

ECMO'da Heparine Alternatif Direkt Trombin İnhibitörleri ve Bivalirudin

Alternative Direct Thrombin Inhibitors To Heparin in ECMO and Bivalirudine

Edanur Uçar

Üsküdar Üniversitesi, Perfüzyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Tarihi yaklaşık 50 yıl öncesine dayanan, mekanik yaşam destek sistemidir. Vücut dışı membran oksijenasyonu (ECMO), tarihi yaklaşık 50 yıl öncesine dayanan, mekanik yaşam destek sistemidir. ECMO, venovenöz, venoarteriyel veya hibrid yöntemlerle yapılabildiği gibi ekstrakorporeal kardiyopulmoner resüsitasyon amacıyla da uygulanabilmektedir. Ekstrakorporeal dolaşımda yabancı yüzey teması veya kan akışının bozulması sebebiyle pıhtılaşma sistemi aktive olur antikoagülan kullanımı zorunlu hale gelir. Standart uygulamada antikoagülan olarak anfraksiyone heparin kullanılsa da bazı durumlarda kullanılmaması gerekebilmektedir. Bu durumda alternatif antikoagülan ajanlar tercih edilmek zorunda olup en yaygın kullanılan ajan direkt trombin inhibitörleridir. Çalışmamız, ECMO sırasında koagülasyon sistemi ve antikoagülan ilaçlar ve direkt trombin inhibitörleri hakkında olup özellikle bivalirudin bazında araştırma yapılmıştır. Çalışma; birincil antikoagülan olarak bivalirudin kullanımı ve ikincil antikoagülan olarak bivalirudin kullanımı şeklinde kategorize edilerek, 28 kaynak incelenmiştir. Bu çalışma ile, direkt trombin inhibitörlerinin heparin kullanılmayan durumlarda alternatif olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Etkinliklerinin ve kullanılabilirliklerinin netleşmesi açısından daha fazla veriye ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: ECMO, heparin, bivalirudin, heparin-induced thrombocytopenia

Abstract

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is a mechanical life support system that dates back approximately 50 years. ECMO can be performed using veno-venous, veno-arterial, or hybrid methods and can also be used for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. In extracorporeal circulation, due to foreign surface contact or disruption of blood flow, the coagulation system is activated, making anticoagulant use essential. Standard practice involves using unfractionated heparin as an anticoagulant, but in some cases, its use may not be feasible. In such situations, an alternative anticoagulant agent must be selected, with direct thrombin inhibitors being the most commonly used. Our study focuses on the coagulation system and anticoagulant drugs used during ECMO, with a specific emphasis on bivalirudin. The study categorizes the data into two groups: the use of bivalirudin as a primary anticoagulant and its use as a secondary anticoagulant. A total of 28 sources were reviewed. With this study, we propose that direct thrombin inhibitors can serve as alternatives when heparin use is not possible. More experience is needed to clarify their efficacy and applicability.

Keywords: ECMO, heparin, bivalirudin, heparin-induced thrombocytopenia

Giriş

Yaklaşık bir asır önce ekstrakorporeal dolaşım sağlanarak daha fazla hayat kurtarılabileceği düşünülmüş ve ardından kalp-akciğer cihazı geliştirilmiştir. Bu cihaz kullanılmaya ve geliştirilmeye devam ederken oksijenatörde bir devrim gerçekleşmiştir. Silikon membran üzerine yapılan çalışmalar ile daha uzun süre destek

sağlanabileceği düşüncesi ortaya çıkmıştır. Yine 1930'larda yaygınlaşmaya başlayan heparin, ekstrakorporeal dolaşım desteği kullanılabilmesi için gerekli olan antikoagülasyonu sağlayabilmiştir. 1970'lere gelindiğinde vücut dışı membran oksijenasyonu (ECMO) ortaya çıkmış solunum ve dolaşım desteği sağlamak için kullanılmıştır. Başlarda düşük sağkalım ile sonuçlandığından uzaklaşılsa da 2009 H1N1 pandemisinde tekrar gündeme gelmiş, gelişimi ve kullanımı yaygınlaşmıştır (1,2,3).



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Edanur Uçar, Perfüzyon Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: perf.edanurucar@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0009-0001-5511-4641

Geliş Tarihi/Received: 13.05.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 02.06.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 14.07.2015

Atıf/Cite this article as: Uçar E. ECMO'da heparine alternatif direkt trombin inhibitörleri ve bivalirudin. Türk J Clin Cardio Perfusion. 2025;3(1):6-14

Yabancı yüzey ile temas eden ve durgunlaşan kan pıhtılaşma eğilimi gösterir. ECMO kullanımında oluşan pıhtı, koagülasyon sisteminin intrensek yolu ile gerçekleşmektedir. Kan travması ve yabancı yüzey ile koagülasyon sistemi aktifleşmekte ve ortak yol olarak faktör Xa sonrası stabil pıhtı oluşmaktadır. Antikoagülasyon sağlamak için standart olarak heparin kullanılmaktadır. Fakat heparin direnci, heparin kaynaklı trombositopeni (HIT) gelişimi veya sebebi bilinmeyen trombüs oluşumu veya kanama gözlemlendiğine heparin kesilebilir. Bu durumda da farklı bir antikoagülan ihtiyacı doğmaktadır. ECMO'da direkt trombin inhibitörlerinden en yaygın kullanılanlar argatroban ve bivalirudindir (4).

Bu çalışmada amaç, ECMO'da heparine alternatif olarak kullanılan direkt trombin inhibitörleri ve özellikle bivalirudinin hangi mekanizma üzerinden etki ettiği, endikasyon ve kontrendikasyonlarını, komplikasyonlarını, etkin antikoagülan doz hesabını, klinik sonuçlarını açıklamak aynı zamanda elde edilen verilerle heparin ile bivalirudini karşılaştırmaktır. ECMO, koagülasyon kaskadı ve antikoagülasyonun ne olduğu, standart olarak kullanılan heparinin etki mekanizması, endikasyon, kontrendikasyon ile komplikasyonları ve monitörizasyonu hakkında bilgi verilmiş, heparinin kontrendike olduğu durumlarda antikoagülasyon için izlenecek yol tartışılmıştır. Belirlenen makalelerden hasta yaşı, tromboz yüzdesi, majör ve minör kanama, ECMO süresi gibi parametreler rapor edilmiştir. Ayrıca hastaların hangi sebep ile ECMO'ya bağlandıkları rapor edilmiş, venovenöz (VV) ve venoarteriyel (VA) ECMO'ya bağlanan hastalar ayrı ayrı değerlendirilerek derlenen bilgiler sunulmuştur.

Gereç ve Yöntemler

Sistemik derleme ve meta-analiz yapılmıştır. 01.01.2025 tarihine kadar çalışmalar derlenmiştir. ECMO desteği alan yetişkin hastalar ve bivalirudin antikoagülasyonu sağlanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. ECMO desteği ve bivalirudin antikoagülasyonu sağlanmasına rağmen konu ile ilgili bilgi bulunmayan çalışmalar ile iki kategoriden herhangi birine uygun olmayan çalışmalar dahil edilmemiştir.

Çalışmalar, PubMed ve ScienceDirect veri tabanlarından "ECMO", "bivalirudin", "heparin" ve "HIT" terimleri kullanılarak yapılan aramalarla belirlenmiştir. Derlenen 92 makaleden aynı olanlar çıkarılmış ardından dahil edilme ve edilmeme kriterlerine göre 28 çalışma raporlanmıştır. Çalışmaların özetleri çıkarılmış ardından birincil antikoagülan olarak bivalirudin kullanılan ve ikincil antikoagülan olarak bivalirudin kullanılan çalışmalar olmak üzere kategorize edilmiştir. Birincil antikoagülan olarak bivalirudin kullanılan çalışmalar kategorisinde direkt olarak, heparin kullanılmadan bivalirudine başlandığı bildirilen ve ikincil olarak bivalirudin kullanılan çalışmalar kategorisinde bir komplikasyon sonrası

veya herhangi bir komplikasyon olmaksızın bolus heparin sonrası bivalirudin kullanılan çalışmalar yer almaktadır. Birincil olarak bivalirudin kullanılan çalışmalar kategorisinde 16 çalışma; ikincil olarak bivalirudin kullanılan çalışmalar kategorisinde 12 çalışma bulunmaktadır.

Verilerin İncelenmesi

Bu çalışmanın analizleri, IBM SPSS programının 26.0 sürümünde yapılmıştır.

Bulgular

Toplam 16 çalışma ve 1108 hasta bulunmaktadır. Akut solunum sıkıntısı sendromu kaynaklı ECMO desteği alan 353 hasta (%31,86), kardiyojenik şok kaynaklı ECMO desteği alan 240 hasta (%21,66) ve diğer endikasyonlar ile (postkardiyotomi, akut miyokard enfarktüsü, akciğer nakli öncesi ve sonrası, ventriküler destek cihazı implantasyonu, septik şok vd.) 515 hastanın (%46,48) verisi bulunmaktadır. 652 hasta (%58,90) VV ECMO, 455 hasta (%41,10) VA ECMO desteği almıştır.

Katılımcılardan, 552 hasta (%49,82) heparin; 466 hasta (%52,18) bivalirudin ile antikoagüle edilmiştir (5-20) (Tablo 1).

Heparin ile antikoagülasyonu sağlanan 4 çalışma (6,8,15,16) ve toplam 124 hastanın hastane mortalite oranı %47,58; 3 çalışma (7,12,15) ve toplam 226 hastanın ECMO mortalite oranı %37,17 olarak tespit edilmiştir. Dört çalışma (6,10,13,18) ve toplam 147 hastanın minör kanama oranı %23,13; 6 çalışma (6,10,13,15,16,18) ve toplam 241 hastanın majör kanama oranı %33,61; 4 çalışma (6,10,12,15) ve toplam 173 hastada genel trombotik komplikasyon oranı %30,64 olarak tespit edilmiştir (Tablo 2).

Bivalirudin ile antikoagülasyonu sağlanan 7 çalışma (5,6,8,9,11,15,16) ve toplam 184 hastanın hastane mortalite oranı %34,24; 4 çalışma (5,7,12,15) ve toplam 175 hastanın ECMO mortalite oranı %29,71 olarak tespit edilmiştir. 4 çalışma (6,10,13,18) ve toplam 122 hastanın minör kanama oranı %20,49; 7 çalışma (6,10,11,13,15,16,18) ve toplam 227 hastanın majör kanama oranı %27,31; 4 çalışma (6,10,12,15) ve toplam 110 hastanın genel trombotik komplikasyon görülme oranı %20,91 olarak tespit edilmiştir (Tablo 2).

Toplam 12 çalışma ve 171 hasta bulunmaktadır. Bir çalışmada (32) ECMO modu verisi net değildir. Diğer çalışmalar incelendiğinde VV ECMO desteği alan 50 hasta (%74,63); VA ECMO desteği alan 16 hasta (%23,88) ve vücut dışı kardiyopulmoner resüsitasyon desteği alan 1 hasta (%1,49) raporlanmıştır (Tablo 3).

Komplikasyon sonrası bivalirudine geçilen toplam 37 hastanın 23'ü (%62,16) HIT tanısı, 10'u (%27,03) HIT şüphesi, 3'ü (%8,11) heparin direnci ve 1'i (%2,7) heparin direnci şüphesi ile olduğu tespit edilmiştir. (21-32).

Başlangıç dozu bildirilen 3 çalışma incelendiğinde çalışma sayısına göre hesaplanan ortalama doz 0,43 mg/kg, hasta sayısına göre hesaplanan ortalama doz 0,32 mg/kg olarak elde edilmiştir (Tablo 4).

Kreatinin klirensi >30 mL/dak veya renal replasman uygulanmayan hastalarda bildirilen en düşük infüzyon dozu

0.025 mg/kg/saat (6); en yüksek infüzyon dozu 0,6 mg/kg/saattir (25). Süreklilik gösteren düşük verimli renal replasman tedavisi (SRRT) uygulanan hastalarda en düşük infüzyon dozu aralığı 0.03-0.07 mg/kg/saat (8); kreatinin klirensi <30 mL/dk veya SRRT uygulanıyor ise en yüksek infüzyon dozu 0,2 mg/kg/saat (31) olarak tespit edilmiştir. (Tablo 5).

Tablo 1. Birincil antikoagülan olarak bivalirudin kullanılan çalışmalar

Kaynaklar	Hasta sayısı	Endikasyon	ECMO modu	Antikoagülasyon yöntemi (heparin)	Antikoagülasyon yöntemi (bivalirudin)	Sonuçlar (heparin)	Sonuçlar (bivalirudin)
Trigonis ve ark. (5) 2022	42	ARDS	VV ECMO	-	42	-	ECMO mortalitesi 6, hastane mortalitesi 8, kanama 10 ve derin ven trombozu 20 hastada görülmüştür.
Tong ve ark. (6) 2023	34	ARDS	VV ECMO	20	14	Hastane mortalitesi 11, minör kanama 11, majör kanama 6 ve trombotik komplikasyon 7 hastada görülmüştür.	Hastane mortalitesi 2, minör kanama 8 hastada, trombotik komplikasyon 2 hastada görülmüştür.
Rivosecchi ve ark. (7) 2021	295	ARDS (145), akciğer nakli öncesi (51) ve sonrası (57), göğüs cerrahisi sonrası (20) ve diğer nedenler (22)	VV ECMO	162	133	ECMO mortalitesi 61, majör kanama oranı %40,7 ve devre içi tromboz 53 hastada görülmüştür.	ECMO mortalitesi 36, majör kanama oranı %11,7 ve devre içi tromboz 23 hastada görülmüştür.
Diaz ve ark. (8) 2023	22	COVID-19	VV ECMO	10	12	Hastane mortalitesi 9, kanama 9, derin ven trombozu 4, pulmoner emboli 4 ve oksijenatörde trombüs oluşumu 8 hastada görülmüştür.	Hastane mortalitesi 7, kanama 9, derin ven trombozu 1, pulmoner emboli 2, oksijenatörde trombüs oluşumu 4 hastada görülmüştür.
Netley ve ark. (9) 2018	11	ARDS (8) akut miyokard enfarktüsü (3)	VV ECMO (6) / VA ECMO (4)	-	11	-	Hastane mortalitesi 5, kanama 8, taburcu olduktan sonra 1 hastada superior vena cava'da trombüs ve 1 hastada derin ven trombozu görülmüştür.
Uricchio ve ark. (10) 2023	143	Refrakter kardiyojenik şok	VA ECMO	89	54	Minör kanama 13, majör kanama 44, ve trombotik komplikasyon 31 hastada görülmüştür.	Minör kanama 7, majör kanama 16, ve trombotik komplikasyon 11 hastada görülmüştür.

Tablo 1. Continued

Kaynaklar	Hasta sayısı	Endikasyon	ECMO modu	Antikoagülasyon yöntemi (heparin)	Antikoagülasyon yöntemi (bivalirudin)	Sonuçlar (heparin)	Sonuçlar (bivalirudin)
Oğuş ve ark. (11)	52	COVID-19	VV ECMO	-	52	-	Hastane mortalitesi 22, majör kanama 11 ve derin ven trombozu 3 hastada görülmüştür.
Ranucci ve ark. (12) 2011	11	Postkardiyotomi	VA ECMO	3	8	ECMO mortalitesi 2 hastada görülmüş; trombotik komplikasyon hiçbir hastada görülmemiştir.	ECMO mortalitesi 2 ve ECMO'dan ayrıldıktan sonra mortalite 4 hastada görülmüş; trombotik komplikasyon hiçbir hastada görülmemiştir.
Pieri ve ark. (13) 2013	20		VV ECMO (10) / VA ECMO (10)	10	10	Mortalite 5, majör kanama 4, minör kanama 3 ve tromboz 2 hastada görülmüştür.	Mortalite 4, majör kanama 3, tromboz 1 hastada görülmüştür.
Ljajikj ve ark. (14) 2017	57	Ventrikül destek cihazı implantasyonu	VA ECMO	36	21	1 yıllık mortalite 22, intrakranial kanama 3 ve inme 4 hastada görülmüştür.	1 yıllık mortalite 15, intrakranial kanama 1 ve inme 2 hastada görülmüştür.
Kartika ve ark. (15) 2024	95	ARDS (53'ü COVID-19 tanılı)	VV ECMO	61	34	ECMO mortalitesi 21, hastane mortalitesi 24, majör kanama 14 ve trombotik komplikasyon 15 hastada görülmüştür.	ECMO mortalitesi 8, hastane mortalitesi 12, majör kanama 11 ve trombotik komplikasyon 10 hastada görülmüştür.
Kaseer ve ark. (16) 2020	52	Kardiyojenik şok, solunum sıkıntısı, kalp ve/veya akciğer nakli ve diğer nedenler	VV ECMO (24) / VA ECMO (28)	33	19	Hastane mortalitesi 15, majör kanama 6 ve tromboz 11 hastada görülmüştür.	Hastane mortalitesi 7, majör kanama 1 ve tromboz 5 hastada görülmüştür.
Macielak ve ark. (17) 2019	200	Acil müdahale (61), kardiyojenik şok (46), ARDS (29), solunum yetmezliği (29), KPB'den ayrılamama (23) ve diğer nedenler (12)	VV ECMO (66) / VA ECMO (134)	100	10	Günlük kanama görülme oranı 0.223 ve günlük tromboembolik olay görülme oranı 0.207 olarak bildirilmiştir.	Günlük kanama görülme oranı 0.139 ve günlük tromboembolik olay görülme oranı 0.089 olarak bildirilmiştir.
Berei ve ark. (18) 2018	72	Kardiyojenik şok (51), septik şok (11), solunum yetmezliği (4) ve solunum ve kardiyojenik yetmezlik aynı anda olan hastalar (6)	VV ECMO (6) / VA ECMO (66)	28	44	30 günlük mortalite 9, majör kanama 7, minör kanama 7 ve tromboz 7 hastada görülmüştür.	30 günlük mortalite 16, majör kanama 20, minör kanama 10 ve tromboz 10 hastada görülmüştür.

Tablo 1. Continued

Kaynaklar	Hasta sayısı	Endikasyon	ECMO modu	Antikoagülasyon yöntemi (heparin)	Antikoagülasyon yöntemi (bivalirudin)	Sonuçlar (heparin)	Sonuçlar (bivalirudin)
Kawaji ve ark. (19) 2023	1	Takipne, taşikardi, hipotansiyon, hipoksemi	VA ECMO	-	1	-	Solunum ve kardiyak fonksiyonlar iyileşmiş ve hasta 43. gün taburcu edilmiştir.
Pappalardo ve ark. (20) 2009)	1	Postoperatif kardiyojenik şok	VA ECMO		1		Üç gün ECMO desteğinden sonra ventriküler fibrilasyon gelişmiştir. Mitral kapak protezinde trombüs tespit edilmiştir. İntrakardiyak trombüs oluşumu düşünüldüğü için 50 mg bolus bivalirudin uygulanmıştır. Sorunsuz bir süreç sonrası hasta ECMO'dan ayrılmıştır.

ECMO: Vücut dışı membran oksijenasyonu, VV: Venovenöz, VA: Venoarteriyel, ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu

Tablo 2. Birincil antikoagülan olarak bivalirudin kullanılan çalışmalarda komplikasyon oranları (n: hasta sayısı)

	Heparin			Bivalirudin		
	n	Sonuç (n)	%	n	Sonuç (n)	%
Hastane mortalitesi	124	59	47,58	184	63	34,24
ECMO mortalitesi	226	84	37,17	175	52	29,71
Minör kanama	147	34	23,13	122	25	20,49
Majör kanama	241	81	33,61	227	62	27,31
Trombotik komplikasyon	173	53	30,64	110	23	20,91

ECMO: Vücut dışı membran oksijenasyonu

Tartışma

ECMO desteği sırasında pıhtılaşmayı önlemek için antikoagülasyon sağlanması gereklidir. En yaygın kullanılan antikoagülan heparindir (33).

ECMO hastalarında standart olarak kullanılan heparinin dolaşımdaki plazma proteinlerine, endotel hücrelerine, makrofajlara bağlanarak farmakokinetiğini, hasta doz yanıtını değiştirebilmesi ve antitrombin (AT) ile etkisini göstermesi gibi dezavantajları vardır. Heparin direnci, HIT gelişimi veya hastanın diğer eşlik eden klinik durumları nedeniyle heparinin kullanılamayacağı durumlarda alternatif olarak direkt trombin inhibitörleri off-label kullanılmaktadır. ECMO'da en yaygın kullanılan doğrudan trombin inhibitörleri (DTİ) bivalirudin ve argatrobandır. Bivalirudin hem dolaşımdaki hem pıhtı bağlı trombine bağlanır. Argatroban ise trombinin aktif bölgesine geri dönüşümlü olarak bağlanır. DTİ'lerin dezavantajları arasında spesifik laboratuvar izleme olanaklarının sınırlı olması, antidot eksikliği, daha yüksek maliyet ve sınırlı ECMO

deneyimi bulunması şeklinde sıralanabilir. Antidotlarının olmaması nedeniyle bir sorun oluştuğunda tedavi etmek için antikoagülanı kesmek tek yoldur veya bivalirudin sürekli renal replasman tedavisi ve plazmaferез ile hızlı bir şekilde uzaklaştırılabilir (33). Bivalirudin ECMO hastalarında stabil ve öngörülebilir antikoagülasyon sağlamakta, heparine göre daha iyi kontrol edilebilmektedir. Heparine göre daha az laboratuvar değişkenliği göstermekte ve AT seviyesi takibini gerektirmemektedir. Heparine oranla daha maliyetlidir ancak daha az komplikasyon nedeniyle toplam sağlık harcamalarını azaltma potansiyeli bulunmaktadır (34). Bivalirudin kullanımının trombotik komplikasyonlar üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde, trombüs oluşumunun engellenmesinde heparinle benzer veya daha üstün olduğu tespit edilmiştir (35). Majör kanama komplikasyonları açısından heparinle benzer veya düşük risk taşımaktadır (21).

Çalışmalarda bivalirudin bolus dozu uygulanabilir görülmektedir. Fakat diğer kaynaklarda argatroban bolus dozlarında kanama riski bulunduğu belirtilmiştir. Argatroban, karaciğer tarafından

elimine edildiği için şiddetli hepatik disfonksiyon olan hastalarda kontrendikasyon olarak kabul edilir ancak böbrek eliminasyonu olmadığından böbrek yetmezliği olan hastalar için bivalirudinin aksine iyi bir seçenek olabilir. Bivalirudin, argatrobandan farklı olarak trombin aktif bölgesine ve argatroban tarafından bağlanmayan trombin molekülündeki eksozit 1'e bağlanır.

Bu yapısal farklılıklar, bivalirudinin genetik trombin mutasyonları veya trombin eksozitlerindeki bağlanma ceplerini değiştiren yapısal defektleri olan hastalarda, terapötik antikoagülasyon sağlamada başarısız olabilir. Dolayısıyla hem heparin hem bivalirudin kullanılamayan direnç oluşan durumlarda argatroban gibi bir başka antikoagülan düşünülebilir (36).

Tablo 3. İkincil antikoagülan olarak bivalirudin kullanılan çalışmalar

Kaynaklar	Hasta sayısı	ECMO endikasyon	ECMO modu	Bivalirudine geçilmesinin nedeni	Sonuçlar
Hanna ve ark. (21) 2022	12	Postkardiyotomi (6), nakle köprü (4) ve ARDS (2)	VV ECMO (4) / VA ECMO (6) ve diğer (2)	HIT tanısı (11) / HIT şüphesi (1)	Hastane mortalitesi 6, minör kanama 2, majör kanama 8, derin ven trombozu 1 hastada görülmüştür.
Giuliano ve ark. (22) 2021	13		VV ECMO (4) / VA ECMO (9)	Heparin direnci (1)/ HIT tanısı (4)/ HIT şüphesi (8)	Hastane mortalitesi 9, günlük kanama görülme oranı 0.03, günlük trombotik komplikasyon görülme oranı 0,03 olarak bildirilmiştir.
Seelhammer ve ark. (23) 2021	1	COVID 19	VV ECMO	Bolus heparin ardından herhangi bir komplikasyon olmaksızın bivalirudin infüzyonu başlanmıştır.	Trombotik ve embolik komplikasyon, oksijenatör veya pompa başı arızası ve böbrek, karaciğer veya nörolojik defisit görülmemiştir.
Koster ve ark. (24) 2007	1	Miyokard enfarktüsü	VA ECMO	HIT tanısı	Bivalirudine geçilmesinin ertesi günü trombosit sayısı yükselmiş, VAD implantasyonu bivalirudin ile yapılmıştır ve operasyon başarıyla sonuçlandırılmıştır.
Jyoti ve ark. (25) 2014	1	Solunumsal yetmezlik	VV ECMO	Heparin direnci	İkinci haftada solunumsal fonksiyonlarda iyileşme tespit edilmiştir. 23 gün sonra hasta başarılı bir şekilde ECMO desteğinden ayrılmıştır.
Wahl ve ark. (26) 2022	1	COVID-19	VV ECMO	Heparin direnci şüphesi	Hasta, 12. gün terminal olarak ECMO'dan ayrılmıştır. Pompa kanallarında fibrin ve pıhtı tespit edilmiştir.
Koster ve ark. (27) 2017	1	Akut akciğer enfeksiyonu (nakil hastası)	VV ECMO ile başlanmış ardından VA ECMO moduna geçilmiştir.	HIT tanısı	Nakil bivalirudin kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İmplantasyon başarıyla gerçekleşmiş ve hasta ECMO'dan ayrılmıştır.
Das ve ark. (28) 2024	1	Kardiyak arrest	E-CPR	HIT şüphesi	ECMO desteği alan hastanın ikinci pıhtı çıkarma operasyonu için ECMO, kalp-akciğer makinesine dönüştürülmüş ve bivalirudin kullanılmaya devam edilmiştir. Operasyon sonrası VAV ECMO hibrit modeline geçilmiş, hastanın durumu giderek düzelmiştir. Daha sonra VV ECMO desteği sağlanmış ve toplam 17 gün sonra hasta başarılı bir şekilde ECMO'dan ayrılmıştır.
Halawi ve ark. (29) 2024	6	COVID 19 (5), Sistemik lupus eritematozus-interstiyel akciğer hastalığı (1)	VV ECMO	Trombositopeni (5)/ heparin direnci (1)	Bivalirudin kullanılan 6 hastadan beşi nakil öncesi tekrar heparine geçirilmiştir. 2 hastada bivalirudin alırken 1 hastada hem heparin hem bivalirudin alırken majör kanama gelişmiştir. 3 hastada trombotik komplikasyon görülmüştür. Tüm hastalar akciğer nakline kadar yaşamıştır.
Chen ve ark. (30) 2017	1		VA ECMO	HIT tanısı	13. ECMO gününde kalp nakli yapılmıştır. İşlem bivalirudin ile gerçekleştirilmiştir. Cerrahi için prime ek 50 mg ilave edilmiştir.

Tablo 3. Continued

Kaynaklar	Hasta sayısı	ECMO endikasyon	ECMO modu	Bivalirudine geçilmesinin nedeni	Sonuçlar
Bissell ve ark. (31) 2022	33	COVID-19	VV ECMO	Bolus heparin ardından herhangi bir komplikasyon olmaksızın bivalirudin infüzyonu başlanmıştır.	ECMO mortalitesi 16, kanama 4 ve tromboemlik olay 6 hastada görülmüştür.
Sheridan ve ark. (32) 2022	100	Çalışmaya COVID-19 hastaları dahil edilmemiştir.	VV ECMO/ VA ECMO	Bolus heparin ardından herhangi bir komplikasyon olmaksızın bivalirudin infüzyonu başlanmıştır.	Hastane mortalitesi 57, kanama 10 ve trombotik komplikasyon 1 hastada görülmüştür.

ECMO: Vücut dışı membran oksijenasyonu, VV: Venovenöz, VA: Venoarteriyel, HIT: Heparin kaynaklı trombositopeni, ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu

Tablo 4. Bivalirudin ile antikoagüle edilen hastaların doz bilgisi

Kaynaklar	Hasta sayısı	Başlangıç dozu	İnfüzyon dozu
Tong ve ark. (6) 2023	14	0,3 mg/kg	0,025 mg/kg/saat
Diaz ve ark. (8) 2023	12		0,15 mg/kg/saat SRRT uygulanan hastalarda 0,03-0,07 mg/kg/saat
Oğuş, ve ark. (11)	52		0,03-0,04 mg/kg/saat
Pieri ve ark. (13) 2013	10		0,025 mg/kg/saat; hemofiltrasyon uygulanan hastalarda medyan doz 0,041 mg/kg/saat, uygulanmayan hastalarda medyan doz 0,028 mg/kg/saat olarak bildirilmiştir.
Kaseer ve ark. (16) 2020	19		0,1 mg/kg/saat
Macielak ve ark. (17) 2019	10		Böbrek fonksiyonuna göre 0,01-0,1 mg/kg/saat
Berei ve ark. 2018	44		0,04 mg/kg/saat
Pappalardo ve ark. (18) 2009	1	0,5 mg/kg	0,05 mg/kg/saat
Hanna ve ark. (21) 2022	12		0,065 mg/kg/saat; SRRT uygulanıyorsa 0,05
Seelhammer ve ark. (23) 2021	1	Bolus heparin	0,15-0,25
Koster ve ark. (24) 2007	1	0,5 mg/kg	0,5 mg/kg/saat
Jyoti ve ark. (25) 2014	1		0,6 mg/kg/saat
Wahl ve ark. (26) 2022	1		0,15-0,3 mg/kg/saat
Halawi ve ark. (29) 2024	6		0,05-0,1 mg/kg/saat
Bissell ve ark. (31) 2022	33	Bolus heparin	Kreatinin klirensi >30 mL/dak ise 0,3 mg/kg/saat; kreatinin klirensi ≤30 30 ml/dk veya SRRT uygulanıyor ise 0,2 mg/kg/saat
Sheridan ve ark. (32) 2022	100		Kreatinin klirensi >30 mL/dak ise 0,1 mg/kg/saat; kreatinin klirensi <30 mL/dk veya SRRT uygulanıyor ise 0,05 mg/kg/saat

SRRT: Süreklilik gösteren düşük verimli renal replasman tedavisi

Tablo 5. Başlangıç dozu ortalama değerleri

Kaynaklar	Hasta sayısı	Başlangıç dozu (mg/kg)
Tong ve ark. (6) 2023	14	0,3
Pappalardo ve ark. (20) 2009	1	0,5
Koster ve ark. (24) 2007	1	0,5
Toplam	16	1,3
	Çalışma sayısına göre ortalama	0,43
	Hasta sayısına göre ortalama	0,32

Sonuç

Bu çalışmada, ECMO desteği alan hastaların heparin ile antikoagülasyonunun sağlanması veya alternatif olarak direkt trombin inhibitörleri özellikle bivalirudin ile antikoagülasyonun etkinliği ve güvenilirliği üzerine veya heparin kaynaklı komplikasyonlar sonucu kullanılabilirliğine yönelik inceleme yapılmıştır. Direkt trombin inhibitörlerinin ve özellikle bivalirudinin heparine alternatif olup olmayacağı yönünde derleme yapılmıştır. Veri tabanlarından elde edilen çalışmalar birincil ve ikincil antikoagülan olarak bivalirudin kullanımı şeklinde kategorize edilmiş ve vaka sunumları yapılmıştır.

Her iki antikoagülan için kanama oranı en fazla görülen komplikasyondur. Birincil antikoagülan olarak bivalirudin kullanılan hastalarda kanama komplikasyonları heparine oranla daha az görülmektedir. Çalışmalar incelendiğinde bivalirudin kullanılan hastalarda tromboz daha az görülmektedir. Devre trombozu ise yine bivalirudin ile antikoagülasyonu sağlanan hastalarda daha az oranda bildirilmiştir. Araştırmalarda, antikoagülasyon izlemi için genellikle belli saatler aralığıyla aPTT bakılmış, daha sık izleme için ACT kullanılmıştır. Tüm çalışmalar incelendiğinde (cerrahi operasyon hariç yalnızca ECMO desteği bildirilenler) görülen en düşük hedef aPTT 40 saniye ve en yüksek 80 saniyedir.

Bivalirudinin bir kofaktöre ihtiyaç duymaması, yarı ömrü kısa olması, plazma proteinlerine bağlanmaması, trombinin aktif etmediği ve pıhtı bağlı trombinde daha etkili olması gibi avantajları vardır. Diğer yandan spesifik antidotunun olmaması, pahalı olması, yeterli deneyim olmaması, doz bilgisi hakkında kesinlik olmaması gibi dezavantajları olduğu görülmüştür.

Henüz bivalirudinin heparine tam bir alternatif olması söz konusu değildir. Fakat heparin kullanılamayacağı veya kesilmesi gerektiği durumlarda bir alternatif oluşturduğu görülmüştür. Sonuç olarak, daha fazla çalışmaya ve deneyime ihtiyaç duyulmaktadır.

Dipnot

Çıkar Çatışması: Yazar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Ekstrakorporeal Yaşam Desteği: ELSO Kırmızı Kitap Ciltli. 1st ed., ELSO, 2017:1-29. Available from: Ekstrakorporeal Yaşam Desteği: ELSO Kırmızı Kitap Ciltli. 1st ed., ELSO, 2017:1-29.
- Vuylsteke A, Brodie D, Combes A, Fowles J, Peek G. ECMO in the Adult Patient. 1st ed., Cambridge: Cambridge University Press, 2017:1-24.
- Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141(Suppl 2):24-43.

- Jaffer IH, Fredenburgh JC, Hirsh J, Weitz JI. Medical device-induced thrombosis: what causes it and how can we prevent it? J Thromb Haemost. 2015;13(Suppl 1):72-81.
- Trigonis R, Smith N, Porter S, Anderson E, Jennings M, Kapoor R, et al. Efficacy of bivalirudin for therapeutic anticoagulation in COVID-19 patients requiring ECMO support. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2022;36(2):414-418.
- Tong Y, Rouzhahong J, Zhou W, Wang R, Wang Y, Ren Y, et al. Comparison of bivalirudin versus heparin in adult extracorporeal membrane oxygenation anticoagulant therapy: a retrospective case-control study. Int J Artif Organs. 2023;46(3):162-170.
- Rivosecchi RM, Arakelians AR, Ryan J, Murray H, Ramanan R, Gomez H, et al. Comparison of anticoagulation strategies in patients requiring venovenous extracorporeal membrane oxygenation: heparin versus bivalirudin. Critical Care Med. 2021;49(7):1129-1136.
- Diaz D, Martinez J, Bushman G, Wolowich WR. Anticoagulation strategies in COVID-19 infected patients receiving ECMO support. J Extra Corpor Technol. 2023;55(3):121-129.
- Netley J, Roy J, Greenlee J, Hart S, Todt M, Statz B. Bivalirudin anticoagulation dosing protocol for extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective review. J Extra Corpor Technol. 2018;50(3):161-166.
- Uricchio MN, Ramanan R, Esper SA, Murray H, Kaczorowski DJ, D'Aloiso B, et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin in patients with cardiogenic shock requiring venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. ASAIO J. 2023;69:107-113.
- Oğuş H, Altınay AE, Hançer H, Özgür MM, Şimşek M, Menekşe Ş, et al. Anticoagulation strategy with bivalirudin plus aspirin combination during extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg. 2024;32(1):37-45.
- Ranucci M, Ballotta A, Kandil H, Isgrò G, Carlucci C, Baryshnikova E, et al. Bivalirudin-based versus conventional heparin anticoagulation for postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation. Crit Care. 2011;15(6):R275.
- Pieri M, Agracheva N, Bonaveglia E, Greco T, De Bonis M, Covello RD, et al. Bivalirudin versus heparin as an anticoagulant during extracorporeal membrane oxygenation: a case-control study. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2013;27(1):30-34.
- Ljajik E, Zittermann A, Morshuis M, Börgermann J, Ruiz-Cano M, Schoenbrodt M, et al. Bivalirudin anticoagulation for left ventricular assist device implantation on an extracorporeal life support system in patients with heparin-induced thrombocytopenia antibodies. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2017;25(6):898-904. Erratum in: Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2017;25(4):675.
- Kartika T, Mathews R, Migneco G, Bundy T, Kaempf AJ, Pfeffer M, et al. Comparison of bleeding and thrombotic outcomes in veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: Heparin versus bivalirudin. Eur J Haematol. 2024;112(4):566-576.
- Kaseer H, Soto-Arenall M, Sanghavi D, Moss J, Ratzlaff R, Pham S, et al. Heparin vs bivalirudin anticoagulation for extracorporeal membrane oxygenation. J Card Surg. 2020;35(4):779-786.
- Macielak S, Burcham P, Whitson B, Abdel-Rasoul M, Rozycki A. Impact of anticoagulation strategy and agents on extracorporeal membrane oxygenation therapy. Perfusion. 2019;34(8):671-678.
- Berei TJ, Lillyblad MP, Wilson KJ, Garberich RF, Hryniewicz KM. Evaluation of systemic heparin versus bivalirudin in adult patients supported by extracorporeal membrane oxygenation. ASAIO J. 2018;64(5):623-629.
- Kawaji Q, Rostami S, Whitman GJR, Broderick SR, Aziz H, Cha SL. Bivalirudin and venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for treatment of massive pulmonary embolism from heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2023;37(5):777-781.

20. Pappalardo F, Maj G, Scandroglio A, Sampietro F, Zangrillo A, Koster A. Bioline heparin-coated ECMO with bivalirudin anticoagulation in a patient with acute heparin-induced thrombocytopenia: the immune reaction appeared to continue unabated. *Perfusion*. 2009;24(2):135-137.
21. Hanna DJ, Torbic H, Militello M, Strnad K, Krishnan S, Hohlfelder B. Evaluation of anticoagulation with bivalirudin for heparin-induced thrombocytopenia during extracorporeal membrane oxygenation. *Int J Artif Organs*. 2022;45(8):688-694.
22. Giuliano K, Bigelow BF, Etchill EW, Velez AK, Ong CS, Choi CW, et al. Extracorporeal membrane oxygenation complications in heparin- and bivalirudin-treated patients. *Crit Care Explor*. 2021;3(7):e0485.
23. Seelhammer TG, Rowse P, Yalamuri S. Bivalirudin for maintenance anticoagulation during venovenous extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(4):1149-1153.
24. Koster A, Weng Y, Böttcher W, Gromann T, Kuppe H, Hetzer R. Successful use of bivalirudin as anticoagulant for ECMO in a patient with acute HIT. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(5):1865-1867.
25. Jyoti A, Maheshwari A, Daniel E, Motihar A, Bhathiwal RS, Sharma D. Bivalirudin in venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *J Extra Corpor Technol*. 2014;46(1):94-97.
26. Wahl T, Stokes A, Varner C, Zeybek B, Bardia A. Alterations in pre/post oxygenator flows due to fibrin deposition in the cardiohelp system-a case report. *J Extra Corpor Technol*. 2022;54(3):239-241.
27. Koster A, Niedermeyer J, Gummert J, Renner A. Low dose bivalirudin anticoagulation for lung transplantation with extracorporeal membrane oxygenation in a patient with acute heparin-induced thrombocytopenia. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;51(5):1009-1011.
28. Das S, Chakraborty U, Sarkar A, Saha A, Narayan P. Complex management of pulmonary embolism in APLA syndrome: a case study of ECMO and bivalirudin utilization. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2024;40(2):254-258.
29. Halawi H, Harris JE, Goodarzi A, Yau S, Youssef JG, Botros M, et al. Use of bivalirudin after initial heparin management among adult patients on long-term venovenous extracorporeal support as a bridge to lung transplant: a case series. *Pharmacotherapy*. 2024;44(3):283-289.
30. Chen E, Clarke N, Huffman L, Peltz M. Transplantation in a patient on extracorporeal membrane oxygenation with infective endocarditis, pericarditis and heparin-induced thrombocytopenia. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017;24(3):462-463.
31. Bissell BD, Gabbard T, Sheridan EA, Baz MA, Davis GA, Ather A. Evaluation of bivalirudin as the primary anticoagulant in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation for SARS-CoV-2-associated acute respiratory failure. *Ann Pharmacother*. 2022;56(4):387-392.
32. Sheridan EA, Sekela ME, Pandya KA, Schadler A, Ather A. Comparison of bivalirudin versus unfractionated heparin for anticoagulation in adult patients on extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J*. 1992;68(7):920-924.
33. McMichael ABV, Ryerson LM, Ratano D, Fan E, Faraoni D, Annich GM. 2021 ELSO adult and pediatric anticoagulation guidelines. *ASAIO J*. 2022;68(3):303-310.
34. Ma M, Liang S, Zhu J, Dai M, Jia Z, Huang H, et al. The efficacy and safety of bivalirudin versus heparin in the anticoagulation therapy of extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:771563.
35. Neunert C, Chitlur M, van Ommen CH. The changing landscape of anticoagulation in pediatric extracorporeal membrane oxygenation: use of the direct thrombin inhibitors. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:887199.
36. Hanna DJ, Torbic H, Militello M, Strnad K, Krishnan S, Hohlfelder B. Evaluation of anticoagulation with bivalirudin for heparin-induced thrombocytopenia during extracorporeal membrane oxygenation. *Int J Artif Organs*. 2022;45(8):688-694.