

Extracorporeal Membrane Oxygenation

Şadiye Deniz Özsoy¹, Hülya Yılmaz Ak²

1 İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kalp ve Damar Cerrahisi, İstanbul, Türkiye

2 İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is an evolved form of cardiopulmonary-bypass machine used in cardiac surgery and can be lifesaving in patients with severe but reversible respiratory failure and/or cardiac failure, refractory to conventional therapy. ECMO is not a cure for the underlying disease, it is used as temporary support and offers time for the recovery of organs, or can be used as a bridge to a more permanent device or cardiac transplantation. The ECMO circuit basically consists of vascular cannula, a pump and an artificial lung (oxygenator). It can be situated in two main configurations; Veno-venous (V-V) ECMO provides lung support, while veno - arterial (V-A) - ECMO provides both heart and lung support. In the beginning, ECMO has been used in neonatal and pediatric populations to treat respiratory failure, during time with the accumulation of experience and advances in technology the application of ECMO has been extended and number of adult patients receiving this therapy substantially increased. Correspondingly this increase raises lots of questions about ECMO device for which patient ?, when, how and why ? In this review we tried to summarize patient selection, indications, contraindications, complications, technical aspects and outcomes of ECMO.

Keywords: Extracorporeal membrane oxygenation, respiratory failure, cardiac failure, patient selection.

Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu

Şadiye Deniz Özsoy¹, Hülya Yılmaz Ak²

¹ İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kalp ve Damar Cerrahisi, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (ECMO), kardiyak cerrahide kullanılan kardiyopulmoner-bypass makinasından geliştirilmiştir ve geleneksel tedaviye yanıt vermeyen şiddetli ama geri dönüşlü respiratuar ve/veya kardiyak yetmezlikte yaşam kurtarıcı olabilmektedir. ECMO altta yatan hastalığı iyileştirmez ancak organların toparlanabilmesi veya kalıcı bir cihaz yerleştirilmesi ya da transplantasyon yapılabilmesi için gereken zamanı kazandıran geçici bir çözümdür. ECMO devresi basitçe vasküler kanüller, pompa ve yapay akciğerden (oksijenatör) oluşmaktadır. İki konfigürasyonda yerleştirilebilir; venö-venöz (VV) ECMO sadece respiratuar destek için kullanılırken venö-arteriyel (VA) ECMO hem kardiyak hem respiratuar destek için kullanılmaktadır. Başlangıçta ECMO, yenidoğan veya pediatrik hasta gruplarının respiratuar yetmezliği tedavisinde kullanılırken yıllar içinde teknolojik gelişmelere ve artan tecrübeye paralel olarak kullanım sahası genişlemiş yetişkin hastalarda da giderek artan sayıda kullanılmaya başlanmıştır. Buna bağlı olarak pek çok soru ortaya çıkmaktadır; hangi hasta?, ne zaman?, nasıl? neden? Bu derlemede biz ECMO için hasta seçimi, endikasyonlar, kontrendikasyonlar, komplikasyonlar ve ECMO' nun teknik özellikleri ve sonuçlarına değinmeye çalıştık.

Anahtar Kelimeler: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu, solunum yetmezliği, kalp yetmezliği, hasta seçimi.

Geliş Tarihi: 02.08.2017 - **Kabul Tarihi:** 30.09.2017

TANIM :

ECMO; yaşamı tehdit eden, ileri ama iyileşebilme potansiyeli olan pulmoner veya kardiyak yetmezlikte (veya ikisi birden) genellikle organların düzelmesini beklerken başvuru olan geçici bir yöntemdir. Mekanik sirkulatuvar dolaşım yıllar içinde belirgin gelişim göstermiştir. Özellikle, teknolojideki gelişmeler ve deneyimin artması ve bunun sonuçlara yansımaları ECMO veya başka bir ifadeyle ekstra korporal yaşam desteği (EYD) kullanımını daha güvenilir ve tercih edilir hale getirmiştir. ECMO, kısa dönem için başvuru olan bir destek aracı olmakla birlikte, bazı değişiklikler yapmak suretiyle bu süre günler hatta haftalar süren dönemlere uzatılabilir. ECMO standart kardiyopulmoner bypass düzeneğinin daha küçük, kapalı ve taşınabilir halidir. Kanüller özel olarak ECMO için tasarlanmıştır. Oksijenatörlerin gelişmesiyle ve medikal tedavi desteği ile birlikte önceden günlerle sınırlanan ECMO desteğinin süresi artık haftalarca uzatılabilmektedir. Hastaların çoğunda ortalama gereken tedavi süresi 1 haftadır. Sıklıkla acil durumlarda ya da diğer tedavi yöntemlerine yanıt alınmadığında başvurulur.

TARİHÇE

İlk olarak 1950'lerde laboratuvar şartlarında membran oksijenatörü oluşturulmuştur. 1953'te ilk olarak Gibbon'un kalp-akciğer makinasını başarıyla uygulamasından sonra bypass ve destek cihazlarının uzun süreli kullanılabilmesi üzerine pek çok çalışmalar yapılmış ve bugünkü ECMO cihazının temelleri atılmıştır⁽¹⁻³⁾. 1971'de ilk başarılı vaka olarak Hill ve ark. trafik kazası sonucu aort transeksiyonu gelişen 24 yaşındaki bir hastayı 3 gün süre ile femoro-femoral venoarteryel ECMO desteği ile yaşatmayı başarmışlardır⁽⁴⁾. 1972'de ilk başarılı pediatrik vaka, 1975'te ise Bartlett ve ark. tarafından Kaliforniya Üniversitesinde başarıyla tedavi edilen ilk yenidoğan vakası 'Esperanza' tarihe geçmiştir (Esperanza ismi hastaya hemşiresi tarafından konulmuş olup umut anlamına gelmektedir)⁽⁵⁾. İnfantlarda sağkalım oranı giderek yükselirken erişkinlerde sonuçlar bu kadar iyi olmamıştır. 1975-89'da ARDS konusunda çalışmalar olmuş, %10-15 hastada sağkalım ile sonuçlanmıştır. İnfant hastalardaki solunum yetmezliği ECMO'nun en popüler kullanım alanı olmaya devam etmektedir. 2009'da CESAR araştırmasının yayınlanması yetişkinlerde ARDS vakaları için ECMO kullanımını belirgin şekilde arttırmıştır⁽⁶⁾.

ECMO DÜZENEĞİ

ECMO, kardiyak cerrahide rutin olarak kullanılan kardiyopulmoner by-pass devresinin değişik bir şeklidir. Kan periferik yoldan femoral ven kanülasyonu veya santral yoldan sağ atriyum kanülasyonu aracılığı ile venöz sistemden ayrılır, oksijenlenir, karbondioksitten arındırılır ve periferik olarak femoral arter veya santral olarak asendan aorta yoluyla vücuda geri döner ⁽⁷⁾.

ECMO devresi; pompa, membran oksijenatör ve ısı değiştirici, kanüller ve tubing sisteminden oluşur. Roller ve sentrifugal olmak üzere iki tür pompa kullanılır ve sistemlerden roller pompa daha sık kullanılmaktadır ⁽⁸⁾. Sentrifugal pompa kullanıldığında venöz kanın dönüşü yerçekiminden etkilenmez. Buna ek olarak hasta ve pompanın seviyeleri de dönüşü etkilemez. Sentrifugal pompanın kullanıldığı sistemde arteriyel sistemde oklüzyon oluşursa hatta basınç aşırı artmaz sistemde patlama olmaz. Sentrifugal pompalardaki bu yüksek akım paterni venöz hatta hemoliz ve hava boşluklukları oluşumuna neden olabilir. Roller pompa sisteminde kırılma ve erozyona dirençli Tygon tüp sistemi kullanılır. Venöz kanül vasıtasıyla hastanın kanı pasif olarak "bladder" olarak adlandırılan küçük venöz rezervuara drene olur. Kardiyopulmoner bypass cihazının en trombojenik parçası olan venöz rezervuarın daha küçük olması ECMO'nun diğer bir avantajıdır, böylece ECMO hastaları için parsiyel antikoagülasyon tedavisi yeterli olur. ECMO pompası sağ atriyum benzeri fonksiyon yapan bu rezervuardan kanı çeker. ECMO'da temel prensip oksijenin yarı geçirgen bir membrandan kana transportudur. Pompadan çıkan kan 'Hollow fibre' ya da 'silikon membran' oksijenatöre girer. Geleneksel kardiyopulmoner bypass cihazının belirli bir sürenin üzerinde kullanımı ile plazma proteinlerinin denatürasyonu, kan hücrelerinin hemolizi veya mikroemboliler gibi birçok sebebe bağlı ölümcül sonuçlar doğabilir ancak kardiyopulmoner bypass cihazındaki 'hollow fibre' membrana kıyasla ECMO' da uzun süreli (>1-2 gün) kullanımdan ötürü tercih edilen yarı geçirgen membran oksijenatör, silikon yapıda olup sayesinde kan ve gazın direkt temasından kaçınılır ⁽⁹⁾. Gaz değişimi çok efektiftir. Oksijenatörün yüzey alanı 0.4 ile 4.5m² arasında değişip hastanın büyüklüğüne ve total kan akımına göre büyüklüğü ayarlanır ⁽¹⁰⁾. ECMO sistemi çalışmaya başladıktan sonra ısı kaybı kaçınılmazdır. Normotermiyi muhafaza etmek amacıyla bir ısı değiştirici sisteme entegre edilir. Oksijenatörün arkasına konulan bu ısı değiştirici aynı zamanda hava kabarcıklarını tutucu bir vazife görür. Isı değiştiriciden çıkan kan tekrar hastaya geri döner. ECMO sisteminde venöz ve arteriyel hatlar arasında köprü vazifesini gören ilave bir bağlantı olmalıdır. Hastanın sistemden ayrılması gereken durumlarda dolaşım bu hat yoluyla sistemin içinde devam ettirilerek pıhtı oluşması engellenir. Ekstrakorporeal membran oksijenatör akım hızı genellikle 80–150 cc/kg/dk civarında tutulur. ECMO sisteminde bulunması gereken diğer ekipmanlar arasında basınç monitörü, hava detektörü ve kan gazı analiz cihazı da vardır. Basınç monitörü 'bladder'a gelen kanın basıncını ölçerek hastanın volüm yükü hakkında bilgi verir. Basınç monitörü oksijenatörün önüne ve arkasına yerleştirilerek membrandaki basınç

değişiminin derecesi hakkında bilgi alınır. Ortalama 100 ile 200 mmHg arasında bir basınç azalması görülür. Bu aralığın üzerinde bir basınç azalması olursa kanın oksijenatörden geçişi esnasında yüksek rezistans olduğu anlaşılır. Bunun en önemli nedeni oksijenatörde pıhtı oluşmasıdır. Kan gazı analiz sensörü venöz ve arteriyel kanda ph, PCO₂, PO₂, HCO₃ ve ısıyı ölçer. Membran oksijenatörden çıkan kan hastaya sunulan oksijen ve karbondioksitin iyi bir göstergesi iken hastadan dönen venöz kan ise oksijen tüketiminin iyi göstergesidir.

ECMO ÇEŞİTLERİ

ECMO ; venö-venöz (V-V) yoldan yerleştirilebilir ve mekanik ventilasyona yanıt vermeyen solunum yetmezliğinde oksijenasyonu sağlar, veya venö-arteryel (V-A) yoldan yerleştirilip hem solunum hem kardiyak yetmezlik tedavisinde destek olur ⁽¹¹⁾. VA-ECMO, periferik veya santral yoldan yerleştirilebilir. VV-ECMO terimi kanın venöz sistemden direne olup yine venöz sisteme döndüğünü anlatır bu yüzden oksijenize kan oksijenize olmayanla bir miktar karışır. Venöz hattaki oksijen saturasyonunun %90' in üzerinde olması resirkülasyonun fazla olduğunu gösterir ve bu durumda akım azaltılır, resirkülasyon azalır, oksijenizasyon artar. VV-ECMO sadece solunumsal destek sağlar ve özellikle yenidoğan ve bebeklerde ilk tercih edilen tekniktir. Kanülasyon bölgesine göre farklı konfigürasyonları olabilir, kanülasyon yeri hastanın büyüklüğüne göre belirlenir, genellikle periferik yoldan ve genellikle femoral venlerden, infantlarda ise sağ internal juguler venden yapılır ⁽¹²⁾. Konjenital kalp hastalıklarında çocuklarda mortalite çoğunlukla hipoksi, pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği sebebiyle olduğundan VV-ECMO bu hastalarda tercih edilmektedir. Kardiyak pompa desteği sağlamasa da sağ ventrikülün daha az volume yükü ile çalışması, sağ ventrikül fonksiyonlarını ve hipoksiyi düzeltmesi gibi önemli hemodinamik katkı sağlamaktadır. Erişkin olgularda ise ventilatörden kaynaklı yüksek basınç ve alveollerin şişmesine bağlı ilerleyici hasarla karakterize ARDS'de yüksek basınç ventilasyondan kaçınarak normal pulmoner kan akımına olanak tanır. VV-ECMO 'nun karotis ligasyonu gerektirmemesi, sağ-sol şant olmadığı müddetçe partiküllerin hasta için tehdit oluşturmaması, hiperoksijenize kanın pulmoner arter basıncının düşmesine pozitif etkisi gibi avantajları olup; dezavantajları; resirkülasyondan ötürü oksijen desteğinin kısıtlı olup hastalarda siyanozun devam edebilmesi, kardiyak fonksiyonlara bağımlı olması, belli oranda vazopressör destek ihtiyacı, internal juguler venin bağlanması gerekliliği, çift lümendeki yüksek rezistansa bağlı hemoliz ihtimalidir. VV-ECMO ile hastalar hiperdinamik durumlarda (genellikle akciğer sepsisinde) tek yollu kanülle yeterli gaz değişimi sağlanmaz. Böyle hastalarda ikinci bir kanül yerleştirilerek (genellikle internal juguler ven yoluyla) 7lt/dk' ya kadar akım sağlanabilir. VV-

ECMO, H1N1 İnfluenza A pandemisinde şiddetli respiratuar yetmezlikli hastalarda başarıyla uygulanmıştır (13).

VA-ECMO ile kan venöz sistemden direne olup arteriyel sisteme geri döner. Ağır hipoksi ve kötü ventrikül fonksiyonu olan hastalarda tercih edilmelidir (14). Rutin kardiyopulmoner bypass sistemi ile aynı mantıkla çalışır. Bu mod ile hem kardiyak hem solunumsal destek sağlanır. Periferik veya santral kanülasyon ile kurulabilir. Yenidoğan ve 1 yaş altındaki bebeklerde venöz kanülasyon sağ internal juguler venden, arteriyel kanülasyon sağ carotis arterden; daha büyük çocuklarda femoral arter ve venden sağlanır. Hastaların çoğunda dakikada 5 lt/dak ya kadar akım sağlayabilmek amacıyla membran oksijenatörleri sentrifugal pompa ile kombine edilir. ECMO, asendan aorta ve sağ atriyumun direk kanüle edildiği santral yoldan da yerleştirilebilir. Bu yol özellikle kardiyak girişimden sonra kardiyopulmoner bypasstan çıkamayan hastalarda idealdir. Bu yolun bir avantajı da, daha büyük kanüller aracılığı ile direk sağ atriyum drenajı sağladığından daha iyi akım sağlaması ve özellikle vücut yüzey alanı fazla (>2.0 m²) hastalarda tercih edilebilmesidir. Santral ECMO'nun diğer avantajı outflow kanülünden direk aortaya olan akım sayesinde arkus damarları, koronerler ve vücudun kalanına antegrad kan akımı sağlayabilmesidir. Tam tersine, periferik ECMO ile femoral arterden sağlanan retrograd kan akımı arkusda kanın karışmasına neden olur. Hastanın aynı zamanda solunum yetmezliği de varsa distal arkus ve vücudun kalan kısmına iyi oksijenlenmiş kan akımı sağlarken kalp, koronerlere ve proksimal arkus damarlarına düşük oksijenli kan gönderir. Bu sebeple, sağ radyal arter bağlantısı ile oksijenasyonu monitorize etmek fayda sağlar (15). ECMO desteği devam ederken bir yandan mekanik ventilasyonu sağlamak sol ventrikülden pompalanan kanın oksijen saturasyonunu en azından %90' ın üstünde tutmak için gereklidir. Diğer yandan santral ECMO' nun da sakıncalı yanları bulunmaktadır. Daha eskiden santral ECMO yerleştirildiğinde kanüller yüzünden göğüs kafesi açık bırakılmaktaydı, bu da sternumun kanaması ve enfeksiyon riskleri taşıyordu. Günümüzde subkostal abdominal duvardan bir tünelle dışarı çıkartılabilen ve göğüs kafesinin böylece kapatılmasına olanak sağlayan kanüller mevcuttur. VA-ECMO avantajlarını sıralarsak; hem kalp hem akciğerlere destek sağlaması, arteriyel ve venöz kanülasyonun tek bir sahadan yapılabilmesi, düşük akımda bile iyi oksijenizasyon sağlaması ve kardiyak fonksiyonlardan bağımsız olması iken dezavantajlarına gelince sistemdeki partikül veya trombüslerden kaynaklanan embolizasyon riski, karotis ligasyonu gerektirmesi ve beyine hiperoksijenlenmiş kan gidebilme ihtimali sayılabilir.

ENDİKASYONLAR VE KONTRENDİKASYONLAR

ECMO tedavisine başlamak için klinik tecrübe, öngörü ve sağduyu önem taşır. ECMO için özetle söylenebilecek geçerli endikasyon; 'konvansiyonel tedaviye yanıtızlık' olup Ekstrakorporal Yaşam Destek Organizasyonu (Extracorporeal Life Support Organization; ELSO) kayıtlarında hasta seçimi için bazı kriterler mevcuttur. Merkezler bu kriterleri kendi önceliklerine ve tecrübelerine göre düzenlerler. ECMO geçici olarak kardiyorespiratuar fonksiyonu desteklese de altta yatan hastalığı tedavi etmez. Kardiyak yetmezlik açısından; ECMO' nun en sık kullanım endikasyonları post-kardiyotomi (kardiyak cerrahi sonrasında hastanın kardiyopulmoner bypass'tan ayrılmadığı durumlar) ⁽¹⁶⁾, kalp nakli sonrası (genellikle graft yetmezliğinde) ⁽¹⁷⁾ ve diğer ciddi ileri kalp yetmezliği (örneğin: dekompanse kardiyomiyopati, myokardit, kardiyojenik şokun eşlik ettiği akut koroner sendrom, ilaç doz aşımına veya sepsise bağlı derin kardiyak depresyon, refrakter aritmiler, pulmoner emboli, akut anafaksi veya izole kardiyak travma) durumlarıdır. Respiratuar yetmezlik açısından; en yaygın endikasyon ARDS (yetişkin respiratuar distress sendromu) ⁽¹⁸⁾, pnömoni, aspirasyon, travma ya da akciğer nakli sonrası primer greft yetmezliği şeklinde sıralanabilir. ECMO'ya yenidoğan ve pediatrik dönemde de solunum desteği için başvurulur. Prematüre yenidoğanlarda gelişimini tamamlamamış akciğerler ve yetersiz sürfaktan, tedavinin dayanak noktasıdır ve idiyopatik persistan pulmoner hipertansiyon, mekonyum aspirasyon sendromu, konjenital diyafram hernisi, pnömoni, infant respiratuar distress sendromu, air leak sendromu gibi durumlarda başvurulabilir ⁽¹⁹⁻²⁰⁾.

Venö-venöz (VV) ECMO için ;

Endikasyon:

1. Herhangi bir sebepten kaynaklanan respiratuar yetmezlik ve > %80 mortalite riski (6saat ve üzerinde optimal tedaviye rağmen; FiO₂> % 90 altında PaO₂/FiO₂ <100 ve/veya Murray skoru 3-4) ⁽¹⁸⁾
2. Mekanik ventilasyonda yüksek plato basıncına rağmen (>30 cm H₂O) CO₂ retansiyonu olması ⁽²¹⁾
3. Şiddetli hava kaçağı sendromu (air leak syndrome)
4. Akciğer transplantasyon listesindeki hasta için entübasyon gereksinimi
5. Optimal tedaviye yanıt vermeyen ani kardiyak veya respiratuar kollaps

Kontrendikasyon:

1. 7 gün üzerinde yüksek ayarlarda mekanik ventilasyon ($FiO_2 > \% 90$, $P_{pl} > 30$ cm H₂O)
2. Tanıksız kardiyak/respiratuar arrest
3. Yaygın malignansi
4. Majör farmakolojik immünsüpresyon (nötrofil sayısı < 400 mm³)
5. Yakın zamanlı ya da ilerleyen santral sinir sistemi (SSS) kanaması
6. Geri dönüşümlü olmayan majör SSS hasarı ya da terminal malignansi
7. İleri pulmoner hipertansiyon ($mPAP > 45-50$ mmHg, veya $>$ sistemik kan basıncının %75)

Venö-arteriyel (VA) ECMO için ;**Endikasyon****A. Kardiyojenik şok⁽²²⁾**

1. Akut koroner sendrom
2. Myokardit
3. Peripartum kardiyomiyopati
4. Dirençli kardiyak aritmi
5. Derin kardiyak depresyona yol açan ilaç doz aşımı / toksisitesi
6. Akut anaflaksi
7. Pulmoner emboli
8. Derin kardiyak depresyonla birlikte sepsis
9. Kardiyotomi sonrası, kardiyak cerrahi sonrası kardiyopulmoner bypass'ı sonlandıramama

B. Başka bir tedaviye geçiş için köprü görevi

1. Kalp ya da kalp-akciğer transplantasyonu sonrasında primer graft yetmezliği
2. Kronik kardiyomiyopati (uzun-sürelili VAD cihazı yerleştirilmesi / transplantasyon kararı)
3. Yüksek riskli perkütan kardiyak girişimler için prosedür esnasında destek amaçlı
4. Kalp transplantasyonuna geçiş süreci

Kontrendikasyon:

1. Kalp yetmezliğinin geri dönüşümsüz olması ve transplant ya da VAD cihazı için uygun olmayışı
2. Yaygın malignensi
3. Bilinen ileri beyin hasarı
4. Tanıksız kardiyak arrest

5. Uygun doku perfüzyonundan yoksun uzamış kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR)
6. Aort diseksiyonu
7. İleri aort yetmezliği
8. İleri kronik organ disfonksiyonu (amfizem, siroz, böbrek yetmezliği)
9. İleri periferik arter hastalığında periferik VA-ECMO
10. Antikoagülasyon kullanımına engel durum, ileri yaş ve obesite rölatif kontrendikasyon sayılır.

Yenidoğan hasta grubu için kriterler:

1. Hipoksi; (4 saatten uzun süre Oksijenasyon İndeksi'nin (OI) > 40 olması, $OI = \frac{\text{Ortalama hava yolu basıncı [cmH2O]} \times FiO_2 / PaO_2 \text{ [mmHg]} \times 100}{\text{Alveolar-arteriyel gradiyent (A-a) } DO_2 > 40 \text{ mmHg, PaO}_2 < 50 \text{ mmHg, ventilatöre bağlı, PIP > 35 veya MIP > 20}$)
2. İnatçı asidoz (Hiperventilasyon, NaHCO₃ infüzyonu, alkalizasyon tedavisine rağmen ph < 7.20 ve yüksek laktik asit düzeyi olması)
3. Barotravma
4. Kardiyak disfonksiyon (majör konjenital kalp hastalığı olmaksızın)
5. Vücut ağırlığı > 2 kg
6. 7 günden daha kısa süreli mekanik ventilatör desteğinde olmak
7. Geri dönüşümlü akciğer hastalığı (10–14 gün içinde)
8. Maksimum medikal tedaviye yanıtızsızlık
9. Koagülopati veya major intrakraniyel kanama olmaması
10. Gestasyonel yaş 35-40 hafta

Yenidoğan hasta grubu için kontrendikasyonlar;

1. Ağırlık <2.0 kg, gestasyonel yaş < 35 hafta
2. İntraventriküler kanama (IVH) > grade 1
3. 10-14 gün içinde düzelmeyecek akciğer hastalığı
4. 7-10 günden uzun süren mekanik ventilatör desteği
5. Sepsis, ileri koagülopati, aile reddi

ECMO kurulumunun kararını verme aşamasında üzerinde önemle durulması gereken konular vardır. Öncelikle, organın iyileşebilme olasılığı dikkate alınmalıdır. ECMO sonrasında organ hasarının tedavi olabilme ve düzelmeye ihtimali varsa kurulumu düşünülebilir. Eğer hastada bu geri dönüş ihtimali söz konusu değilse başka alternatif yöntemlere yönelmek gerekir. Pulmoner yetmezlik durumunda, altta yatan akciğer

patolojisi iyileşmez akciğer fonksiyonları ECMO' dan ayrılabilir seviyede düzelmezse bu hastaların kaybedilmesi kaçınılmazdır. Sonuçların kötü olmasından ötürü pekçok merkezde ECMO' ya bağlı hastalar için akciğer transplantasyonu planlanmamaktadır. Söz konusu kardiyak yetmezlik olduğunda, eğer bu hastalarda düzelme beklenmiyorsa, bu hastalar için ne gibi alternatif tedaviler planlanabileceği planlanmalıdır. Hastanın transplantasyona uygunluğu ve buna geçiş döneminde başvurulabilecek diğer mekanik destek sistemleri ya da kullanılabilir kalıcı uygun bir mekanik destek sistemi olup olmadığı önemle araştırılmalıdır. Mesela organ hasarı kesinlikle geri dönüşsüz, ileri yaşta, tedavide son noktaya gelmiş, umut olmayan bir hastaya ECMO yerleştirmek açıkça beyhude bir çabadır. ECMO 'nun bu tarz kullanımı hastayı ve dolaylı olarak ailesini yersiz olarak yorup umutlandırma, yoğun bakım yatağını bloke etme, yaşama şansı olan başka bir hastanın daha çok fayda görmesine engel olma ihtimallerine sebep olacağından etik de değildir. ECMO kurulumu için diğer kontrendikasyonlar ; yaygın malignite, ileri yaş, graft versus host hastalığı, bilinen ileri beyin hasarı özellikle uzun süren kardiyak arrest durumlarıdır. Ayrıca aort diseksiyonu ve aort yetmezliği gibi teknik kontrendikasyonlar söz konusu olabilir.

Eğer ECMO kardiyak destek amaçlı yerleştirildiyse, iyileşme aşamasında hastayı bekleyen birkaç ihtimal vardır. Kalp toparlanıp hasta ECMO' dan ayrılabilir, Ventriküler Destek Cihazı (Ventricular Assist Device, VAD) denilen kalıcı başka bir mekanik cihaz yerleştirilebilir ya da kalp nakli yapılabilir. Bu uzun süre kalıcı olan cihazlarla hasta mobilize olabilir, rehabilite edilebilir ve bu cihazla taburcu olabilir. Hastanın iyice iyileşmesi beklenerek cihaz çıkarılabilir ya da transplantasyona kadar bu şekilde yaşamını sürdürebilir. Hastalar VAD ile evlerinde aylarca hatta bir yıla kadar transplantasyon için bekleyebilir. Günümüzde; başka hiçbir tedaviye yanıt vermeyen, transplantasyona uygun olmayan, son dönem kalp yetmezliği hastaları tek çare olarak kalıcı mekanik destek cihazlarıyla yaşamaktadır. Bu hastalar genellikle 65 yaş üstü veya diğer komorbiditeleri olan hastalardır.

ECMO yerleştirmeden önce dikkate alınması gereken çeşitli teknik koşullar da bulunmaktadır. Aort yetmezliği, özellikle ileri ise, rölatif kontrendikasyondur. Böyle durumlarda aort kapak replasmanı gerekliliği ortaya çıkabilir.

ECMO' NUN SÜRDÜRÜLMESİ VE SONLANDIRILMASI

ECMO tedavisi sırasında hastanın elektrolit ve sıvı dengesi yakından monitorize edilmelidir. Fazla sıvının uzaklaştırılabilmesi ve olası böbrek hasarı ile başa çıkmak için diüretik tedaviye başvurmak uygun olabilir, hatta cevap alınamayan durumlarda hemodiyaliz ve benzeri destek tedavileri gerekebilir. Beslenmesi

ayarlanmalıdır. Kan gazları ayrıca biyokimyasal parametreleri, koagülasyon parametreleri takip edilmelidir. Olası septik bir duruma karşı antibiyotik tedavisi ayarlanmalıdır.

ECMO düzeneğinde; flow 50–80 mL/kg/dk, gaz akımı 50–80 mL/kg/dk, FiO₂ % 100, sentrifugal pompa basıncı >100 mmHg, getirici kanülün oksijen saturasyonu % 100, drenaj kanülünün oksijen saturasyonu > %65, arteryel oksijen saturasyonu VA-ECMO için > %95 VV-ECMO için % 85–92, karma venöz oksijen saturasyonu >65%, arteryel karbondioksit basıncı: 35–45 mmHg, pH: 7.35–7.45, Hematokrit: 30–40%, Trombosit sayısı >100.000 mm³ olacak şekilde ayarlama yapılır yapılır

(15)

VA-ECMO' nun temel fonksiyonu kanı venöz dolaşımdan drene etmek, oksijenlendirmek ve fizyolojik perfüzyon basınçlarında arteryel dolaşımdan geri vermektir. ECMO, sağ ventrikülü boşaltma konusunda başarıyla sol ventrikülün boşaltılmasında yetersiz kalır ve bu da akciğerlerden dönüşüm bozulmasına ve sol ventrikül ön yükünün azalmasına yol açar. Bu sebeple, sol ventrikül kontraktilesini iyileştirmek için, sol ventrikül distansiyonunu azaltmak son derece önem teşkil etmektedir. Bunun için medikal inotrop desteği ve intraaortik balon pompası (IABP) kullanılabilir. Periferik ECMO ile IABP kullanımı, femoral arteryel akım IABP şişik durumunda iken kompetisyona girebilme ihtimali sebebiyle sakıncalıdır.

ECMO akımı; hipovolemi, kanül malpozisyonu, pnömotoraks ve perikard tamponadı durumlarında düşebilir ve sonuç olarak output azalır. Bu gibi durumlarda sıvı açığı kapatılır, intraabdominal distansiyon veya kompartman sendromu, kardiyak tamponad veya pnömotoraks tanıları ekarte edilir. Bunlar işe yaramazsa akımlarda hafif bir düşüş sağlamanın yardımı olabilir veya bir venöz kanül daha yerleştirmek gerekebilir. Ek olarak, roller pompalarının aksine sentrifugal pompalar daha ardyük bağımlıdır ve bu yüzden hipertansiyon gibi akımları düşürebilecek diğer değişkenlerden kaçınmak gerekir. Tekrarlamak gerekirse; ECMO sırasında amaç, kalp ve/veya akciğerleri desteklemek ve dinlendirmektir. Şiddetli solunum yetmezliğinde en önemli sorunlardan birisi hastayı hayatta tutabilmek için gereken ventilasyon basınçlarının yüksek tutma gerekliliğidir bu ve birlikte başvuru toksik dozda oksijen konsantrasyonuna bağlı olarak akciğerler zaman içinde tahrip olur. ECMO' nun başarısının sırrı burada saklıdır. Hastanın vital fonksiyonları korunurken akciğerler dinlenme fırsatı bulur ; bir taraftan akciğerlerin toparlanırken ventilatör çok düşük ayarlara çekilebilir ve diğer taraftan antibiyotik, pulmoner lavaj gibi gereken tedaviler güvenle uygulanabilir. ECMO süresince ventilatörün katkısı minimuma indirilmelidir. FiO₂ % 30-40 arasında, ventilasyon sayısı 4/dk, maksimum hava yolu basıncı 25-30 cm H₂O, PEEP 3-5 cm H₂O üzerinde tutulmalı, radyal arter kateterizasyonu yapılarak oksijen satürasyonu sürekli olarak monitörize edilmeli ve %90'ın üzerinde olması sağlanmaya çalışılmalıdır.

Kardiyak açıdan ise amaç; inotrop ve vazodilatör kullanımını tamamen kesmeden minimuma indirmek ve böylece kalbin dinlenmesini sağlamaktır, yeterli kontraktilite ve sol ventrikül boşalmasını sağlayacak şekilde düşük doz inotrop infüzyonuna devam edilir. Ayrıca hastanın hipovolemide olmadığından da emin olunmalıdır.

ECMO' dan hasta ayırırken standart teknikler ya da metodlar yoktur. Gereken hemodinaminin kazanılması, akciğerlerin iyileşmesi (akciğer grafisinde düzelleme, akciğer kompliyansının artması, oksijenatördeki gaz akımının azaltılmasına rağmen CO₂ atılımının sağlanabilmesi, sistemdeki kan akımındaki azalmaya rağmen PaO₂ düzeyinin yükselmesi, %40 FiO₂ altında oksijenasyonun düzelmesi), hastanın durumunun inotropik ve mekanik ventilasyon desteğin azaltılabilmesine imkan vermesi halinde ECMO' nun sonlandırılması düşünülebilir. ECMO' dan ayrılma aşamalı bir prosedürdür. VV-ECMO için mevcut olan ECMO akım hızları ile oynanmaz bunun yerine ECMO devresinden geçen gaz akımı değiştirilir. Hastanın ayrılabilmesi için; düşük FiO₂ (örneğin < 30%) , düşük gaz akım hızları (örneğin < 2 l/dk) , ventilatörde çok yüksek olmayan solunum frekansı ve PEEP değerlerinde (örneğin Sırasıyla <25/dk ve <15 cmH₂O) ; oksijenatöre gaz transferi sağlanabiliyor olmalıdır ⁽¹¹⁾.

VA-ECMO hastanın ayrılabilmesi için geçerli kriterler; kan basıncının vazodilatör tedavi gerektirebilecek ölçüde yükselmesi, arteriyel basınç dalgasında pulsatil basıncın dönmesi ya da var olan pulsatil basıncın artması, sağ radial arteriyel hattan bakılan pO₂' nin düşmesi (bu kalpten iyi oksijenlenmiş daha fazla miktarda kanın pompalandığını gösterir) ve santral venöz ve/veya pulmoner basınçların düşmesidir. Akciğerler düzelmeye başlayıp PaO₂ arttıkça ECMO akımı yavaşça düşürülür. Bu değişkenlere dikkat etmek suretiyle 36-48 saat gözleyerek pompa akımını 0.5 l azaltarak 2 l/dak.'ya kadar düşürmek makul sayılır. Bu akım hızının altında, devrede pıhtı oluşması ihtimali yükselir buna dikkat edilmelidir. Sistemdeki akım kardiyak debinin %10' u seviyesine düştükten sonra destek yaklaşık 8–10 saat daha sürdürülerek hastanın ayrılabilceğinden emin olunur. Gerekli ise inotrop ve vazodilatörler dozları ayarlanır. Arteriyel ve venöz hatlara klemp konular ve hasta stabil hale gelinceye kadar antikoagülasyona devam edilir. Bazı kritik hastalarda ECMO'dan ayırma işleminin, ECMO kan akımı yavaş yavaş azaltılarak yapılması gerekebilir ve işlem 48-72 saate uzayabilir. Dekanülasyon sırasında hasta sedatize olmalıdır. Ventilatör parametreleri FiO₂ %30-40 (arteriyel O₂ satürasyonunun > % 90 olacak şekilde), solunum sayısı 4-5/dk., hava yolu basıncı maksimum 15-20 cm H₂O olacak şekilde ayarlanır. Ekstübasyon ise 24–48 içinde gerçekleştirilir. Hastaya yaklaşık 1 hafta süreyle oksijen desteği sürdürülür.

Azaltılan akım hızlarına cevabı ve kardiyak iyileşme seviyesini ölçmek için transözefagiyal ekokardiyogram (TEE) faydalı olabilir. Bundan sonraki aşama cerrahi şartlarda en ideali TEE altında (VV-ECMO için şart

değil) hastanın dekanüle edilmesidir. ECMO' daki hastalarda pulmoner arter kateterinden bakılan kardiyak outputun, dolaşan kanın çoğu pulmoner dolaşımı by-pass edip ECMO devresinden geçtiği için, doğru değerlendirilemediği unutulmamalıdır. Ejeksiyon fraksiyonu < %30 (%8) olan hastaların ECMO dan ayrılabilme ihtimali EF> %30 (%54) olan hastalardan daha düşüktür (p<0.01) ⁽¹⁶⁾.

ECMO KOMPLİKASYONLARI

ECMO' nun pek çok olası komplikasyonunun olması hiç şaşırtıcı değildir. Bunlardan en sık görüleni hastanın trombosit sayısı ve koagülopati düzeyinden bağımsız olarak kanama komplikasyonu (%34) olup bu durum hayatı tehdit edebilecek noktaya varabilir ⁽²³⁾.

Bu yüzden acil olmayan tüm invaziv girişimlerden kaçınılmalı veya en aza indirgenmelidir. ECMO' lu hastalar için kanama riski sebebiyle operasyonlar çok tehlikelidir ve uzak durulmalıdır ⁽²⁴⁾. ECMO' nun koagülopatiyeye sebep olduğu da iyi bilinmektedir. ECMO başlatıldıktan sonra dakikalar içinde süregelen temas ve pıhtılaşma sistemlerinin aktivasyonu ve diğer yandan faktörlerin tüketimi ve dilusyonu buna temel oluşturur. Trombosit infüzyonları ile ancak geçici yükselme sağlanabilir ⁽²⁵⁻²⁶⁾. ECMO süresi uzadıkça bu negatif etkileri alevlendirir. Heparin kaplı devrelerin kan hücre travmasını, kompleman ve granülosit aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Mikrotrombus ve fibrin birikiminin neden olabileceği organ hasarı ihtimali nedeniyle heparinizasyon önerilmektedir. Gerekli olan heparin seviyesi tartışmalı olmakla beraber aPTT' yi 50-70 aralığında, trombosit sayısını ise 100.000 mm³ üzerinde tutmak makul kabul edilmektedir. Antikoagülasyon aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) ile takip ediliyorsa düzenli infüzyon ile heparin dozu ACT' yi 180-220 sn arasında tutacak şekilde ayarlanmalıdır. Bu ayarlamayı yaparken aPTT ile kıyaslandığında ACT'nin daha güvenilir olduğu öne sürülmüştür ⁽²⁷⁾. Pıhtılaşma profili, Trombosit ve hemoglobin seviyeleri düzenli olarak takip edilmelidir. ECMO' nun diğer bir komplikasyonu da hemoliz olup % 5 - 8 arası bir insidansa sahiptir ve plazma serbest hemoglobininin düzenli ölçümleri ile monitorize edilmelidir ⁽²⁸⁾. ECMO'nun sağladığı perfüzyonun non-pulsatil oluşu da problemlere neden olabilir. Öncelikle risk altında olan organlar böbrekler olup eğer uygun perfüzyon basınçları sağlanırsa sorun çıkma ihtimali düşer. Splanik dolaşım da risk altında olup non-pulsatil perfüzyonun uzaması sonucunda karaciğer yetmezliği, gastrointestinal sistem kanaması, ülserasyon ve perforasyonu görülebilir ⁽²⁹⁾. VA-ECMO' nun periferden yerleştirilmesi sırasında lokal komplikasyonlar oluşabilir ki bunlardan en korkulunu bacak iskemisidir ve hala çözlemeyen bir problem olmaya devam etmektedir. Bu sebeple bacağın beslenmesini sağlayacak tüm yollara başvurulmalıdır. Hangi hastanın başına gelebileceği öngörülemediğinden common femoral arterin perkütan kanülasyonu sırasında

aşağı akımı sağlamak üzere bir kanül süperfisiyal femoral artere yerleştirilebilir. Açık prosedürlerde common femoral artere dacron graft dikilip sonra graft kanülasyonu ile arterin hasar görmesi engellenebilir⁽³⁰⁾.

Diğer komplikasyonlar ise hava embolisi, tromboemboli ve nörolojik sekellerdir. Nörolojik komplikasyonlar genellikle intraserebral kanamalar, inme, beyin ölümü şeklinde açığa çıkar

⁽³¹⁻³²⁾. Cihazların giderek gelişimi ile beraber ECMO devresine bağlı mekanik komplikasyonların oranı ters orantılı olarak azalmaktadır. Geçmiş yıllarda oksijenatörün devre dışı kalması (genellikle trombosit oluşumu nedeniyle), tüp sisteminde hasar, pompanın arızalanması gibi sorunlar rapor edilmiştir⁽²⁷⁾.

ECMO SONUÇLARI

ECMO uygulamaları tecrübe, birikim gerektiren iyi eğitilmiş multidisipliner kalp ve damar cerrahisi, kardiyoloji, perfüzyon, yoğun bakım ekibi ve anesteziyolojiyi kapsayan bir ekip işidir.

1980-1999 arasında Michigan'da 1061 yenidoğan hasta ECMO ile tedavi edilmiş bunların 875' i (%82.5) fayda görmüştür. Bu çalışma popülasyon düzeyinde ECMO ve yenidoğan mortalite oranlarını karşılaştıran ilk çalışmadır. Amerika'da 5151 yenidoğan ECMO hastası retrograd olarak incelendiğinde sağkalım oranının %62 olduğu görülmüştür. %22 tanesinin kardiyak tanısı vardır ve bunlarda mortalite daha yüksektir; ayrıca hastalar arasında belirli bölgelerde olan uygulamalarda mortalitenin ve maliyetin daha yüksek (ortabatıda kuzeydoğudan daha yüksek; aOR=2.0, p<0.01) olduğu ortaya konmuştur. Kardiyak tanısı olmayan hastalarda en yüksek mortalite ve maliyet konjenital diyafram hernili hastalara aittir. (2.3, p<0.01)⁽³³⁻³⁴⁾.

Pediyatrik popülasyona dair umut verici çalışmalar mevcuttur ancak bunların yetişkin hastalar için benzer olduğunu söyleyebilmek güçtür. ECMO sonuçlarına dair özellikle yetişkin popülasyon için kaliteli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yetişkin hasta popülasyonunda hasta sağ kalırsa uzun dönemde sonuçlar iyi olmaktadır, ancak daha fazla araştırma gerekmektedir. Yetişkinler üzerine yapılmış en geniş kapsamlı çalışmalardan birisi olan CESAR çalışmasına göre ARDS nedeniyle yetişkinlerde uygulandığında ECMO' nun yararlı olduğu ortaya konmuştur. CESAR çalışmasında ciddi solunum yetmezliği olan yetişkin hastalarda ECMO sonuçları geleneksel ventilatör tedavisi sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. İyileşme potansiyeli taşıyan solunum yetmezlikli hastaların ağır özürülü durumla (yatağa bağımlı olma, kendi kendine giyinme ve yıkanmada yetersizlik) sonuçlanmaksızın 6 aylık sağkalım oranları üzerine ECMO' nun etkinliğinin araştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmadır. Hastalar Glenfield Hospital, Leicester, İngiltere'de VV-ECMO'ya başvurulmuş 90 hasta ile diğer referans hastanelerde geleneksel ventilasyon yöntemlerle tedavi edilen 90 hasta ile randomize edilmiştir. Geleneksel grupta İngiltere'deki standart tedavi yöntemleri (geleneksel ventilatör) kullanılmıştır. ECMO grubunda 90 hastadan 57'si, geleneksel ventilasyon grubunda

87 hastadan 41'i hedeflenen noktaya gelmiştir. Yaş, yüksek basınçlı ventilasyon süresi, çalışmanın başlangıcındaki birincil tanı ve yetmezlikteki organ sayısından bağımsız olarak VV-ECMO tedavisinin potansiyel faydaları gözlenmiştir. VA-ECMO tedavisinin sonuçları hakkında çalışmalar halen yetersizdir ⁽⁶⁾. ECMO tedavisinin nasıl sonuçlanacağı özellikle hangi endikasyonla yerleştirilmiş olmasına bağlıdır. Michigan Üniversitesinde 1973-2010 arasında ECMO kullanılmış 2000 hasta üzerinde araştırma yapılmış. 2000 hastadan %74' ü ECMO'dan ayrılmış, ve %64'ü taburcu olmuş. Respiratuar yetmezlik için ECMO kullanılan 799 yenidoğan hastadan %84' ü, 239 çocuk hastadan %76' sı, yetişkin 353 hastadan %50' si taburcu olabilecek kadar fayda görmüştür. Kardiyak yetmezlik için sonuçlara baktıklarında sağkalım oranları 119 yetişkin hastada %38, 361 pediatrik hastada %45 olmuştur. Ekstrakorporal kardiyopulmoner resüsitasyon esnasında 129 hastada ECMO'ya başvurulmuş bunların %41' i taburcu olabilmıştır. En sık görülen komplikasyon 39% ile kanama, en az görülen komplikasyon ise %2 insidans ile pompa fonksiyon bozukluğu olmuştur. %8 hastada intrakraniyel kanama ya da enfarkt görülmüş bunların %43' ü sağkalmıştır. Bu tek bir merkez tarafından yayımlanmış en geniş ECMO hasta serisidir. Bu çalışmada heryaşta ölmekte olan hastanın ECMO'dan fayda görebileceği ileri sürülmektedir ⁽³⁵⁾. 2005-2011 yılları arasında 151 hastayı kapsayan Avustralya-Alfred çalışmasında VA-ECMO (%66.5) ve VV-ECMO (%33.5) sonuçları karşılaştırılmıştır. Ortalama uygulama süresi sırayla; 10 gün (6-16) ve 7 gün (5-10) olup sonuçlar karşılaştırılmıştır. Totalde mortalite %37.3 , VA-ECMO için %37.1, VV-ECMO için %37.7 olarak bulunmuştur. En sık görülen komplikasyon , kanama ve enfeksiyon olmuştur ⁽³⁶⁾.

İlerleyen teknoloji, hastaya kolayca yerleştirilebilen ve hızla devreye giren cihazların artmasına paralel olarak kardiyojenik şok veya kardiyak arest durumlarında ECMO' nun yararlılığının gittikçe arttığını görmekteyiz ⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Korkulan komplikasyonları olmakla beraber ECMO, etkili ve hayat kurtarıcı olabilecek geçici bir tedavi yöntemidir. İyileşme, bir sonraki adımı kararlaştırma ya da transplantasyon için uygun organı bekleyene kadar köprü görevi görmektedir. Özellikle yenidoğan hasta grubunda ECMO sonuçları yüzgüldürücü olup mortalite ve morbiditede azalma sağlamaktadır ancak yeterli fayda sağlayabilmek için ECMO endikasyonu koymak için vakit kaybedilmemeli ve hızlıca ECMO desteği sağlanmalıdır. Hangi hastanın ECMO'dan faydalanabileceği kararını vermek güçtür ve ECMO'nun her sorunun cevabı olmadığı da göz önüne alınınca sonuçları daha iyi öngörebilmek ve bu tedaviden doğacak kötü sonuçları sınırlandırmak durumundayız. 2016 yılında risk tahmin skorları üzerine birkaç önemli adım atılmıştır ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

Bugünlerde çeşitli çalışma grupları Ekstrakorporal Yaşam Destek Organizasyonu (Extracorporeal Life Support Organization; ELSO) ve Avrupa Ekstrakorporal Yaşam Destek Grubu (European Extracorporeal Life

Support ;ECLS), kayıtlı olan çok sayıda merkezden pediatrik ve yetişkin hastalara dair raporlar toplayıp kılavuzlar hazırlayarak kritik hastalarda ECMO kullanımını konusunda tavsiyeler vermektedir. Merkezler kendi imkanları ve tecrübeleri doğrultusunda bu önerileri değerlendirir

Ocak 2015 itibarıyla 65,171 üzerinde hasta ekstrakorporal yaşam desteği almıştır. Hastaların çoğunluğu yenidoğan olup %53, %25 pediatrik ve %23 yetişkindir. Bunların dağılımına bakarsak; 41,300 üzerinde hasta (%63) respiratuar yetmezlik, 18,700 (%29) üzerinde hasta kardiyak yetmezlik ve 5,100 (%8) üzerinde hasta ekstrakorporal kardiyopulmoner resüsitasyon için destek almıştır. ⁽⁴³⁻⁴⁴⁾.

Kardiyak ve pulmoner yetmezlik gibi heryaşta hasta için hayatı tehdit eden durumlar olmaya devam ettikçe; ECMO veya diğer alternatif yöntemler üzerinde arayışlar ve detaylı çalışmalar sürecektir.

KAYNAKLAR

1. Gibbon JH Jr.. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med.* 1954;37:171–85.
2. Kirklin JW, Donald DE, Harshbarger HG, Hetzel PS, Patrick RT, Swan HJ, et al. Studies in extracorporeal circulation. I. Applicability of Gibbon-type pump-oxygenator to human intracardiac surgery: 40 cases. *Ann Surg.* 1956;144:2–8.
3. Gaffney AM, Wildhirt SM, Griffin MJ, Annich GM, Radomski MW. Extracorporeal life support. *BMJ.* 2010;341:c5317.
4. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ. 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.
5. Bartlett RH, Gazzaniga AB, Wetmore NE, Rucker R, Huxtable RF. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in the treatment of cardiac and respiratory failure in children. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1980;26:578-81.
6. 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.
7. S.C. Skinner, R.B. Hirschl, R.H. Bartlett. Extracorporeal life support. *Semin Pediatr Surg.* 2006;15:242-50.
8. C. Baufreton, L. Inrator, P.G. Jansen, H. te Velthuis, P. Le Besnerais, A. Vonk et al. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass using roller or centrifugal pumps. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:972-7.
9. A.P. Thiara, T.N. Hoel, F. Kristiansen, H.M. Karlsen, A.E. Fiane, J.L. Svennevig. Evaluation of oxygenators and centrifugal pumps for long-term pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion.* 2007;22:323-6.
10. G.J. Peek, H.M. Killer, R. Reeves, A.W. Sosnowski, R.K. Firman Early experience with a polymethyl pentene oxygenator for adult extracorporeal life support. *ASAIO J.* 2002;48:480-2.

11. S.F. Marasco, G. Lukas, M. McDonald, J. McMillan, B. Ihle. Review of ECMO (extra corporeal membrane oxygenation) support in critically ill adult patients. *Heart Lung Circ.* 2008;17(Suppl 4):41-7.
12. P.B. Rich, S.S. Awad, S. Crotti, R.B. Hirschl, R.H. Bartlett, R.J. Schreiber. A prospective comparison of atrio-femoral and femoro-atrial flow in adult venovenouextracorporeal life support. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116:628-32.
13. Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2009;302:1888–1895
14. Lequier L. Extracorporeal life support in pediatric and neonatal critical care: a review. *J Intensive Care Med.* 2004;19:243-58.
15. Sidebotham D, McGeorge A, McGuinness S, Edwards M, Willcox T, Beca J. Extracorporeal membrane oxygenation for treating severe cardiac and respiratory failure in adults: part 2-technical considerations. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;24:164–72.
16. S.M. Fiser, C.G. Tribble, A.K. Kaza, S.M. Long, R.K. Zacour, J.A. Kern, et al. When to discontinue extracorporeal membrane oxygenation for postcardiotomy support. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:210-4.
17. S.F. Marasco, D.S. Esmore, J. Negri, M. Rowland, A. Newcomb, F. Rosenfeldt, et al. Early institution of mechanical support improves outcomes in primary cardiac allograft failure. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:2037-42.
18. 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.
19. Mugford M, Elbourne D, Field D. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. *Cochrane Data Syst Rev* 2008;3:CD001340.
20. Frenckner B, Radell P. Respiratory failure and extracorporeal membrane oxygenation. *Sem Pediatr Surg* 2008;171:34-41.
21. Braune S, Sieweke A, Brettner F, Staudinger T, Joannidis M. The feasibility and safety of extracorporeal carbon dioxide removal to avoid intubation in patients with COPD unresponsive to noninvasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure (ECLAIR study): multicentre case-control study. *Intensive Care Med* 2016;429:1437-44.

22. Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, Sjaauw KD, Engström AE. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016;42:1922.
23. Gaffney AM, Wildhirt SM, Griffin MJ, Annich GM, Radomski MW. Extracorporeal life support. *BMJ* 2010;341:5317.
24. Marasco SF, Prevolos A, Lim K, Salamonsen RF. Thoracotomy in adults while on ECMO is associated with uncontrollable bleeding. *Perfusion* 2007;22:23-6.
25. Plotz FB, Van Oeveren W, Bartlett RH, Wildevuur CR. Blood activation during neonatal extracorporeal life support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:823-32.
26. Stallion A, Cofer B, Rafferty JA, Qiegler MM, Ryckman FC. The significant relationship between platelet count and haemorrhagic complications on ECMO. *Perfusion* 1994;9:265-9.
27. G.A. Nuttall, W.C. Oliver, P.J. Santrach, S. Bryant, J.A. Dearani, H.V. Schaff, et al. Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2001;945:773-81.
28. S.A. Conrad, P.T. Rycus, H. Dalton. Extracorporeal life support registry report 2004. *ASAIO J* 2005;511:4-10.
29. J.P. Braun, T. Schroder, S. Buehner, P. Dohmen, M. Moshirzadehm, J. Grosse et al. Splanchnic oxygen transport, hepatic function and gastrointestinal barrier after normothermic cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48:697-703.
30. Gander JW, Fisher JC, Reichstein AR, Gross ER, Aspelund G, Middlesworth W, et al. Limb ischemia after common femoral artery cannulation for venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: an unresolved problem. *J Pediatr Surg* 2010;4511:2136-40.
31. Xie A, Lo P, Yan TD, Forrest P. Neurologic Complications of Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017 Mar 2. pii: S1053-0770(17)30252-5.
32. R.H. Bartlett. Extracorporeal life support registry report 1995. *ASAIO J.* 1997;43:104-7.
33. MacLaren G, Pellegrino V, Butt W, Prevolos A, Salamonsen R. Successful use of ECMO in adults with life-threatening infections. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32:707–710
34. Hansell, D.R. Extracorporeal membrane oxygenation for perinatal and pediatric patients. *Respir Care.* 2003; 48: 352–362.
35. Gray BW, Haft JW, Hirsch JC, Annich GM, Hirschl RB, Bartlett RH. Extracorporeal life support: experience with 2,000 patients. *ASAIO J.* 2015;61:2-7.

36. Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, Leong T, Magrin G, Cooper DJ, et al. Factors associated with outcomes of patients on extracorporeal membrane oxygenation support: a 5-year cohort study. *Crit Care*. 2013;17:73.
37. Shin TG, Choi JH, Jo IJ, Sim MS, Song HG, Jeong YK, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in patients with inhospital cardiac arrest: a comparison with conventional cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2011;39:1–7.
38. Sakamoto T, Morimura N, Nagao K, Asai Y, Yokota H, Nara S, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with out-of-hospital cardiac arrest: a prospective observational study. *Resuscitation*. 2014;85:762–8.
39. Stub D, Bernard S, Pellegrino V, Smith K, Walker T, Sheldrake J, et al. Refractory cardiac arrest treated with mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER trial) *Resuscitation*. 2015;86:88–94.
40. Barbaro RP, Bartlett RH, Chapman RL, Paden ML, Roberts LA, Gebremariam A, et al. Development and Validation of the Neonatal Risk Estimate Score for Children Using Extracorporeal Respiratory Support. *The Journal of pediatrics* 2016;173:56–61.
41. Barbaro RP, Boonstra PS, Paden ML, Roberts LA, Annich GM, Bartlett RH, et al. Development and validation of the pediatric risk estimate score for children using extracorporeal respiratory support (Ped-RESCUERS). *Intensive care medicine* 2016;42:879–88.
42. Maul TM, Kuch BA, Wearden PD. Development of Risk Indices for Neonatal Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO journal* 2016;62:584–90.
43. Hopper AO, Pageau J, Job L, Heart J, Deming DD, Peverini RL. Extracorporeal membrane oxygenation for perioperative support in neonatal and pediatric cardiac transplantation. *Artif Organs*. 1999;23:1006-9.
44. Beckmann A, Benk C, Beyersdorf F, Haimerl G, Merkle F, Mestres C, et al. Position article for the use of extracorporeal life support in adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40:676–680.