁽³⁷⁻⁴⁰⁾.

ECMO NÜTRİSYON

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda protein katabolizması, insülin direncinin artması ve negatif nitrojen dengesi nedeniyle metabolik aktivite artışı görülmektedir. Hastaların hemodinamik dengesizliği, vazoaktif ilaç alımı, derin sedasyon ve kortikosteroid verilmesi nedeniyle yeterli beslenme desteği sağlanması güçtür. Gastrik boşalmanın bozulması, enteral nütrisyonu (EN) geç başlanması ile kalori/protein hedefine ulaşılamaz. ECMO'daki yetişkin hastaların nütrisyonu için bir rehber bulunmamaktadır. Bununla birlikte ECMO hastalarında dikkatli EN uygulanması mümkündür. EN uygulanmadığı durumlarda parenteral nütrisyon (PN) eklenebilir. Hemodinamik olarak dengesiz hastalarda hipotansiyon ile splanknik perfüzyonun bozulması ve bu nedenle gastrointestinal sistemin yeterli perfüzyonu ile motilitatesinin olması

EN'a başlanması için ön koşuldur. Hastalarda nütrisyonel durumun değerlendirilmesi yapılarak malnütrisyon düzeyi belirlenmelidir. Hastalarda enerji gereksiniminin indirekt kalorimetri ile belirlenmesi karbondioksit alımı nedeniyle olası değildir. Enerji gereksinimi kuru ağırlığa göre (25 kcal/kg/gün) başlanarak hedefe ulaşılmalıdır. Protein alımı genellikle 1.3-1.5 g/kg/gün olarak ayarlanır. PN uygulandığında glutamin eklenmesi (0.2-0.4 g/kg/gün) YBÜ hastalarında uygulanabilir, ancak ECMO hastaları için veri bulunmamaktadır. Genel olarak hastalarda erken (24-48 saat) EN başlanması, hedefe 48-72 saat içinde ulaşılması, bu sağlanamaz ise PN düşünülmesi, gastrik boşalma için prokinetiklerin kullanılması, nütrisyon monitörizasyonunun sağlanması, volüm durumunun yeterli olarak düzenlenmesi, yeterli hemodinamik dengiyi sağlamak için vazopressör kullanımında dikkatli olunması gerekmektedir^(41,42).

VV-ECMO, hayatı tehdit eden geleneksel tedaviye yanıt vermeyen ciddi solunum yetersizliği olan hastalarda hayat kurtarıcı geçici bir yöntem olarak kullanılabilir. Hastanın yakından izlenmesi gereken bu uygulamada, çok fazla komplikasyon gözlenebileceği dikkate alınarak çoklu disiplinler ve deneyimli kişiler tarafından yönetildiğinde başarı oranı artacaktır.

KAYNAKLAR

1. Abrams D, Combes A, Brodie D. Extracorporeal membrane oxygenation in cardiopulmonary disease in adults. *J American Coll of Cardio*. 2014; 63:2769-78.
2. Ayvazoğlu TA, Onk D. Erişkin akut solunum sıkıntısı sendromu olan hastalarda ekstrakorporeal yaşam desteği. *J Turk Soc Intens Care* 2015;13:95-106.
3. Morris JA, Pollock R, Zwischenberger BA, Croft B, Zwischenberger JB. The story of ECLS: History and future. In: *Extracorporeal life support for adults*. Schmidt GA (Ed). Springer, New York 2016, 233-260.
4. Bartlett H. Extracorporeal life support: History and new directions. *Semin Perinatol* 2005; 29:2-7.
5. Lim SH, Howell N, Ranasinghe A. Extracorporeal life support: Physiological concepts and clinical outcomes. *J Cardiac Fail* 2017;23:181-196.
6. Napp LC, Kühn C, Hoepfer MM, Clausen JV, Haverich A, Schafer A, Bauersachs J. Cannulation strategies for percutaneous extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Clin Res Cardiol* 2016;105:283-296.
7. Jayaraman AL, Cormica D, Shah P, Ramakrishna H. Cannulation strategies in adult veno-arterial and veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: Techniques, limitations, and special considerations. *Ann Card Anaesth* 2017;20:11-8.
8. Conrad SA. Vascular Access for ECLS. In: *Extracorporeal life support for adults*. Schmidt GA (Ed). Springer, New York 2016, 133-46.

9. Pavlushkov E, Berman M, Valchanov K. Cannulation techniques for extracorporeal life support. *Ann Transl Med* 2017; 5:70.
- 10- Lwquier L, Horton SB, McMullan M, Bartlett RH. Extracorporeal membrane oxygenation circuitry. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14: 7-12.
11. Rosen BH. Circuits, Membranes, and pumps In *Extracorporeal life support for adults* Schmidt GA (Ed). Springer, New York 2016, 147-61.
12. Allen S, Holena D, McCunn M, Kohl B, Sarani B. A review of the fundamental principles and evidence base in the use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in critically ill adult patients. *J of Intens Care Med* 2011;26: 13-2.
13. Chung M, Shiloh AL, Carlese A. Monitoring of the adult patient on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *The Sci World J Volume* 2014, Article ID 393258.
14. Scaravilli V, Zanella A, Sangalli F, Patroniti N. Basic aspects of physiology during ECMO support. In: *Extracorporeal life support in adults*. Sangalli F, Patroniti N, Pesenti A (Eds). Springer, New York 2014, 19-36.
15. Bartlett RH. Physiology of gas exchange during ECMO for respiratory failure. *J Intens Care Med* 2016; 32:243-48.
16. Messai E, Bouguerra A, Harmelin G, Di Lascio G, Bonizzoli M, Bonacchi M. A numerical model of blood oxygenation during veno-venous ECMO: analysis of the interplay between blood oxygenation and its delivery parameters. *J Clin Monit Comput* 2016; 30:327-332.
17. Brain MJ, Butt WW, MacLare G. Physiology of extracorporeal life support. In: *Extracorporeal life support for adults*. Schmidt GA (Ed). Springer, New York 2016, 1-60.
18. Abrams D, Bacchetta M, Brodie D. Recirculation in venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO Journal* 2015; 61:115-121.
19. Xie A, Yan TD, Forrest P. Recirculation in venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Critical Care* 2016; 36:107-110.
20. Romano TG, Mendes PV, Park M, Costa ELV. Extracorporeal respiratory support in adult patients. *J Bras Pneumol* 2017;43:60-70.
21. Ng WYG, Yuen HJ, Sin KC, Leung KH, Yeung A, Lai KY. Clinical use of venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Hong Kong Med J* 2017;32:168-76.
22. Schmidt M, Pellegrino V, Combes A, Scheinkestel C, Cooper DJ, Hodgson C. Mechanical ventilation during extracorporeal membrane oxygenation. *Critical Care* 2014;18:203
23. DelSorbo LD, Goffi A, Goligher E, Fan E, Slutsky AS. Setting mechanical ventilation in ARDS patients during VV-ECMO: where are we? *Minerva Anest* 2015;81:1369-76.
24. Sen A, Callisen HE, Alwardt CM, Larson JS, Lowell AA, Libricz SL, Tarwade P, Patel BM, Ramakrishna H. Adult venovenous extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure: Current status and future perspectives. *Ann Card Anaesth* 2016;19:97-111.
25. Zhang Z, Gu WJ, Chen K, Ni H. Mechanical ventilation during extracorporeal membrane oxygenation in patients with acute severe respiratory failure. *Can Resp Journal* 2017, Article ID 1783857,10 pages.
26. Grasselli G, Mangili P, Sosio S, Patroniti N. Weaning from VV ECMO. In: *Extracorporeal life support in adults*. Sangalli F, Patroniti N, Pesenti A (Eds). Springer, New York 2014, 317-23.
27. Krishnan S, Schmidt GA. ECMO weaning and decannulation. In *Extracorporeal life support for adults*. Schmidt GA (Ed). Springer, New York 2016, 223-232.
28. Messai E, Bouguerra A, Guarracino F, Bonacchi M. Low blood arterial oxygenation during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: Proposal for a rational algorithm-based management. *J of Intens Care Med* 2016; 31: 553-60.
29. Ranucci M. Coagulation, Anticoagulation, and inflammatory response. In: *Extracorporeal life support in adults*. Sangalli F, Patroniti N, Pesenti A (Eds). Springer, New York 2014, 77-90.
30. Esper SA, Levy JH, Waters JH, Welsby IJ. Extracorporeal membrane oxygenation in the adult: A review of anticoagulation monitoring and transfusion. *Anesth Analg* 2014; 118: 731-43.
31. Bolliger D, Zenklusen U, Tanaka K. Point-of-care coagulation management algorithms during ECMO support: are we there yet? *Minerva Anest* 2016;82:1000-9.
32. Kim HS, Park S. Blood transfusion strategies in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Korean J of Crit Care Med* 2017; 32: 22-28.
33. Murphy DA, Hockings LE, Andrews RK, Aubron C, Gardiner E, Pellegrino VA, Davis AK. Extracorporeal membrane oxygenation hemostatic complications. *Transfusion Med Reviews* 2015; 29: 90-101
34. Rubino A, Haddon R, Corti F, Sangalli F. Complications of extracorporeal support and their management. In: *Extracorporeal life support in adults*.: Sangalli F, Patroniti N, Pesenti A (Eds). Springer, New York 2014, 415-424.
35. Ha MA, Sieg AC. Evaluation of altered drug pharmacokinetics in critically ill adults receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Pharmacotherapy* 2017;37:221-235.
36. Shekar K, Fraser JF, Smith MT, Roberts JA. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J of Crit Care* 2012;27: e9-18
37. Camporota L, Barret N. Current applications for the use of extracorporeal carbon dioxide removal in critically ill patients. *BioMed Research Int. Volume* 2016, Article ID 9781695,8 pages.
38. Morelli A, Del Sorbo L, Pesenti A, Ranieri M, Fan E. Extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO2R) in patients with acute respiratory failure. *Intens Care Med* 2017; 43:519-530
39. Del Sorbo L, Raineri VM. ECCO2R in obstructive diseases: Evidence, indications, and exclusions. In: *Extracorporeal life support for adults*. Schmidt GA (Ed). Springer, New York 2016, 87-103.
40. Abrams D, Brodie D. Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. *Chest* 2017(in press); doi.org/10.1016/j.chest.2017.06.016
41. Farias MM, Olivos C, Diaz R. Nutritional implications for the patient undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Nutr Hosp*. 2015;31:2346-2351.
42. Vuylsteke A, Brodie D, Combes A, Fowles J, Peek G. Specifics of intensive care management for the patient on ECMO In: *ECMO in the adult patient*. TJ International Ltd, Padstow, 2017, 171-96.