

ECMO SIRASINDA TRANSFÜZYON YÖNETİMİ

15. BÖLÜM

Dr. Barış YILMAZ, Dr. Fergün YILMAZ

Ekstrakorporeal yaşam desteği son 40 yılda, izole solunum, kalp ya da kombine kalp-akciğer yetmezliği hastalarının tedavisinde giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Bu tedavi sırasında devrenin hazırlanması (priming), hemostatik dengenin sağlanması, oksijen sunumunun artırılması ve meydana gelen kanamaların tedavisi gibi nedenlerle kan ve kan ürünlerine ihtiyaç duyulmaktadır¹. Her ne kadar, ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) teknolojisindeki ve kritik hasta bakımındaki yenilikler ihtiyacı azaltsa da transfüzyon ekstrakorporeal yaşam desteğinin olmazsa olmaz bir paçası olmaya devam etmektedir. Kritik hastada transfüzyonun, volüm yüklenmesi, yara iyileşmesinde gecikme, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) seyrinde kötüleşme, transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) ve mortalite gibi kötü sonuçlanım noktaları ile ilişkisi bilinmektedir²⁻⁶. ECMO hastalarında tranfüzyon ile kötü sonuçlanım noktaları arasındaki ilişkiye yönelik yeterli veri olmamakla beraber, güncel yaklaşım bu hasta grubunda da sınırlı transfüzyon yönetiminin daha uygun olduğu yönündendir. Ekstrakorporeal Yaşam Desteği Organizasyonu'nun (ELSO) transfüzyon yönetimi ile ilgili çeşitli önerileri bulunmakla beraber, bu rehberler sınırlı sayıda retrospektif çalışmaya dayanmaktadır. Bu sebeplerle transfüzyon uygulamaları kanıttan çok lokal pratik ve kurumsal deneyimlere göre yapılmaktadır⁷. Yetişkin ECMO desteği sırasında transfüzyon uygulamalarında merkezler arasında önemli farklılıklar olduğu gösterilmiştir⁸.

15.1 Eritrosit Süspansiyonu (ES)

Geleneksel yaklaşım, ECMO desteği altındaki hastalarda normal sınırlara yakın hematokrit (htc) değerlerini sağlamaya çalışmaktır. ELSO rehberinin bu konudaki önerisi de benzer doğrultuda htc değerini %35-40 düzeylerinin üzerinde tutulması şeklindedir⁷. Bu yaklaşımda, günlük ortalama 4-6 ünite ES transfüzyonuna ihtiyaç duyulabilmektedir^{9 10}. Yüksek hemoglobin (Hb) hedeflemekteki temel amaç dokuya oksijen sunumunu arttırmaktır. Nitekim ECMO desteği altındaki hastada ES replasmanı sonrası oksijen sunumunun (DO₂) arttığı, ECMO kan akış hızının düşürülebildiği gösterilmiştir¹¹. Bununla birlikte kritik hastada oksijen sunumundaki artış, oksijen kullanımında (VO₂) benzer bir artışa yol açmayabilir^{12 13}. Ciddi kanama durumu dışında, transfüzyonun oksijenasyon üzerine etkisi sınırlıdır. Transfüzyon ihtiyacı ECMO endikasyonu ve uygulanan ECMO tipine göre de değişiklik gösterebilir. Guimbertière ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, veno-arterial ECMO uygulanan gurupta venö-venöz uygulanan gruba göre daha çok transfüzyon

yapıldığı gösterilmiştir. İki grupta da yoğun transfüzyon yapılan hastalarda mortalitenin daha fazla olduğunu gösterilmiştir¹⁴. Smith ve ark. ise, non-kardiyak endikasyon ile ECMO uygulanan hastalarda daha fazla ES replasmanı yapılan grupta mortalite açısından odd's oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir¹⁵.

Agerstrand ve ark.'ları çoğunluğu venö-venöz ECMO (34/38) olmak üzere ARDS nedeniyle ECMO desteği alan 38 hastayı değerlendirmişlerdir. Hastalarda Hb için eşik değeri 7 gr/dl ve aPTT için hedef değeri 40-60 saniye olarak kabul etmişler ve dekanülasyon sırasında devredeki kanın oto-transfüzyonunu sağlamışlardır. Bu çalışma sonucunda hastaların hem transfüzyon ihtiyacı hem de kanama komplikasyonu oranları literatüre göre anlamlı olarak düşerken, mortalite ve organ fonksiyonlarında düzelme açısından benzer oranlar elde edilmiştir¹⁶.

Hastanın transfüzyon ihtiyacına etki eden faktörlerden bir diğeri ise ECMO devresinin yapısıdır. ECMO devresinin mümkün olduğu kadar kısaltılarak kanın temas ettiği yüzey alanının azaltılması, daha küçük iç hacime sahip, heparin kaplı, biyolojik olarak uyumlu (albumin ya da phosphorylcholine kaplı) devrelerin kullanılması, küçük boyutlu oksijenatörler ve devre hazırlığının kristaloidler ile yapılması transfüzyon ihtiyacını azaltacaktır¹⁷. Oto-transfüzyon, daha düşük antikoagülasyon hedefleri (özellikle venö-venöz ECMO için), ECMO süresinin mümkün olduğu kadar kısa tutulması, kan tetkikleri için alınan kan örneklerinin azaltılması gibi yöntemler de konservatif transfüzyon yönetimine katkıda bulunabilir¹⁶.

Her ne kadar kesin sınır belirtmek için literatür verisi kısıtlı olsa da, geleneksel yaklaşımda olduğu gibi normal-normale yakın Hb hedefleri yerine, ES replasmanı için eşik olarak 7-8 gr/dL gibi değerler alınması daha uygun olabilir¹⁸. Bununla beraber transfüzyon kararı sadece Hb değerine göre değil; hastanın volüm yükü, kardiyopulmoner parametreleri, aneminin derinliği ve süresi, doku oksijen sunumu ve kullanımı gibi parametreler göz önünde bulundurularak verilmelidir.

15.2 Trombosit süspansiyonu (TS)

Trombositopeni, ECMO uygulaması sırasında sıklıkla görülen bir komplikasyondur. Dilüsyonel trombositopeni; devre hazırlığında trombosit kullanılmamışsa, tedavi başladığı anda, devre iç hacmi ile doğru orantılı olarak meydana gelir. Her ne kadar yeni ECMO devreleri biyolojik olarak daha uyumlu olsalar da trombositlerin devre yüzeyi ile teması, pompanın meydana getirdiği yüzey gerilimi (shear stress) ve kan akımına bağlı olarak oluşan türbülans; sistemik inflamatuvar yanıtı başlatarak koagülasyon kaskadını tetikler¹⁹. Meydana gelen trombosit aktivasyonu ve agregasyonuna sekonder tüketim, trombositopeniye yol açan diğer bir etkidir. Aynı zamanda, ECMO uygulaması sırasında meydana gelen yüzey gerilimi; trombosit adezyonunda önemli rolü olan yüzey reseptörlerinin ve von Willebrand faktör multimerlerinin kaybına yol açarak trombosit fonksiyon bozukluğuna da yol açar²⁰⁻²³.

Hem ECMO tedavisine bağlı oluşan trombositopeni ve trombosit fonksiyonlarındaki bozukluk, hem de tedavinin bir paçası olan antikoagülasyona bağlı oluşan koagülopati, çoğu

hastada trombosit replasmanını zorunlu hale getirmektedir. Bununla beraber Esper ve ark.'larının yaptığı çalışmada; farklı merkezlerde trombosit replasmanı için oldukça geniş bir eşik değer aralığı kullanıldığı (20 ile 100 x10⁹/L) görülmüştür⁸. ELSO'nun önerisi, özellikle yenidoğanda, 10 ml/kg.'lık sık trombosit replasmanları ile trombosit sayısının 100 x10⁹/L'nin üzerinde tutulması şeklindedir. Ancak, daha büyük yaş gurupları için, intrakraniyal kanama riski düşük olan ve ECMO sırasında stabil seyreden hastalarda TS transfüzyonu eşik değerinin düşürülebileceği bildirilmiştir. Bununla beraber, hasta kanamaya yatkınsa ve eşlik eden trombosit fonksiyon bozukluğu mevcutsa hedef trombosit sayısı 150x10⁹/L'e kadar yükseltilebilir²⁴. Hayatı tehdit edici masif kanaması olan hastalarda ise, masif transfüzyon protokolü uygulanması önerilmektedir⁷.

15.3 Taze Donmuş Plazma (TDP) ve Kriyopresipitat

ECMO uygulaması sırasında, hem hemodilüsyon hem de tüketim koagulopatisi; koagülasyon faktörleri, fibrinojen ve antitrombinin plazma değerlerinin düşmesine sebep olur. Birçok merkezde ECMO ile birlikte uygulanan heparin tedavisi sırasında, normal koagülasyon kaskadı ve normal fibrinojen seviyelerini sağlayarak istenmeyen kanamaları önlemek amacıyla TDP transfüzyonu yapılmaktadır²⁴. ELSO belirgin kanama varlığında ya da INR > 1,5-2,0 olduğunda 10 ml/kg dozunda TDP transfüzyonunu önermektedir⁷. Normal-yüksek heparin dozuna rağmen pıhtılaşma görülüyorsa, muhtemel antitrombin (AT) düşüklüğünü düzeltmek için de TDP transfüzyonu yapılabilir. ELSO, AT düzeylerinin, tercihen antitrombin konsantrasi ile, normal sınırlarda tutulmasını önermektedir⁷. Aynı şekilde fibrinojen seviyelerinin de takip edilmesini ve <100-150 mg/dl değerlerinde kriyopresipitat ya da fibrinojen replasmanı yapılması önerilmektedir⁷. Kanama ya da kanama şüphesi varlığında bu sınır 200-250 mg/dl'ye kadar yükseltilebilir²³.

İpuçları:

- ❖ Transfüzyon ekstakorporeal yaşam desteğinin olmazsa olmaz bir parçası olmakla beraber güncel yaklaşım, kritik hastanın genel yönetiminde olduğu gibi, sınırlı transfüzyon yönetiminin daha uygun olduğu yönündedir.
- ❖ Geleneksel yaklaşım hematokrit değerlerinin normal sınırlara yakın (Htc: % 35-40) tutulması nı önermektedir. Güncel literatür verileri ise 7-8 gr/dL hemoglobin değerlerini hedeflemenin daha uygun olduğu yönündedir.
- ❖ ECMO devresinin mümkün olduğu kadar kısa tutulması, küçük iç hacime sahip biyolojik olarak uyumlu devrelerin kullanılması, daha düşük antikoagülasyon hedefleri, devredeki kanın oto-tranfüzyonu ve ECMO süresinin mümkün olduğu kadar kısa tutulması gibi yöntemler, konservatif transfüzyon stratejisine katkıda bulunabilir.
- ❖ Hedef trombosit sayısı merkezler arasında ciddi değişkenlik göstermektedir (20 ile 100 x10⁹/L). ECMO sırasında stabil seyreden, intraraniyal kanama riski düşük olan, erişkin hasta grubunda nispeten düşük eşik değerler uygun olabilir.
- ❖ Kanama yatkınlığı yada trombosit fonksiyon bozukluğu olan hastalar için hedef trombosit sayısı 150x10⁹/L'e kadar yükseltilebilir.
- ❖ Belirgin kanama varlığında ya da İNR > 1,5-2,0 olduğunda 10 ml/kg dozunda TDP transfüzyonunu önerilmektedir.
- ❖ Normal-yüksek heparin dozuna rağmen pıhtılaşma görülüyorsa, muhtemel antitrombin (AT) düşüklüğünü düzeltmek için de TDP transfüzyonu yapılabilir.
- ❖ Fibrinojen seviyelerinin de takip edilmesi ve <100-150 mg/dl değerlerinde kriyoprecipitat ya da fibrinojen replasmanı yapılması önerilmektedir. Kanama ya da kanama şüphesi varlığında bu sınır 200-250 mg/dl'ye kadar yükseltilebilir.

KAYNAKLAR

1. Andrews J, Winkler AM. Challenges with navigating the precarious hemostatic balance during extracorporeal life support: implications for coagulation and transfusion management. Transfusion medicine reviews 2016;**30**(4):223-29.
2. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. The CRIT Study: anemia and blood transfusion in the critically ill—current clinical practice in the United States. Critical care medicine 2004;**32**(1):39-52.
3. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. New England Journal of Medicine 1999;**340**(6):409-17.
4. Vincent JL, Baron J-F, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. Jama 2002;**288**(12):1499-507.
5. Ferraris VA, Davenport DL, Saha SP, et al. Intraoperative transfusion of small amounts of blood heralds worse postoperative outcome in patients having noncardiac thoracic operations. The Annals of thoracic surgery 2011;**91**(6):1674-80.
6. Marik PE, Corwin HL. Acute lung injury following blood transfusion: expanding the definition. Critical care medicine 2008;**36**(11):3080-84.

7. Lequier L, Annich G, Al-Ibrahim O, et al. Elso anticoagulation guidelines. Ann Arbor, MI, Extracorporeal Life Support Organization 2014.
8. Esper S, Welsby I, Subramaniam K, et al. Adult extracorporeal membrane oxygenation: an international survey of transfusion and anticoagulation techniques. *Vox sanguinis* 2017;**112**(5):443-52.
9. Butch S, Knafl P, Oberman H, et al. Blood utilization in adult patients undergoing extracorporeal membrane oxygenated therapy. *Transfusion* 1996;**36**(1):61-63.
10. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, et al. Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO2 removal in severe acute respiratory failure. *Jama* 1986;**256**(7):881-86.
11. Schmidt M, Tachon G, Devilliers C, et al. Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults. *Intensive care medicine* 2013;**39**(5):838-46.
12. Fernandes CJ, Akamine N, De Marco FV, et al. Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Critical Care* 2001;**5**(6):362.
13. Roberson RS, Bennett-Guerrero E. Impact of red blood cell transfusion on global and regional measures of oxygenation. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine* 2012;**79**(1):66-74.
14. Guimbretière G, Anselmi A, Roisne A, et al. Prognostic impact of blood product transfusion in VA and VV ECMO. *Perfusion* 2019;**34**(3):246-53.
15. Smith A, Hardison D, Bridges B, et al. Red blood cell transfusion volume and mortality among patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion* 2013;**28**(1):54-60.
16. Agerstrand CL, Burkart KM, Abrams DC, et al. Blood conservation in extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome. *The Annals of thoracic surgery* 2015;**99**(2):590-95.
17. Kim HS, Park S. Blood transfusion strategies in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Korean journal of critical care medicine* 2017;**32**(1):22.
18. Makdisi G, Wang I-w. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *Journal of thoracic disease* 2015;**7**(7):E166.
19. Annich G. Extracorporeal life support: the precarious balance of hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2015;**13**:S336-S42.
20. Chen Z, Mondal NK, Zheng S, et al. High shear induces platelet dysfunction leading to enhanced thrombotic propensity and diminished hemostatic capacity. *Platelets* 2019;**30**(1):112-19.
21. Chen Z, Mondal NK, Ding J, et al. Paradoxical Effect of Nonphysiological Shear Stress on Platelets and von Willebrand Factor. *Artificial organs* 2016;**40**(7):659-68.
22. Heilmann C, Geisen U, Beyersdorf F, et al. Acquired von Willebrand syndrome in patients with extracorporeal life support (ECLS). *Intensive care medicine* 2012;**38**(1):62-68.
23. Bleeding and thrombotic complications in the use of extracorporeal membrane oxygenation. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2018. Thieme Medical Publishers.
24. Green TP, Payne NR, Steinhorn RH. Determinants of blood product use during extracorporeal membrane oxygenation. *Transfusion* 1990;**30**(4):289-90.