

Poremećaji koagulacije tijekom primjene ECMO-a

Šmic, Maristela

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:757583>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Maristela Šmic

POREMEĆAJI KOAGULACIJE TIJEKOM PRIMJENE ECMO-a

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Maristela Šmic

POREMEĆAJI KOAGULACIJE TIJEKOM PRIMJENE ECMO-a

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Mentor rada: prof.dr.sc.Igor Medved, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u/na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci

, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Miljenko Kovačević

2. prof dr.sc. Alen Protić

3. izv.prof. dr.sc. Harry Grbas

Rad sadrži 28 stranica, 11 slika, 2 tablice, 22 literaturnih navoda.

Proslov

Istraživanje na temu Poremećaji koagulacije tijekom primjene ECMO-a provedeno je u Kliničkom bolničkom centru Rijeka uvidom u medicinsku dokumentaciju 2019. i 2020. godine. Podaci su prikupljeni poštujući prava pacijenata te je osigurana zaštita i privatnost pacijenata. Retrospektivno istraživanje provedeno je uz odobrenje komisije Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Rijeka.

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na podršci tijekom studija. Hvala mentoru i perfuzionistima Kliničkog bolničkog centra Rijeka na pomoći prilikom izrade diplomskog rada.

Sadržaj

1. Uvod	1
1.1. ECMO uređaj	2
1.1.1. Vrste kanulacije	3
1.1.2. Indikacije za ECMO	4
1.1.3. Kontraindikacije	4
1.2. Put zgrušavanja krvi	5
1.2.1. Poremećaji zgrušavanja krvi tijekom primjene ECMO sustava	7
1.3. Laboratorijski parametri koagulacije	8
2. Svrha rada	10
3. Ispitanici i postupci	11
4. Rezultati	12
5. Rasprava	15
6. Zaključak	20
7. Sažetak	21
8. Abstract	23
9. Literatura	24

Popis skraćenica

APTV – aktivno parcijalno tromboplastinsko vrijeme

AT III – antitrombin 3

ECMO – izvantjelesna membranska oksigenacija

ELSO – extracorporeal life support organization

Hb - hemoglobin

Hct - hematokrit

HIT- heparin inducirana trombocitopenija

INR- international normalized ratio

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

PV- protrombinsko vrijeme

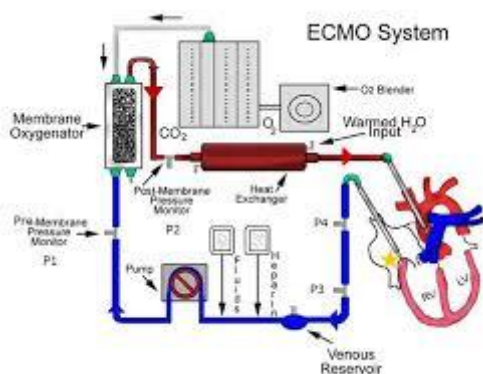
V-A ECMO – veno – arterijska izvantjelesna membranska oksigenacija

V-V ECMO – veno - venska izvantjelesna membranska oksigenacija

1. Uvod

ECMO (eng. extracorporeal membrane oxygenation) tj. izvantjelesna membranska oksigenacija jest oblik pružanja pomoći kod životno ugroženog pacijenta zbog kardiorespiratorne insuficijencije. U pacijenta s respiratornom insuficijencijom omogućuje izmjenu plinova, a kod pacijenta sa srčanim zastojem ili zatajivanjem omogućuje izmjenu plinova i održavanje cirkulacije. Tehnologija ECMO izvedena je iz tehnologije kardio-pulmonalnog bypassa koji pruža kratkoročniju potporu. Bazični princip funkcioniranja ECMO uređaja je sljedeći; krv iz cirkulacije protječe uređajem te se u samom uređaju uklanja ugljikov dioksid i dodaje kisik i na kraju se krv ponovno vraća u organizam (1). U osnovi radi se o uređaju (slika 1) koji izvan tijela bolesnika održava cirkulacijski krug i zamijeni rad srca i /ili pluća te je ograničenog vijeka (30 dana).

Izvantjelesni sustav ECMO-a služi kao potpora do ozdravljenja, premošćivanje do transplantacije, privremeno rješenje do poduzimanja daljnjih terapijskih postupaka ili pak operativnih zahvata. Kao i svaki umjetno stvoreni sustav koji je u doticaju s organizmom nosi visok rizik od komplikacija. Tako izloženost cirkulirajuće krvi ECMO cijevima, stranoj površini bez endotelnog sloja potiče imunološki i koagulacijski sustav uvodeći organizam u infalamatorno i prokoagulantno stanje.



Slika1.ECMOsustavPreuzeto

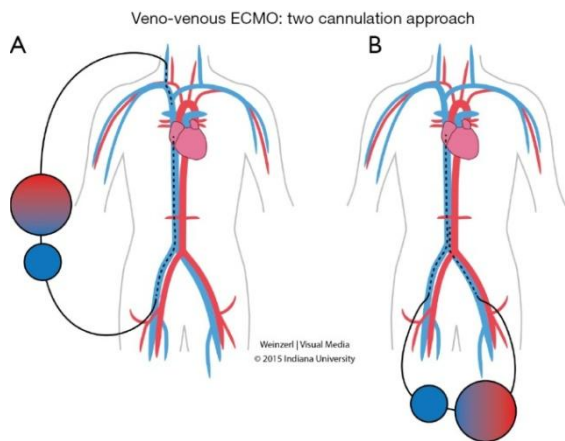
sa:

<https://repozitorij.mef.unizg.hr/islandora/object/mef%3A1659/datastream/PDF/view>

1.1. ECMO uređaj

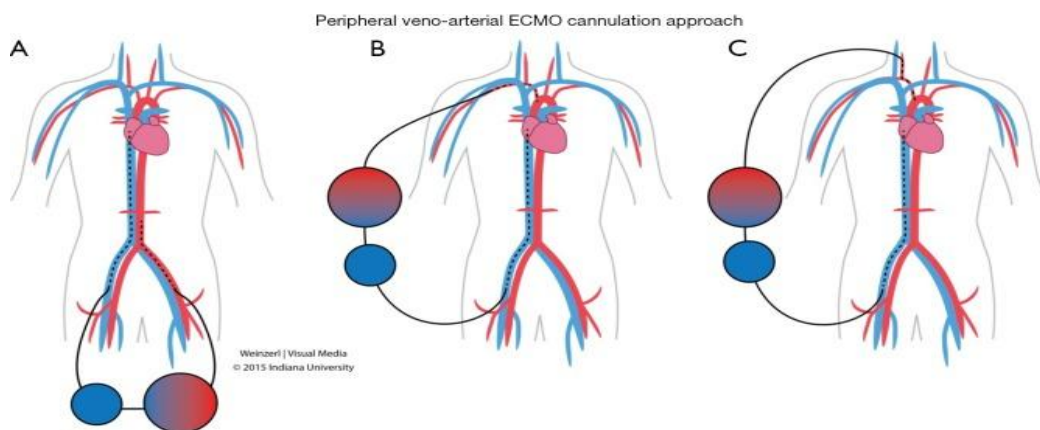
Izvantjelesna membranska oksigenacija oblik je liječenja i pružanja produljene kardiorespiratorne potpore u pacijenata čije srce i/ili pluća ne mogu osigurati odgovarajuću perfuziju plinova za normalno funkcioniranje. ECMO sustav uz osnovne sastavnice, crpke za krv i membranskog oksigenatora, sadrži kanile, cijevi, venski rezervoar, izmjenjivač topline, sigurnosne uređaje i razne monitore za praćenje bolesnika. Najčešće korišten sustav potpore jest veno-venski (VV- ECMO). Deoksigenirana krv drenira se iz venske cirkulacije u ECMO cirkulaciju, a zatim se krv oksigenira pomoću oksigenatora i vraća se u lijevi atrij. Krv se drenira uglavnom iz donje vene kave, a oksigenirana krv vraća se u desni atrij. Na ovaj način ECMO rada pomaže se rad isključivo pluća dok se za cirkulaciju krvi koristi cirkulacijski sustav pacijenta, odnosno normalan rad srca. (2) V-V ECMO (slika 2) pruža potporu za teško zatajenje pluća, onda kada nije zahvaćen cirkulacijski sustav. Poboljšava oksigenaciju krvi smanjujući količinu krvi koja prolazi kroz pluća, bez da se oksigenira, te također uklanja CO₂ iz pacijentove krvi. Na navedeni način može se smanjiti razinu potpore mehaničke ventilacije što smanjuje rizik ozljede pluća od agresivne mehaničke ventilacije. (3) Učinkovitiji je u uklanjanju CO₂ nego li u oksigenaciji krvi. Kod V-V ECMO pacijent mora biti hemodinamski stabilan.

Veno-arterijski (V-A) ECMO (slika 3) potpomaže rad srca i pluća. Veno-arterijski uređaji deoksigeniranu krv drenira iz venske cirkulacije u ECMO cirkulaciju. Krv se oksigenira pomoću oksigenatora i vraća se direktno u arterije. Krv se drenira iz velikih vena ili iz desne pretkljetke te se vraća u arterijski krvotok (a. axillaris, femoralis ako je korištena periferna kanilacija ili u uzlaznu aortu pri centralnoj kanilaciji). Na ovaj način funkcioniranja ECMO uređaja potpomaže se rad i srca i pluća. (3)



Slika 2. Veno- venski sustav ECMO

Preuzeto sa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4522501/>



Slika 3. Veno- arterijski ECMO

Preuzeto sa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4522501/>

1.1.1. Vrste kanulacije

Dvije su osnovne metode kanulacije (spoja uređaja i krvotoka):

1. Centralni tip koji se upotrebljava pri otvorenom prsnom koše
2. Periferni tip- Seldingerovom tehnikom postavlja se kanula u velike periferne arterije.

1.1.2. Indikacije za ECMO

Indikacije za ECMO podijeljene su ovisno o funkciji koja se nadomješta; pluća, srce, oboje. Tipične srčane indikacije uključuju uzastopno nizak srčani output (srčani indeks niži od 2 L/min/m²) i hipotenzija (sistolički tlak niži od < 90 mmHg) bez obzira na adekvatan intravaskularni volumen, visoku dozu inotropnih lijekova i intra-aortalnu balon pumpu. (1,4) Potporni sustav ECMO-a služi kao potpora do ozdravljenja, premošćivanje do transplantacije, privremeno rješenje do poduzimanja daljnjih terapijskih postupaka ili pak operativnih zahvata. Srčana potpora ECMO-a koristi se kod sljedećih stanja: akutni koronarni sindrom, sepsa, plućna embolija, prilikom čekanja na transplantaciju, kronična kardiomiopatija, miokarditis te kod trovanja lijekovima koje vodi u zatajivanje srca, u COVID 19- infekciji. Jedna od novijih indikacija za primjenu ECMO-a jest zastoj srca. (5)

Značajno za ECMO kao suportivno liječenje bolesti pluća je to što se može koristiti VV ECMO i VA ECMO. ECMO se koristi kao potpora za oksigenaciju i uklanjanje CO₂ ili oboje dok se pluća ne oporave ili kao most do transplantacije koja konačno rješava plućnu osnovnu bolest (2). V-V ECMO indiciran je: PaO₂/FiO₂ <100 mmHg ili < 60mmHg uz respiratornu acidozu (pH < 7.15). Neka od stanja pri kojima je indicirano pacijenta priključiti na ECMO su: akutni respiratorni distres, inhalacija dima, pri transplantaciji pluća- nakon akutnog odbacivanja presatka, most do transplantacije, pomoć pri oporavku nakon transplantacije; astmatski status, aspiracija mekonija, dijafragmalna hernija.

1.1.3. Kontraindikacije

Kontraindikacije za primjenu ECMO liječenja prikazane su u tablici 1 (1).

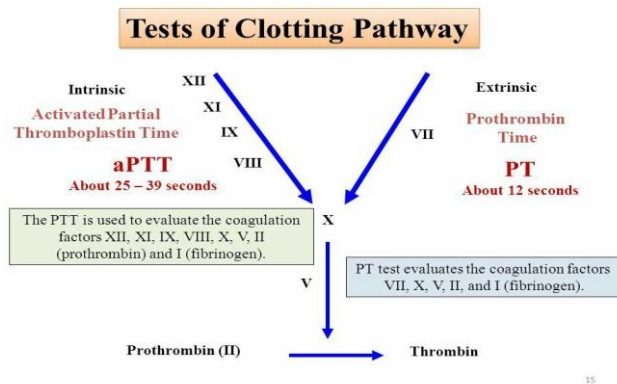
Tablica 1. Kontraindikacije za primjenu ECMO-a

Kontraindikacije za primjenu ECMO-a
<p>Apsolutne kontraindikacije</p> <ul style="list-style-type: none">• nemogućnost oporavka srčane funkcije te pacijent koji nije kandidat za VAD potporu ili transplantaciju• diseminirani metastatski tumor• poznata teška ozljeda mozga• protrahirana reanimacija bez dovoljne perfuzije tkiva• teška aortna regurgitacija• teško kronično oštećenje organa (emfizem, ciroza jetre, bubrežno zatajenje)• periferna bolest žila je kontraindikacija za VA ECMO• VV ECMO kontraindiciran je u srčanom popuštanju te u teškoj kroničnoj plućnoj hipertenziji (pulmonalni arterijski tlak viši od > 50 mmHg)
<p>Relativne kontraindikacije</p> <ul style="list-style-type: none">• osobe u kojih je kontraindicirano antikoagulantno sredstvo• starija životna dob• adipoznost

1.2. Put zgrušavanja krvi

Zgrušavanje jest dio hemostaze, koja ima ulogu da održi krv u tekućoj fazi u fiziološkim uvjetima, a stvara ugrušak pri ozljedi i oštećenju endotela. Glavna uloga koagulacije jest stvaranje ugruška, a sastoji se od niza uzastopnih reakcija koje pokreću jedna drugu, kako bi

se zaustavilo krvarenje. Proces se sastoji od vanjskog i unutarnjeg puta zgrušavanja. (slika 4) Unutarnji put aktivira se nakon ozljede endotela i dodira krvi sa oštećenim tkivom. Vanjski put aktivira faktor X putem faktora VII. Ta dva puta dovode do stvaranja tromboplastina, a njegovo stvaranje potiču i tvari koje se oslobađaju iz aktiviranih trombocita. Ukupno ima 13 čimbenika koagulacije koji se označavaju rimskim brojkama (tablica 2.). Njihova je aktivacija stupnjevita (“kaskadna“), tj. jedan faktor aktivira sljedećeg dok se ne stvori fibrinska mreža, konačna faza u zaustavljanju krvarenja. Na cijeli proces djeluje niz faktora koji kontroliraju sustav koagulacije da ne dođe do pretjeranog stvaranja ugrušaka. Ti inhibitori koagulacije su antitrombin III, protein C, protein S te inhibitor tkivnog faktora unutarnjeg puta zgrušavanja. U deficitu nekog od faktora koagulacije dolazi do krvarenja i gubitka krvi, a s druge strane, ako nema inhibitora koagulacije ili su oni neučinkoviti može doći do pretjeranog zgrušavanja i formiranja ugruška. Faktori koagulacije sintetiziraju se u jetri i u endotelu žila. (6)



Slika 4. Put zgrušavanja krvi

Preuzeto sa : <https://www.pinterest.pt/pin/190136415504408470/>

Tablica 2. Faktori koagulacije (6)

Fibrinogen family	Vitamin K dependent	Contact family
Fibrinogen	Factor II	Factor XI
Factor V	Factor VII	Factor XII
Factor VIII	Factor IX	HMWK
Factor XIII	Factor X	Prekallikerin

HMWK – High molecular weight kininogen

1.2.1. Poremećaji zgrušavanja krvi tijekom primjene ECMO sustava

Neposredno nakon doticaja krvi i umjetne podloge u cirkulacijskom sustavu ECMO-a, proteini krvi, većinom albumin i fibrinogen, zalijepit će se na nju. S vremenom fibronektin, von Willenbrandov faktor i čak imunoglobulin E spojit će se s površinom materijala. Takav sloj proteina služit će kao sidro za trombocite.(7) Čak štoviše, trombociti reagiraju s von Willebrandovim faktorim i aktivira ih nepravilni protok krvi. Trombociti preko svog receptora GPIIb/ IIIa, vežu se za naslage fibrinogena. Tako aktivirani trombociti pokreću koagulacijsku kaskadu, izlaže se tkivni faktor i povezuje s faktorom VII te aktivira faktor X i u konačnici rezultira konverzijom fibrinogena u topljivi fibrin. Takav fibrin tvori netopivu mrežu s faktorom XIIa. Fibrinolitički sustav održava ugrušak,, a kao posljedica javlja se porast D-dimera. Nakon kratkotrajnog kontakta krvi i materijala, koncentracije većine faktora zgrušavanja pada, izuzev faktora IX. Zanimljivo je da se koncentracija faktora VII i von Willenbrandov faktora povećava.(8) Faktor XII pretvara se u aktivni oblik i sudjeluje u reakciji u kojoj nastaje kalikrein iz prekalikreina. Takva reakcija potiče koagulacijsku kaskadu, imunološki odgovor komplementa i upalnu reakciju te potiče fibrinolitičku aktivnost. Međudjelovanje koagulacije i upalne reakcije dovodi do vaskularnog oštećenja a manifestira se kao hipotenzija koja se ne popravlja na nadoknadu tekućine i vazoaktivne

lijekove. Upalna reakcija pridonosi priljevu monocita, neutrofila koji se, također, priljepljuju za plak na žili koji su stvorili proteini i faktori koagulacije. Imunološke stanice otpuštaju TNF-alfa i interleukin 6. Endotelne stanice reagiraju, ponovno, otpuštanjem tkivnog faktora te se tako zatvara začarani krug gdje se potiče nastanak tromba. Neizbježno je da se dio eritrocita ošteti pri takvoj cirkulaciji. Razaranjem eritrocita, hemolizom, oslobađa se hemoglobin koji također potiče zgrušavanje. Neprestano se aktivira put koagulacije pri kojem se troše trombociti i faktori zgrušavanja brže nego nastaju te nastaje trombocitopenija koja nije inducirana heparinom, nedostatak faktora XII te hipofibrinogemija. Ipak, trombocitopenija nije povezana s duljinom ECMO terapije, već je povezana s bolestima pacijenta i brojem trombocita prije postavljanja kanile. (9) Tijekom dulje primjene ECMO tretmana trombociti gube dio svojih receptora, kao što su: glikoprotein Ib, glikoprotein IV (kolagen) koji su odgovorni za interakciju s von Willebrandovim faktorom. Tim mehanizmom objašnjava se nastanak stečenog von Willebrandova sindroma, a zbog manjka kolagena povećana je sklonost krvarenju. Neovisno o smanjenu prohemostatskih čimbenika, prirodni antikoagulans - antitrombin, opada prvih dana u 50% slučajeva, ali postepeno se vraća na normalne razine. (10) Početno smanjenje moglo bi se objasniti infuzijom heparina koji se veže na antitrombin kao kofaktor. S druge pak strane, niska razina antitrombina tumači se rezistencijom na heparin i prokoagulantnim stanjem koje prevladava u odnosu na antikoagulanse. Koncentracije drugih čimbenika koji se suprotstavljaju zgrušavanju, protein C i S, nisu istraživane.

1.3. Laboratorijski parametri koagulacije

Pomoću laboratorijskih testova možemo procijeniti sustav zgrušavanja. Analizira se broj trombocita, (APTV) aktivirano pacijalno tromboplastinsko vrijeme, fibrinogen, D- dimer te INR (normalna vrijednost: 0.8-1.2) i PV (protrombinsko vrijeme). Vrijednost INR-a u

bolesnika koji uzimaju antikoagulantnu terapiju je 2.0-3.5. (11) PV (referentna vrijednost > 0.70) je vrijeme koje je potrebno da se u citriranoj plazmi stvori ugrušak nakon dodavanja tkivnog tromboplastina. PV (slika 5) izražavamo postotkom aktivnosti u odnosu na kontrolu (tj. normalnu) plazmu. Produženu vrijednost PV nalazimo kod defekta faktora koagulacije II, V, VII i X (bolesti jetre, manjak vitamina K). PV koristi se i za praćenje pacijenata na peroralnoj antikoagulantnoj terapiji varfarinom, a izražava se INR vrijednostima (INR je omjer PV-a bolesnika prema srednjem PV-u u normalne populacije koristeći se internacionalnim standardiziranim tromboplastinom). APTV mjeri vrijeme zgrušavanja plazme nakon aktivacije kontaktnim činiocima, ali bez dodatka tkivnog tromboplastina. Produžen APTV (normalno: 30-40 s) nalazimo kod lupusa, liječenja heparinom (najčešći uzrok određivanja APTV-a), bolesti jetre, manjak vitamina K, uzimanja oralnih antikoagulansa. PV odražava stanje vanjskog, a APTV unutarnjeg puta zgrušavanja. Pri razgradnji stvorenog fibrinskog ugruška oslobađaju se sastojci ugruška D-dimeri. Povišene vrijednosti D-dimera mogu se naći u trombotskim bolestima, zatim u tumorskoj progresiji ili presadnicama . Fibrinogen (referentna vrijednost: 2-4 g/L) raste u upalnoj reakciji. In vivo možemo mjeriti vrijeme krvarenja koje iznosi 1-3 min. Broj trombocita iznosi 150-450 x10⁹/L.

Coagulation tests	
PT diagnose:	APTT diagnose:
1. VII (extrinsic pathway)	1. XII, XI, IX, VIII (intrinsic pathway)
2. X, V, II, I (common pathway)	2. X, V, II, I (common pathway)
labpedia.net	

Slika 5. Dijagnostička vrijednost koagulacijskih testova

Preuzeto sa : <https://www.labpedia.net/coagulation-part-6-activated-partial-thromboplastin-time-aptt-partial-thromboplastin-time-ptt-and-inr/>

2. Svrha rada

ECMO jest invazivna metoda potpore i liječenja. Unaprijedila jest liječenje, omogućila premoštavanje do konačne transplantacije srca/ pluća, potpomogla oporavak kardio-respiratornom sustavu. Kao i svaki novi izum u medicini, doveo nas je do nezamislivih napredaka. ECMO sustav jedan je u nizu izuma koji je sastavljen od različitih materijala stranih našem organizmu i naše se tijelo bori protiv prisutnosti tih materijala. Ljudsko tijelo aktivira razne obrambene mehanizme, a jedan od njih jest i koagulacijski i proupalni odgovor čime mijenja prirodno stanje homeostaze. Cilj jest neprestano balansirati između vraćanja sustava u homeostazu i prilagoditi ga na nov način potpore. Tijekom primjene ECMO potpore zbog doticaja krvi i cijevi dolazi do poremećaja u koagulacijskom sustavu. Svrha je rada prikazati kojom dinamikom koagulacijski parametri reagiraju, koji parametri mijenjaju svoje vrijednosti te koje su nam vrijednosti od značajne važnosti kada reagirati dodatnom terapijom.

Hipoteze:

1. parametri koagulacije ovise o primjeni ECMO uređaja
2. trombociti, hemoglobin, hematokrit- smanjit će svoju vrijednost, APTV će se produžiti, fibrinogen i AT III povećati zbog utjecaja materijala koji je strana tvar u organizmu i pokrenut će proupalnu kaskadu.

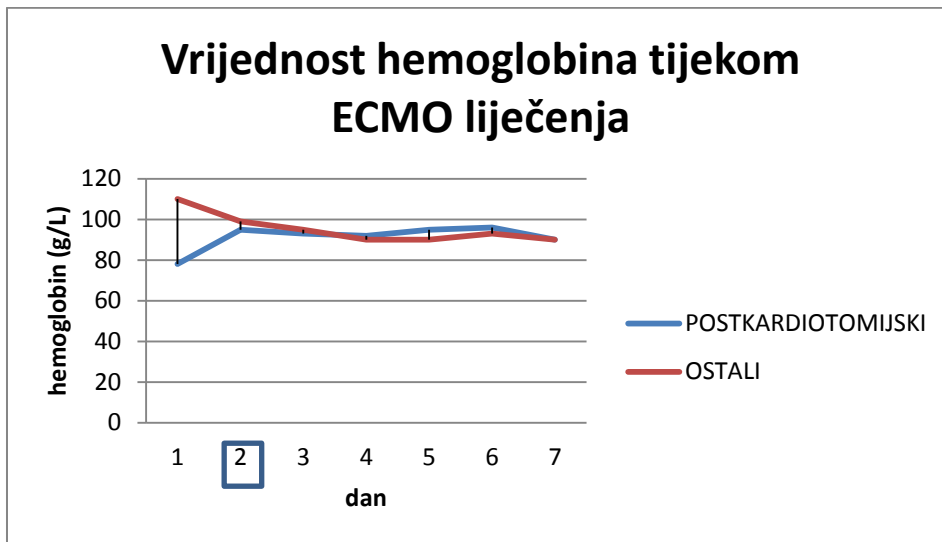
3. Ispitanici i postupci

Ispitivanje jest provedeno retrogradno na bolesnicima koji su bili smješteni u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) uvidom u medicinsku dokumentaciju poštujući sva etička načela. Pacijenti koji su bili zaprimljeni 2019. i 2020. godine i boravili na V-A ECMO potpori minimalno 3 dana u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. Prosječno vrijeme boravka na ECMO liječenju je 10,03 dana. Ispitanici su podijeljeni u dvije kategorije: postkardiotomijski koji su na V-A ECMO-u nakon operacije te ostali. Ukupno jest 36 ispitanika (muškarci, n=23, žene, n=13), od toga 18 postakardiotomijskih i 18 iz kategorije ostali. Kategorija ostali obuhvaća dijagnoze: akutni koronarni sindrom, nakon reanimacije, kardiogeni šok te sepsa. Postkardiotomijski pacijenti su pacijenti nakon kardiotomije (operacija u kojoj je učinjen rez na srcu) neovisno o razlogu i dijagnozi zbog kojeg su bili podvrgnuti operaciji. Tijekom 7 dana svako jutro uzorkovala se krv za krvnu sliku i koagulogram. Parametri koji su se pratili su: vrijednost hemoglobina (Hb), hematokrit (Hct), trombocita, fibrinogen, antitrombin III (AT III), aktivno parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV). Svi pacijenti su sedirani i primili su heparin kao antikoagulantno sredstvo.

Kriteriji antikoagulantnih parametara i njihova dinamika određena jest prema smjernicama Extracorporeal life support organisation (ELSO): Hb < 2g/dL na dan, trombociti < 150x 10⁹/L, fibrinogen – referentna vrijednost: 2-4 g/L, AT III < 0,5 (50%) te referentna vrijednost za APTV 50-60 s (11).

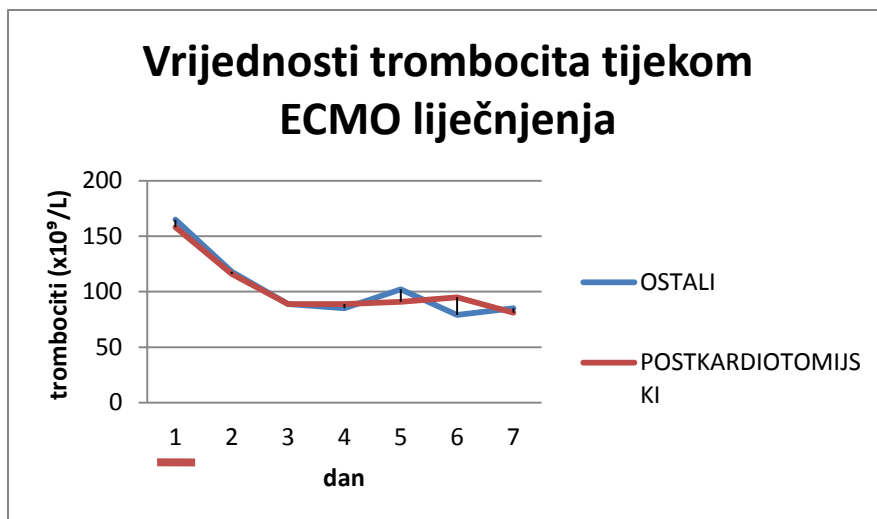
4. Rezultati

U sedmodnevnom istraživanju koagulacijskih parametra zamijetilo se kako pad Hb $>2\text{g/dL}$, što ELSO, smatra značajnijim padom i prediktorom krvarenja, javilo u 7 pacijenata, 3 postkardiotomijskih i 4 grupa ostali od ukupno 36 ispitanika. Značajan pad hemoglobina uslijedio jest 2. dan ECMO liječenja.



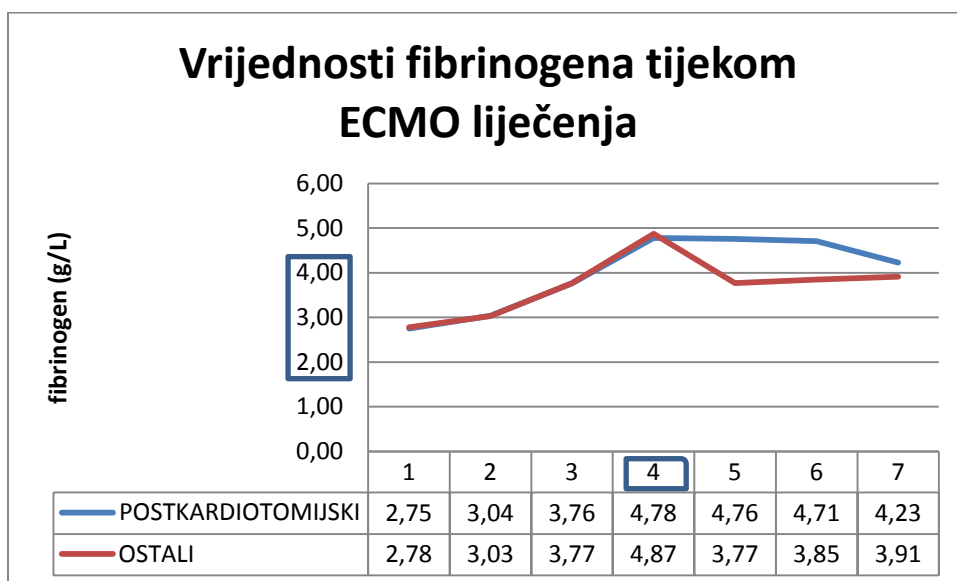
Slika 6. Vrijednosti hemoglobina tijekom ECMO liječenja – dinamika hemoglobina

Trombocitopenija ($<150 \times 10^9/\text{L}$) zabilježena je u najvećem broju 1. dan u grupi ostali, dok u postkardiotomijskih pacijenata zabilježen je pad 1. i 2. dana. I u postkardiotomijskih i grupi ostalih pacijenata značajna trombocitopenija zabilježena je u pojedinačnim slučajevima 3., 4., 5. i 7. dan.



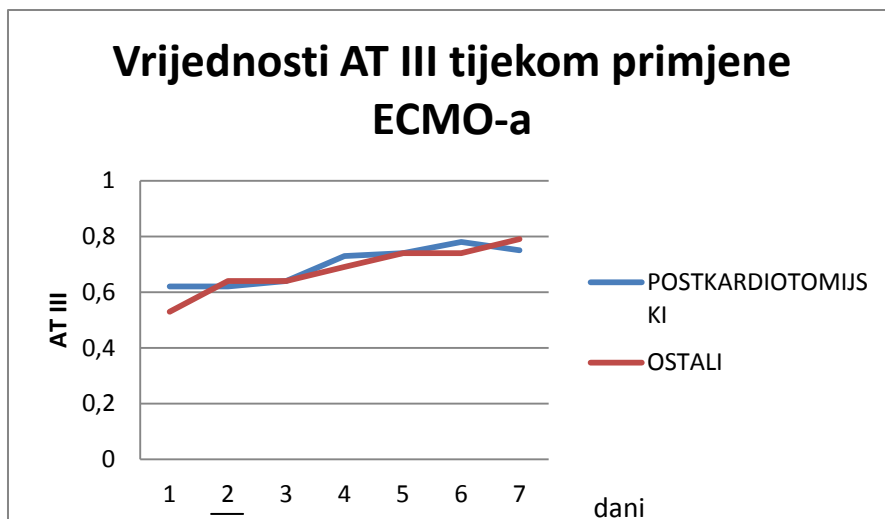
Slika 7. Vrijednosti trombocita tijekom ECMO liječenja- dinamika trombocita

Fibrinogen u početku ECMO terapije u referentnim vrijednostima (2-4 g/L) te 4. dan počinje rasti u obje skupine pacijenata. U skupini ostali već idućeg, 5. dana, vraća se u referentne vrijednosti dok kod postkardiotomijskih pacijenata i dalje bilježimo porast vrijednosti.

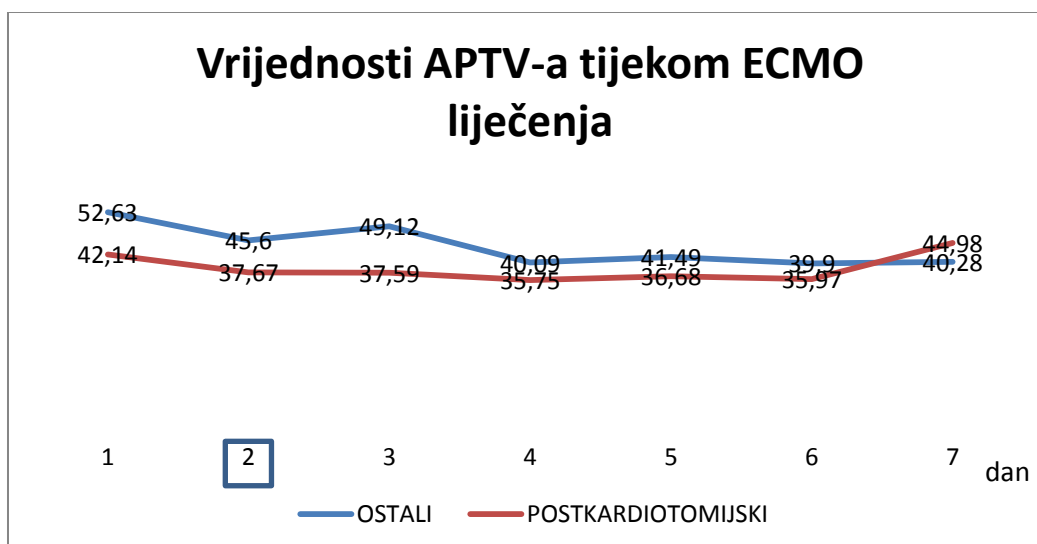


Slika 8. Vrijednosti fibrinogena tijekom ECMO liječenja- dinamika fibrinogena

Antitrombin III već 2. dana počinje povećavati svoju vrijednost, dok APTV od istog dana stalno bilježimo u rasponu 30-40 s, u obje skupine pacijenata zamjećuje se ovo kretanje parametara.

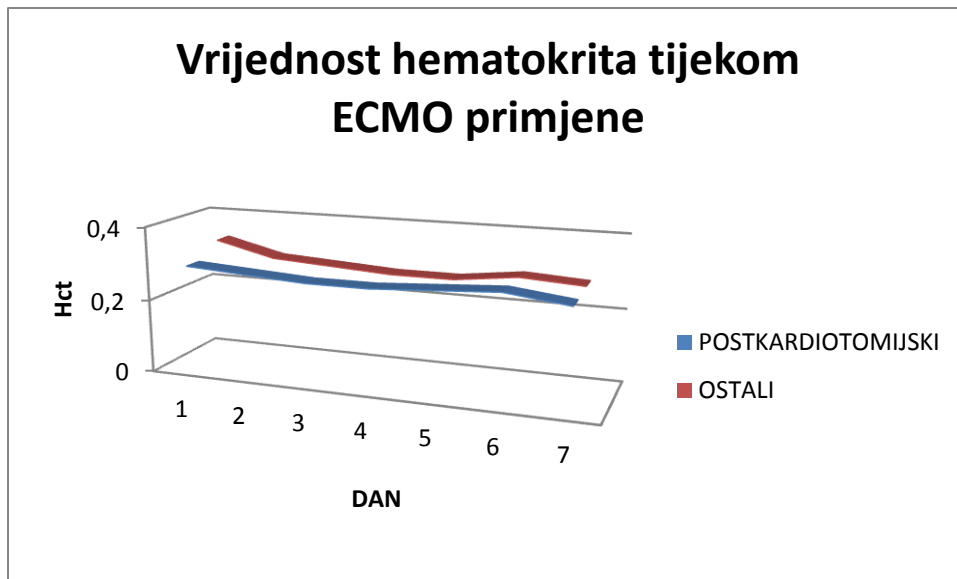


Slika 9. Vrijednosti AT III tijekom primjene ECMO liječenja- dinamika AT III



Slika 10. Vrijednosti APTV-a tijekom ECMO liječenja- dinamika APTV-a

Osim svih ovih kriterija za koje ELSO propisuje ciljne vrijednosti nakon heparinizacije i liječenja ECMO-om, u istraživanju pratili smo i kretanje hematokrita. Obje skupine, već 1. dan imaju snižene vrijednosti hematokrita (referentne vrijednosti: muškarci= 0,415 – 0,530, žene= 0,356 – 0,470).



Slika 11. Vrijednosti hematokrita tijekom ECMO liječenja- dinamika hematokrita

5. Rasprava

Ispitanici istraživanja različitih su primarnih dijagnoza zbog kojih su priključeni na ECMO sustav. Dio ispitanika podijelili smo u skupinu ostali (n=18), a dio jest postkardiotomijska skupina(n=18). Dio bolesnika koji je bio izložen operaciji u postoperativnom oporavku jest hipokagulabilan zbog potrošnje faktora koagulacije zbog izlaganju stranim materijalima u cijevi za izvantjelesni krvotok i dodatku heparina. Nadalje ta skupina bolesnika priključena je na ECMO održavanje sa početnim nižim vrijednostima hemoglobina, hematokrita i trombocita. Pratili smo dinamiku kretanja koagulacijskih parametara u ove dvije skupine bolesnika. Doticaj krvi sa stranim materijalom pokazao je utjecaj na koagulacijske čimbenike, nevezano uz skupinu ispitanika kojoj pripadaju. Značajan pad hemoglobina $> 2\text{g/dL}$ na dan (12), prema ELSO smjernicama, zabilježen je u 7 bolesnika (7/36) drugog dana liječenja ECMO potporom. Hematokrit je u obje skupine već prvog dana snižen. Vrijednosti

fibrinogena počinju rasti četvrtog dana, a petog se već vraćaju u normalne raspone vrijednosti. Antitrombin III i APTV mijenjaju svoje vrijednosti izvan raspona preporučenih drugog dana.

Prema Plötzu (13) koagulacijska kaskada aktivira se za 46 sati nakon ECMO liječenja te dolazi do potrošnje koagulopatije. Navodi kako antitrombin III, fibrinogen i trombociti smanjuju vrijednosti dok paralelno D-dimeri rastu. Istraživanje koje je proučavalo utjecaj ECMO terapije i trombocita zabilježilo je pad trombocita prvi, drugi i treći dan. (14) U istraživanju ranih promjena u koagulaciji u septičnih bolesnika primijećen je poremećaj vrijednosti i veća sklonost razvijanju diseminirane intravaskularne koagulacije zbog potrošnje prokoagulantnih čimbenika. Parametri zgrušavanja već drugog dana reagiraju na stranim materijal, što objektivno iščitavamo iz laboratorijskih nalaza. (15) Svetina (16) navodi mehanizam koji je odgovoran za dinamiku kretanja laboratorijskih parametara. ECMO sustav te materijal koji ga sačinjava, a koji je za naš organizam strano tijelo, potpomaže kontaktnu aktivaciju i upalni odgovor; potiče potrošnu i dilucijsku koagulopatiju, povećava se razina fibrinogena (reaktant akutne faze upale), raste proizvodnja trombina. Trombociti su aktivirani proupalnim stanjem, no njihov broj se smanjuje. Ljudsko tijelo reagira na sve strane čestice pokušajem uklanjanja i odbacivanja tih tvari. Tijelo ne razlikuje dobro od lošeg, ECMO uređaj od plastične cijevi te pokreće upalni odgovor i prokoagulantnu kaskadu. Kako upala napreduje, otpuštaju se reaktanti upale. Fibrinogen jest marker upale i stoga je njegova koncentracija u porastu u bolesnika. Neminovno je oštećenje eritrocita pri gibanju krvi kroz uređaj. Takvo mehaničko djelovanje dovodi do skraćivanja životnog vijeka eritrocita i otpuštanja hemoglobina u krv, stoga zamjećujemo pad hemoglobina i hematokrita. Prilikom aktivacije koagulacijskog sustava, nakon doticaja krvi i stranog tijela- ECMO cijevi, aktivira se endotel žile koji izlaže tkivne faktore. Trombociti se lako talože na takva mjesta te formiraju ugrušak. U nekih pacijenata zamijećena je trombocitopenija autoimune etiologije koju dokazujemo posebnim testovima. HIT se javlja 5. -10. dana, a mehanički uzrokovani

manjak trombocita javlja se već 2. dana. U borbi protiv prokoagulantnog stanja koristimo heparin. Primarni učinak u profilaksi protiv tromba moguć je zbog međudjelovanja AT III i heparina. Antikoagulantni učinak AT III povećava se 1000 puta nakon njegove transformacije kada je vezan za molekulu heparina. To inaktivira trombin, sprečavajući pretvaranje fibrina u fibrinogen, a također i inaktivira čimbenike zgrušavanja: IX, X, XI I XII.(17) Ponekad bilježimo niski AT III u laboratorijskim nalazima. Neki od mogućih razloga su nasljedni defekt sinteze faktora, rezistencija na heparin ili tijekom ECMO-a. Tijekom primjene ECMO-a za 30 % smanji se AT III, a dodatno smanjenje je moguće zbog povećanog klirensa. Međutim takvo smanjenje parametra ne dovodi do povećanog rizika od tromboze. (17) Najčešće korišten test za provjeru terapijskog učinka jest APTV. Prema ELSO smjernicama (12) ciljna vrijednost APTV-a: 50-60 s. APTV odražava stanje unutarnjeg puta zgrušavanja i utjecaja na fibrinogen i faktor VIII (referentna vrijednost: 20-30 s). Produljen APTV, osim zbog heparinizacije, moguć je i zbog hemofilije ili pak zbog rezistencije na heparin. Pacijentima u istraživanju (17) u otprilike 40% uspješno je održan APTV u preporučenim vrijednostima, no ishodi takvih pacijenata ukazali su na češće krvarenje i veću stopu smrtnosti.

Komplikacije tijekom korištenja ECMO liječenja česte su i povezane s čestom smrtnosti. ECMO je invazivan, tehnički vrlo kompliciran proces koji narušava integritet krvožilnih stijenki i upliće se u brojne fiziološke procese. Najčešće komplikacije su tromboza i krvarenje. Iz najučestalijih komplikacija proizlazi kako je važno održavati parametre koagulacije u normalnom rasponu. Komplikacije nastaju zbog dodatnih komorbiditeta koje imaju pacijenti, duljine liječenja, vrste ECMO liječenja (VV ECMO ima manje komplikacija od VA ECMO). (1) Najčešće komplikacije pružaju nam uvid u teškoću održavanja ravnoteže u koagulacijskom sustavu. Krvarenje se javlja zbog potrebe uvođenja antikoagulatnih

lijekova. Nepravilna doziranja lijeka vode nas u drugu krajnost trombozu. Tromboza, embolija i ugrušak u ECMO sustavu su komplikacije koje su vezane uz sam ECMO cirkulacijski krug. Prisutnost malih ugrušaka (veličine 1 – 5 mm) unutar sustava česta je pojava i najčešće ne zahtijeva intervenciju, nego kontinuirano praćenje. Ako je riječ o većim ili rastućim ugrušcima, potrebno je zamijeniti pojedine ili sve dijelove cirkulacijske potpore jer mogu uzrokovati poremećaj rada crpke ili oksigenatora, sustavnu tromboemboliju ili pak razvoj potrošne koagulopatije. Najčešće zabilježeni trombotski događaji su: ugrušak u ECMO sustavu i duboka venska tromboza. Ugrušci nastaju 2. dana. Kako su česta komplikacija te skoro podjednako zastupljeni, kao i krvarenje, od važnosti jest prediktor tromboze. D-dimeri smatraju se ranim prediktivnim markerom. Jedan od mogućih uzroka tromboze jest i niska koncentracija antitrombina III. (17) Većina ustanova u kojima se koristi ECMO terapija, kao antikoagulacijsko sredstvo koristi niskomolekularni heparin. Njegov učinak pojačava djelovanje antitrombina III i time održava cirkulaciju krvi. Stoga svako smanjenje antitrombina III dovodi do prokoagulantnog stanja, a time i do stvaranja tromba. Vrijednosti APTV-a uspješno su održane u preporučenom rasponu u oko 40 % bolesnika (17), dok naše izmjerene vrijednosti pokazuju skraćenje parametra.

Medicinske komplikacije su one vezane uz samog pacijenta. Najčešća komplikacija vezana za bolesnika jest krvarenje koje se pojavljuje u 10 – 30 % slučajeva. (18) Stokes i suradnici (19) navode kako se epizode krvarenja povezane s padom hemoglobina za 2 g/dL na dan. Prema rezultatima, čak 45,5 % komplikacija jest krvarenje, od toga najzastupljenije jest gastrointestinalno krvarenje potom intrakranijsko, krvarenje na mjestu kanile, hemoptiza, krvarenje iz traheostome te epistaksa. U nekih pacijenata krvarenje se smatra glavnim uzrokom smrti, iako među autorima postoje i oprečna mišljenja da je hemoragija neovisno povezana s bolničkim mortalitetom. Prema Omaru i suradnicima (20) intracerebralno krvarenje javlja se rjeđe u odnosu na ostala krvarenja. Nadalje povezano je s duljinom

liječenja ECMO sustavom, češće su prisutna kod dugotrajnije upotrebe ECMO-a, a zapažena su i češća krvarenja na drugim mjestima. Fletcher-Sandersjö i suradnici (21) povezuju neurološka krvarenja, osim s duljinom trajanja ECMO terapije, i s morbiditetima, zatajenjem bubrega, produljenim vremenom zgrušavanja te potrebom za nadoknadom krvnih pripravaka. Hipertenzija jest opasna komplikacija zbog povećanog rizika od moždanog udara i krvarenja. Zbog hipoksije i elektrolitskog disbalansa nastaje aritmija. Metaboličke komplikacije odnose se na: acidozu/alkalozu, hiper/hipokalijemiju, hiper/hiponatrijemiju, hiper/hipokalcijemiju te na hiper/hipoglikemiju. ECMO može utjecati na raspodjelu i količinu lijeka te je potrebno oprezno dozirati lijekove, a posebice one lijekove čija je uska terapijska širina. Oligurija je česta komplikacija nakon priključenja pacijenta na ECMO uređaj, u nekih pacijenata pojavljuje se i akutna tubularna nekroza koja može zahtijevati dijalizu. Hiperbilirubinemija i kamenci u sustavu žučnjaka i odvodnih kanalića mogu biti direktna posljedica dugotrajne parenteralne prehrane, hemolize i diuretika. (1) Pneumotoraks je potencijalna komplikacija s mogućim razvojem plućne hemoragije. Heparin inducirana trombocitopenija, komplikacija je povezana s korištenjem antikoagulantnog sredstva. HIT je po život opasno, imunološki posredovano stanje (10) koje je obilježeno trombocitopenijom koje se javlja 5 -10 dana nakon izlaganju heparinom. Imunološki je posredovano stanje gdje su protutijela na heparin izložena trombocitnom faktoru 4 i heparinu. Na površini trombocita pokreće se daljnji tijek zgrušavanja. Takva aktivacija dovodi do nastanka i arterijskih i venskih ugrušaka. Prevalencija varira između 0,5 % i 5 % Veoma važno, a manje poznata manifestacija HIT-a jesu kožne upalne ili nekrotične promjene. Kako bi sa značajnom sigurnošću mogli tvrditi da je riječ o HIT-u koristi se pravilo 4T: nastanak trombocitopenije, vrijeme nastanka trombocitopenije, prisutnost tromboze, isključenje drugih uzroka niske razine trombocita. (10) Kako bi organizam mogao kompenzirati prilagodbu na ECMO sustav koncentracija prokoagulantnih i antikoagulantnih čimbenika mora biti u ravnoteži. Osim što takvo liječenje

povećava rizik od krvarenja, a posebice zbog korištenja heparina, ponajprije djeluje na putu zgrušavanja krvi na molekularnoj razini. Infekcije se često razvijaju, a veći je rizik kod pacijenta koji dulje koriste ECMO sustav i zbog vaskularne insercije kanila koja olakšava prodor infektivnih agensa. Kod pacijenata na ECMO uređaju ponekad je teško razlučiti komplikaciju korištenja ECMO uređaja od bolesnikova komorbiditeta koji je dovelo do potrebe za ECMO uređajem. (1)

Osim mehaničkih i medicinskih komplikacija koje se javljaju tijekom ECMO primjene, postoje i specifične promjene. Laboratorijski nalazi ponekad su u dobroj korelaciji s komplikacijama, izuzev specifičnih komplikacija.

Tijekom V-A ECMO terapije moguća je pojava specifičnih komplikacija koje nastaju zbog punkcije arterija. Tijekom postavljanja kanila moguća je ruptura arterija, disekcija ili pak ishemija ekstremiteta distalno od postavljanja kanile. Klinički značajni postotak jednostrane ishemije uda, prema retrospektivnoj analizi (22), zabilježeno je 34 slučajeva od 154 pacijenta na V-A ECMO-u. Važno je naglasiti kako nema razlike u mortalitetu kod pacijenata s ishemijom uda i bez.

6. Zaključak

U ovom restrospektivnom istraživanju provedenom na 36 pacijenata na VA ECMO potpori analizirane su dvije skupine pacijenata (postkardiotomijski i ostali) u kojih se proučavala dinamika koagulacijskih parametara. Pokazano je da kod pacijenata obje skupine, nakon priključenja na ECMO uređaj, dolazi do promjene u homeostazi koagulacije.

- 1) dokazano je da ECMO sustav djeluje na koagulacijsku i upalnu kaskadu
- 2) bilježimo povišene vrijednosti fibrinogena
- 3) broj eritrocita, hemoglobin i hematokrit u stalnom su padu nakon priključenja na izvantjelesnu potporu
- 4) broj trombocita u opadanju je na ECMO potpori

5) postignute su kraće APTV vrijednosti (30-40 s), u odnosu na očekivane prema ELSO smjernicama

6) ATIII vrijednosti su povišene

7) dokazano je da u obje grupe pacijenata koagulacijski parametri mijenjaju dinamiku za 48 sati

Uspoređujući dvije skupine pacijenata uviđamo da grupa postkardiotomijski pacijenti ima niže početne vrijednosti hemoglobina i hematokrita u odnosu na grupu ostali, no obje skupine nakon priključenja ECMO sustava postižu niže vrijednosti. U ostalim parametrima koje smo uspoređivali (fibrinogen, eritrociti, trombociti, APTV, AT III) nije bilo značajnijih odstupanja u obje grupe.

Pregledom literature i rezultata provedenih istraživanja, ne nailazimo značajna odstupanja u odnosu na ovo retrospektivno istraživanje, osim u slučaju APTV vrijednosti. Dostupna istraživanja pokazuju produljen APTV (50-60 s), što zadovoljava ELSO kriterije, no time i bilježe češće komplikacije.

7. Sažetak

Današnji standard liječenja zatajivanja srca i/ili pluća obuhvaća i podršku ECMO sustavom. Kako je za primjenu takve terapije, nužna primjena antikoagulantinih lijekova (najčešće heparin) važno je dobro uravnotežiti prokoagulate i antikoagulate faktore. Slabom regulacijom tih parametara pacijenti su u velikom riziku od komplikacija (tromboza, krvarenje,...) i smrtnog ishoda. Kontakt krvi i umjentne podloge, stanje bolesnika, dugotrajno ležanje i heparinizacija narušavaju homeostazu koagulacije. Čimbenici koagulacije koje smo pratili u bolesnika na VA- ECMO kroz 7 dana promijenili su svoje vrijednosti 2. dana. APTV također se produljuje već 2. dana, no vrijednost je skraćena u odnosu na preporučenu, što možemo tumačiti kao preventivna mjera hemoragijskih incidenata. U daljnjem napretku ECMO tehnologije potrebna su daljnja istraživanja koja će smanjiti hemolizu krvnih

sastavnica i aktivaciju koagulacijskog i upalnog sustava. Razmišljajući od materijala, smanjenja duljine cijevi i kontaktne (bez endotelne aktivacije) podloge do novih antikoagulansa.

Ključne riječi: ECMO, antikoagulans, homeostaza, heparinizacija, čimbenici koagulacije

8. Abstract

Standard treatment for heart and/or lung failure today also includes support with ECMO. Considering that the use of anticoagulant drugs (most often heparin) is necessary for such therapy to be used, it is important to balance the procoagulants and anticoagulant factors well. If those parameters are not regulated properly, patients are at high risk of complications (thrombosis, bleeding...) and mortality. The contact of blood and artificial substrates, patient's condition, prolonged lying and heparinisation disrupt coagulation homeostasis. The coagulation factors that we monitored in patients at VA-ECMO over 7 days changed their values on the 2nd day. aPTT is prolonged as early as day 2, but the value is lower than the recommended one, which we can interpret as a preventive measure of hemorrhagic incidents. Further advances in ECMO technology require further research that will reduce the hemolysis of blood components and activation of the coagulation and inflammatory systems. Starting from the material, reducing the length of the pipe and the contact (without endothelial activation) surface to new anticoagulants.

Key words: ECMO, anticoagulant, homeostasis, heparinisation, coagulation factors

9. Literatura

(1) Makadisi G, Wang I. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis.* 2015; 7(7):166-167.

(2) aci.health.nsw.org [Internet]. Extra Corporeal Oxygenation (ECMO): Learning Package. LiverpoolHospital[ažurirano2016.;citirano2.2.2021.].Dostupno na: https://www.aci.health.nsw.gov.au/_data/assets/pdf_file/0007/306583/ECMO_Learning_package.pdf

(3) Mulder MMG, Fawzy I, Lance MD. ECMO and anticoagulation: a comprehensive review. *Netherlands Journal of Critical Care* ; 2018;26(1):6-13.

(4) Fraser JF, Shekar K, Diab S, et al. ECMO- the clinician's view. *ISBT Science Series*;2012;7(1):82-88.

(5) Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al; CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2009;374(9698):1351-63. Dostupno na: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61069-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61069-2)

(6) Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *IJA*;2014;58(5):515-523.

(7) Ternstorm L, Radulović V, Karlsson M, Baghei F, Hyllner M, Bylock A, et al. Plasma activity of individual coagulation factors, hemodilution and blood loss after cardiac surgery: a prospective observation study. *Trombosis Res.*;2010;126(2):128-133.

(8) Lo B, Fijnheer R, Castiglione D, Borst C, Kalkman C J, Nierich A P. Activation of Hemostasis After Coronary Artery Bypass Grafting With or Without Cardiopulmonary Bypass. *Anesthesia & Analgesia*. [Internet] rujana 2004. [citirano 3.5.2021.] 2004;99(3):634-640. Dostupno na:

https://journals.lww.com/anesthesiaanalgesia/Fulltext/2004/09000/Activation_of_Hemostasis_After_Coronary_Artery.1.aspx

(9) Abrams D, Baldwin M R, Champion M, Agerstrand C, Eisenberg A, Bacchetta M, et al. Thrombocytopenia and extracorporeal membrane oxygenation for respiratory support in adults. *Intensive Care Med* [Internet]. 23.3.2016. [citirano 3.5.2021.]2016;42:844-852. Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-016-4312-9>

(10)Pollak U.Heparin-induced thrombocytopenia complicating extracorporeal membrane oxygenation support: Review of the literature and alternative anticoagulants.*Jth*;2019;17(10):1608-1622.

(11) Health Encyclopedia.org[Internet].International Normalized Ratio [ažurirano 2020., citirano3.3.2021.]. Dostupno na: https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?contenttypeid=167&contentid=international_normalized_ratio

(12) Colman E, Yin BE, Laine G, et al. Evaluation of heparin monitoring protocol for extracorporeal membrane oxygenation and review of the literature. *J Thorac Dis*. 2019;11(8):3325-3335.

(13) Plötz F. Extracorporeal membrane oxygenation and clotting revised. *The Journal of Pediatrics*.1997,130(5):847-848.

(14)frontiersin.org.[Internet]. Platelet Function During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adult Patient.[ažurirano 8.8.2019., citirano 10.4.2021]. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2019.00114/full>

(15) Kim HS, Cheon DY, Ha SO, et al. Early change in coagulation profiles and lactate levels in patient with septic shock undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis*;2018; 10(3):1418-1430.

(16) core.ac.uk [Internet]. Utjecaj izvanstanične cirkulacijske potpore na viskoelastična svojstva krvnog ugruška i funkcije trombocita. [ažurirano 2018., citirano 3.3.2021.]. Dostupno na: <https://core.ac.uk/reader/185265770>

(17) Durrani J, Malik F, Ali N, Jafri SIM. To be or not to be a case of heparin resistance. *J Community Hosp Intern Med Perspect*.2018; 8(3):145-148.

(18) Sznajder M, Aegerter P, Launois R, Merliere Y, Guidet B, Cubrea. A cost-effectiveness analysis of stays in intensive care units. *Intensive Care Med*. 2001;27(1):146-153.

(19) Stokes JW, Whitney G, Wren S, et al. Bleeding, Thromboembolism and Clinical Outcomes in Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Critical Care Explorations*;2020;2(11):267.

(20) ingentaconnect.com [Internet]. Duration of ECMO is Independent Predictor of Intracranial Hemorrhage Occurring During ECMO Support. [ažurirano 2016, citirano 15.4.2021]. Dostupno na:

<https://www.ingentaconnect.com/content/wk/mat/2016/00000062/00000005/art00023>

(21) Fletcher-Sandersjö A, Thelin EP, Bartek J, B et al. Incidence, Outcomes and Predictors of Intracranial Hemorrhage in Adult Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A systematic and Narrative Review. *Front. Neurol.*;2018;9:548.

(22) Yau P, Xia Y, Shariff S, Jakobleff WA, Forest S, Lipstiz EC, et al. Factors Associated with Ipsilateral Limb Ischemia in Patients Undergoing Femoral Cannulation Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Ann Vasc Surg.* 2019;54:60-65.

ŽIVOTOPIS

Maristela Šmic rođena je 2. srpnja 1996. u Varaždinu. Osnovnoškolsko obrazovanje stekla je u Osnovnoj školi Sračinec u Sračincu. 2011. godine upisuje smjer opća gimnazija u Prvoj gimnaziji Varaždin. Maturirala je 2015. godine. Nakon položene mature upisuje integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicine na Medicinskom fakultetu, Sveučilište u Rijeci.