Koagulacijski poremećaji kod bolesnika s ugrađenim sustavom za izvantjelesnu membransku oksigenaciju

Stilinović, Irma

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:928206

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-16**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Irma Stilinović

Koagulacijski poremećaji kod bolesnika s ugrađenim sustavom za izvantjelesnu membransku oksigenaciju

Diplomski rad

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu i terapiju boli Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom dr. sc. Sanje Konosić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Mentor: dr. sc. Sanja Konosić, dr. med.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

ACT - Aktivirano vrijeme koagulacije (eng. *Activated clotting time*)

ADP - Adenozin difosfat

aPTV - Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

ARDS – Akutni respiratorni distresni sindrom

AT - Antitrombin III

CO_2 - Ugljikov dioksid

CPB - Kardiopulmonalna premosnica (eng. *Cardiopulmonary bypass*)

CRP - C-reaktivni protein

DIK - Diseminirana intravaskularna koagulacija

DTI - Direktni inhibitori trombina (eng. *Direct thrombin inhibitors*)

ECMO - Izvantjelesna membranska oksigenacija (eng. *Extracorporeal membrane oxygenation*)

ELSO - Organizacija za izvantjelesno održavanje života (eng. *Extracorporeal Life Support Organization*)

F - Faktor

Fa - Aktivirani faktor

FDP - Razgradni produkti fibrina (eng*. Fibrin degradation products*)

IL - Interleukin

JIL- Jedinica intenzivnog liječenja

NO - Dušikov oksid

PAF - Čimbenik aktivacije trombocita (eng. *Platelet activating factor*)

PAI-1 – Inhibitor aktivatora plazminogena 1 (eng. *Plasminogen activator inhibitor-1*)

pCO2 - Parcijalni tlak ugljikovog dioksida

PDGF - Trombocitni faktor rasta (eng. *Platelet derived growth factor)*

PF4 - Trombocitni čimbenik 4 (eng. *Platelet factor 4*)

PGI2 - Prostaciklin

PMP - Polimetilpenten

POC - Dijagnostika na mjestu gdje se pacijentu pruža skrb (eng. *Point of care*)

PVC – Polivinilklorid

SIRS - Sindrom sustavnog upalnog odgovora (eng. *Systemic inflammatory response syndrome*)

TAFI - Trombinom aktivirani inhibitor fibrinolize (eng. *Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*)

TF - Tkivni faktor

TNF-α – Faktor nekroze tumora α (eng. *Tumor necrosis factor α*)

TFPI - Inhibitor puta tkivnog faktora (eng. *Tissue factor pathway inhibitor*)

t-PA - Tkivni aktivator plazminogena (eng. *Tissue-type plasminogen activator*)

u-PA - Urokinazni aktivator plazminogena (eng. *Urokinase-type plasminogen activator*)

VAD – Mehanička potpora radu srčane klijetke (eng. *Ventricular assist device*)

vWF - Von Willerbrandov faktor

vWS - Von Willerbrandov sindrom

SADRŽAJ

SAŽETAK 1
SUMMARY 2
1. HEMOSTAZA 3
1.1. Primarna hemostaza i uloga trombocita 3
1.2. Zgrušavanje krvi 4
1.2.1. Vanjski mehanizam zgrušavanja 4
1.2.2. Unutarnji mehanizam zgrušavanja 5
1.2.3. Stanični model koagulacije 5
1.3. Intravaskularni antikoagulansi 7
1.3.1. Antitrombin III 7
1.3.2. Protein C 8
1.3.3. Fibrinoliza 8
1.4. Uloga endotela u održavanju hemostaze 9
1.4.1. Antikoagulantna aktivnost endotela 9
1.4.2. Prokoagulantna aktivnost endotela 10
2. SUSTAV ZA IZVANTJELESNU MEMBRANSKU OKSIGENACIJU 11
2.1. Komponente sustava za izvantjelesnu membransku oksigenaciju 13
2.1.1. Crpka 14
2.1.2. Oksigenator 14
2.1.3. Izmjenjivač topline 15
2.1.4. Modifikacije bionekompatibilnih površina 15
2.2. Modaliteti sustava za izvantjelesnu membransku oksigenaciju 16
2.2.1. Venoarterijski sustav za izvantjelesnu membransku oksigenaciju 17
2.2.2. Venovenski sustav za izvantjelesnu membransku oksigenaciju 19
2.3. Indikacije i kontraindikacije 20
2.3.1. Indikacije za respiratornu potporu 20
2.3.2. Indikacije za kardijalnu potporu 21

2.3.3. Kontraindikacije za primjenu sustava za izvantjelesnu membransku oksigenaciju 22
2.4. Komplikacije 23
2.4.1. Interakcija krvi i bionekompatibilnih materijala 23
2.4.2. Komplikacije vezane uz komponente kruga sustava za izvantjelesnu membransku oksigenaciju 26
3. POREMEĆAJI HEMOSTAZE 29
3.1. Krvarenje 29
3.2. Tromboza 30
4. ANTIKOAGULACIJA 33
4.1. Nefrakcionirani heparin 33
4.2. Direktni inhibitori trombina 34
4.3. Monitoring koagulacije 35
4.3.1. Aktivirano koagulacijsko vrijeme 35
4.3.2. Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme 36
4.3.3. Anti - faktor Xa aktivnost 36
4.3.4. Tromboelastometrija 37
5. ANTIKOAGULACIJSKI PROTOKOL KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA ZAGREB 38
6. ZAKLJUČAK 40
ZAHVALE 41
LITERATURA 42
ŽIVOTOPIS 48

SAŽETAK

Koagulacijski poremećaji kod bolesnika s ugrađenim sustavom za izvantjelesnu membransku oksigenaciju

Irma Stilinović

Sustav za izvantjelesnu membransku oksigenaciju (ECMO, eng. *Extracorporeal membrane oxygenation*) primjenjuje se u medicini već više od pola stoljeća. Njegova uloga je održavanje izmjene plinova i cirkulacije krvi do oporavka pluća i/ili srca. Metoda izvantjelesnog krvotoka originalno je zamišljena kao kardiopulmonalna premosnica (CPB, eng. *Cardiopulmonary bypass*), uređaj koji omogućuje perfuziju organa za vrijeme operativnih zahvata na srcu. Uz nekoliko izmjena u tehnologiji, sustav se prilagodio korištenju u dužim vremenskim periodima u jedinicama za intenzivno liječenje (JIL). U početku je metoda najviše uspjeha postizala u liječenju novorođenčadi sa zatajenjem dišnog sustava koji bi uz pomoć ECMO-a premostili period do oporavka. U odrasloj se populaciji značajniji porast korištenja bilježi tek nedavno u pandemijama H1N1 gripe 2009. godine i trenutno aktualnoj SARS-CoV-2. Bez obzira na dugu povijest u primjeni i brojne napretke, izvantjelesna oksigenacija krvi je i dalje vrlo složen postupak s čestim komplikacijama, stoga se njeno korištenje razmatra samo kada je procijenjeni mortalitet pacijenta uz primjenu konvencionalne terapije veći od 50 %, a smatra se da je svakako indicirana kada je on veći od 80 %. Među vodećim uzrocima neželjenih ishoda ECMO-a prevladavaju upravo koagulacijski poremećaji. Naime, krv postaje hiperkoagulabilna u kontaktu s bionekompatibilnim membranama ECMO-a jer se gubi normalna antikoagulantna aktivnost endotela čija je funkcija održavanje krvi u tekućem stanju u fiziološkim uvjetima. Trenutno je najveći izazov postići ravnotežu između i zadovoljavajućeg stupnja antikoaguliranosti kako bi se izbjegli česti neželjeni ishodi krvarenja iz nativne cirkulacije i tromboze u izvantjelesnoj. Oblaganje dodirne površine raznim tvarima kako bi ona što više nalikovala djelovanju endotela i primjena antikoagulantne terapije uz praćenje laboratorijskim pretragama, pokušaji su prevencije komplikacija uzrokovanih poremećajima zgrušavanja, no još uvijek ne postoji zadovoljavajuće rješenje.

Ključni pojmovi: ECMO, hemostaza, koagulacijski poremećaji, antikoagulantna terapija

SUMMARY

Coagulation management in extracorporeal membrane oxygenation patients

Irma Stilinović

Extracorporeal oxygenation has been used in medicine for almost seven decades. It is suitable as a bridging method which allows normal blood oxygenation and circulation while the heart and lungs heal. ECMO originates from the cardiopulmonary bypass, a machine used in cardiothoracic surgery, which allows adequate perfusion of organs while the heart is stopped and operated on. At first, it was somewhat difficult to adapt the procedure for use in longer time frames outside of the operating theatre. However, extracorporeal oxygenation proved to be extremely useful in treating newborns with respiratory distress. The use of ECMO in adult medicine experienced a lot more setbacks in the beginning and has only recently been widely adopted. Its beneficial effect has been mostly used as a bridging method in the treatment of severe acute respiratory distress syndrome caused by the H1N1 influenza virus and SARS-CoV-2. Extracorporeal oxygenation, despite its many advances in technology, still causes many complications. Due to the high complication rate, ECMO should be used only as salvage therapy for patients with extremely poor prognosis. It should be considered when the patient's predicted mortality while treated with conservative therapy is greater than 50 %. Extracorporeal oxygenation is indicated if the predicted mortality reaches 80 %. Complications are most often caused by the coagulation disorders. Hemostasis is affected by the interaction of blood with artificial surfaces which makes it hypercoagulable. On the other hand, endothelium has many anticoagulant properties. The imbalance of these effects usually leads to severe hemorrhage from the native circulation or thromboembolic events in the ECMO circuit. Patients undergoing ECMO have to be closely monitored and treated with anticoagulants to prevent complications. However, the adequate solution has not yet been discovered.

Key words: ECMO, hemostasis, coagulation disorders, anticoagulants

1. HEMOSTAZA

Hemostaza je fiziološki mehanizam koji smanjuje gubitak krvi pri ozljedi. Prevedeno sa starogrčkog, *haeme* znači krv, a *stasis* stati; odnosno - zaustaviti krv, krvarenje. Hemostaza preciznom regulacijom omogućuje ciljano zaustavljanje krvarenja na mjestu oštećenja uz održanje adekvatne krvne opskrbe okolnog tkiva. Nakon cijeljenja, nastali ugrušak se otopi kako bi daljnja perfuzija bila neometana. Sustav se sastoji od brojnih čimbenika koji mogu djelovati prokoagulacijski ili antikoagulacijski. Kontinuirano su oba aktivna i održavaju ravnotežu između hiper- i hipo- koagulabilnosti krvi (1,2).

1.1. Primarna hemostaza i uloga trombocita

Ozljedom krvne žile započinje slijed događaja čiji je cilj zaustaviti krvarenje. Prva reakcija je kontrakcija glatkog mišićja stijenke krvne žile koja smanjuje dotok u okolno područje. Istovremeno, odmah po kontaktu trombocita s oštećenom stijenkom krvne žile, dolazi do stvaranja trombocitnog čepa koji samostalno može zatvoriti manje razdore (2,3). Do aktivacije trombocita dolazi kada glikoproteinski omotač koji ih obavija dođe u doticaj s oštećenim endotelom i kolagenskim vlaknima. Oni prianjaju za plazmatski glikoprotein, von Willebrandov faktor (vWF), fibrinogen i kolagenska vlakna. O sili smicanja nastaloj zbog protoka krvi ovisi kojim će se receptorima i za koje sastavnice subendotela trombociti moći vezati. Primjerice, u velikim venama gdje su sile smicanja relativno male, trombociti će se moći vezati putem GP VI receptora za kolagen. U arterijama ili mikrovaskulaturi gdje su sile smicanja velike, bit će potreban vWF da prvo „usidri“ trombocite za kolagen i potom se ostali trombociti mogu vezati putem GPIb receptora. Vezanjem trombocita dolazi do aktivacije i posljedičnog otpuštanja sadržaja intracelularnih granula poput adenozin difosfata (ADP) i tromboksana A_2 koji će pospješiti adheziju i agregaciju trombocita. Osim toga, trombociti otpuštaju: faktor V (FV), fibrinogen s kojima sudjeluju u koagulaciji, serotonin koji povisuje vaskularni tonus i potiče vazokonstrikciju, te trombocitni faktor rasta (PDGF, eng. *Platelet derived growth factor)* koji pospješuje staničnu proliferaciju i migraciju. Aktivacijom trombocita također dolazi do konfiguracijske promjene gdje je glavni učinak na dominantni receptor trombocita GPIIb-IIIa. Receptor GPIIb-IIIa aktiviranog trombocita visokim afinitetom veže fibrinogen koji onda posreduje u vezanju drugih trombocita, odnosno u procesu agregacije (4).

Vazokonstrikciju i stvaranje trombocitnog čepa nazivamo i primarnom hemostazom jer je to dostatan mehanizam za zaustavljanje manjih krvarenja. Ako je ozljeda veća, ubrzo se aktiviraju i mehanizmi uključeni u sekundarnu hemostazu - zgrušavanje krvi (2,5).

Bitno je napomenuti da se paralelno aktivira i fibrinolitički sustav koji ograničava djelovanje prokoagulansa na područje oštećenja. Fibrinolitički sustav s vremenom prevlada kako bi uklonio nastali ugrušak (2).

1.2. Zgrušavanje krvi

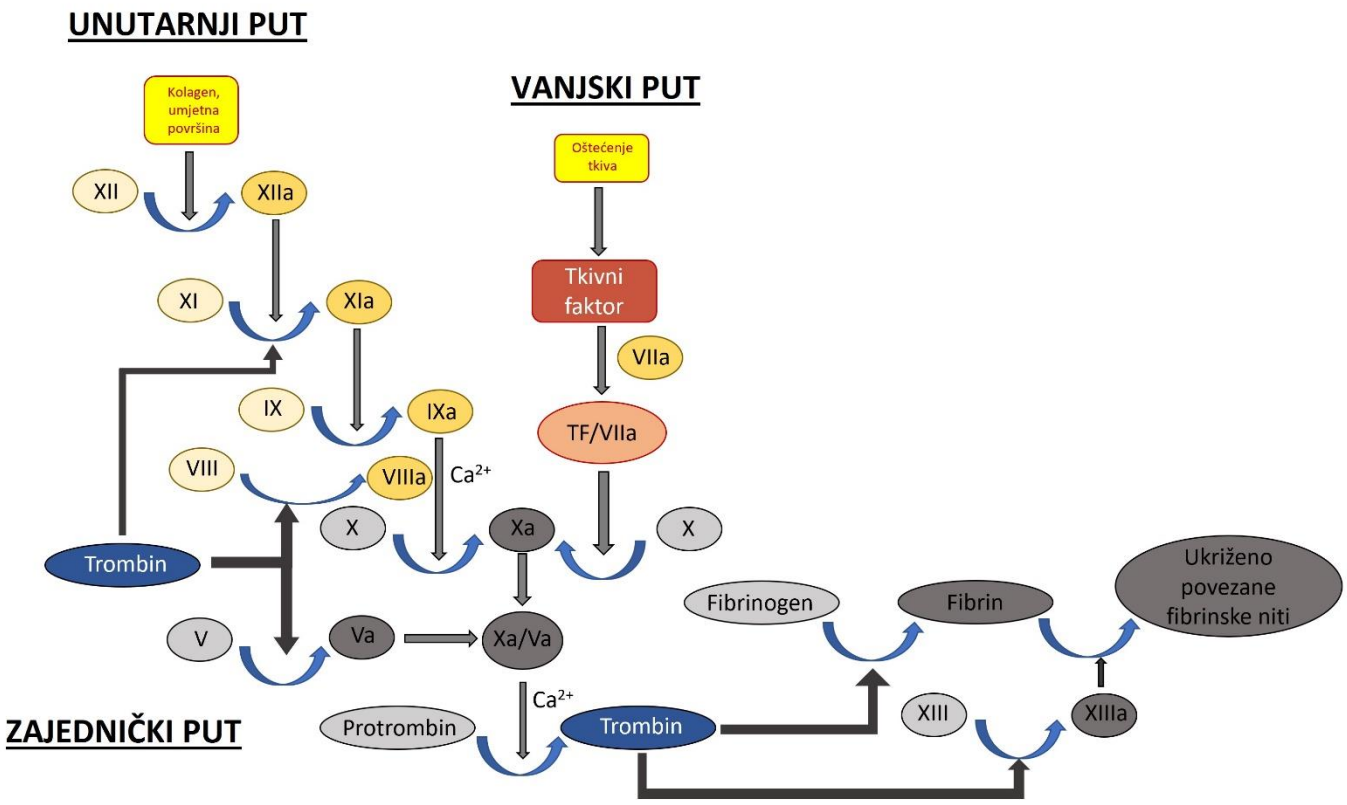
Mehanizam zgrušavanja karakterizira osjetljiva ravnoteža između antikoagulantnih i prokoagulantnih mehanizama, odnosno tvari koje sprječavaju i tvari koje potiču koagulaciju. Za održavanje nesmetanog toka krvi fiziološki prevladavaju antikoagulansi, ali prilikom krvarenja potrebna je brza reakcija prokoagulansa kako bi se ono zaustavilo. Zgrušavanje započinje aktivacijom koagulacijske kaskade - vanjskim ili unutarnjim mehanizmom. Koagulacijska kaskada je niz kemijskih reakcija, odnosno aktivacija zimogena u krvi koji djeluju kao proteaze. Cijepanjem veza unutar inaktiviranih enzima, oni se aktiviraju. Važno je naglasiti da kaskada nije samo linearni slijed reakcija jer svaki aktivirani enzim ima potencijal sudjelovati u aktivaciji stotinjak drugih zimogena, pa dolazi do amplifikacije učinka. Koagulacijska kaskada završava stvaranjem kompleksa protrombinaze koji aktivira protrombin. Aktivirani oblik enzima, trombin, zatim katalizira pretvorbu fibrinogena u fibrinske niti koje će ukriženim povezivanjem stvoriti ugrušak od trombocita, eritrocita i plazme (1,2,6–9).

1.2.1. Vanjski mehanizam zgrušavanja

Vanjski mehanizam zgrušavanja krvi započinje oštećenjem stijenke krvne žile. Oštećene stanice otpuštaju kompleks nazvan tkivni faktor (TF) koji se potom spaja s aktiviranim koagulacijskim faktorom VII (FVIIa). Faktor VIIa nalazi se slobodan u plazmi u malim količinama. Kompleks TF/FVIIa katalizira aktivaciju FIX i FX. Aktivirani faktor X stvara kompleks s FV koji katalizira reakciju pretvorbe protrombina u trombin. Novonastali trombin pozitivnom povratnom spregom ubrzava proces zgrušavanja - sudjeluje u aktivaciji FV, FVIII i FXI, ali i proteolitički djeluje na protrombin (1,2,6).

1.2.2. Unutarnji mehanizam zgrušavanja

Unutarnji mehanizam zgrušavanja započinje aktivacijom FXII nakon izlaganja kolagenu ili površini koja nije obložena endotelom. Proteolitičkim djelovanjem FXIIa zatim aktivira FXI koji će potom aktivirati FIX. Aktivirani faktori IX i VIII stvaraju kompleks koji aktivira FX, a zatim se koagulacijska kaskada nastavlja kao i u vanjskom putu zgrušavanja (1,2).

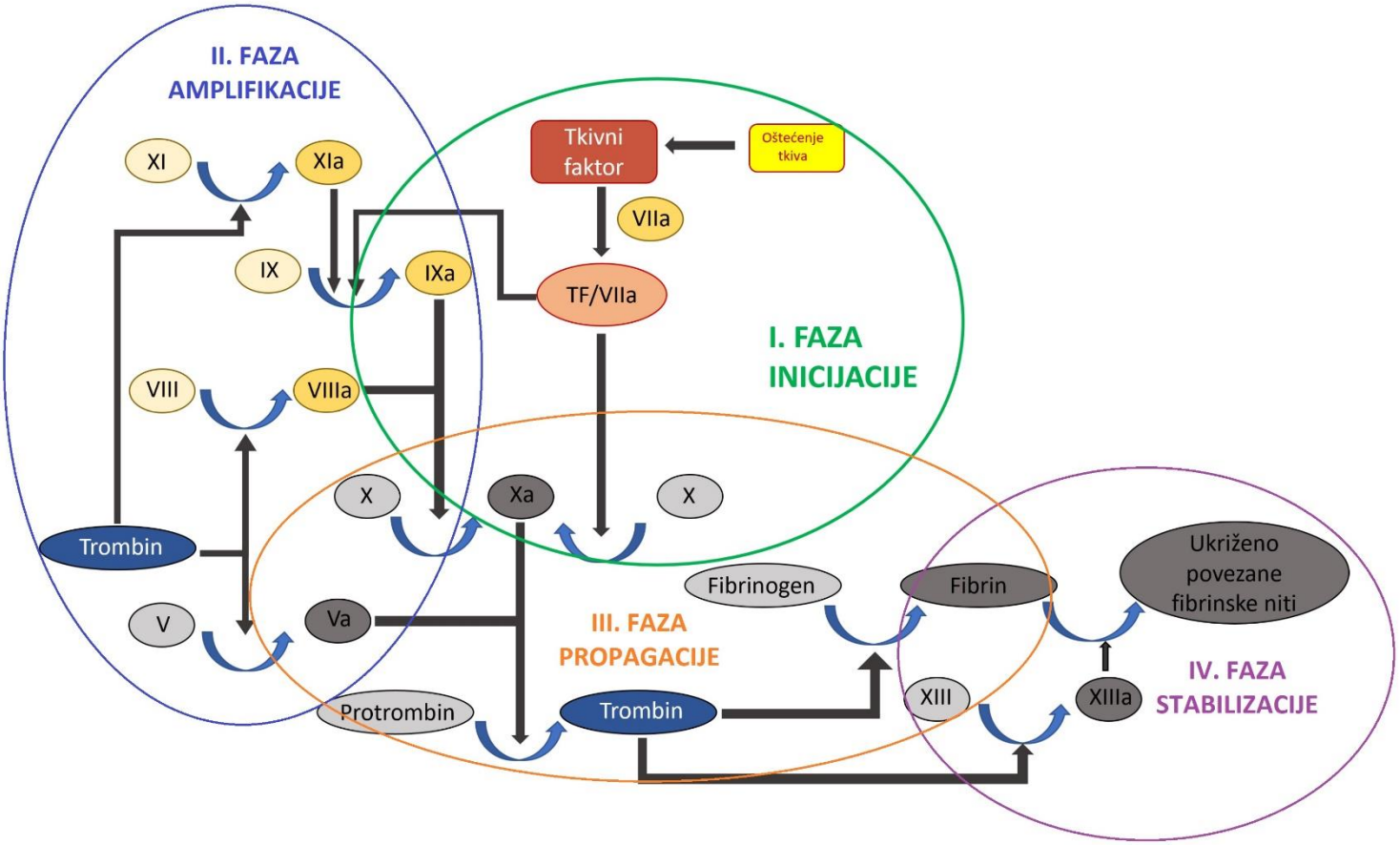


Slika 1. Prikaz koagulacijske kaskade.

1.2.3. Stanični model koagulacije

Dva različita rada autora Macfarlanea te Daviea i Ratnoffa po prvi put su opisali 1964. godine model koagulacijske kaskade. To je ujedno i prvi primjeren pokušaj da se prikaže ovaj izrazito složen sustav. Oni su prikazali biokemijsku podlogu sustava zgrušavanja koja je i danas korisna u laboratorijskoj dijagnostici i kliničkoj procjeni

sustava zgrušavanja bolesnika (7,8). U međuvremenu su prepoznati brojni nedostatci opisanog modela obzirom na kompleksna međudjelovanja pojedinih koagulacijskih faktora, ali i drugih čimbenika važnih za koagulaciju unutar organizma. Jedan od značajnijih nedostataka je primjerice razumijevanje uloge FXII, koji *in vitro* ima ulogu pokretanja unutarnjeg mehanizma zgrušavanja, međutim, *in vivo*, ljudi i štakori s nedostatkom FXII nemaju kliničkih simptoma poremećaja zgrušavanja. S druge strane, nedostatci drugih faktora poput VIII i IX, koji su dio istog puta, uzrokuju hemofiliju (10–12). Noviji model kojeg su prvi opisali Hoffman i Monroe 2001. godine prepoznaje tri faze koagulacije - inicijaciju, amplifikaciju i propagaciju (11,12), dok kasniji modeli uvode i četvrtu, završnu fazu stabilizacije (13). Osim samog slijeda događaja, novi model prepoznaje i ključnu ulogu u procesu zgrušavanja koja pripada staničnim površinama trombocita i endotela kako bi se postigla efikasna i lokalizirana reakcija samo na području oštećenja (11).



Slika 2. Prikaz staničnog modela koagulacije.

Inicijacija

Faza inicijacije odvija se na površini stanice koja eksprimira TF. Stanice koje eksprimiraju TF se nalaze izvan vaskularnog prostora – to su primarno fibroblasti i stanice glatkog mišićja, ali mogućnost otpuštanja TF-a imaju i oštećene stanice endotela. Proces nalikuje već spomenutom vanjskom putu zgrušavanja. Ova faza započinje povezivanjem TF-a i FVIIa. Stvoreni kompleks aktivira FX i FIX, FXa potom katalizira pretvorbu protrombina u trombin. Ovako nastalog trombina ima vrlo malo i u ovoj fazi je moguće zaustaviti koagulaciju inhibitorom puta tkivnog faktora (TFPI, eng. *Tissue factor pathway inhibitor*) ili antitrombinom III koji se nalaze slobodni u plazmi (12–14).

Amplifikacija

Trombin nastao u fazi inicijacije vezan je za stanice koje eksprimiraju TF i ima ulogu dodatne aktivacije trombocita, FV, FVIII i FXI koji će u svojim aktiviranim oblicima ubrzavati nastanak kompleksa protrombinaze (12,13).

Propagacija

Faza propagacije odvija se na površini aktiviranih trombocita gdje brojni nakupljeni kompleksi VIIIa/IXa i protrombinaze sudjeluju u nastajanju velike količine trombina i potom fibrinskih niti koje formiraju ugrušak (12,13).

Stabilizacija

Trombin također aktivira i FXIII, odnosno faktor stabilizacije fibrina koji kovalentno povezuje fibrinske polimere. Faktor XIII tako učvršćuje sveze koje stvaraju ugrušak. Osim toga trombin aktivira i trombinom aktivirani inhibitor fibrinolize (TAFI, eng. *Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*) koji sprječava fibrinolizu stabilizacijom fibrinskih niti (13).

1.3. Intravaskularni antikoagulansi

1.3.1. Antitrombin III

Antitrombin III je inhibitor serinskih proteaza koji se sintetizira u jetri te je stalno prisutan u plazmi. Primarno djeluje vezanjem i inaktiviranjem trombina, FIXa i FXa, ali može inhibirati i ostale faktore zgrušavanja. Antitrombin III također ima aktivnu i inaktivnu formu od kojih je aktivna nekoliko stotina puta učinkovitija u inaktivaciji FIXa

i FXa. Antitrombin III se aktivira vezanjem heparina ili heparinoidnih glikozaminoglikana koji se nalaze na površini endotelnih stanica (15).

1.3.2. Protein C

Sinteza proteina C u jetri, kao i u slučaju brojnih drugih prokoagulantnih faktora, ovisi o vitaminu K. On se nalazi slobodan u plazmi i aktivira se na površini endotelnih stanica vežući se za kompleks trombomodulina i trombina te endotelnog receptora proteina C. Aktivirani protein C uz pomoć kofaktora proteina S ireverzibilno inaktivira FVa i FVIIIa te tako izravno usporavaju generaciju trombina. Na taj način ovaj sustav usporava koagulaciju koristeći dva mehanizma - trombomodulin veže trombin i onemogućava daljnju aktivaciju fibrinogena, dok proteini C i S usporavaju nastajanje aktivnog oblika trombina. (16,17)

1.3.3. Fibrinoliza

Istovremeno sa stvaranjem ugruška, aktivira se i fibrinolitički sustav kako bi ograničio djelovanje prokoagulantnih tvari. Za formirane fibrinske niti vežu se plazminogen, odnosno prekursor plazmina, i tkivni aktivator plazminogena (t-PA, eng. *Tissue-type plasminogen activator*) kojeg izlučuju endotelne stanice. Vezanjem za fibrinske niti t-PA cijepa proteinske veze plazminogena čime dolazi do nastajanja aktivne forme – plazmina (18). Osim t-PA, kojeg primarno sintetiziraju i otpuštaju stanice endotela, postoji i urokinazni aktivator plazminogena (u-PA, eng. *Urokinase-type plasminogen activator*) kojeg stvaraju monociti, makrofazi i epitel urinarnog trakta. Urokinaznom aktivatoru plazminogena nije potreban fibrin kao kofaktor i područje djelovanja mu je uglavnom ekstravaskularno (19). Plazmin je proteaza širokog spektra koja, osim što primarno cijepa proteinske veze fibrina, na isti način djeluje i na fibrinogen, FV, FVIII, FIX i vWF (13,20,21). Obzirom da se radi o izrazito potentnoj proteazi, nužna je i precizna regulacija njenog djelovanja pa fibrinolitički sustav ujedno ima i tri inhibitora. Inhibitor aktivatora plazminogena 1 (PAI-1, eng. *Plasminogen activator inhibitor-1*) glavni je regulator fibrinolize te djeluje na prvom koraku ireverzibilno inhibirajući t-PA i u-PA. Najznačajniji regulator na razini inhibicije plazmina je alfa-2-antiplazmin. Osim njih, TAFI djeluje izravno na fibrin i sprječava vezanje plazminogena, a samim time i razgradnju fibrinskih niti (13).

Razgradnjom fibrinskih niti nastaju razgradni produkti fibrina (FDP, eng. *Fibrin degradation products*), od kojih su klinički najznačajniji D-dimeri. Oni su najmanji od

produkata i vrlo su osjetljivi pokazatelji fibrinolize te su ključni u dijagnostici poremećaja koagulacije poput tromboembolijske bolesti i diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK) (19,22).

1.4. Uloga endotela u održavanju hemostaze

Zdrav endotel je metabolički aktivna površina s antikoagulantnom i antitrombotskom funkcijom koja u normalnim uvjetima omogućava neometan tok krvi. S druge strane, površina endotelnih stanica, uz trombocitnu membranu, mjesto je na kojem proces zgrušavanja mora započeti kada je to potrebno. Stanice endotela imaju i važnu ulogu u aktivaciji i agregaciji trombocita (2,11,23).

1.4.1. Antikoagulantna aktivnost endotela

Endotel konstitutivno izlučuje prostaciklin (PGI2) i dušikov oksid (NO), koji, osim što su potentni vazodilatatori, sprječavaju i agregaciju trombocita (23). NO također može inhibirati i adheziju trombocita (24). Glikokaliks koji se nalazi na intravaskularnoj površini endotela ima funkciju odbijanja faktora zgrušavanja i trombocita. Također, sadrži i heparinoidne glikozaminoglikane, čiji je najznačajniji predstavnik heparan-sulfat, proteoglikan koji pospješuje djelovanje antitrombina III u zaustavljanju koagulacijske kaskade inhibicijom FIXa i FXa (15,25). Na površini endotela eksprimirana je i molekula trombomodulina koja visokim afinitetom veže trombin te na taj način usporava koagulaciju. Osim toga, kompleks trombin/trombomodulin aktivira vrlo potentan antikoagulans protein C koji inaktivira FV i FVIII (26,27). U fiziološkim uvjetima, endotel ne eksprimira TF koji pokreće koagulacijsku kaskadu. Do ekspresije TF-a na površini okolnih endotelnih stanica dolazi tek ozljedom tkiva kako bi se ubrzao proces koagulacije (11). S druge strane, endotel je mjesto sinteze TFPI-a, glavnog inhibitora TF-a, koji je eksprimiran na površini stanične membrane, a može se pronaći i u plazmi. U fazi inicijacije puta zgrušavanja, gdje glavnu ulogu ima kompleks TF/FVIIa, sam TFPI može u potpunosti zaustaviti slijed (28,29). Naposljetku, endotel je mjesto sinteze i otpuštanja tkivnog aktivatora plazminogena (t-PA) koji je nužan za započinjanje fibrinolitičkog procesa. Poticaj za otpuštanje t-PA i aktivaciju plazminogena je formiranje fibrinskih niti (23).

1.4.2. Prokoagulantna aktivnost endotela

Na samom početku primarne hemostaze endotelne stanice sintetiziraju čimbenik aktivacije trombocita (PAF, eng. *Platelet activating factor*) koji se dominatno zadržava na površini membrane. Aktivacijom trombocita oni adheriraju i na neoštećene stanice endotela. Osim aktivacije trombocita, PAF ima ulogu i u upalnom odgovoru s obzirom na to da je on kemokin koji privlači neutrofile te pospješuje njihovu adheziju za endotel (23). Drugi čimbenik hemostaze kojeg sintetiziraju i otpuštaju endotelne stanice je vWF. Već je spomenuta njegova uloga kao specifičnog kofaktora koji poput mosta veže slobodne trombocite iz toka krvi za subendotelne strukture. Drugu važnu ulogu vWF-a za održavanje hemostaze ima njegova slobodno cirkulirajuća forma u plazmi koja stvara kompleks s FVIII te ga na taj način stabilizira i čuva od proteolitičke aktivnosti u krvotoku (30). Za vrijeme aktivacije koagulacijskog sustava, na površini endotelnih stanica su eksprimirani receptori za čimbenike koagulacije, posebice FVa i FXa koji lokaliziraju proces na površini membrane te na taj način ubrzavaju i povećavaju efikasnost pretvorbe protrombina u trombin. Endotelne stanice sudjeluju u procesu fibrinolize otpuštajući t-PA, ali također konstitutivno oslobađaju i njegovog glavnog inhibitora - PAI-1 (23,31).

2. SUSTAV ZA IZVANTJELESNU MEMBRANSKU OKSIGENACIJU

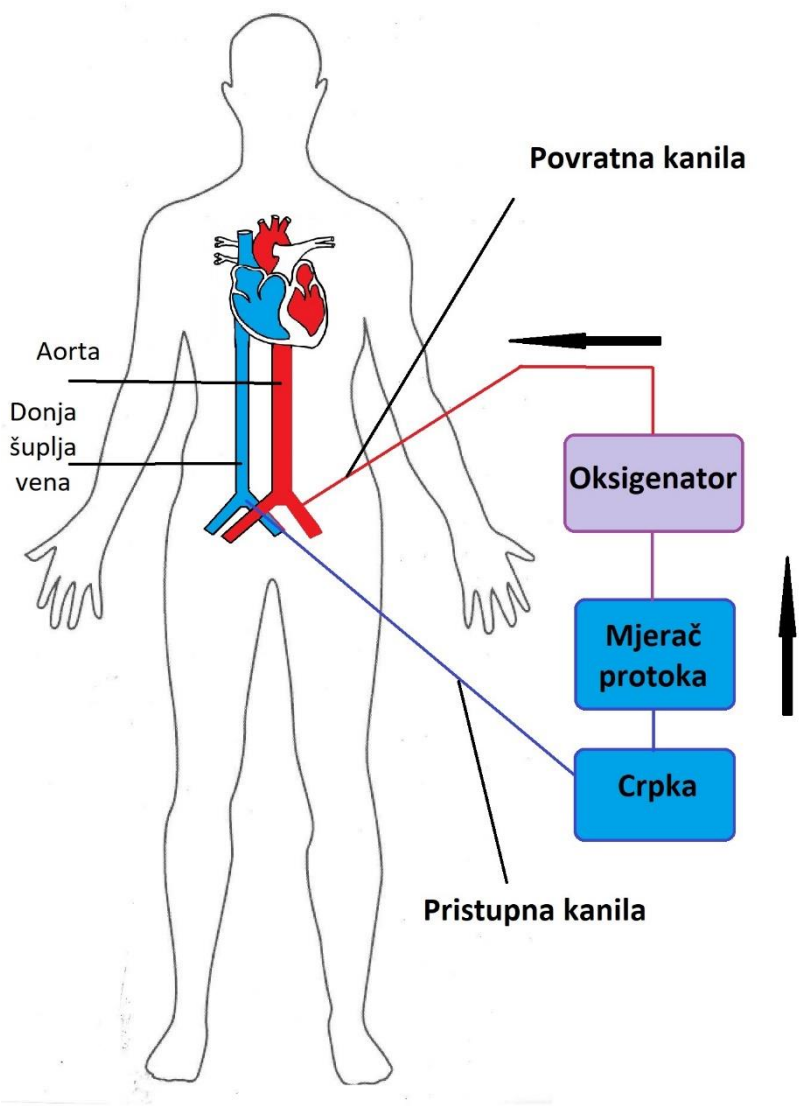
Sustav za izvantjelesnu membransku oksigenaciju (ECMO, eng. *Extracorporeal membrane oxygenation*) oblik je spasonosne terapije kada se iscrpe sve druge mogućnosti konzervativnog liječenja. Koristi se kod najtežih oblika kardiorespiratornog zatajenja i sam po sebi nije oblik kurativne terapije nego omogućuje pacijentu da premosti period do eventualnog oporavka organa, transplantacije ili, eventualno, nekih drugih oblika liječenja. Radi se o relativno novoj metodi koja se razvila iz ideje kardiopulmonalne premosnice (CPB, eng. *Cardiopulmonary bypass*) prvi puta uspješno korištene u operacijskoj dvorani 1953. godine. U povijest je ušao liječnik John H. Gibbon koji je pomoću CPB-a operirao osamnaestogodišnju bolesnicu s atrijskim septalnim defektom. Nakon uspješne operacije, metoda izvantjelesne potpore se pokušala prevesti i u jedinice za intenzivno liječenje, međutim, kod primjene duže od nekoliko sati razvila bi se masivna hemoliza. Dva su ključna koraka bila dovoljna da se mehanizam prilagodi za implementaciju u periodima duljim od prosječnih kardiokirurških operacija. Prvi je bio inovacija silikona. Naime, u prvim realizacijama metode, krv se oksigenirala neposredno plinom kisika, što je i dovodilo do masivne hemolize. Otkrićem silikona pronašao se materijal koji je dovoljno izdržljiv da tolerira hidrostatski tlak, a ujedno i pogodan za izmjenu plinova (32). Izumom silikonskih membrana 1957. godine, koje se od tada i koriste, sustav se naziva „izvantjelesnim membranskim oksigenatorom“. Drugi korak, koji je i danas izvor jedne od najvećih problema prilikom primjene ECMO-a, je prevencija koagulacijskih poremećaja. Heparin je otkriven još 1916. godine (33) i u uporabu je ušao puno prije razvoja ECMO-a. U začecima postupka izvantjelesne cirkulacije, odnosno CPB-a, bolesnicia su davane maksimalne doze heparina za vrijeme kirurškog postupka zbog usporavanja cirkulacije i razvoja staze u plućima. Tek prolongiranim korištenjem izvantjelesne cirkulacije otkrilo se je da je dovoljna znatno manja doza nefrakcioniranog heparina primjenjenog u kontinuiranoj infuziji kako bi se spriječilo nastajanje tromboembolijskih incidenta. Drugi važan korak, odnosno titracija antikoagulantne terapije ujedno je rezultirala i smanjenjem incidencije neželjenog krvarenja u organizmu (34,35). Nakon 20-ak godina dodatnog istraživanja, liječnik J. D. Hill je prvi puta zabilježio uspješnu uporabu ECMO-a u trajanju od 75 sati. Slučaj je

zabilježen 1972. godine, a radilo se o 24-godišnjem mladiću koji je, nakon prometne nesreće s rupturom aorte, razvio posttraumatski akutni respiratorni distresni sindrom (ARDS) (36).

Da se radi o relativno novoj metodi koja se tek nedavno proširila po svijetu govore podaci zabilježeni u registru Organizacije za izvantjelesno održavanje života (ELSO, eng. *Extracorporeal Life Support Organization*). Do 2022. godine je ukupno zabilježeno više od 175 000 slučajeva pacijenata koji su liječeni uz pomoć ove metode, od čega gotovo polovina (84 750) u posljednjih pet godina (37). Do nedavno se ECMO koristio dominantno u pedijatriji jer su ishodi liječenja odraslih bolesnika u početku bili izrazito nepovoljni. Studija provedena 1979. godine je pokazala da ne postoji statistička razlika u preživljenju između skupine konzervativno liječenih i onih liječenih uz pomoć ECMO sustava kod odraslih pacijenata s teškim oblikom ARDS-a (38). Iz tog razloga su daljnja istraživanja na odrasloj populaciji stagnirala idućih 20-ak godina. Otac ECMO-a, liječnik Robert H. Bartlett, 1975. godine opisao je prvi uspješan slučaj primjene ECMO-a na cijanotičnom novorođenčetu. Djetetu je zbog perzistentne plućne hipertenzije već u prvom danu života prognoza bila smrtonosna. Nakon vrlo uspješnog ishoda, Bartlett je nastavio s istraživanjem, svoje slučajeve bilježio je u registar koji je osnova današnjeg registra ELSO-a, a zbog povoljnih rezultata ubrzo se ova metoda počela koristiti u pedijatrijskoj populaciji i u brojnim drugim centrima (39). Tek u prošlom desetljeću je značajnije započela primjena na odraslim pacijentima. Glavna prekretnica je bila 2009. godine za vrijeme pandemije virusom gripe H1N1 kada je ARDS kao najteži oblik bolesti potaknuo brojne centre da razmotre upotrebu ECMO-a kao spasonosne metode (40). Iste godine objavljena je CESAR studija koja je, bez obzira na određena ograničenja, uspjela dokazati statistički značajnu razliku u preživljenju i kvaliteti života pacijenata s ARDS-om liječenih sustavom za izvantjelesnu oksigenaciju u odnosu na one liječene konvencionalnom terapijom (41). Godine 2020. svijet je zahvatila pandemija SARS-CoV-2 u kojoj se ponovno istaknula uloga ECMO-a u smanjenju mortaliteta oboljelih i tek predstoji vidjeti kakav će to utjecaj imati na daljni razvoj tehnologije (42).

2.1. Komponente sustava za izvantjelesnu membransku oksigenaciju

ECMO sustav građen je od tri glavne komponente - crpke, uređaja za izmjenu plinova (oksigenatora) i izmjenjivača topline. Sastavnice su povezane cijevima izrađenim od plastike i biomaterijala. Osim glavnih komponenti, noviji uređaji imaju i sve više onih pomoćnih, što sustav čini još složenijim. Monitori, detektori mjehurića, alarmi, te mjerni uređaji saturacije kisikom i tlaka u pojedinim dijelovima kruga mogu se uključiti u ovaj, početno, relativno jednostavan krug. Protok krvi kroz sustav ovisi o nekoliko varijabli - mjestu kanilacije, promjeru i dužini kanila, cijevima sustava te o svojstvima same crpke (43,44).



Slika 3. Prikaz kruga sustava za izvantjelesnu membransku oksigenaciju.

2.1.1. Crpka

Prije razvoja centrifugalnih crpki, najčešće su se koristile „*roller*“ pumpe. One su pomoću dva valjka uzastopno komprimirale segment cijevi što bi rezultiralo anterogradnim protokom krvi. Prednosti „*roller*“ pumpi su što izvantjelesni tok ne ovisi o zaopterećenju, što su jeftinije i ne dopuštaju retrogradni tok. Neovisnost o zaopterećenju se može navesti i kao negativna osobina, jer se forsiranim protokom protiv velikog otpora mogu oštetiti stijenke krvnih žila i uzrokovati disekciju ili oštećenje i odvajanje cijevi. Kompresijom cijevi koje s vremenom degeneriraju razvijaju se mikroembolije otkinutih dijelova unutrašnje stijenke. Također, crpka kompresijom generira veliku silu smicanja što uzrokuje oštećenje eritrocita i značajnu hemolizu.

U sve više centara koriste se centrifugalne crpke umjesto nešto starijeg „*roller*“ oblika. Noviji modeli imaju produljen vijek trajanja crpki što omogućuje i duže trajanje primjene ECMO sustava. Princip rada ovisi o rotoru koji se okreće i centrifugalnom silom pokreće krv, a tlak perfuzije ovisi o broju okretaja u minuti. Za razliku od „roller“ crpke ovisi o pred- i zaopterećenju, neokluzivna je i ne može pumpati protiv velikog otpora, što umanjuje mogućnost komplikacija poput disekcije, perforacije ili razdvajanja cijevi. Nedostatci su joj mogućnost retrogradnog toka te značajno zagrijavanje sustava koje može dovesti do razvoja hemolize i tromboze. Potonja osobina je nešto manje izražena u naprednijim verzijama.

2.1.2. Oksigenator

Oksigenator je mjesto izmjene plinova, odnosno obogaćivanja krvi kisikom i eliminacije ugljičnog dioksida (CO_2). Može biti građen od nekoliko različitih biomaterijala. Već desetljećima se koristi silikon, a u novije vrijeme polipropilen, polivinilklorid (PVC), poliuretan te polimetilpenten (PMP) čija su se vlakna pokazala iznimno učinkovita za izmjenu plinova. Od navedenih materijala, trenutno PMP ima obećavajuće rezultate zbog smanjenog istjecanja plazme, izdržljivosti, smanjenih potreba transfuzije te atenuiranog upalnog odgovora. Oksigenator je građen od velikog broja kapilarnih vlakana unutar kojih se nalazi predmiješani protok plinova. On se obično sastoji od mješavine kisika i sobnog zraka ili čistog kisika, a ponekad se dodaje i manji udio CO_2 ako je potrebno održavati razinu pCO_2 pacijenta. Krv oplakuje kapilarna vlakna izvana i zbog razlike gradijenta dolazi do izmjene plinova kroz

propusne materijale poput PMP-a. Ovisno o kontaknoj površini, određuje se maksimalni oksigenacijski kapacitet. Standard kojim se on izražava - „*rated flow*“ govori koliko se venske krvi saturacije kisikom od 75 % može oksigenirati do 95 % u minuti, uz uvjet da je vrijednost hemoglobina 120 g/L.

2.1.3. Izmjenjivač topline

Izmjenjivač topline može biti zasebna komponenta ili može biti uključen u oksigenator. Krv koja se vraća u pacijenta mora biti normotermna. Iznimno, ona može biti nešto niže temperature, primjerice kada je cilj postizanje terapijske hipotermije radi neuroprotekcije i smanjenja metaboličkih potreba. U oba slučaja, potreban je regulator topline. Kisik dolazi iz hladnih spremnika te se u oksigenatoru zbog velike kontakne površine krv hladi. Maloj djeci je potrebno aktivno zagrijavanje kako bi se održala normalna tjelesna temperatura. To se postiže vanjskim metodama poput toplih deka, grijanja plina, ali i krvi. U slučajevima promijenjene autoregulacije, nekada je potrebno aktivno održavanje temperature i u odraslih pacijenata. Izmjenjivači topline djeluju na principu recirkulirajuće vodene kupke temperature od 36 do 38,4 °C koja se nalazi u nepropusnim spremnicima od čelika, aluminija ili poliuretana (43).

2.1.4. Modifikacije bionekompatibilnih površina

S početkom uporabe ECMO sustava prepoznat je veliki utjecaj bionekompatibilnih membrana na krv. Osim što djeluju prokoagulantno, pokreću i jak upalni odgovor. Kako bi se smanjila potreba za sistemskom antikoagulacijom, koja je trenutačno daleko od idealnog rješenja, započet je trend pokušaja modificiranja kontaktne površine.

Albumin

Albumin je najzastupljeniji protein plazme, a ujedno je i jedan od rijetkih koji ne ostvaruje interakciju s koagulacijskim sustavom, sustavom komplemenata ili upalnim odgovorom. Ideja njegove integracije u stijenku cijevi sustava temelji se na pretpostavci da bi sloj albumina mogao kompetitivno spriječiti adheziju fibrinogena na površinu biomembrane i posljedično pridonjeti smanjenoj aktivaciji trombocita.

Heparin

Najraširenija metoda modifikacije sustava trenutačno u primjeni je inkorporiranje heparina u biomembrane. On se posebnom tehnologijom proizvodnje

pomoću kovalentnih ili elektrostatskih veza učvrsti na površini cijevi gdje tada posredstvom antitrombina III postiže svoj antikoagulantni učinak. Osim toga, pokazuje i određena protuupalna svojstva tako što suprimira aktivaciju sustava komplemenata i leukocita. Heparin se veže za brojne proteine u plazmi zbog čega se nakon određenog vremena smanjuje njegova antikoagulantna aktivnost (45).

Polimeri koji otpuštaju dušični oksid

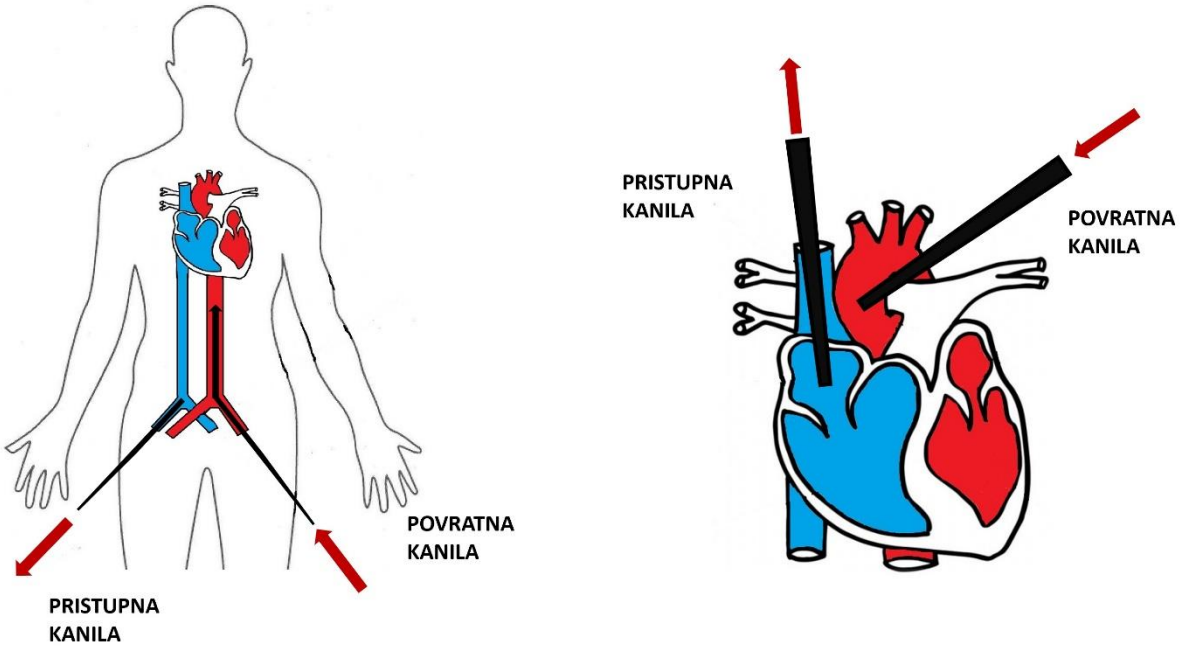
Obzirom da se radi o molekuli vrlo kratkog poluživota, osmišljeni su polimeri koji će imitirati konstitutivno otpuštanje NO-a endotela. Za sada nisu primijenjeni u istraživanjima na ljudima, ali od brojnih istraživanja imobilizacije raznih endogenih antikoagulansa poput proteina C, trombomodulina i prostaglandina, za sada su najviše interesa pobudila upravo ova, ponajviše obzirom na to da NO inhibira i adheziju i aktivaciju trombocita koja je potrebna za stvaranje površine na kojoj se može odviti proces koagulacije. Pretpostavka je da zbog kratkog poluživota (< 1 s) njegov učinak ne bi prelazio u tjelesni krvotok što bi omogućilo nesmetanu aktivaciju koagulacijskog sustava u slučaju krvarenja (4,45,46).

2.2. Modaliteti sustava za izvantjelesnu membransku oksigenaciju

S obzirom na krvožilni pristup sustava razlikujemo dva osnovna modaliteta – venoarterijski (VA-ECMO) i venovenski (VV-ECMO). U oba slučaja pristupna kanila nalazi se u venskom sustavu i odvodi deoksigeniranu krv iz organizma u sustav za oksigenaciju. U slučaju VV-ECMO-a povratna kanila se također nalazi u venskom sustavu. Na taj način VV-ECMO nema izravan utjecaj na hemodinamiku već isključivo nadoknađuje funkciju dišnog sustava. VA-ECMO krv vraća u aortu te zaobilazi srce i pluća, stoga pruža i respiratornu i cirkulatornu potporu (47,48).

2.2.1. Venoarterijski sustav za izvantjelesnu membransku oksigenaciju

S obzirom na lokalizaciju intravaskularnih kanila razlikuje se periferni i centralni VA-ECMO.



Slika 4. Prikaz perifernog i centralnog oblika venoarterijske kanilacije.

Periferni venoarterijski sustav za izvantjelesnu oksigenaciju

Za potrebe perifernog VA-ECMO-a pristupna kanila nalazi se u femoralnoj veni, a povratna u femoralnoj arteriji. Postupak je manje invazivan sa znatno bržim procesom uvođenja u odnosu na centralni oblik kanilacije. Može se provesti perkutano, što je svakako prednost u hitnim situacijama. Nekoliko je potencijalnih komplikacija ovog pristupa. Prvo, može doći do ishemije donjeg uda zbog opstrukcije toka femoralne arterije distalno od mjesta insercije. Obično se postavlja dodatni krak u svrhu reperfuzije ili se koristi „Y“ oblik kanile kako bi se prevenirala ishemija. Druge dvije komplikacije nastaju zbog stvaranja retrogradnog toka krvi u luku aorte iz povratne kanile koji se susreće s nativnim anterogradnim. Retrogradni tok povećava opterećenje lijevog ventrikula te može dovesti do srčanog popuštanja i razvoja plućnog edema. Nužno je održavati srednji arterijski tlak stabilnim i na vrijeme prepoznati dilataciju lijevog ventrikula uz pomoć ehokardiografije. Osim toga, nativni anterogradni tok će dominantno opskrbljivati koronarne arterije i ogranke proksimalnog luka aorte,

a retrogradni distalnog. U slučaju postojećeg respiratornog zatajenja, u gornjem dijelu tijela dotok kisika je značajno manji u odnosu na donji dio, stoga se uvijek preporuča nadzirati i uspoređivati saturaciju kisikom s uzorcima krvi iz obje ruke (49,50).

Centralni venoarterijski sustav za izvantjelesnu oksigenaciju

Venska kanila postavljena je u desni atrij, a arterijska u ascendentnu aortu što znači da oksigenirana krv opskrbljuje cijelu sistemsku cirkulaciju. S obzirom na to da se tok iz izvantjelesnog sustava kreće u istom smjeru kao i nativni, smanjeno je opterećenje lijevog ventrikula u odnosu na periferni VA-ECMO. Priključivanje pacijenta na sustav uvijek je potrebno provesti u operacijskoj sali uz pomoć cijelog kirurškog tima i sama tehnika je znatno invazivnija u odnosu na periferni. Centralno postavljene kanile povećavaju rizik od razvoja medijastinitisa i krvarenja. Novijim, ujedno i znatno skupljim kanilama, nije nužno otvarati prsni koš kako bi se pristupilo centralnoj poziciji, već je to moguće kroz subkostalnu abdominalnu stijenku, ali u pravilu se ipak izvodi sternotomija (50).

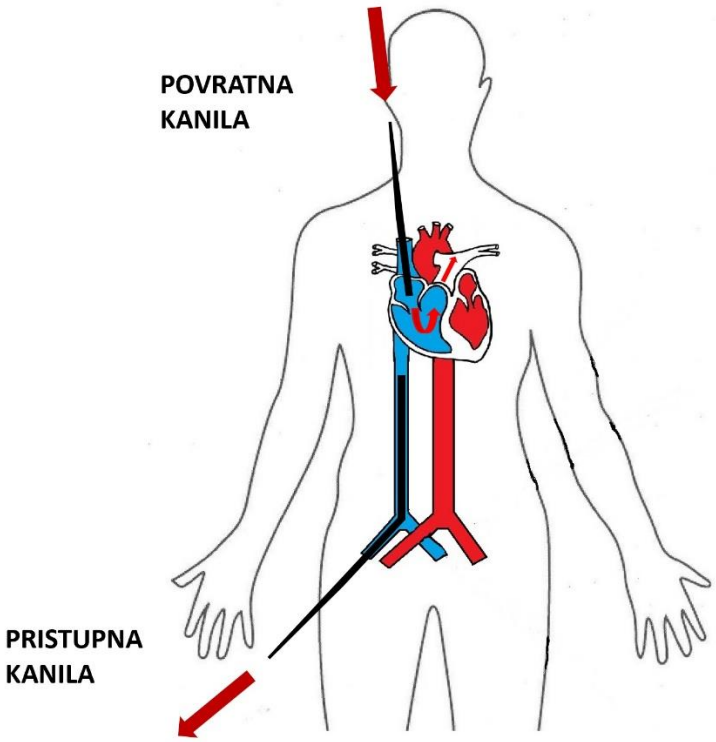
Venoarterijski ECMO nadomješta funkciju srca i pluća. Principi izmjene plinova i krvotoka VA-ECMO-a vrlo su slični CPB-u, odnosno potpunoj kardiopulmonalnoj potpori, s kojom ga se često i uspoređuje, ali uz nekoliko značajnih razlika. Optimalni protok kroz izvantjelesnu cirkulaciju produženog trajanja je oko 80 % venskog priljeva što znači da otprilike 20 % prolazi kroz srce i plućni krvotok. U suprotnome, u plućnoj cirkulaciji bi nastala staza krvi što bi, s vremenom, dovelo do stvaranja ugrušaka bez obzira na heparinizaciju pacijenta. U slučaju uspostave potpunog CPB-a, zbog neprekinutog priljeva krvi iz bronhalnih vena i Thebesijevih žila raste tlak unutar lijevog ventrikula, a posljedično i lijevog atrija te plućne cirkulacije. Za vrijeme kardiokirurške operacije uz otvoren prsni koš i CPB, taj problem je moguće premostiti. Može se provoditi aspiracija i retransfuzija navedenog rezidualnog toka, što nije moguće prilikom produžene primjene kardiorespiratorne potpore u JIL-u. Također, za vrijeme primjene CPB-a u operacijskoj sali postiže se potpuna antikoagulacija što nije održiva opcija u duljem periodu zbog prevelikog rizika od krvarenja (47).

2.2.2. Venovenski sustav za izvantjelesnu membransku oksigenaciju

Za pacijente koji imaju očuvanu srčanu funkciju, metoda izbora je VV-ECMO kao potpora u zatajenju dišnog sustava. Obje kanile se postavljaju u venski sustav, najčešće pristupna kroz femoralnu venu do donje šuplje vene, a povratna kroz jugularnu do gornje šuplje vene. S obzirom na to da se istraživanjima pokušava umanjiti invazivnost procedure, razvijene su i kanile s dvostrukim lumenom koje kroz jedno mjesto insercije i dreniraju i vraćaju krv. Kada su pravilno postavljene, one ujedno i smanjuju stupanj recirkulacije. Iako se uz VV modalitet kanilacije veže manje komplikacija u odnosu na VA, on i dalje ima svoje specifičnosti. Jedna od glavnih koje uvijek treba imati na umu je recirkulacija, koja je gotovo neizbježna ako postoje dva mjesta insercije. Do recirkulacije dolazi kada se dio oksigenirane krvi dopremljene iz izvantjelesnog sustava vrati kroz pristupnu kanilu u sustav umjesto da se izmiješa s deoksigeniranom u desnom atriju. Efektivno se tako gubi dio toka ekstrakorporalnog sustava jer oksigenirana krv ponovo prolazi kroz njega. Stupanj recirkulacije ovisi o poziciji i tipu kanila te odnosu protoka kroz ECMO i minutnog volumena; što je manji minutni volumen, a veći protok kroz ECMO - stupanj recirkulacije će biti veći i obrnuto. Može se posumnjati na recirkulaciju ako saturacija kisikom u arterijskoj krvi počne padati, a na mjestu u sustavu prije membranskog oksigenatora rasti.

S obzirom na to da se radi isključivo o respiratornoj potpori, VV-ECMO izravno ne pruža dodatnu hemodinamsku potporu. VV-ECMO ipak može posredno poboljšati srčani minutni volumen na nekoliko načina. Uz dodatnu respiratornu potporu izvantjelesnog krvotoka primjenjuje se protektivna ventilacija što pospješuje funkciju desnog srca smanjenjem zaopterećenja. Uz navedeno, korekcija acidoze povećanom eliminacijom CO_2 također ima pozitivan utjecaj na funkciju miokarda, baš kao i bolja oksigenacija.

Pod pretpostavkom da bolesna pluća imaju minimalan doprinos izmjeni plinova, njihovu funkciju u najvećoj mjeri preuzima membranski oksigenator nakon kojeg se krv vraća u vensku cirkulaciju. Za očekivati je da će zbog miješanja oksigenirane i deoksigenirane krvi u desnom atriju arterijska krv biti hipoksemična, ali vrijednosti od 70 do 90 % će adekvatno opskrbiti organizam pod uvjetom da su koncentracija hemoglobina i minutni volumen normalni. Porast u saturaciji arterijske krvi kisikom koristan je pokazatelj oporavka nativnog pluća (47).



Slika 5. Prikaz venovenskog modaliteta sustava za izvantjelesnu membransku oksigenaciju.

2.3. Indikacije i kontraindikacije

U zadnje vrijeme potiče se korištenje pojma izvantjelesna potpora životu (ECLS, eng. *Extracorporeal life support*) jer vjerodostojnije opisuje bit metode. Naime, primjena izvantjelesnog krvotoka sama po sebi nije lijek nego oblik suportivne terapije i rasterećivanja pluća i/ili srca do oporavka. Indicirana je u pacijenata s potencijalno reverzibilnim kardiorespiratornim zatajenjem predviđene visoke stope mortaliteta ako se nastavi liječenje samo konvencionalnim metodama. ECMO se treba razmotriti u slučaju da je predviđeni mortalitet veći od 50 %, a indiciran je ako je on veći od 80 %. Iznimka reverzibilnim uzrocima bili bi pacijenti koji iščekuju transplantaciju ili neki drugi trajniji oblik potpore poput implantacije ventrikularnog pomoćnog uređaja (VAD, eng. *Ventricular assist device*) te im je potrebno premoštenje perioda čekanja (51).

2.3.1. Indikacije za respiratornu potporu

Respiratorna potpora potrebna je u hipoksemijskom i hiperkapnijskom respiratornom zatajenju. Prema ELSO-vim smjernicama preporučene su vrijednosti parametara kada treba razmotriti primjenu ECMO-a, pod uvjetom da su sve

konvencionalne metode neuspješne. U slučaju hipoksemijskog zatajenja, definirano je da pacijenti s omjerom PaO2/FiO2 < 80 mmHg imaju indikaciju za izvantjelesnu potporu, a kod hiperkapnijskog zatajenja kada je pH < 7,25 (52).

Tablica 1. Indikacije ECMO-a za respiratornu potporu. *Prema: Makdisi G, Wang I wen. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. J Thorac Dis. 2015* (53)

Indikacije za respiratornu potporu

• Akutni respiratorni distresni sindrom
  ○ teška bakterijska ili virusna pneumonija
  ○ aspiracijski sindrom
  ○ alveolarna proteinoza
• Rasterećenje pluća do oporavka
  ○ opstrukcija dišnog puta
  ○ kontuzija pluća
  ○ udisanje dima
• Transplantacija pluća
  ○ odbacivanje transplantata
  ○ premoštenje perioda do transplantacije
  ○ intraoperativni ECMO
• Astmatski status
• Krvarenje ili masivna hemoptiza
• U novorođenčadi:
  ○ kongenitalna dijafragmalna hernija
  ○ sindrom aspiracije mekonija
  ○ perzistentna plućna hipertenzija

2.3.2. Indikacije za kardijalnu potporu

Preporuka je razmotriti ECMO kao opciju potpore u slučaju kardiogenog šoka kada je on refraktoran na konvencionalnu farmakološku terapiju i primjenu tekućine, ako je prošlo manje od 6 sati od dekompenzacije te ako je uzrok potencijalno reverzibilan ili se očekuje transplantacija ili neki drugi oblik trajne mehaničke potpore (54).

Tablica 2. Indikacije ECMO-a za kardijalnu potporu. *Prema: Makdisi G, Wang I wen. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. J Thorac Dis. 2015*

Indikacije za kardijalnu potporu

• Kardiogeni šok
  ○ akutni koronarni sindrom
  ○ refraktorna električna oluja
  ○ sepsa s izrazitom depresijom srčane funkcije
  ○ predoziranje/toksični utjecaj lijekova na srčanu funkciju
  ○ miokarditis
  ○ plućna embolija
  ○ izolirana srčana trauma
  ○ akutna anafilaksija
• Otežano odvajanje od CPB-a nakon kardiotomije
• Nakon transplantacije srca
  ○ odbacivanje presatka
  ○ transplantacija srca i pluća
• Kronična kardiomiopatija
  ○ premoštenje perioda do dugoročne potpore VAD-om
  ○ premoštenje perioda do donošenja odluke
• Periproceduralna potpora za visokorizične perkutane koronarne intervencije
• Premoštenje perioda do transplantacije

2.3.3. Kontraindikacije za primjenu sustava za izvantjelesnu membransku oksigenaciju

Prema ELSO-u, s obzirom na to da se radi o spasonosnoj terapiji u krajnjoj nuždi, nema apsolutnih kontraindikacija, već su one relativne i usmjerene na očuvanje ograničenih resursa. Na nadležnom je liječniku da usporedi rizike i dobrobiti terapije. Relativne kontraindikacije za ECMO su pacijenti starije životne dobi, pretili, oni s postojećim stanjem koje značajno utječe na kvalitetu života te uvjeti koji nisu kompatibilni s normalnim životom ako se pacijent oporavi (51). Primjeri kriterija isključenja su: diseminirana maligna bolest, teška ozljeda mozga, prolongirana

kardiopulmonalna reanimacija ili nepoznato vrijeme nastupa srčanog aresta, zatajenje organa (bubrega ili ciroze jetre), akutna ozljeda mozga, vaskularna bolest, imunokompromitiranost (54).

U kontraindikacije specifične za VV-ECMO uključuje se i teška plućna hipertenzija (srednji tlak u plućnoj arteriji > 50 mmHg) te kardiogeni šok.

Kontraindikacije specifične za VA-ECMO su periferna vaskularna bolest (za periferni VA-ECMO) te disekcija aorte (53).

2.4. Komplikacije

Iako je princip izvantjelesne potpore života gotovo nepromijenjen već desetljećima, ne prestaju nastojanja da se pokuša smanjiti broj komplikacija i pojednostaviti primjena ove invazivne metode. Prema podacima ELSO-a od 1989. do 2016. godine koji uključuju obradu podataka za 78 397 bolesnika, preživljenje do otpuštanja iz bolnice je 58 % (55). Iako ovdje treba imati na umu da se radi o najtežim bolesnicima raznih etiologija i da očekivanja po pitanju preživljenja moraju biti rezervirana, iz obrađenih podataka je razvidno da je među komplikacijama nezanemarivo velika stopa onih potencijalno preventabilnih. Primjerice, mehaničke komplikacije poput zatajenja crpke ili oksigenatora javljaju se, prema nekim istraživanjima u oko 10 % (55), a prema drugima čak u 18 % (56) slučajeva primjene izvantjelesne cirkulacije. Godinama traju napori da se unaprijede kako komponente i materijali koji se koriste u izradi sustava, tako i samo vođenje ECMO bolesnika. Usprkos tome, i dalje postoji velik broj komplikacija za koje tek predstoji otkriti najbolje metode prevencije. U sustav inkorporirane crpke, oksigenatori i izmjenjivači topline nose određene rizike neželjenih događaja, ali kao jedan od najvećih problema ističe se interakcija između krvi i bionekompatibilnih materijala što je nezaobilazan segment izvantjelesnog krvotoka.

2.4.1. Interakcija krvi i bionekompatibilnih materijala

Već je dugo vremena poznato da endotel nije samo glatka ploha unutar krvožilja koja omogućuje nesmetano kretanje krvi, nego se radi o metabolički aktivnoj površini s velikim doprinosom hemostazi (57). Već za vrijeme prvih operacija u kojima je implementiran CPB, pacijenti su bili heparinizirani kako bi se spriječilo zgrušavanje krvi nakon što napusti intravaskularni prostor. Međutim, nakon uspješnih operacija, već u neposrednom poslijeoperacijskom razdoblju, bilježili su se brojni slučajevi

pacijenata s mikroembolizacijama i stanjem tada poznatim kao „postperfuzijski sindrom“. Naime, osim aktivacije koagulacijskog sustava, izlaganje krvi nebiološkim površinama potaknulo je upalni odgovor koji je klinički i biokemijski odgovarao ARDS-u i sindromu sustavnog upalnog odgovora (SIRS, eng. *Systemic inflammatory response syndrome*). Analizom sastava krvi prije i nakon perfuzije, uočena je značajna denaturacija proteina plazme što je rezultiralo povećanom viskoznosti, ali i promijenjenim djelovanjem i sastavom proteina (4,58). Od izmijenjenog sastava najznačajnijim se pokazao smanjen udio imunoglobulina A, G i M te proteina sustava komplemenata (59). Za vrijeme perfuzije aktiviraju se gotovo sve sastavnice krvi - stanične komponente poput trombocita, neutrofila, monocita, limfocita te endotelne stanice, ali i proteinski sustavi poput koagulacijskog, fibrinolitičkog i sustava komplemenata (4).

Trombociti

U krugu izvantjelesne cirkulacije dolazi do aktivacije, a posljedično i do adhezije trombocita. Cijeli proces isti je kao i u primarnoj hemostazi nakon vaskularne ozljede. Aktivacijom malog broja trombocita otpuštaju se aktivne tvari koje regrutiraju brojne druge trombocite i djeluju prokoagulantno. S vremenom, primjenom izvantjelesnog krvotoka sve je manji udio morfološki normalnih trombocita, a sve više onih u raznim fazama aktivacije poput trombocita s pseudopodijima, degranuliranih trombocita i onih bez membranskih receptora. U krvotoku se pronalaze i fragmenti trombocita i trombocitnih membrana koji nastaju zbog oštećenja pod utjecajem nefiziološkog protoka te također imaju prokoagulantnu ulogu (4).

Aktivirani trombociti preko GPIIb-IIIa receptora vežu fibrinogen s visokim afinitetom, a potom fibrinogen poput mosta posreduje u vezanju drugih trombocita što omogućuje agregaciju. Osim trombocita, fibrinogen može vezati i leukocite preko Mac-1 receptora. Dokazano je da se za vrijeme CPB-a u cirkulaciji formiraju kompleksi leukocita i trombocita koji također djeluju prokoagulantno i adheriraju na umjetne površine (4,60).

Leukociti

Izlaganje stranim materijalima poput onih od kojih je građen sustav za izvantjelesnu oksigenaciju aktivira prirođeni imunitet. Leukociti se aktiviraju putem sustava komplemenata, aktiviranih trombocita, endotoksina (61), te posljedično u

ishemijsko-reperfuzijskoj ozljedi. Aktivirani leukociti otpuštaju proupalne citokine poput faktora nekroze tumora (TNF)-α, interleukina (IL)-1β, IL-6 i IL-8 (4,62). Osim toga, otpuštaju i brojne proteolitičke enzime i reaktivne metabolite kisika koji neselektivno djeluju na okolna tkiva. Također, aktivirani neutrofili adheriraju na vaskularne površine zbog čega zaostaju u mikrocirkulaciji. Vjerojatno najznačajnije djelovanje odlaganja polimorfonukleara te kompleksa polimorfonukleara i trombocita je upravo na pluća koja produženim trajanjem izvantjelesnog krvotoka zadobiju sekundarnu ozljedu. Akumulacijom neutrofila u perivaskularnom tkivu povećava se permeabilnost kapilara i razvija intersticijski edem koji otežava izmjenu plinova u plućima (63). Osim oštećenja respiratornog sustava, uloga imunološkog sustava isprepletena je i s koagulacijskim. Nakon postavljanja pacijenata na CPB, značajno raste udio monocita i neutrofila koji eksprimiraju TF, zbog čega imaju potencijal putem aktivacije FX pokrenuti koagulaciju (60).

Pretjeranom stimulacijom imunološkog odgovora kumulativno dolazi do razvoja SIRS-a. Zbog povećane permeabilnosti kapilara, dolazi do propuštanja tekućine u perivaskularni prostor što uzrokuje hemodinamsku nestabilnost.

Za preživljenje i smanjenje broja neželjenih ishoda pacijenta važno je da imunološki sustav reagira, ali umjereno. Primjer druge krajnosti u odnosu na SIRS je prolongirani razvoj sindroma kompenzatornog protuupalnog odgovora (CARS, eng. *Compensatory antiinflammatory response syndrome*) koji pretjeranim suprimiranjem imunološkog odgovora čini pacijenta podložnim nozokomijalnim infekcijama, što može pogodovati razvoju sepse (64).

Sustav zgrušavanja

U kontaktu sa stranom površinom, proteini plazme adheriraju i tvore jednostruki sloj polimera. Najviše adheriraju oni proteini koji imaju najizraženiju intrinzičnu sposobnost vezanja, a nisu nužno prisutni u najvećoj koncentraciji (65). Tako će primjerice fibrinogen i neki faktori zgrušavanja adherirati većim afinitetom u odnosu na inertni albumin koji je ujedno i najzastupljeniji protein plazme. Adsorbirani fibrinogen i FXII pokreću sustav zgrušavanja unutarnjim putem. Za pokretanje vanjskog puta potreban je TF koji se eksprimira na aktiviranim stanicama (monociti, makrofazi, neutrofili, endotelne stanice, subendotelne stanice, apoptotične stanice) ili staničnim dijelovima, poput trombocitnih fragmenata koji se nalaze u plazmi tijekom ECMO-a.

Aktivaciju sustava zgrušavanja neposredno prati i aktivacija fibrinolitičkog sustava koji se klinički može pratiti mjerenjem D-dimera i FDP-a. Izvantjelesni sustav i njegova interakcija s krvlju dovodi inicijalno do razvoja dominantno prokoagulantnog stanja. Iako s vremenom sve naglašenija postaje i komponenta fibrinolitičkog djelovanja, u pravilu je nužna primjena antikoagulantne terapije za cijelo vrijeme trajanja izvantjelesne potpore života.

Značajan patološki proces koji se razvija s duljom primjenom izvantjelesne potpore je razvoj potrošne koagulopatije. Stalnom aktivacijom trombocita, sustava zgrušavanja, a potom i fibrinolize, potrošnja faktora zgrušavanja i trombocita prestigne sintezu istih i dovodi do deficita koji uzrokuje poremećaje koagulacije. Stoga su kod produljene primjene izvantjelesne cirkulacije često potrebne transfuzije krvnih pripravaka.

Uloga endotela

Nastojanja u smjeru proizvodnje materijala koji bi imitirali endotelnu površinu oblažući unutrašnjost sustava izvantjelesnog krvotoka i učinili ovu metodu sigurnijom nisu bez izazova. S obzirom da endotel konstitutivno djeluje pretežno antikoagulantno, a po potrebi sudjeluje i u zgrušavanju, njegovu ulogu je izrazito teško imitirati. Jedan od pokušaja je oblaganje heparinom koji pokazuje kratkotrajno dobre rezultate, ali ne može u potpunosti inhibirati aktivaciju koagulacijskog i imunološkog sustava niti dati trajno rješenje (66,67). Endotel konstitutivno luči NO i prostaciklin koji inhibiraju adheziju trombocita, a NO i aktivaciju. Dušični oksid je stoga postao predmet brojnih novijih istraživanja, a zbog kratkog vijeka njegovog antikoagulantnog djelovanja, istražuju se polimeri koji bi trajno otpuštali NO te za sada pokazuju obećavajuće rezultate na životinjskim modelima (46).

2.4.2. Komplikacije vezane uz komponente kruga sustava za izvantjelesnu membransku oksigenaciju

Crpka

Iako novije centrifugalne crpke, u odnosu na „*roller*“, imaju nešto manje komplikacija, i dalje je crpkom uzrokovana hemoliza značajan problem. ELSO hemolizu definira pojavom slobodnog hemoglobina u plazmi koncentracije veće od 50 mg/dL. Velike sile smicanja uzrokovane crpkom mogu oštetiti i eritrocite pa oni postaju rigidni, otežano prolaze kroz mikrocirkulaciju i otežano sudjeluju u izmjeni plinova.

Kumulativnim učinkom zbog produženog trajanja moguć je negativan utjecaj na organe. Osim oštećenja zbog smanjene dopreme kisika, hemoliza uzrokuje i akutnu ozljedu bubrega jer slobodan hemoglobin ima nefrotoksičan učinak. Pored toga, slobodan hemoglobin ireverzibilno veže NO što može uzrokovati povećan vaskularni otpor te utjecati na hemodinamiku, ali i djelovati prokoagulantno zbog izostanka inhibicije agregacije i adhezije trombocita.

Jedna od komplikacija koja se ponekad javljala u starijim modelima je pretjerano zagrijavanje pumpe što rezultira trombozom. U novijim generacijama crpki je razvoj tromboze u pumpi ipak znatno rjeđi. Moguća je i migracija tromba iz venskog sustava u crpku što može dovesti do zatajenja sustava i hitnog stanja s visokom stopom mortaliteta.

Oksigenator

Bez obzira na trenutne protokole antikoagulacije, do sada nije pronađena metoda koja bi u potpunosti spriječila nastanak tromboze unutar oksigenatora. Tromboza oksigenatora se obično razvija postepeno te ga s vremenom „uguši“. Glavna manifestacija tromboze oksigenatora je smanjena doprema kisika pacijentu koja se pogoršava. Svaka ustanova trebala bi imati protokol za hitnu zamjenu oksigenatora jer se ti događaji vežu s povećanom stopom mortaliteta. Kod produženih primjena uobičajena je i elektivna zamjena pri pojavi znakova koji ukazuju na pogoršanje parametara poput porasta transmembranskih tlakova, smanjene izmjene plinova, hemolize ili porasta D-dimera.

Kada tlak plina unutar oksigenatora premaši vrijednosti tlaka krvi, postoji rizik od ulaska zračnih mjehurića i posljedične zračne embolije. Također, u slučaju neregulirane centrifugalne pumpe, krvni put može poprimiti negativne vrijednosti tlaka i dovesti do ulaska zraka. U modernijim modelima postoje metode održavanja tlaka plina niskim kako bi se spriječila ta komplikacija. Drugi uzrok, koji je posebno važan zbog sve češće primjene transportnih modela ECMO sustava, je postavljanje uređaja iznad razine srca pacijenta. Ako se istovremeno zaustavi tok krvi, primjerice kada se pacijent zakašlje, pritiskom na cijevi ili formiranjem ugruška u oksigenatoru, postoji značajan rizik od nastanka zračne embolije.

Dugotrajnom primjenom oksigenatora neminovno se troši materijal biomembrana te s vremenom uzrokuje istjecanje (eng. *leak*) plazme. Noviji materijali poput PMP-a su znatno otporniji, no niti kod njih ova komplikacija nije u potpunosti uklonjena.

Izmjenjivač topline

Vrlo rijetko, ali s teškim posljedicama, može doći do izravnog kontakta krvi i vode za izmjenu topline zbog perforacije sustava. Postoji nekoliko sigurnosnih mehanizama kako bi se izbjegao ovaj neželjeni događaj. Primjerice, izmjenjivači topline mogu imati spremnike vode sa ugrađenim manometrom kada je svaki pad tlaka indikativan za perforaciju. Također, oni mogu biti izrađeni od prozirnih materijala kako bi se lako uočila eventualna primjesa krvi. Pored perforacije, zabilježeni su slučajevi infekcije vodenih spremnika mikobakterijama koje su se tada integriranim ventilatorom proširile aerosolom i inficirale pacijente. Naravno, ovakvi slučajevi mogu se izbjeći redovnom dezinfekcijom opreme (43).

3. POREMEĆAJI HEMOSTAZE

U održavanju ravnoteže hemostaze važni su brojni čimbenici, kako prokoagulantni, tako i antikoagulantni. Za vrijeme izvantjelesnog krvotoka i kontakta krvi s umjetnim materijalima većina tih čimbenika je aktivirana. Na ravnotežu bitno utječu i egzogeni antikoagulansi koji se primjenjuju, te činjenica da su pacijenti na ECMO-u kritično bolesni, s mnogo pokrenutih patofizioloških mehanizama koji se međusobno isprepliću. Osim složenosti sustava, bitno je napomenuti da trenutno ne postoji niti idealna metoda praćenja sustava zgrušavanja. Većina pretraga koje su trenutno u primjeni daju uvid u pojedine segmente sustava, obično u *in vitro* uvjetima, stoga je nužno koristiti više njih kako bi se dobila potpuna informacija.

Značajan udio morbiditeta i mortaliteta pacijenata liječenih izvantjelesnom cirkulacijom uzrokovan je upravo poremećajima koagulacije, a učestalost ovih neželjenih događaja se malo mijenjao od samih početaka primjene ECMO-a (68). U ovom trenutku ne postoji dovoljno podataka niti metoda koje bi uniformno odredile optimalnu antikoagulantnu terapiju za pojedinog pacijenta jer se radi o dinamičnom sustavu u kojem sudjeluje izrazito puno faktora s velikim varijacijama među bolesnicima, ali i pristupima liječenju pojedinih centara (69).

3.1. Krvarenje

Prema analizi ELSO-ovog registra pedijatrijskih pacijenata iz 2015. godine, s uzorkom od 21 845 pacijenata, komplikacije u vidu krvarenja javile su se u gotovo 40 % slučajeva (8 905). Među pacijentima kod kojih je zabilježeno krvarenje, ujedno je zabilježena i veća stopa mortaliteta (70). Među klinički najznačajnijim oblicima krvarenja, zasigurno se mogu uvrstiti intrakranijska koja imaju najveći utjecaj na morbiditet i mortalitet. Populacija pod najvećim rizikom od intrakranijskih krvarenja su novorođenčad, s prevalencijom od 7 do 11 %, ovisno o modalitetu ECMO-a (55), a u slučaju nedonoščadi prevalencija se penje i do 36 %. Osim dobi, prepoznati su brojni rizični čimbenici za razvoj intrakranijskih krvarenja poput acidoze, sepse, prekomjerne volumne resuscitacije, hipoksije te potrebe za inotropnom terapijom. Povrh svega, vjerojatno najznačajniji čimbenik koji uzrokuje i krvarenje i trombozu je neadekvatno vođena antikoagulantna terapija (70).

Razlozi krvarenja u pacijenata na ECMO-u su brojni, a obično i isprepleteni, s manjim ili većim utjecajem više čimbenika koji kumulativno uzrokuju krvarenje. Za vrijeme izvantjelesnog krvotoka, broj trombocita značajno pada. Oni se neprestano aktiviraju te adheriraju na površine unutar ECMO kruga, a prevelike sile smicanja destruktivno utječu na sve sastavnice krvi, pa tako i na njih. Relativno brzo dolazi do njihova manjka, a samim time i do otežanog zgrušavanja s obzirom da se ono odvija na površini aktiviranih trombocita. Adhezijom proteina krvi na strane površine, posebno fibrinogena, dolazi do aktivacije koagulacijskog sustava. Neprestanom aktivacijom sustava razvija se potrošna koagulopatija zbog prevelike potrošnje u odnosu na sintezu faktora zgrušavanja.

Stečeni Von Willerbrandov sindrom

Prolaskom krvi kroz izvantjelesni krvotok, zbog prevelikih sila smicanja oštećuju se sve sastavnice krvi, između ostalog i multimere vWF-a. Već kroz nekoliko sati nakon kanilacije dolazi do značajnog pada razine vWF-a. Funkcija vWF-a je da „usidri“ trombocite, aktivira ih i poput mosta poveže međusobno i sa subendotelnim tkivom. Osim toga, vWF stabilizira slobodni neaktivirani FVIII. Pacijenti s nedostatkom vWF-a imaju značajno ugroženu funkciju koagulacijskog sustava i skloniji su krvarenju. Von Willerbrandov sindrom (vWS) dijagnosticira se analizom vWF antigena i vWF aktivnosti ristocetin kofaktora (vWF:RCo), odnosno njihovim omjerom. Koncentracija vWF antigena kvantificira vrijednost, ali ne pruža informacije o sastavu multimera ili njegovoj aktivnosti. Aktivnost ristocetin kofaktora ustvari mjeri aktivnost vezanja vWF-a za trombocite. Omjer vWF:RCo i vWF antigena odražava odnos funkcije i količine faktora pa ako je on smanjen (<0,7), pretraga govori u prilog stečenog vWS. Najbolja terapija za stečeni vWS je ukidanje izvantjelesnog krvotoka jer obično kroz nekoliko sati svi pacijenti uspostave normalnu funkciju vWF-a. Međutim, u većini slučajeva, izvantjelesni krvotok je jedino što održava pacijenta na životu i ukidanje nije moguće. Kao mjere potpore primjenjuju se dezmopresin, traneksamična kiselina, krioprecipitat te koncentrati vWF-a (71–73).

3.2. Tromboza

S druge strane spektra, tromboza najčešće nastaje u izvantjelesnom dijelu krvotoka. Predilekcijska mjesta su oksigenator i sigurnosni spojevi koji se nalaze između intravaskularnih kanila i sustava cijevi. Neki stupanj tromboze membranskog

oksigenatora gotovo je neizbježan, pogotovo u produženoj potpori. Prevalencija značajnih tromboembolijskih incidenata poput ishemije udova, tromboze izvantjelesnog sustava ili ishemijskog moždanog udara procijenjena je na 8 %. U nekoliko slučajeva uočena je i tromboza lijevog ventrikula što je posljedica izražene sistoličke disfunkcije zbog koje dio krvi zaostaje u srčanoj šupljini i podložniji je grušanju. (74).

Tromboza je najčešće uzrokovana nedovoljnom antikoagulacijom, koja je zbog razlike između fiziološkog utjecaja biomembrana i endotela neizbježna, a standardnim laboratorijskim pretragama je teško je procijeniti njen adekvatan učinak. Prevelika potrošnja antikoagulansa poput proteina C, proteina S i TFPI-a koja nadmašuje njihovu sintezu može dovesti do razvoja protrombotskog stanja. Među najvažnijim endogenim antikoagulansima treba istaknuti antitrombin III koji inhibira većinu faktora zgrušavanja, a dodatno je stimuliran djelovanjem heparina. Kada nedostaje antitrombina III, bilo zbog prirođene deficijencije ili pojačane potrošnje, djelovanje heparina je znatno oslabljeno. Stoga treba redovno pratiti razinu antitrombina III i nadoknaditi nedostatak po potrebi.

Za vrijeme izvantjelesnog krvotoka aktivira se i imunološki sustav koji djeluje prokoagulantno eksprimiranjem TF-a na površini aktiviranih leukocita. Aktivira se izravno zbog interakcija sustava komplemenata s bionekompatibilnim membranama, posredno aktiviranim trombocitima ili kao posljedica ishemije. Na životinjskim modelima dokazalo se da je krvni protok u sluznici tankog crijeva za vrijeme izvantjelesnog krvotoka otprilike trećina vrijednosti prije započetog procesa. Ishemijom crijeva, između ostaloga, dolazi do translokacije bakterija iz lumena i detekcije endotoksina u krvotoku (61).

Heparinom inducirana trombocitopenija (HIT)

Heparinom inducirana trombocitopenija je relativno rijetka (0,5 – 5 %), ali teška komplikacija koja se obično javlja 5 - 10 dana nakon početka terapije heparinom. Najčešće je uzrokovana nefrakcioniranim heparinom, ali njen razvoj je moguć i nakon primjene niskomolekularnih pripravaka. Heparin se visokim afinitetom veže za trombocitni faktor 4 (PF4) i uzrokuje konformacijsku promjenu zbog koje se počnu

stvarati IgG protutijela na kompleks. Vezanje IgG-a za kompleks heparin/PF4 na površini trombocita dovodi do njihove aktivacije i opasnosti od razvoja arterijske i venske tromboze s mortalitetom od 17 do 30 %. Na ovu komplikaciju treba posumnjati ako nastupi (1) **t**rombocitopenija s naglim padom broja krvnih pločica za više od 50 %, (2) koja se javi između 5. do 10. dana primjene heparina (eng. ***t****iming*), (3) uz razvoj kliničkih pokazatelja **t**romboze te (4) izostanak drugih uzroka koji bi mogli objasniti nastanak **t**rombocitopenije (4T bodovna skala). Dijagnoza se može potvrditi serološkim imunoenzimskim testom (ELISA) dokazivanjem protutijela na heparin/PF4 kompleks ili testom oslobađanja serotonina (SRA, eng. *Serotonin release assay*). U slučaju razvoja HIT-a, primjenu heparina treba što prije obustaviti i uvesti direktni inhibitor trombina (DTI, eng. *Direct thrombin inhibitors*) (75).

4. ANTIKOAGULACIJA

Zbog brojnih interakcija krvi s površinom biomaterijala, u pravilu je potrebna dodatna egzogena antikoagulacija. Kao što je Hoffmanov model stanične hemostaze predložio - ravnoteža uvelike ovisi o površini na kojoj se proces odvija (11). U slučaju pacijenta s krvotokom spojenim na ECMO, krv cirkulira kroz vaskularni prostor koji je obložen endotelom i u normalnim uvjetima ima antikoagulantni učinak, a ujedno cirkulira i izvantjelesnom komponentom koja ima izražen prokoagulantni učinak. Cilj antikoagulantne terapije je pronaći zlatnu sredinu koja neće prevagnuti niti na jednu stranu. Ona bi, u idealnom slučaju, trebala dopustiti endogenu aktivaciju koagulacijskog sustava potrebnu na mjestima krvarenja, a spriječiti je na umjetnim površinama. Prema ELSO-vom registru u čak 40 % primjena ECMO-a došlo je do razvoja krvarenja, a u 8 % slučajeva do značajnih tromboembolijskih incidenata. Odnos ovih vrijednosti navodi na zaključak da bi se primjena antikoagulantne terapije trebala smanjiti na niže doze od danas preporučenih (76–78).

Osim učinkovitosti terapije, poželjna je i jednostavna mogućnost titracije, ali i praćenje utjecaja koji antikoagulant ima. Povrh svega, ne smije se zanemariti niti cijena, odnosno dostupnost pojedinog lijeka. Danas se u pravilu koristi jedna od dvije dostupne terapije - nefrakcionirani heparin ili DTI. Svaka ima svoje prednosti i nedostatke, a idealna terapija još nije pronađena.

4.1. Nefrakcionirani heparin

Heparin je u uporabi od 1937. godine, što znači da je u odnosu na druge dostupne lijekove već dugo vremena u primjeni te postoji mnoštvo dokaza o njegovoj učinkovitosti, ali i saznanja o mogućnosti razvoja komplikacija. Relativno je jeftin i široko dostupan, a u kontekstu vođenja ECMO bolesnika se najčešće i koristi. Metabolizira se u jetri, izlučuje bubrezima i ima vrijeme poluživota 30 - 60 min, a poznati antidot mu je protamin sulfat. Svoj učinak postiže interakcijom s antitrombinom lll ili s TFPI-om (79). Interakcijom s heparinom antitrombin lll postaje nekoliko stotinjaka do čak tisuću puta učinkovitiji u inhibiciji trombina i FXa-a, ali i drugih faktora koagulacije. Valja naglastiti da će heparin djelovati samo na slobodni trombin, ali ne i na onaj unutar ugruška (15). Pospješuje funkciju TFPI-a tako što potiče njegovo

izlučivanje iz endotelnih stanica, a on potom postiže svoj učinak inhibicijom FXa i kompleksa TF/FVIIa (29).

Važno je spomenuti i neke nedostatke heparina kao antikoagulantne terapije. Njegovo djelovanje na sustav zgrušavanja je posredovano antitrombinom III, što znači da ovisi o njegovoj prisutnosti. Tako, primjerice, u osoba koje imaju prirođeni manjak antitrombina III ili sepsu, heparin ima smanjen utjecaj (79). Osim toga, učinak heparina je dodatno nepouzdan jer se veže za brojne druge proteine plazme, stanice endotela i makrofage čime odstupa od poznate farmakokinetike (80). Općenito mu se kao nedostatak navodi i kratko vrijeme poluživota te isključivo intravenska primjena, zbog čega nije efikasna metoda u kroničnoj izvanbolničkoj terapiji. Najteža komplikacija njegove primjene je heparinom inducirana trombocitopenija (HIT) koja se javlja relativno rijetko (0,2 – 5 % odraslih pacijenata) (75).

Heparin se primjenjuje u inicijalnom bolusu prilikom kanilacije u dozi 50 - 100 IU/kg, a potom u kontinuiranoj infuziji održavanja koja započinje dozom 7,5 - 20 IU/kg/sat. Prema ELSO-vim smjernicama, doza heparina titrira se do željenih vrijednosti aktiviranog koagulacijskog vremena (ACT, eng. *Activated clotting time*) u rasponu od 180 do 220 s. Kod slabijeg učinka treba imati na umu i razine kofaktora antitrombina III čiji nedostatak uzrokuje heparinsku rezistenciju. Cilj nadoknade antitrombina III je održavanje njegove razine kod odraslih na > 50 %, a u pedijatrijskoj populaciji > 80 %.

4.2. Direktni inhibitori trombina

Specifičnost ove skupine lijekova je što djeluju kao izravni inhibitori trombina, dakle, za razliku od heparina, nemaju posrednika o kojem ovise. Također, DTI-i inhibiraju i slobodni i vezani trombin u ugrušku. Njihova farmakokinetika je predvidiva obzirom da se ne vežu za druge plazmatske proteine, a glavni im je nedostatak što ne postoji antidot. Srećom, vrijeme poluživota DTI-a u plazmi je relativno kratko i dovoljno je samo prekinuti kontinuiranu infuziju što ubrzo dovodi do prestanka njihovog antikoagulacijskog djelovanja. Od drugih nedostataka treba napomenuti da su daleko manje istraženi u odnosu na heparin, znatno skuplji, ali i činjenicu da je specifični monitoring njihovog učinka ograničen. Trenutno su, prema ELSO-ovim smjernicama, u uporabi dva DTI-a: bivalirudin i argatroban. Koriste se u pacijenata s heparinom

induciranom rezistencijom (HIT), ali i u pacijenata s trombocitopenijom koja nije uzrokovana HIT-om (68,80,81).

Bivalirudin ima vrijeme poluživota od otprilike 25 min, s time da se oko 20 % eliminira bubrezima, a većina proteolizom u plazmi. Kod doziranja treba imati na umu pacijente sa smanjenim klirensom kreatinina jer će bubrežna insuficijencija produžiti vrijeme poluživota. Osim toga, u slučaju staze krvi, bivalirudin neće biti efikasan jer će ga proteolitički enzimi plazme ubrzo inaktivirati. Primjenjuje se inicijalnim bolusom 0,05 - 0,5 mg/kg uz terapiju održavanja 0,03 - 0,1 mg/kg/sat koja se prilagođava kako bi aPTV bio od 1,5 do 2,5 puta veći od osnovne vrijednosti (82).

Argatroban ima nešto duže vrijeme poluživota od 45 min, a za razliku od bivalirudina, eliminira se putem jetre. Doziranje nije sa sigurnošću utvrđeno, pa tako neki centri primjenjuju početni bolus, dok ga većina preskače, osobito u situacijama ako zamjenjuje heparin. Preporuka za kontinuiranu infuziju je započeti s 0.5-1 mcg/kg/min i dalje titrirati prema aPTV-u od 1,5 do 2,5 puta većem od osnovne vrijednosti (82).

4.3. Monitoring koagulacije

4.3.1. Aktivirano koagulacijsko vrijeme

Tradicionalno najraširenija metoda mjerenja koagulacije koristi se u 97 % ELSO centara. Mjeri koagulacijsko vrijeme iz uzorka pune krvi pomoću POC (eng. *Point of care*) uređaja koji omogućuje skrb „uz krevet pacijenta“. Na rezultat pretrage koji se izražavaju u sekundama ne utječe samo prisutnost antikoagulantne terapije, trombocitopenija i koagulopatije zbog manjka fibrinogena i ostalih faktora zgrušavanja, nego i anemija, hemodilucija i hipotermija. Varijabilnost rezultata je relativno velika među pojedinim mjerenjima istim aparatom, što pogotovo dolazi do izražaja ako se koriste različiti aktivatori. Povrh svega, ne korelira s drugim testovima koagulacije te je nužno nadopuniti dobivene informacije s drugim metodama kako bi se detektirao uzrok promijenjenih vrijednosti ACT-a. Prema ELSO-vim smjernicama, prihvatljive vrijednosti ACT-a su u rasponu od 180 do 220 s.

4.3.2. Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) plazmatski je test zgrušavanja koji ispituje unutarnji i zajednički put zgrušavanja. Na dobivene vrijednosti utječe prisutnost pojedinih faktora zgrušavanja, antitrombina lll i heparina. Pretraga se izvodi *in vitro* te ne uključuje utjecaj staničnih komponenti. Za ispitivanje se koristi reagens koji se dodaje u plazmu i pomaže u detektiranju početka nastajanja fibrina. Zbog prevelike razlike u interakciji reagensa s heparinom između pojedinih laboratorija, preporuka je izražavati rezultate u odnosu na bazalno određene vrijednosti, a ne u vremenskim mjernim jedinicama. Na taj način ciljane se terapijske vrijednosti korigiraju individualno za pojedinu ustanovu.

Aktivirano tromboplastinsko vrijeme dobro korelira s anti FXa i koncentracijom heparina, sve dok se on daje u intermedijarnim dozama, a prihvaćena je metoda titriranja terapije DTI-a. Ima lošu korelaciju s vrijednostima ACT-a te je nepouzdan u pacijenata s visokom koncentracijom reaktanata akutne faze poput CRP-a i FVIII. Potonje predstavlja veliki nedostatak primjene testa u pacijenata na ECMO-u koji su podložni raznim upalnim stanjima. Također je nepouzdan pri visokim dozama heparina, u pacijenata s deficijencijom antitrombina lll i djece koja fiziološki imaju drugačiji omjer sastavnica u sustavu zgrušavanja u odnosu na odrasle (68).

4.3.3. Anti - faktor Xa aktivnost

Ideja određivanja anti-FXa aktivnosti je dobiti neizravan uvid u koncentraciju heparina, odnosno u razinu njegova učinka. Ova pretraga omogućuje precizniju titraciju željenih razina antikoagulantne terapije. Za razliku od ACT-a i aPTV-a, metoda je specifična za aktivnost heparina pa na nju ne utječe postojeća koagulopatija, trombocitopenija ili hemodilucija. Pretraga se temelji na mogućnosti heparina da katalizira inaktivaciju FXa antitrombinom lll. Nedostatci pretrage su ovisnost rezultata o razini antitrombina lll, kao i o prisutnosti hiperbilirubinemije, hiperlipidemije i slobodnog hemoglobinog kada se dobivaju lažno niske vrijednosti. Nezanemarivo je, također, da se radi o skupoj pretrazi. Pokazalo se da metoda ima lošu korelaciju s vrijednostima ACT-a zbog previše dodatno uključenih čimbenika, ali dobro korelira s aPTV-om uz uvijet da su vrijednosti antitrombina III normalne i doze heparina srednjih vrijednosti (82).

4.3.4. Tromboelastometrija

U primjeni još od 1940-ih godina, tromboelastometrija je kvalitativna metoda kojom se ispituju viskoelastična svojstva ugruška. Ona daje uvid u koagulaciju od polimerizacije fibrinogena do fibrinolize. Mjeri se brzina formiranja fibrinskog ugruška, njegova čvrstoća, a potom i vrijeme razgradnje. Sama procedura je relativno brza i jednostavna. Uzorak pune krvi zagrijan na tjelesnu temperaturu se postavi na oscilirajuću osovinu s iglom koja je uronjena u uzorak. Nastajanjem ugruška otežava se osciliranje igle jer je njen pomak obrnuto proporcionalan čvrstoći ugruška. Nakon sat vremena rezultat pretrage predočen je u obliku grafičkog prikaza iz kojeg se dobiva uvid u sekundarnu hemostazu i fibrinolizu. U inicijalnoj fazi mjeri se vrijeme potrebno da započne zgrušavanje, a ako je ono produženo pacijentu se daje nadoknada faktora koagulacije u obliku svježe smrznute plazme ili koncentrata protrombinskog kompleksa. U početnom dijelu krivulje formiranja ugruška, njena brzina i nagib će ovisiti o koncentraciji fibrinogena te sposobnosti polimerizacije. Smanjena maksimalna amplituda govori za eventualnu potrebu nadoknade trombocita. Posljednji dio krivulje ovsiti će ponajviše o fibrinolitičkoj aktivnosti krvi te sugerirati potrebu za antifibrinolitičkom terapijom (68).

5. ANTIKOAGULACIJSKI PROTOKOL KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA ZAGREB

Prije kanilacije daje se bolus heparina u dozi 50 - 100 IJ/kg, a zatim se njegova primjena nastavlja u kontinuiranoj infuziji 7,5 - 20 IJ/kg/sat. Tijekom primjene ECMO-a određuju se vrijednosti ACT-a svaka 4 sata, a aPTV-a svakih 6 sati. Vrijednosti trombocita, PV-a, INR-a, fibrinogena, antitrombina lll, D-dimera, aktivnosti anti FXa i tromboelastometrija mjere se jednom dnevno.

Tablica 3. „Siguran“ koagulacijski profil. *ACT - aktivirano vrijeme zgrušavanja, aPTV- aktivirano protrombinsko vrijeme, AT lll- aktivnost antitrombina III u plazmi, INR- internacionalni normirajući omjer, MCF FibTEM- maksimalna čvrstoća ugruška mjerena tromboelastometrijom*

ACT	160 - 180 s
aPTV	50 - 70 s
Anti Xa	0.3 - 0.7 IJ/mL
AT lll	> 70 - 80 %
INR	1.3 - 1.5
Fibrinogen	> 2 g/L
Trombociti	> 80 000 x 10^9 /L
Hematokrit	> 0.28
MCF FibTEM	> 12 mm

Tablica 4. Podešavanje brzine infuzije nefrakcioniranog heparina prema vrijednosti ACT-a

ACT	Intervencija
< 130 s	bolus 1000 IJ, povećati brzinu infuzije za 200 IJ/sat
130 - 150 s	povećati brzinu infuzije za 100 IJ/sat
150 - 180 s	bez promjene
180 - 200 s	smanjiti brzinu infuzije za 100 IJ/sat
200 - 250 s	smanjiti brzinu infuzije za 200 IJ/sat
> 250 s	zaustaviti infuziju i mjeriti ACT svakih sat vremena pokrenuti infuziju sa smanjenom brzinom za 300 IJ/sat kada je ACT < 300 s

Tablica 5. Podešavanje brzine infuzije nefrakcioniranog heparina prema vrijednosti anti FXa

Cilj	Anti FXa vrijednost	Intervencija
0.3 – 0.5	< 0.3	povećati brzinu infuzije 10-20 %
	0.3 – 0.5	bez promjene
	> 0.5	smanjiti brzinu infuzije 10-20 %
0.4 – 0.6	< 0.4	povećati brzinu infuzije 10-20 %
	0.4 – 0.6	bez promjene
	> 0.6	smanjiti brzinu infuzije 10-20 %
0.5 – 0.7	< 0.5	povećati brzinu infuzije 10-20 %
	0.5 – 0.7	bez promjene
	> 0.7	smanjiti brzinu infuzije 10-20 %

Tablica 6. Podešavanje ACT-a prema protoku

Protok	ACT
> 2.5 L/min	160 - 180 s
2 - 2.5 L/min	180 - 200 s
< 2 L/min	200 - 220 s

6. ZAKLJUČAK

Izvantjelesna membranska oksigenacija se pokazala kao metoda koja daje nadu pacijentima s najlošijim prognozama. Prednosti uporabe ovog postupka je teško interpretirati jer bi bolesnici koji mu se podvrgavaju vrlo vjerojatno preminuli samo uz konvencionalnu terapiju. Svakako, nužno je uložiti još puno truda kako bi se neželjeni ishodi, posebice oni preventabilni, sveli na minimum. Njih u prvom redu uzrokuju poremećaji sustava zgrušavanja koji potom imaju značajan učinak na povećanje morbiditeta i mortaliteta. Prema ELSO-vom registru u čak 40 % primjena ECMO-a došlo je do razvoja hemoragijskih, a u 8 % slučajeva do razvoja značajnih tromboembolijskih incidenata. Upravo zbog učestalijih krvarenja u odnosu na tromboembolizme, brojni centri odlučuju koristiti sve niže doze heparina prilikom uporabe izvantjelesne oksigenacije. Osim korekcije doze antikoagulansa, istražuju se brojne mogućnosti unaprjeđenja materijala i slojeva polimera kojima bi se oni obložili kako bi kontaktna površina s krvlju bila što bolja imitacija endotela. Naime, kao glavni uzrok poremećaja hemostaze prepoznat je nesrazmjer između antikoagulantnog učinka endotela i prokoagulantnog učinka stranih materijala u dodiru s krvlju. Koagulacijski sustav iznimno je složen i još uvijek nije u potpunosti istražen. Već dugo vremena je poznata biokemijska podloga rekacija, ali tek je u 21. stoljeću opisana važna uloga stanica i njihovih površina. Zbog brojnih interakcija sa stanicama, ali i drugim sustavima poput imunološkog, iznimno je teško *in vitro* postupcima prikazati pravo stanje sustava zgrušavanja. Nužno je koristiti više laboratorijskih metoda kako bi se dobila potpuna informacija, a zbog dinamičnosti se one moraju provoditi često. Zaključno, kako bi se postigla pozitivna promjena u ishodu pacijenata, potrebno je uzeti u obzir metode monitoringa koagulacije, antikoagulantnu terapiju te izmjene u tehnologiji samog sustava za izvantjelesnu oksigenaciju.

ZAHVALE

Srdačno zahvaljujem mentorici dr.sc. Sanji Konosić na strpljenju, susretljivosti i svoj pomoći i savjetima tijekom pisanja ovog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj potpori tijekom svih ovih godina. Uz vas je ovo putovanje proteklo uz puno smijeha i malo suza, a bez vas ne bi ni bilo ostvarivo.

LITERATURA

1. Stephanie A. Smith, Richard J. Travers, James H. Morrissey. How it all starts: initiation of the clotting cascade. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2015;50(4):326–36.

2. Arthur C. Guyton, John E. Hall. Hemostaza i zgrušavanje krvi. In: I. Andreis, S. Kukolja Taradi, M. Taradi, editor. Medicinska fiziologija. 13th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. p. 483–93.

3. Heather A. Wallace; Brandon M. Basehore; Patrick M. Zito. Wound Healing Phases. StatPearls Publ. 2021;

4. Gail M. Annich, Ryan Barbaro, Timothy T. Cornell, Melissa Reynolds, Patricia Massicotte. Adverse Effects of Extracorporeal Life Support: The Blood Biomaterial Interaction. In: Extracorporeal Life Support: The ELSO Red Book. 5th ed. Extracorporeal Life Support Organization; 2017. p. 81–92.

5. S.F. De Meyer, H. Deckmyn, K. Vanhoorelbeke. von Willerbrand factor to the rescue. ASH Publ. 2009;113(21):5049–57.

6. S.Butenas, K.G.Mann. Blood coagulation. Biochem Mosc. 2002;67(1):3–12.

6. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall Sequence for Intrinsic Blood Clotting. Science. 1964 Sep 18;145(3638):1310–2.

7. R.G.Macfarlane. An Enzyme Cascade in the Blood Clotting Mechanism, and its Function as a Biochemical Amplifier. Nature. 1964;202:498–9.

9. McMichael M. New Models of Hemostasis. Top Companion Anim Med. 2012 May;27(2):40–5.

10. Renné T, Schmaier AH, Nickel KF, Blombäck M, Maas C. In vivo roles of factor XII. Blood. 2012 Nov 22;120(22):4296–303.

11. Hoffman M, Monroe D. A Cell-based Model of Hemostasis. Thromb Haemost. 2001;85(06):958–65.

12. Monroe DM, Hoffman M. What Does It Take to Make the Perfect Clot? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006 Jan;26(1):41–8.

13. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. Indian J Anaesth. 2014;58(5):515.

14. Mast AE. Tissue Factor Pathway Inhibitor. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36(1):9–14.

15. Rezaie AR, Giri H. Anticoagulant and signaling functions of antithrombin. J Thromb Haemost. 2020 Dec;18(12):3142–53.

16. Griffin JH, Fernández JA, Gale AJ, Mosnier LO. Activated protein C. J Thromb Haemost. 2007 Jul 9;5:73–80.

17. Hepner M, Karlaftis V. Protein S. In: Monagle P, editor. Haemostasis. Totowa, NJ: Humana Press; 2013. p. 373–81. (Methods in Molecular Biology; vol. 992).

18. Draxler DF, Medcalf RL. The Fibrinolytic System—More Than Fibrinolysis? Transfus Med Rev. 2015 Apr;29(2):102–9.

19. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. Blood Rev. 2015 Jan;29(1):17–24.

20. Pechet L. Fibrinolysis. N Engl J Med. 1965 Oct 28;273(18):966–73.

21. Brophy TM, Ward SE, McGimsey TR, Schneppenheim S, Drakeford C, O'Sullivan JM, et al. Plasmin Cleaves Von Willebrand Factor at K1491-R1492 in the A1–A2 Linker Region in a Shear- and Glycan-Dependent Manner In Vitro. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017 May;37(5):845–55.

22. Olson JD. D-dimer. Advances in Clinical Chemistry. Elsevier; 2015. p. 1–46.

23. Pearson JD. Endothelial cell function and thrombosis. Baillieres Best Pr Res Clin Haematol. 1999;12(3):329–41.

24. de Graaf JC, Banga JD, Moncada S, Palmer RM, de Groot PG, Sixma JJ. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. Circulation. 1992 Jun;85(6):2284–90.

25. de Agostini AI, Watkins SC, Slayter HS, Youssoufian H, Rosenberg RD. Localization of anticoagulantly active heparan sulfate proteoglycans in vascular endothelium: antithrombin binding on cultured endothelial cells and perfused rat aorta. J Cell Biol. 1990 Sep 1;111(3):1293–304.

26. Owen WG, Esmon CT. Functional properties of an endothelial cell cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. J Biol Chem. 1981 Jun;256(11):5532–5.

27. Sadler E, Lentz SR, Sheehan JP, Tsiang M, Wu Q. Structure-Function Relationships of the Thrombin-Thrombomodulin Interaction. Pathophysiol Haemost Thromb. 1993;23(Suppl. 1):183–93.

28. Bajaj MS, Kuppuswamy MN, Saitot H, Spitzer SG, Bajaj SP. Cultured normal human hepatocytes do not synthesize lipoprotein-associated coagulation inhibitor: Evidence that endothelium is the principal site of its synthesis. Proc NatL Acad Sci USA. 1990;5.

29. Sandset PM. Tissue Factor Pathway Inhibitor (Tfpi) – An Update. Pathophysiol Haemost Thromb. 1996;26(Suppl. 4):154–65.

30. Mannucci PM. von Willebrand Factor: A Marker of Endothelial Damage? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998 Sep;18(9):1359–62.

31. Emeis J. The Control of tPA and PAI-1 Secretion from the Vessel Wall. Vasc Med Rev. 1995 May;vmr–6(2):153–66.

32. Kammermeyer K. Silicone Rubber as a Selective Barrier. Ind Eng Chem. 1957 Oct;49(10):1685–6.

33. McLean J. The Thromboplastic Action of Cephalin. Am J Physiol-Leg Content. 1916 Aug 1;41(2):250–7.

34. Bartlett RH, Moss RA, Polet H. A Toroidal Flow Membrane Oxygenator: Four Day Partial Bypass in dogs. Surg Forum. 1969 :2.

35. Custer JR. The evolution of patient selection criteria and indications for extracorporeal life support in pediatric cardiopulmonary failure: Next time, let's not eat the bones. Organogenesis. 2011 Jan;7(1):13–22.

36. 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 Mar 23;286(12):629–34.

37. ELSO Live Registry Dashboard of ECMO Patient Data [Internet]. [cited 2022 May 13]. Available from: https://www.elso.org/Registry/ELSOLiveRegistryDashboard.aspx

38. Zapol WM. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Severe Acute Respiratory Failure: A Randomized Prospective Study. JAMA. 1979 Nov 16;242(20):2193.

39. Bartlett RH. Esperanza: The First Neonatal ECMO Patient. ASAIO J. 2017 Nov;63(6):832–43.

40. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. JAMA. 2009 Nov 4;302(17):1888.

41. 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. 2009;374:13.

42. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Iwashyna TJ, Slutsky AS, Fan E, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. The Lancet. 2020 Oct;396(10257):1071–8.

43. John M. Toomasian, Leen Vercaemst, Stephen Bottrell, Stephen B. Horton. The Circuit. In: Extracorporeal Life Support: The ELSO Red Book. 5th ed. Extracorporeal Life Support Organization; 2017.

44. Chaves RC de F, Rabello Filho R, Timenetsky KT, Moreira FT, Vilanova LC da S, Bravim B de A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation: a literature review. Rev Bras Ter Intensiva. 2019;31(3).

45. Kuchinka J, Willems C, Telyshev DV, Groth T. Control of Blood Coagulation by Hemocompatible Material Surfaces—A Review. Bioengineering. 2021 Dec 15;8(12):215.

46. Annich GM, Meinhardt JP, Mowery KA, Ashton BA, Merz SI, Hirschl RB, et al. Reduced platelet activation and thrombosis in extracorporeal circuits coated with nitric oxide release polymers: Crit Care Med. 2000 Apr;28(4):915–20.

47. Robert H. Bartlett, Steven A. Conrad. The Physiology of Extracorporeal Life Support. In: Extracorporeal Life Support: The ELSO Red Book. 5th ed. Extracorporeal Life Support Organization; 2017. p. 31–47.

48. Gajkowski EF, Herrera G, Hatton L, Velia Antonini M, Vercaemst L, Cooley E. ELSO Guidelines for Adult and Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Circuits. ASAIO J. 2022 Feb;68(2):133–52.

49. Le Gall A, Follin A, Cholley B, Mantz J, Aissaoui N, Pirracchio R. Veno-arterial-ECMO in the intensive care unit: From technical aspects to clinical practice. Anaesth Crit Care Pain Med. 2018 Jun;37(3):259–68.

50. Marasco SF, Lukas G, McDonald M, McMillan J, Ihle B. Review of ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation) Support in Critically Ill Adult Patients. Heart Lung Circ. 2008 Jan;17:S41–7.

51. ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support [Internet]. Extracorporeal Life Support Organization; 2017. Available from: www.elso.org

52. Tonna JE, Abrams D, Brodie D, Greenwood JC, Rubio M, Sidron JA, Usman A, et al. Management of Adult Patients Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): Guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). ASAIO J. 2021 Jun;67(6):601–10.

53. Makdisi G, Wang I wen. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. J Thorac Dis. 2015;7(7):11.

54. Lorusso R, Shekar K, MacLaren G, Schmidt M, Pellegrino V, Meyns B, et al. ELSO Interim Guidelines for Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adult Cardiac Patients. ASAIO J. 2021 Aug;67(8):827–44.

55. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, Mcmullan DM, Conrad SA, Fortenberry JD, et al. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. ASAIO J. 2017 Jan;63(1):60–7.

56. Lovvorn HN, Hardison DC, Chen H, Westrick AC, Danko ME, Bridges BC, et al. Review of 1,000 consecutive extracorporeal membrane oxygenation runs as a quality initiative. Surgery. 2017 Aug;162(2):385–96.

57. Becker RC. Cell-Based Models of Coagulation: A Paradigm in Evolution. J Thromb Thrombolysis. 2005 Aug;20(1):65–8.

58. Peek GJ, Firmin RK. The Inflammatory and Coagulative Response to Prolonged Extracorporeal Membrane Oxygenation: ASAIO J. 1999 Jul;45(4):250–63.

59. Clark RE, Beauchamp RA, Magrath RA, Brooks JD, Ferguson TB, Weldon CS. Comparison of bubble and membrane oxygenators in short and long perfusions. J Thorac Cardiovasc Surg. 1979 Nov;78(5):655–66.

60. Shibamiya A, Tabuchi N, Chung J, Sunamori M, Koyama T. Formation of tissue factor-bearing leukocytes during and after cardiopulmonary bypass. Thromb Haemost. 2004;92(07):124–31.

61. Tsunooka N. Bacterial translocation secondary to small intestinal mucosal ischemia during cardiopulmonary bypass. Measurement by diamine oxidase and peptidoglycan. Eur J Cardiothorac Surg. 2004 Feb;25(2):275–80.

62. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass. Chest. 1997 Sep;112(3):676–92.

63. Ratliff NB, Young WG, Hackel DB, Mikat E, Wilson JW. Pulmonary injury secondary to extracorporeal circulation. J Thorac Cardiovasc Surg. 1973 Mar;65(3):425–32.

64. Mokart D, Capo C, Blache JL, Delpero JR, Houvenaeghel G, Martin C, et al. Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer. Br J Surg. 2002 Dec 2;89(11):1450–6.

65. Horbett TA. Principles underlying the role of adsorbed plasma proteins in blood interactions with foreign materials. Cardiovasc Pathol. 1993 Jul;2(3):137–48.

66. Palatianos GM, Foroulis CN, Vassili MI, Astras G, Triantafillou K, Papadakis E, et al. A prospective, double-blind study on the efficacy of the bioline surface-heparinized extracorporeal perfusion circuit. Ann Thorac Surg. 2003 Jul;76(1):129–35.

67. Tayama E, Hayashida N, Akasu K, Kosuga T, Fukunaga S, Akashi H, et al. Biocompatibility of Heparin-Coated Extracorporeal Bypass Circuits: New Heparin Bonded Bioline System. Artif Organs. 2000 Aug 1;24(8):618–23.

68. Brian C. Bridges, Marco Ranucci, Laurence L. Lequier. Anticoagulation and Disorders of Hemostasis. In: Extracorporeal Life Support: The ELSO Red Book. 5th ed. Extracorporeal Life Support Organization; 2017. p. 93–103.

69. 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 Feb;14(2):e77–84.

70. Werho DK, Pasquali SK, Yu S, Donohue J, Annich GM, Thiagarajan RR, et al. Hemorrhagic Complications in Pediatric Cardiac Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: An Analysis of the Extracorporeal Life Support Organization Registry. Pediatr Crit Care Med. 2015 Mar;16(3):276–88.

71. Mazzeffi M, Bathula A, Tabatabai A, Menaker J, Kaczorowski D, Madathil R, et al. Von Willebrand Factor Concentrate Administration for Acquired Von Willebrand Syndrome-Related Bleeding During Adult Extracorporeal Membrane Oxygenation. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2021 Mar;35(3):882–7.

72. Kalbhenn J, Schlagenhauf A, Rosenfelder S, Schmutz A, Zieger B. Acquired von Willebrand syndrome and impaired platelet function during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: Rapid onset and fast recovery. J Heart Lung Transplant. 2018 Aug;37(8):985–91.

73. Kalbhenn J, Schmidt R, Nakamura L, Schelling J, Rosenfelder S, Zieger B. Early Diagnosis of Acquired von Willebrand Syndrome (AVWS) is Elementary for Clinical Practice in Patients Treated with ECMO Therapy. J Atheroscler Thromb. 2015;22(3):265–71.

74. Sy E, Sklar MC, Lequier L, Fan E, Kanji HD. Anticoagulation practices and the prevalence of major bleeding, thromboembolic events, and mortality in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review and meta-analysis. J Crit Care. 2017 Jun;39:87–96.

75. Jang IK, Hursting MJ. When Heparins Promote Thrombosis: Review of Heparin-Induced Thrombocytopenia. Circulation. 2005 May 24;111(20):2671–83.

76. Aubron C, McQuilten Z, Bailey M, Board J, Buhr H, Cartwright B, et al. Low-Dose Versus Therapeutic Anticoagulation in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Pilot Randomized Trial. Crit Care Med. 2019 Jul;47(7):e563–71.

77. Yeo HJ, Kim DH, Jeon D, Kim YS, Cho WH. Low-dose heparin during extracorporeal membrane oxygenation treatment in adults.Intensive Care Med.2015 Nov;41(11):2020–1.

78. van Minnen O, Oude Lansink-Hartgring A, van den Boogaard B, van den Brule J, Bulpa P, Bunge JJH, et al. Reduced anticoagulation targets in extracorporeal life support (RATE): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2022 Dec;23(1):405.

79. Sinauridze EI, Panteleev MA, Ataullakhanov FI. Anticoagulant therapy: basic principles, classic approaches and recent developments. Blood Coagul Fibrinolysis. 2012 Sep;23(6):482–93.

80. McMichael ABV, Ryerson LM, Ratano D, Fan E, Faraoni D, Annich GM. 2021 ELSO Adult and Pediatric Anticoagulation Guidelines. ASAIO J. 2022 Mar;68(3):303–10.

81. Kumar G, Maskey A. Anticoagulation in ECMO patients: an overview. Indian J Thorac Cardiovasc Surg. 2021 Apr;37(S2):241–7.

82. Lequier L, Annich G, Al-Ibrahim O, Bembea M, Brodie D, Brogan T, Buckvold S, et al. ELSO anticoagulation guideline [Internet]. Extracorporeal Life Support Organization; 2014 [cited 2022 May 20]. Available from: https://www.elso.org/Portals/0/Files/elsoanticoagulationguideline8-2014-table-contents.pdf

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 3. svibnja 1996. godine u Zagrebu. Pohađala sam Osnovnu školu Gustava Krkleca, a 5. i 6. razred sam provela u Američkoj međunarodnoj školi u Zagrebu. Srednjoškolsko obrazovanje sam stekla u XV. gimnaziji nakon koje upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2016. godine.

Akademske godine 2018./2019. dobila sam Rektorovu nagradu za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici u sklopu projekta „Pogled u sebe“ – promicanje mentalnog zdravlja mladih. 2021./2022. dodijeljeno mi je Rektorovo priznanje za volontiranje na Klinici za infektivne bolesti „dr. Fran Mihaljević“ tijekom pandemije SARS-CoV-2.