



© Nadir Yalçın,
© Mehmet Akkaya,
© Kutay Demirkan

Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonunda İlaç ve Doz Optimizasyonu

Medication and Dose Optimization in Extracorporeal Membrane Oxygenation

Geliş Tarihi/Received : 28.11.2023
Kabul Tarihi/Accepted : 08.02.2024

Nadir Yalçın, Kutay Demirkan
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik
Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Mehmet Akkaya
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Ankara, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Nadir Yalçın, (✉),
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik
Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta : nadir.yalcin@hacettepe.edu.tr
Tel. : +90 312 305 20 43
ORCID ID : orcid.org/0000-0002-2280-8727

ÖZ Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO), dolaşım içindeki kan hacmini artırarak kapiller sızıntıya yol açmakta ve geçici olarak böbrek fonksiyonunu değiştirmektedir. Bu nedenle, bu durum ilaç farmakokinetiğini etkileyebilir. Bu derlemede veno-arteriyel ve venovenöz ECMO'da farmakokinetiği ve farmakodinamiği etkileyen faktörler, ECMO devresinde oluşabilen ilaç kayıplarının sebepleri, ilaçların fizikokimyasal parametrelerinin ECMO devresindeki etkileri ve ECMO ile değişebilen doz optimizasyonu hakkında literatürde yer alan çalışmalardan bir derleme oluşturulmuştur. ECMO'nun sınırlamaları, endikasyonları ve komplikasyonları hakkında bildirilen verilere de değinilmiştir. ECMO'nun koronavirüs hastalığı-2019 pandemisindeki sınırlı kullanımı, bildirilen olgulardaki kullanımı ve genellikle hangi semptomların tedavisine destek amacıyla kullanıldığı belirtilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu, ECMO devresi, ilaç, farmakokinetik, farmakodinamik, doz ayarlama

ABSTRACT Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) increases circulating volume of distribution, leading to capillary leakage and temporarily altering renal function. Therefore, this may affect pharmacokinetics. In this review, factors affecting pharmacokinetics and pharmacodynamics in veno-arterial and venovenous ECMO, the causes of drug sequestration that may occur in the ECMO circuit, the effects of physicochemical parameters of drugs in the ECMO circuit, and ECMO-variable dose optimization have been reviewed from the studies in the current literature. Data reported on the limitations, indications and complications of ECMO are also mentioned. The limited use of ECMO in the coronavirus disease-2019 pandemic, its use in reported cases, and which symptoms it is usually used to support the treatment of are described.

Keywords: Extracorporeal membrane oxygenation, ECMO circuit, drug, pharmacokinetics, pharmacodynamics, dose adjustment

Giriş

Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) genellikle akciğer ve kardiyovasküler sistemlerin işlevlerinde, yetersizliğin olduğu durumlarda kullanılan ve bu sistemlerin hayati işlevini yerine getirmek için kullanılan bir tekniktir (1). ECMO'nun kardiyovasküler cerrahi operasyonlar ve yaşamı tehdit eden bazı hastalıklar sonrasında destekleyici tedavi olarak kullanıldığı bildirilmiş ve kaydedilmiştir. ECMO kullanımında en uygun hastaya, en uygun ECMO yönteminin seçimi klinik açıdan oldukça önemlidir. ECMO'nun radikal bir çözüm olmadığı ve destekleyici tedavi sınıfında olduğu bilinmektedir (2). İki tip ECMO tekniği bulunmaktadır. Bunlar veno-venöz ve veno-arteriyel ECMO'dur (VA-ECMO).

Özellikle geçmişte ECMO'nun çocuk ve yenidoğanlarda kullanımının daha fazla olduğu ve ciddi semptomlarda tedavi başarısı gösterdiği bilinirken, pediatrik hastalardaki başarısına erişkinlerde henüz istenen seviyede ulaşamadığı bilinmektedir (3).

Bu çalışmada ECMO'nun pediatrik ve yetişkinlerde kullanımı, ECMO'da ilaç kullanımı, kullanılan ilaçların farmakokinetik (FK) özellikleri, normal ilaç kullanımına göre FK farklılıklar, kullanılan ilaçların farmakodinamiği, normal ilaç kullanımına göre farmakodinamik farklılıklar, kullanılan ilaçlarda optimum doz seçiminin nasıl belirlendiği, bu doz seçimlerinin normal doz seçiminden farkı gibi konu başlıklarını içeren literatür taraması yapılmıştır. Ayrıca ECMO'nun koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisinde kullanımı ve



COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlar üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

İlaç Farmakokinetiğindeki Değişimleri Etkileyen Faktörler

ECMO kullanımı sırasında ilaç FK'sini etkileyebilecek çeşitli faktörler yer almaktadır. Temel olarak bu faktörler devre, ilaç ve hasta kaynaklı olmak üzere üç temel başlık altında incelenebilir. Bu faktörlerin incelenip çözümlenmesi FK değişimlerini anlamak ve optimal dozu seçebilmek adına önem arz etmektedir (4).

Devre Kaynaklı Faktörler

Bir ECMO devresi temel olarak membran oksijenatör, iletim boruları, görüntüleme monitörleri, tüpler ve kritik durumlar için kullanılan alarmlar olmak üzere birçok elemandan oluşmaktadır. Birçok eleman olması ilacın tutulum göstereceği yüzeylerinde fazla olmasına neden olmaktadır. Bundan dolayı ilaç geniş yüzey alanlarına temas ederek bu alanlarda ilacın sekestrasyonu (tutulmuş) meydana gelmekte ve ilaçta etkinlik azalması gözlemlenmektedir. Bu etkileşimlerdeki kayıp serum konsantrasyonunu etkilediğinden doz optimizasyonu açısından devre elemanlarında meydana gelen bu ilaç sekestrasyonu göz önünde bulundurulmalıdır. Hücre dışında oluşturulan devrelerle yapılan çalışmalara göre, membran oksijenatörünün yapısı gereği geniş bir yüzey alanına sahip olduğu fakat ilaç sekestrasyonu açısından çok büyük kayıplar yaşanmadığı test edilmiş ve kaydedilmiştir. Bu çalışmalar genelleme açısından yeterli değildir, çünkü ilaç sınıflarının ve ilaçların yapısı birbirinden farklıdır ve membran oksijenatörleri ile etkileşimleri hakkında net veriler elde edilmemiştir. İlaç sekestrasyonu dışında devrenin nasıl hazırlandığı da ilaç FK'si üzerine etkili olabilecek diğer önemli bir bölümdür. Devrenin hazırlanmasında da devreye verilmek üzere hazırlanan çözeltiler ve bu çözeltilerin içerisine eklenen ilaçların türü, pH'si çözünme hızı, devreye verilen çözeltinin sıcaklığı ilaç FK'sini etkileyebilecek olası faktörlerdir. Fakat bu faktörlerle ilgili yeterince çalışma olmamasından dolayı net veriler elde edilememiştir. Genel olarak bu hazırlama çözeltilerinin ve devre hazırlanışının devredeki kan dolaşım hacmi üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. Ancak bununla ilgili çok net veriler henüz elde edilmemiş ve olası öngörülerde bulunulabilecek kadar yeterli ilaç türü ve sınıfında çalışma yapılmamıştır. Son olarak da devrenin daha önce kullanılmış olması ve yeni bir ECMO devresinin kullanımı ilacın FK'sinde bir değişikliğe sebep olabileceği bilinmektedir. Bu değişimin

eski devredeki elemanların belirli bir ilaç sekestrasyonu doygunluğuna eriştiğini, yeni devrenin ise bu doygunluğa ulaşana kadar bir sekestrasyon gösterebileceğini bu nedenle kararlı serum konsantrasyonunda azalma görülebileceğini ve bu durumun yeni bir doz optimizasyonu gerektirebileceği bilinmektedir (4-7).

İlaç Kaynaklı Faktörler

İlaçların FK özellikleri üzerine etkili birçok faktör vardır. Bunlar ilacın karakterizasyonu ile ilgili olan ve reaksiyonlarda belirleyici olan fizikokimyasal özelliklerin bütünüdür. Bunun yanında fizikokimyasal özellikleri olarak ilacın moleküler yapısı, kimyasal yapısı, lipofilik ve hidrofilik özelliği, proteine bağlanma oranı, pH'si gibi birçok parametre vardır. Fakat ECMO'da FK üzerine önemli etkileri olan parametreler sınırlıdır, bunun nedeni olarak bütün parametrelerle ilgili çok fazla veri ve çalışma olmaması gösterilebilmektedir. ECMO'da ilacın FK özellikleri üzerine önemli etkisi olan ve ilaç sekestrasyonunda gösterdiği etki ile bunu sağlayan parametreler olarak ilacın lipofilik ve proteine bağlanma özelliği gösterilebilmektedir (4,5).

İlacın lipofilisitesi üzerine bir değerlendirme veya sonuca ulaşmak için öncelikle ilacın lipofilisitesini belirleyen logP değerinin bilinmesi gerekmektedir. LogP değerinin sıfırın üstünde olduğu ve artış gösterdiği durumda ilacın lipofilik özelliğinin baskın olduğu ve bu baskınlığın arttığı görülmektedir. İlaçların lipofilisitesi üzerine yapılan çalışmalar ve elde edilen veriler doğrultusunda lipofilisitesi yüksek olan ilaçların ECMO devresinde daha fazla sekestrasyona uğradığı ve belli bir süre sonunda ilacın tamamına yakın bir oranda kayba uğradığı kaydedildi. Bu çalışmaların daha sonra birçok türde ilaç üzerinde yapıldığı fakat lipofilisitesi düşük olan yani hidrofilik özellikte olan ilaçların ECMO devresinde belli sürelerde çok az sekestrasyona uğradığı ve neredeyse kayıpsız bir şekilde devrenin sonlandırıldığı belirtilmiştir. Bu sekestrasyonun sebebi ise çok net bir şekilde belirtilmemiş fakat devre elemanlarının organik yapıda maddelerden oluştuğu ve lipofilik özellikte olan ilaçların organik maddelerle daha iyi bağlanma ve çözünürlük göstermesine bağlı olduğu tahmin edilmektedir (6).

Bir diğer önemli olan parametre ise proteine bağlanma oranıdır. Protein bağlanma oranının ECMO'da oluşan ilaç sekestrasyonuna önemli bir oranda etkisi olduğu düşünülüyor çünkü proteine bağlanma özelliği iyi olan ilaçların ECMO devresinde yüksek sekestrasyon gösterdiği, bu nedenle ilaç kaybı noktasında önemli bir parametre olduğu bilinmektedir.

Yapılan çalışmalar doğrultusunda lipofilik özelliği yaklaşık olarak birbirinin aynısı olan iki farklı ilacın (siprofloksasin ve tiopenton) ECMO devresinde uğradığı sekestrasyon oranlarına göre proteine güçlü oranda bağlanabilen (tiopenton) ilacın çok yüksek oranda bir sekestrasyona uğradığı, proteine bağlanma gücü zayıf olan ilacın (siprofloksasin) ise çok küçük sayılabilecek bir oranda sekestrasyona uğradığı kaydedilmiştir. Bu önemli parametrelerin olası sekestrasyonlar için ne kadar doğru bilgi ve tahmin şansı verdiği tam kestirilememiş fakat literatüre katkı sunma açısından önemli olduğu da unutulmamalıdır (7).

Hasta Kaynaklı Faktörler

ECMO'da ilaç FK'sini etkileyebilecek önemli hasta kaynaklı parametreler bulunmaktadır. Çünkü hastaların bedensel sağlık durumları ve organ fonksiyonu dahil olmak üzere birçok faktör hastanın yaşına, cinsiyetine, kilosuna, ırkına, madde kullanımına gibi birçok duruma göre değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle bu faktörlerin ilacın FK'sindeki etkisini net olarak belirleyebilmek mümkün olmayabilir, fakat hastanın durumu göz önüne alınarak olası sonuçlar hakkında tahminde bulunmak mümkündür. Örneğin; diğer parametreleri benzer olan vücut yağ oranları birbirinden farklı olan iki hasta ele alınacak olursa, bu hastalara verilecek lipofilitesini yüksek olan bir ilacın hastalardaki ilaç FK'si ve etki süresinin birbirinden farklı olması beklenmektedir. Çünkü ilacın hücrelerde tutulma süresi ve çözünürlüğü birbirinden farklıdır. Bir diğer önemli nokta ise ilacın metabolize olduğu organın hastada işlevini tam olarak yapamaması veya eksik yapması durumudur. Bu durumda hasta ilaçtan istenen terapötik etkiyi görememekte ve toksik veya istenmeyen etkilere maruz kalabilmektedir (6,7).

ECMO'da İlaç Kullanımı

Antimikrobiyal İlaçlar

ECMO tedavisi sırasında oldukça sık kullanılan ve çeşitli *in vitro* ve *in vivo* olarak ilacın FK'si ve doz ayarlaması üzerine çalışmalar yapılan bir ilaç grubudur. Bu çalışmalar sonucunda terapötik ve toksik dozlarla ilgili önemli bilgiler elde edilmiştir (4).

Antiviral İlaçlar

Oseltamivir

Halk arasında domuz gribi olarak bilinen H1N1 pandemisinin ortaya çıktığı 2009-2010 yılları, hastalığın

semptomlarından biri olan akut şiddetli solunum sıkıntısının olduğu ve bu semptom nedeniyle ECMO'ya başvuru olan bir dönemdir. Fakat o dönemde ECMO kullanımı çok popüler olmadığından pandemi tedavisinde kullanılan oseltamivirin ECMO'daki FK'si ve doz uygunluğu konusunda pek veri kaydedilmemiştir (4,8).

Bu verilerin elde edilmesi amacıyla ECMO alan bazı hastalarda birtakım çalışmalar yapıldığı belirtilmiştir. Bu çalışmalarda ilaç FK'si üzerine etkili parametreler; ortalama serum konsantrasyonları, maksimum konsantrasyon (Cmax), zamana göre çizilen eğri altında kalan alan (EAA) ve dağılım hacmidir. Yapılan çalışmalarda ECMO alan hastalardan oluşan bir gruba terapötik doz oseltamivirin oral olarak verildiği diğer gruba ise normal dozun iki katı kadar bir doz uygulandığı bilinmektedir. Bu uygulamalarda yüksek doz oseltamivir uygulanan hastalarda bir haftalık takibin sonucunda oseltamivir metabolitleri için EAA ve Cmax'ın yüksek çıktığı sonucuna ulaşıldığı bilinmektedir. ECMO ile normal doz (75 mg) uygulanan hastalarda da EAA ve Cmax'da ECMO almayan hastalara göre daha yüksek sonuçlar elde edilmiştir. Bunun sebebi ise ECMO alan hastalarda klirensin ECMO almayan hastalara göre daha uzun sürmesidir. Bu verilere bağlı olarak, oseltamivir için ECMO alan hastalarda özel bir doz ayarlaması veya doz artışı gerekmediği öngörülmektedir. Fakat oseltamivir oral yolla hastalara uygulandığından dolayı hastanın gastrointestinal sisteminde (GIS), ECMO uygulanmadan önce ya da uygulanırken oseltamivirin emiliminde ve metabolizasyonunda değişiklik tespit edildiği durumlarda doz ayarlanması gerekmektedir. Aksi takdirde uygulanan doz, minimum inhibitör konsantrasyonunun (MİK) altında kalabilmektedir (5,6).

Peramivir

2009'da ortaya çıkan influenza pandemisinde kullanılmış olan güçlü bir antiviral ilaç olan peramivir, oseltamivirin etkisiz olduğu olgularda parenteral olarak kullanılmıştır. Türkiye'de yer almayan bu ilacın ECMO'da kullanımı ile ilgili çok az sayıda çalışma literatürde yer almaktadır. Fakat bu çalışmalar çocuklarda yapılmış olup erişkinlere dair herhangi bir veri bulunmamaktadır. Çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda ise istenen serum konsantrasyonlarının elde edilmesi için normal dozların üzerine çıktığı bildirilmiştir. Fakat çocuklarda kronik bir hastalığın olmadığı düşünülürse klinik çalışmaların yetersizliğinden dolayı erişkinler için bir doz tercihi yapabilmek oldukça zordur. Bu nedenle ECMO alan hastalarda yeterli veri olmadığından dolayı FK ve optimum doz konusunda bir yargıya varabilmek mümkün değildir (5).

Ribavirin

Ribavirinin ECMO'da kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma ve veri yer almaktadır. Yapılan çalışmalar çocuklarda yapılmış olup yetişkinler ile ilgili veriler öngörülerle sınırlıdır. Yapılan çalışmada ECMO alan bir yenidoğan hastada viral enfeksiyonun tedavisi için ribavirin kullanıldığı, aynı zamanda hastanın hemofiltrasyon tedavisi aldığı da bildirilmiştir. Bu sebeple normal dozun (6-10 mg/kg) 2 katı kadar bir doz uygulandığı kaydedilmiştir. İstenilen terapötik etki için uygulanan dozun yeterli olduğu bildirilmesine rağmen erişkinlere dair herhangi bir çalışma olmadığı için erişkin dozlaması ile ilgili bir tahmin de bulunulamamaktadır. Bununla birlikte hastanın hemofiltrasyon tedavisi de gördüğü göz önüne alınarak ECMO alan ve böbrek yetmezliği olmayan yenidoğan hastalarda bu dozun kullanılabileceği bildirilmiştir (5).

Gansiklovir

Gansiklovir daha önce yenidoğanlarda görülen viral enfeksiyonlara bağlı oluşan pnömoninin tedavisinde kullanılmıştır. ECMO alan yenidoğan hastalarda kullanımına dair sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bununla birlikte erişkin hastalar ile yapılan çok az sayıda çalışma vardır ve yeterli veri elde edilememiştir. Yenidoğan ve ECMO tedavisi alan hastalar ile yapılan çalışmalara göre; standart dozun üzerinde bir doz uygulanmış ve MİK elde edilmiştir. Bu elde edilen serum konsantrasyon değerlerinin hastada terapötik etki oluşturduğu bildirilmiştir. Günümüzde kullanılan standart dozun daha yüksek olduğu ve ECMO tedavisi alan hastaya uygulandığı takdirde hastanın izlem altına alınıp biyokimyasal laboratuvar bulgularının [kreatinin, kan-üre azotu, glomerül filtrasyon hızı (GFH) gibi] sürekli olarak incelenmesi gerektiği bildirilmiştir (5).

Glikopeptidler

Vankomisin

Vankomisin, metisiline direnç geliştiren Gram-pozitif bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonlara karşı kullanılan bir ilaçtır. Gram-negatif bakterilere karşı etkili değildir. Genellikle *Staphylococcus aureus* türü bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonların tedavisi için tercih edilmektedir. Terapötik etkinin oluşabilmesi için EAA'nın MİK'ye oranı 400 ve üzerinde olması gerektiği bilinmektedir. Bununla birlikte serum vadi konsantrasyonunun da 15-20 mg/L arasında olması önerilmektedir. Fakat hasta ECMO veya özellikle renal tedavi (ultrafiltrasyon, renal replasman gibi)

alıyorsa doz aralığının ve miktarının hasta odaklı yaklaşım ile değişebileceği belirtilmektedir (9). Vankomisin farmakokinetiği ve dozlama stratejisi üzerine bazı çalışmalar mevcuttur fakat bu çalışmalar net bir yol izlememize olanak sağlamamakla birlikte sadece öngörebilme açısından fikir verebilmektedir. Moffet ve ark.'nın (10) yaptığı çalışmalara göre, vankomisin EAA ve MİK değerlerini etkileyebilecek bazı parametreler vardır. İlk olarak vankomisin itrahi böbreklerden gerçekleştiği için hastanın böbrek fonksiyonları ve böbrek ile ilgili aldığı tedaviler (renal replasman tedavisi, ultrafiltrasyon gibi) göz önüne alınarak bir doz stratejisi oluşturulmalıdır. Yapılmış çalışmalar ve literatür taramasına göre renal tedavi alan hastalarda böbrek fonksiyonlarındaki farklılıklardan dolayı (glomerül filtrasyon hızı, klirens gibi) vankomisin vücuttan eliminasyonu farklı sürelerde gerçekleştiği ve serum vadi konsantrasyonlarında değişkenlik gösterebileceği göz önüne alınarak, terapötik etki için gereken dozların değişkenlik gösterebileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte pediatrik hastalarda renal gelişimin henüz tamamlanmadığı düşünülerek bir doz şeması oluşturulmalıdır. Bu çalışmaların sonucunda hastanın terapötik doz aralıklarında tutularak tedavinin sürdürülmesi önerilmektedir. Bunun için belli sürelerde serum vadi konsantrasyonunun ölçülmesi ve hastanın sürekli izlenmesi önerilmektedir (10).

Ex vivo ve insan kanı ile hazırlanmış ECMO devresi ile ilgili yapılan bir diğer çalışmada vankomisin logP değerinin düşük olması (-3,1) dolayısıyla hidrofilik yapıda olması, devrede çok az kayıp vermesine ve sekestrasyonun az olmasına neden olduğu belirtilmiştir. Fakat hiç kullanılmamış bir devrede yapılan çalışmada ise vankomisin yaklaşık olarak 3'te 1 oranında bir kayıp verdiği kaydedilmiştir. Bununla birlikte az kullanılmış (5 günlük) bir devrede ise vankomisin çok az kayıp verdiği bildirilmiştir. Bu sonuç, ECMO devresindeki elemanların belli bir doygunluk seviyesine ulaştıktan sonra ilaç bağlama özelliğinde önemli bir derecede azalma olduğunu göstermiştir. Fakat çalışmaların tüm yaş gruplarında ve istenen yeterlilikte olmaması sonuçların netliğini etkilemektedir. Bu nedenle daha fazla çalışmanın yapılması ve daha kesin veriler elde edilmesi gerekmektedir (11).

Teikoplanin

Teikoplanin yüksek oranda proteine bağlanma özelliği gösteren ve düşük logP değerine sahip hidrofilik özellikte bir glikopeptid antibiyotiktir. Vücuttan itrahi büyük oranda böbrek tarafından sağlanmaktadır. Yapılmış olan çalışmalar doğrultusunda hastaların ECMO almadan önceki ve sonraki

durumları değerlendirilmiştir. Bu hastaların sürekli renal replasman tedavisi aldığı da belirtilmiştir. Bu çalışmalarda teikoplaninin merkezi dağılımının ECMO sırasında 3'te 1 oranında düştüğü kaydedilmiştir. Bu nedenle ECMO sırasında hastaya özel bir doz stratejisi ve hastanın izlenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bununla birlikte ECMO sırasında terapötik etki için dozun artırılabilmesi belirtilmiştir. Fakat bu çalışmaların yeterli olmadığı, çeşitli yaş grupları ve farklı tedaviler alan hastalarda değişebileceği belirtilmiştir (12).

Linezolid

Linezolid düşük logP değerine sahip, proteine zayıf bağlanma özelliği gösteren (%30) ve genellikle itrahi böbreklerden gerçekleşen bir glikopeptiddir. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a karşı oldukça etkili ve yoğun bakımda pnömöniye dönüşen enfeksiyonlarda yaygın kullanılan bir antibiyotiktir. ECMO alan hastalarda yapılmış olan çalışmalarda linezolidin standart dozlarının (12 saatte bir 600 mg) MİK'si 1 mg/L ve altındaki değerlere sahip olan bakteriyel enfeksiyonlarda terapötik etki gösterdiği belirtilmiştir. Fakat elde edilen verilerin MİK'si 1 mg/L'nin üzerinde olan enfeksiyonlar için standart dozların yeterli olmayabileceği ve hasta odaklı düşünülerek doz stratejisi belirlemenin daha faydalı olacağı belirtilmiştir. Bununla birlikte hastanın sürekli izlemi, hastanın aldığı diğer tedaviler, hastanın fiziksel durumunun da göz önüne alınması gerektiği bildirilmiştir (12).

Aminoglikozitler

Amikasin

Amikasin hidrofilik özelliğe sahip olan proteine zayıf bağlanma gösteren ve vücutta düşük derecede dağılım hacmi gösteren bir aminoglikozit grubu antibiyotiktir. Genellikle Gram-negatif bakterilerin oluşturduğu ağır enfeksiyonlarda tek başına veya kombine şekilde tercih edilen bir ilaçtır. Terapötik doz olarak Cmax/MİK oranının 8-10 aralığında olması veya EAA'nın (24 saatlik) MİK'ye oranının 80-100 aralığında olması istenir. Vücuttan atılımı renal yollardan gerçekleşmektedir. Bu nedenle hastanın böbrek fonksiyonları doz stratejisi açısından oldukça önemlidir. Amikasin uygulanmış ve ECMO alan hastalar ile ilgili sınırlı sayıda çalışma literatürde yer almaktadır (13,14).

Ruiz-Ramos ve ark.'nın (14) yaptığı çalışmaya göre, ECMO tedavisi alan 9 hastaya başlangıçta günlük tek doz olacak şekilde 1 g amikasin verildiği bildirilmiştir. Bu uygulama sonucunda terapötik doz aralığı, Cmax ve Cmax/MİK oranının elde edilemediği kaydedilmiştir. Bununla birlikte hastalarda

minimal düzeyde dağılım hacminde artma, klirenste azalma ve ECMO devresindeki ilaç sekestrasyonunda artışın olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu faktörlerin ilaç FK'sindeki değişimin temelini oluşturduğu düşünülmüştür. Terapötik etkinin oluşturulabilmesi için başlangıç dozunun artırılabilmesi fakat bununla beraber hastanın serum konsantrasyonları takibinin çok önemli olduğu belirtilmiştir. Hastanın böbrek fonksiyonlarının da değerlendirilmesi gerektiği ve doz stratejisinin belirlenmesinde göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir. Ek olarak çalışmaların yetersizliği ve çeşitli yaş gruplarının eksikliği sebebiyle FK ve farmakodinamik tahminlerin oldukça zor ve riskli olduğu belirtilmiştir (14).

Gelisse ve ark.'nın (15) yaptığı çalışmada ise yaklaşık 50 ECMO alan ve olmayan kritik hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Başlangıç olarak 25 mg/kg'ye eşdeğer doz verilip hastaların Cmax ve minimum konsantrasyonu (24 saat sonraki serum konsantrasyonu) ölçüldü. ECMO alan ve olmayan hastalar arasında bu değerlerde çok küçük farklar tespit edildi. Cmax değerlerinde ise iki grupta da terapötik etki aralığında olan ve olmayan hastalar tespit edildi. Fakat iki grupta da bu oranların benzer olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar iki grubun yaş dağılımının farklı olmasına, yoğun bakım ünitesinde kalma süresine ve farklı hastalıklara sahip olmalarına dayandırılmıştır. Bir diğer yandan kullanılan başlangıç dozunun yeterli olduğuna ve artırılabilmesine, ECMO'nun amikasin FK'sini önemli derecede etkilemediğini belirtmiştir. Fakat doz artırımının hasta organ fonksiyonları ve yaşı göz önüne alınarak yapılması gerektiği bununla birlikte hastanın sürekli izlenmesi önerilmiştir (15).

Gentamisin

Gentamisin de amikasin gibi proteine zayıf bağlanma özelliği gösteren ve hidrofilik özellik gösteren bir aminoglikozittir. Gram-negatif bakterilere karşı etkili olan ve genellikle bu tür enfeksiyonlara karşı kullanılan bununla beraber vücuttan renal yollardan uzaklaştırılan bir antibiyotiktir. Gentamisin ile ilgili olarak daha önce yenidoğan ve pediatrik hasta gruplarında yapılmış çalışmalar mevcuttur. Moffet ve ark.'nın (16) yaptığı çalışmaya göre ECMO alan hastalarda gentamisin FK'sinin vücuttaki yağsız kütle oranı ile ilişkili olduğu ve doz stratejisi yapılırken dikkat edilmesi gereken bir faktör olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte hastaların aldığı tedaviler kapsamında vücuttan atılan ultrafitrat düzeyinin ve idrar çıkışının da gentamisin FK'si üzerinde etkili olabileceği belirtilmiştir. Bu hipotez ise gentamisinin renal yoldan atılımına ve bu parametrelerin serum kreatininin

konsantrasyonu üzerinde etkili olmasına dayandırılmıştır. Bu çalışmaların daha çok pediatrik ve adolesan hastalar üzerinde yapılmasından dolayı erişkin hastalarda böbrek fonksiyonları, vücut yağsız kütle oranı, obezite durumu, kreatinin klirensi ve yaş gibi faktörlerin de dikkate alınarak bir doz stratejisi oluşturulması tavsiye edilmiştir. Diğer yandan ise ultrafiltrasyon ve yağsız kütle oranının FK üzerindeki etkisine dair çalışmaların yetersizliğinden dolayı hastaların sürekli olarak serum kreatini, Cmax ve serum konsantrasyonlarının takibinin yapılması bu parametrelere göre doz aralıklarının düzenlenmesi gerektiği bildirilmiştir (16).

Beta Laktamlar

Meropenem

Meropenem, hidrofilik özellik gösteren ve proteine bağlanma özelliği zayıf olan bir beta laktam grubu antibiyotiktir. Meropenem vücutta genellikle düşük dağılım gösteren ve renal yollardan atılan bir ilaçtır. Meropenemin farmakolojik etkinlik gösterebilmesi için serum konsantrasyonları ve MİK üzerinde dozlanması ve bu durumun bir süre sürdürülmesi gerektiği bilinmektedir. ECMO'da meropenem FK'si üzerine sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (17).

Hanberg ve ark.'nın (18) 10 ECMO hastasında yaptığı çalışmaya göre, hastalara standartlar dahilinde 8 saatte bir 1000 mg meropenem verildiği bu dozun MİK üzerinde yeterli süre kaldığı ve istenen FK konsantrasyonu oluşturduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte enfeksiyonun ağırlaşması durumunda hastanın durumu da göz önüne alınarak yeni bir doz stratejisinin oluşturulabileceği ve normal dozların üzerine çıkılabileceği belirtilmiştir. Bununla beraber ECMO'nun meropenem FK'si üzerine büyük bir etki yapmadığı, dozların terapötik düzeylerde tutulmasının ve doz stratejisinin değiştirildiği durumlarda hastanın serum konsantrasyonlarının sürekli izlenmesi gerektiği bildirilmiştir (18).

Andresen ve ark. (19), ECMO'da temel olarak beta laktamaz TEM-1 PENP mutant enzimlerden oluşan bir biyosensör yardımı ile beta laktamların serum konsantrasyonlarını hızlı ve hatasız bir şekilde ölçebilen bir yöntem geliştirdiklerini bildirmiştir. Bu yöntemin doğruluğunun ise konsantrasyon ölçümlerinin yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile karşılaştırılması sonucu elde edildiği belirtilmiştir. Yöntemin HPLC'ye göre çok kısa zamanda ve fazla sayıda numune ölçülebilmesi avantaj sağlamıştır. Meropenem uygulanan hastalara, bu ölçümlerin ECMO öncesi, ECMO sırasında ve ECMO sonrası olacak şekilde yapıldığı belirtilmiştir. Hastaya tek doz meropenem intravenöz infüzyon olacak şekilde

uygulandığı bildirilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda ise hastanın serum konsantrasyonlarında, dağılım hacminde, klirensinde ve eliminasyon hızlarında çok büyük farklar oluşmadığı ve ECMO'nun meropenem FK parametreleri üzerinde önemli değişiklikler yapmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmayla, geliştirilen biyosensör penP'nin ECMO'da daha fazla kullanılması ve doz stratejisi üzerine faydalı olacağı belirtilmiştir (19).

İmipenem

İmipenem hidrofilik yapıya sahip olan ve proteine zayıf bağlanma özelliği gösteren bir beta laktam grubu antibiyotiktir. Vücutta düşük bir dağılım hacmi gösterir ve vücuttan atılımı ise böbrek fonksiyonlarıyla sağlanmaktadır. Jaruratanasirikul ve ark.'nın (20) yaptığı çalışmaya göre, ECMO tedavisi alan hastalarda almanlara göre imipenemin dağılım hacminde ve yarılanma ömründe önemli farklılıklar olduğu belirtilmiştir. Bunun sebebinin ise ECMO alan hastalarda patofizyolojik olarak önemli farklılıklar olması, bununla birlikte bazı hastalarda septik şok ve organ disfonksiyonu gibi kritik semptomların olması gösterilmiştir. Fakat hastalara uygulanan 6 saatte bir 1000 mg'lik dozun zamana bağlı olarak yeterli terapötik MİK ve serum konsantrasyonunu sağladığı kaydedilmiştir. Hastaların farklı semptom ve hastalıklara sahip olması imipenemin FK tahminleri ve doz stratejisini oluştururken zorluk çıkardığı ve dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır. Bu tahminlerin yapılabilmesi için ECMO tedavisi alan hastalarda daha fazla çalışma yapılması ve hasta patofizyolojik durumunun göz önüne alınması gerektiği bildirilmiştir. ECMO alan hastalarda istenen FK ve terapötik etkinin oluşturulabilmesi için maksimum doz imipenem uygulanabileceği (her 6 saatte 1000 mg) belirtilmiştir (20).

Piperasilin-tazobaktam

Meropeneme göre protein bağlanma oranı daha yüksek olan (%30) fakat hidrofilik özelliği zayıf olan beta laktam ve beta laktamaz kombinasyonu bir antibiyotik ilaçtır. Vücuttan uzaklaştırılması ise renal yollardan sağlanmaktadır. Donadello ve ark.'nın (21) yaptığı çalışmaya göre, ECMO'nun piperasilin FK'sini yüksek düzeyde etkilemediğini ve zayıf düzeyde bazı değişimler oluşturduğunu (dağılım hacminde ve klirenste), bununla birlikte yapılan çalışmanın sınırlı verilere dayalı olduğunu ve daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini belirtmiştir. Yenidoğan ve erişkin hastaların farklı fiziksel ve organ gelişimine sahip olmasından dolayı bu iki hasta popülasyonunda elde edilen verilerin farklı olacağını ve doz stratejisinin bu faktörlerin göz önüne alınarak farklı yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Bu çalışma ECMO tedavisi alan ve

almayan iki hasta popülasyonun karşılaştırılması ile yapılmış fakat hastaların patofizyolojik durumu ile ilgili sınırlı veri olduğundan doz stratejisinin hastanın organ fonksiyonu, kanama, septik şok gibi semptomları göz önüne alınıp dozların MİK'nin üzerinde belli bir süre tutularak terapötik ilaç izleme ile sürekli takip edilmesi gerektiği önerilmiştir (21).

Seftriakson

Seftriakson diğer beta laktamlar gibi oldukça hidrofilik olan fakat proteine bağlanma oranı en yüksek olan (%95) beta laktam grubu antibiyotiktir. Bougle ve ark.'nın (22) yaptığı kalp nakli sonrasında VA-ECMO alan 12 erişkin hasta popülasyonundan oluşan bir çalışmada, günlük ortalama 7 g doz uygulanan hastalarda hedef MİK'nin (1 mg/L) büyük oranda elde edildiği bildirilmiştir. Çalışmada standart terapötik dozların ECMO'da kullanılabileceği, ECMO'nun seftriaksonun hedef konsantrasyonları ve FK parametreleri üzerinde belirgin bir değişiklik yaratmadığı belirtilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmayı önceki yıllarda yenidoğan ve pediatrik hastalarda yapılmış olan çalışmaların desteklediği ve bu çalışmada da normal terapötik dozların ECMO alan hastaya da uygulanabileceği bildirilmiştir. Fakat bu çalışmanın çeşitli hasta varyasyonları içermediğinden farklı patofizyolojiye sahip hastalarda FK parametrelerde değişiklik görülebileceği ve bu alanda sınırlı sayıda çalışma olduğundan kesin bir doz önerisi oluşturulmadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte elde edilmiş veriler doğrultusunda terapötik hedef konsantrasyonlarının takip edilmesi, serum konsantrasyonlarının MİK üzerinde tutulması ve hastaların sürekli izlenmesi gerektiği önerilmiştir (22).

Florokinolonlar

Siprofloksasin

Siprofloksasin, proteine genellikle zayıf bağlanan (%20-40) ve düşük-orta bir lipofilik özellik gösteren florokinolon grubu bir antibiyotiktir. Gram-negatif bakterilere karşı kullanılan ve bir bölümüne kadar renal yollardan vücuttan uzaklaştırılan bir ilaçtır. Yapılan bir derlemeye göre, ECMO'nun siprofloksasin FK parametreleri üzerinde kritik derecede bir değişiklik saptanmadığı ve siprofloksasinin ECMO devresinde minimal düzeyde sekestrasyona uğradığı bildirilmiştir. Bununla birlikte ECMO almayan hastalardaki terapötik doz stratejisinin ECMO alan hastalara uygulanabileceği belirtilmiştir. Fakat bu çalışmadaki veriler *ex vivo* devreler, hayvan deneyleri ve hastaların patofizyolojik durumları hakkında net bilgiler belirtilmediğinden standart dozların bütün hasta gruplarına uygulanabilmesi tehlikelidir. Farklı hasta grupları ve

semptomları içeren popülasyonlarda daha net bilgiler elde etmek için yeni klinik ve FK çalışmalar yapılmalıdır (12,23).

Makrolidler

Azitromisin

Azitromisin genellikle solunum yolu enfeksiyonlarında ve akut solunum yetmezliğinde kullanılan makrolid grubu bir ilaçtır. Azitromisine dair sınırlı sayıda veri içeren ve düşük kapsamlı çalışmalar vardır. Turner ve ark.'nın (24) yaptığı çalışmada üç hasta solunum yetmezliği sebebiyle venovenöz ECMO (VV- ECMO) alırken günlük doz olarak 1 saat sürecek infüzyon halinde 500 mg azitromisin tedavisi uygulanmış ve hastalardan belli aralıklarla numune alınıp ölçüm yapılmıştır. Bu çalışmaya göre ECMO almayan hastalara göre azitromisin serum konsantrasyonları, klirens ve EAA'da önemli derecede fark olmadığı sadece ECMO alan hastalarda dağılım hacminin daha küçük değerlerde olduğu bildirilmiştir. Bu verilere göre ECMO'nun azitromisin FK parametreleri üzerinde kritik derecede önemli bir farklılık yaratmadığı bulunmuştur. Fakat bu verilerin yetersiz olduğu ve çeşitli hasta popülasyonlarında daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Solunum yolu enfeksiyonlarında azitromisinin özellikle epitelyal astar sıvısı üzerindeki etki ve konsantrasyonlarının tedavi açısından önemli olduğu belirtilmiştir (24).

Linezolidler

Daptomisin

Daptomisin, deri ve metisilin dirençli bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonlarda kullanılan hidrofilik özellik gösteren ve proteine bağlanma oranı yüksek olan (~%90) linezolid grubu bir antibiyotiktir. Cies ve ark.'nın (25) kapalı bir ECMO devresinde pediatrik ve erişkin hastalar için farklı hacimde quadrox-i oksijenatör kullanarak daptomisin FK değişimlerini tespit etmek için belli aralıklarla konsantrasyon ölçümleri yaparak gerçekleştirdiği çalışmaya göre daptomisin *ex vivo* ECMO devresinde kritik derecede sekestrasyona uğramadığı ve ECMO devresinin daptomisin FK'si üzerinde önemli bir değişiklik oluşturmadığı belirtilmiştir. Fakat bu çalışmanın hastalar üzerinde yapılmaması, metabolik etkilerin bilinmemesi, hasta patofizyolojisi ve küçük kapsamlı olması gibi sınırlamaların varlığı sebebiyle net veriler elde edilmediği bildirilmiştir. Bununla birlikte ECMO'nun daptomisin FK'si üzerindeki etkilerinin belirlenebilmesi için daha fazla çalışma yapılmalıdır (25).

Antitüberküloz İlaçlar

Etambutol

Etambutol proteine zayıf bağlanma özelliği gösteren (%20-30) ve büyük oranda renal yollardan atılan bir ilaçtır. Strunk ve ark. (26) şiddetli pnömoni, akut böbrek yetmezliği ve tüberküloz hastalığına sahip kritik bir hastaya akut solunum yetmezliği semptomu nedeniyle ECMO ile birlikte etambutol ve diğer antitüberküloz ilaçların (rifampisin, izoniazid, pirazinamid) kombine tedavisini uygulamıştır. Bu hastaya başlangıç dozu olarak günlük 1 g etambutol verildiği fakat serum konsantrasyonlarının terapötik aralığın (2-5 mg/L) alt sınırlarında olması nedeniyle dozun günlük 2 g'ye çıkarıldığı (direnç gelişimini önlemek için) belirtilmektedir. Bunun sonucunda terapötik konsantrasyonların üzerine çıktığı fakat hastada önemli bir toksik etkinin görülmediği belirtilmiştir. Bununla birlikte hastanın uzun süre diyaliz tedavisi görmesinin de etambutol FK'sini değiştirebileceği fakat ECMO devresinin etambutol FK'si üzerinde önemli bir değişiklik yapmadığı bildirilmiştir. Hastaların terapötik ilaç izlemeye alınarak bir doz stratejisi oluşturulması gerektiği önerilmiştir (26).

Rifampisin

Rifampisin proteine yüksek oranda bağlanma özelliği gösteren (%80), vücuttan uzaklaştırılması ise ilacın bir kısmı metabolize olmadan böbrek ve GIS'de gerçekleştirilmektedir. Genellikle diğer antitüberküloz ilaçlarla kombine şekilde sinerjistik etki oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır. Strunk ve ark.'nın (26) yaptığı çalışmada ECMO tedavisi alan hastaya diğer antitüberküloz ilaçlarla (etambutol, izoniazid, pirazinamid) başlangıç dozu olarak günlük 600 mg uygulandığı belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada daha önce diyalizde değişime uğramadığı belirtilen rifampisin diyalizatta tespit edildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte çalışmada rifampisin ECMO devresinde önemli bir kayıp göstermediği ve ECMO'nun rifampisin FK'si üzerinde bir değişiklik yaratmadığı fakat diyaliz tedavisi alan ve GFH düşük olan (GFH <10 mL/dk) hastalarda dozun yeniden optimize edilerek azaltılması gerektiği önerilmiştir. Aksi halde toksik etkilerin görülebileceği ve mortalite riskinde artma meydana geleceği belirtilmiştir. Renal tedavi (renal replasman tedavisi, diyaliz, hemofiltrasyon gibi) gören hastalarda doz stratejisinin hastanın sürekli izlenerek ve serum konsantrasyonlarının terapötik aralıklarda tutularak oluşturulması önerilmiştir (26).

Antifungal İlaçlar

Posakonazol

Posakonazol lipofilik özellik gösteren, proteine güçlü bağlanabilen (>%90) ve vücuttan büyük oranda safra yoluyla uzaklaştırılan bir triazol grubu antifungal ilaçtır. Birçok mantar türünün (aspergillus, kandida, koksidioidler gibi) enfeksiyon tedavisinde ve profilaksisinde kullanımı mevcuttur. Van Daele ve ark. (27) ECMO tedavisi alan 6 erişkin hastaya profilaksi ve tedavi amacıyla intravenöz posakonazol verildiği bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre posakonazolün ECMO devresinde ileri düzeyde bir sekestrasyona uğramadığı ve ECMO'nun posakonazol FK parametrelerinde doz değişimini gerektirecek bir etki yaratmadığı bildirildi. Bununla birlikte profilaksi açısından hedeflenen serum (>1 mg/L) ve vadi (0,7 mg/L) konsantrasyonlarına büyük ölçüde ulaşıldığı belirtildi. Fakat bu çalışmanın küçük bir popülasyonda yapılması nedeniyle elde edilen verilerin sınırlı olduğu ve özel doz stratejisi oluşturabilmek için çeşitli patofizyolojiye sahip hastalarda, *ex vivo* deneylerde ve klinik olarak daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır (27).

Flukonazol

Flukonazol zayıf lipofilik özellikte olan (logP≈0,5) ve proteine zayıf bağlanan (%10-15), vücuttan uzaklaştırılması ise renal yollardan sağlanan bir triazol grubu antifungal ilaçtır. Genellikle kandida türlerinin oluşturduğu mantar enfeksiyonlarının tedavisinde ve profilaksisinde kullanılmaktadır. ECMO destek tedavisi alan hastalarda oluşan bu tür enfeksiyonlarda ölüm riski sebebiyle profilaksi amaçlı kullanılmaktadır. Watt ve ark. (28) ECMO tedavisi alan 21 yenidoğan, pediatrik ve çocuk hastada ECMO'nun flukonazol FK'sinde yaptığı değişiklikler üzerine bir çalışma gerçekleştirmiştir. Bu çalışmaya göre, standart terapötik dozların (12 mg/kg) ECMO alan hastalarda istenen terapötik etkiyi 10 günden sonra oluşturduğu bu nedenle doz optimizasyonunun gerekli olduğu belirtilmiştir. Bunun sonucunda yükleme dozu olarak 35 mg/kg idame dozu olarak 12 mg/kg seçildiği bildirilmiştir. ECMO destek tedavisi alan hastalarda kandida enfeksiyonlarının (invaziv kandida) profilaksisi için yükleme dozu 12 mg/kg ve idame dozu 6 mg/kg olarak önerilmiştir. Bununla birlikte ECMO alan hastalarda serum kreatinin değerleri, kreatinin klirensi ve böbrek fonksiyonlarının takip edilmesi gerektiği belirtilmiştir. ECMO'nun dağılım hacminde bir artma meydana getirdiği fakat hasta yaşının artmasıyla bu etkinin azaldığı bildirilmiştir. ECMO'nun flukonazol FK'si üstünde yaptığı değişimler

ve doz stratejisi üzerine, özellikle erişkin hastalarla ilgili sınırlı veri olduğu ve daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır (28).

Watt ve ark.'nın (29) 2018 yılında yaptıkları çalışmada fizyolojik temelli FK adında her yaş grubuna uyarlanabilen ve kısmen tahmin edebilen bir ECMO modelleme yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemin temel olarak *ex vivo* ECMO deneylerine ve hasta fizyolojisine dayandığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, Watt ve ark.'nın (28) daha önce yaptıkları çalışmayı destekler nitelikte olduğu görülmüştür.

Lipozomal Amfoterisin B

Amfoterisin B lipofilik özellikte olan ve proteine güçlü bağlanabilen bir antifungal ilaçtır. Genellikle blastomikoz türü mantar enfeksiyonlarının tedavisinde tek veya kombine halde tercih edilmektedir. Zhao ve ark.'nın (30) erişkin ECMO alan bir hastada amfoterisin B'nin FK değişiklikleri ve ECMO devresindeki sekestrasyonunu belirlemek için gerçekleştirdiği çalışmada, standart terapötik amfoterisin B dozlarının (günlük 4-5 mg/kg) ECMO tedavisi alan hastalarda terapötik etki oluşturmadığı, maksimum serum konsantrasyonlarının ECMO almayan hastalara göre azaldığı ve dağılım hacminin yükseldiği bildirilmiştir. Bununla birlikte klirenste ise küçük bir artış olduğu görülmüştür. Bu sonuçların sebebinin ise amfoterisin B'nin sahip olduğu fizikokimyasal parametreler (lipofiliklik, proteine bağlanma, kimyasal yapı gibi) olduğu tahmin edilmiştir. Çünkü ECMO devreleriyle yapılmış *ex vivo* deneylerde amfoterisin B'nin devrede önemli düzeyde sekestrasyona uğradığı ve doz stratejisinin ECMO alan hastalarda optimize edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bu sebeplerden dolayı hastalarda terapötik etki oluşturmak amacıyla günlük 10 mg/kg dozun uygulandığı ve hastaların terapötik ilaç izlemeye alınarak MİK, Cmax ve EAA/MİK değerlerinin sürekli takip edildiği belirtilmiştir. Fakat kritik hastalarda doz stratejisi oluşturabilmek amacıyla daha büyük popülasyonlarda, farklı patofizyolojik özellikte olan, farklı yaş grupları içeren ve ECMO tedavisi alan bireylerde yeni çalışmalar yapılması gerektiği önerilmiştir (30).

Antikoagülan İlaçlar

Heparin ve Bivaluridin

Heparin kanın damarlarda tromboz oluşmasını engelleyen vücutta sentezlenebilen bir antikoagülandır. ECMO tedavisi süresince kanın devrede tromboz oluşturma

riskini önlemek için ilk olarak kullanılan antikoagülandır. Heparinin kısa yarılanma ömrüne sahip olması ve vücutta geri dönüştürülebilir olması avantaj sağlarken hastanın uzun süreler antikoagüle edilmesi sonucunda trombositopeniye neden olabilmesi dezavantajdır. Bivaluridin etki süresi kısa olan, vücuttan renal yollardan uzaklaştırılan ve doğrudan etkili trombin inhibitörü bir antikoagülandır. Vücutta farklı etki mekanizmalarıyla fonksiyon gösterdiği için genellikle heparinin neden olduğu trombositopenide heparinin yerine tercih edilmektedir. Brown ve ark.'nın (31) retrospektif çalışmasında, ECMO tedavisi alırken antikoagülan kullanmış 15 hasta incelendiğinde, heparin verilen hastalarda bivaluridin verilen hastalara göre daha fazla kanama ve trombositopeni oluşumu meydana geldiği bildirilmiştir. Fakat bu sonuçlara hastalara heparin ile başlanıp daha sonra bivaluridin uygulanmasının neden olabileceği tahmin edilmiştir (31).

Kaseer ve ark.'nın (32) yaptığı çalışma ise ECMO tedavisi alan 33 hastaya heparin ve 19 hastaya bivaluridin uygulanmış retrospektif verilerden oluşturulmuştur. Bu çalışmaya göre ise bivaluridin uygulanan ECMO tedavisi alan hastaların heparin uygulananlara göre daha uzun süre terapötik aralıklarda kaldığı belirtilmiştir. Bununla birlikte 30 günlük sürede heparin alan ECMO hastalarında bivaluridin alan hastalara göre daha yüksek ölüm oranlarının olduğu ve trombositopeni görülme riskinin de daha fazla olduğu bildirilmiştir. Fakat 7 günlük süre içerisinde ise heparin ve bivaluridin ölüm, kanama ve tromboz oluşturma oranlarının birbirine yakın olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bivaluridin doz stratejisi oluşturulurken hastanın böbrek fonksiyonlarının kontrol edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Hasta ECMO ile birlikte renal tedavi (hemodiyaliz, renal replasman tedavisi gibi) alıyorsa, dozların düşürülmesi ve optimize edilmesinin kritik derecede önemli olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte bivaluridin heparine iyi bir alternatif olduğu, ECMO alan ve kritik durumda olan geniş hasta popülasyonlarında daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır (32).

Antiepileptik İlaçlar

Levetirasetam

Levetirasetam hidrofilik özellik gösteren, proteine bağlanma özelliği zayıf olan ve geniş spektruma sahip bir antiepileptik ilaçtır. Vücuttan uzaklaştırılması büyük oranda böbrekler tarafından sağlanmaktadır. Nei ve ark.'nın (33) VA-ECMO ve VV hemofiltrasyon tedavisi alan bir erişkin hastada

gerçekleştirdiği çalışmaya göre, hastanın kritik durumu göz önüne alınarak önerilen dozun üstünde bir doz uygulandığı, başlangıç dozu olarak intravenöz 2 g ardından her 12 saatte bir 1 g levetirasetam uygulandığı bildirilmiştir. Hastaya önerilen dozların üzerinde bir doz uygulanmasına rağmen levatirasetamın yarılanma ömrü, dağılım hacmi ve serum vadi konsantrasyonlarının kritik derecede olmayan hastaların değerlerine benzerlik gösterdiği, önemli derecede bir fark oluşmadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte bu kritik ve ECMO tedavisi alan hastaya önerilen standart dozların (her 12 saatte 500-750 mg) üstünde bir doz önerisinde (her 12 saatte 1 g) bulunulmuştur. Fakat hastada meydana gelebilecek akut böbrek fonksiyon yetmezliğinin erken teşhisi için hastanın terapötik ilaç izleme alınarak sürekli kontrole tabi tutulması önerilmiştir (33).

Fenobarbital

Fenobarbital zayıf derecede lipofilik özellik gösteren ($\log P = 1,47$), proteine zayıf-orta düzeyde bağlanabilen (%20-40) bir antiepileptik ilaçtır. Genellikle nöbet ve yoksunluk sendromlarının tedavisi ile profilakside kullanılmaktadır. Pokorna ve ark.'nın (34) ECMO tedavisi ile birlikte fenobarbital alan 16 hastadan oluşan yenidoğan ve pediatrik hasta popülasyonunda gerçekleştirdiği çalışmada, doz stratejisinin terapötik ilaç izlemine bağlı olarak değişken başlangıç (6-27 mg/kg) ve idame dozlarının (2-23 mg/kg) uygulandığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda ise ECMO tedavisi ve fenobarbital tedavisi alan hastaların ECMO almayan fenobarbital tedavisi alan hastalara göre klirens değerinin artışı dışında önemli bir farklılık olmadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte fenobarbital doz stratejisi ve optimizasyonu oluşturulurken hasta fizyolojik özelliklerinin (boy, kilo, vücut kitle indeksi gibi) dikkate alınarak oluşturulması gerektiği ve bu parametrelerin kritik hastalarda önem arz ettiği belirtilmiştir. Bununla birlikte daha büyük ve farklı patofizyolojik özelliklerin olduğu kapsamlı araştırmaların yapılması gerektiği vurgulanmıştır (34).

Sedatif ve Hipnotik İlaçlar

Morfin

Morfin zayıf derece lipofilik olan ($\log P = 0,9$), proteine zayıf-orta düzeyde bağlanabilen (%30-40) ve geçmişte sedatif amaçlı kullanılmış opioid türevi bir ilaçtır (29). Tukacs'ın (35) yaptığı çalışmaya göre, kritik durumda olan bir hastaya ECMO uygulanmadan önce (20 mg/saat) ve sonra (50 mg/saat) aynı sedasyonu oluşturabilmek için farklı dozlarda morfin uygulandığı belirtilmiştir. Bu

ölçümün Richmond Ajitasyon Sedasyon ölçeği ile yapıldığı bildirilmiştir. Bu ölçekte genellikle kritik hastalarda kullanılmak üzere tasarlanmış 10 puanlık bir sistem vardır (+4 ve -5 arasında) ve eğer hasta pozitif değerlerde ise ajite, negatif değerlerde ise sedatize veya komada, 0 değerinde ise uyanık durumda ve sakin olduğu anlaşılmaktadır (bu değerlerin pozitif ve negatif yönde artışı hasta durumunu kritikleştirilebilir). Bu sonuçlara göre ECMO'nun morfini FK düzeyde etkilediğini ve serum plazma konsantrasyonlarında önemli değişiklikler yaptığını, bu nedenle doz artışı yapıldığı vurgulanmıştır. Fakat kapsamlı bir araştırma olmaması nedeniyle geniş ve çeşitli hasta gruplarında daha fazla çalışma yapılması gerekir (35).

Fentanil

Fentanil güçlü lipofilik özellikte olan ($\log P = 4,1$) ve proteine güçlü oranda bağlanabilen (%80-85) opioid türevi bir ilaçtır. Shah ve ark.'nın (36) yaptığı çalışmaya göre fentanilin fizyokimyasal özelliklerinden dolayı ECMO devresinde önemli kayıplar verdiği ve bu sekestrasyonun membran tipine göre artış veya azalış gösterebileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, ECMO tedavisi alan hastada fentanilin istenen farmakolojik etkiyi oluşturabilmesi için doz optimizasyonu gerektiği ve doz artışlarının yapılabileceği belirtilmiştir. Fakat hasta patofizyolojisi ve organ fonksiyonlarının kontrol edilerek doz stratejisinin belirlenmesi önerilmiştir (36).

Midazolam

Midazolam çok güçlü oranda proteine bağlanabilen (%97) ve lipofilik özellikte olan benzodiazepin türevi bir ilaçtır. Di Nardo ve Wildschut'un (37) yaptığı çalışmalarda midazolamın ECMO devresinde kısa sürede önemli derecede kayıp gösterdiği bildirmiştir. Yapılmış olan çalışmalarda da ECMO tedavisi alan kritik hastalarda terapötik etkilerin oluşturabilmesi için doz optimizasyonu gerektiği ve zamana bağlı olarak artan bir midazolam doz stratejisi oluşturulduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte daha fazla varyasyon içeren, geniş popülasyonlarda terapötik doz optimizasyonu oluşturabilmek için yeni çalışmalar yapılması gerektiği vurgulanmıştır (37).

Propofol

Propofol lipofilik özellikte olan ve proteine çok güçlü oranda bağlanabilen (%95-99) kısa etki süreli ve sık kullanılan sedatif bir ilaçtır. Cheng ve ark.'nın (38,39) yaptığı derleme çalışmasına göre *ex vivo* ECMO deneylerinde, propofolün kısa sürelerde ECMO devresinde kritik derecede sekestrasyona uğrayarak önemli derecede kayba uğradığı bildirilmiştir.

ECMO tedavisi alan hastalarda propofolün kullanımıyla ilgili olarak terapötik etkilerin oluşabilmesi için uygulanan dozların zamana bağlı olarak artırılması önerilmiştir. Fakat propofolün ECMO hastalarında kullanımı ile ilgili sınırlı veri olduğu, daha büyük popülasyonlarda ve farklı semptomlara sahip hastalarda yeni çalışmalar yapılması gerektiği vurgulanmıştır (38,39).

Deksmetomidin

Deksmetomidin lipofilik özellik gösteren ve proteine çok güçlü oranda bağlanabilen sedatif etkili bir ilaçtır. Bununla birlikte sedatif etki gösterirken solunum depresyonu riskinin

olmaması da avantajlarındandır. Geçmişte yapılmış olan *ex vivo* deneylere göre deksetomidinin fizikokimyasal parametrelerinden dolayı ECMO devresinde kritik derecede önemli kayıplar verdiği, FK değişimler ile ilgili sınırlı sayıda veri ve çalışma olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, deksetomidinin ECMO devresinde ciddi kayıplar vermesinden dolayı ECMO tedavisi alan hastalarda daha yüksek yükleme ve idame dozlarının uygulanabileceği önerilmiştir. Fakat hasta odaklı sınırlı sayıda çalışma ve FK veri olmasından dolayı mortalitede artma görülebileceği düşünülmüştür (Tablo 1, 2) (37,39).

Tablo 1. ECMO ilaç FK üzerine etkili bazı fizikokimyasal parametreler

İlaç adı	LogP değeri	Hidrofilik/lipofilik sınıflandırma	Proteine bağlanma
Oseltamivir (4,35,36)	1,16	Lipofilik	%42
Peramivir (5)	0	Bilinmiyor	-
Ribavirin (5,35)	-1,8	Hidrofilik	-
Gansiklovir (5)	-2,5	Hidrofilik	-
Vankomisin (4,10,11,23)	-3,1	Hidrofilik	%50-55
Teikoplanin (12)	0,5	Hidrofilik	%90-100
Linezolid (12)	0,7-0,9	Hidrofilik	%30
Amikasin (4)	-7<	Hidrofilik	>%30
Gentamisin (4,12)	-3,1	Hidrofilik	>%30
Meropenem (19)	-0,6	Hidrofilik	%2
İmipenem (17,23)	-0,7	Hidrofilik	%10-20
Piperasilin-tazobaktam (4,21)	0,67	Lipofilik	%30
Seftriakson (22)	-1,7	Hidrofilik	%95
Siprofloksasin (19)	2,3	Lipofilik	%20-40
Azitromisin (24)	3-4	Lipofilik	-
Daptomisin (25)	-	Hidrofilik	%90
Etambutol (26)	-0,3	Hidrofilik	%20-30
Rifampisin (26)	2,7	Lipofilik	%80
Posakonazol (27)	5,5	Lipofilik	<%90
Flukonazol (28,39)	0,5	Lipofilik	%10-15
Lipozomal amfoterisin B (29)	0,8	Lipofilik	<%50
Levatisetam (32)	-0,3	Hidrofilik	>%50
Fenobarbital (33)	1,47	Lipofilik	%20-40
Morfin (37)	0,9	Lipofilik	%30-40
Fentanil (35)	4,1	Lipofilik	%80-85
Midazolam (23,36)	3,9	Lipofilik	%97
Propofol (38)	3,79	Lipofilik	%95-99
Deksetomidin (36)	3,39	Lipofilik	%94

ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu, FK: farmakokinetik

Tablo 2. İlaç kullanımında ECMO sırasında bildirilen değişiklikler ve mevcut öneriler

İlaç adı	ECMO ile oluşan değişim	ECMO alacak kritik hastalar için önerilenler ve uygulanması gerekenler
Oseltamivir (4,35,36)	↔ V, ↔ Cl	GİS'de bozukluk varsa Tii ile doz ayarlanmalıdır.
Peramivir (5)	-- V, -- Cl	Yeterli çalışma yoktur.
Ribavirin (5,35)	↓ V, -- Cl	Erişkinlerde çalışma yoktur, çocuklarda doz artışı önerilmiştir.
Gansiklovir (5)	-- V, -- Cl	Erişkinlerde çalışma yoktur, pediatriklerde Tii önerilmiştir.
Vankomisin (4,10,11,23)	↑ V, ↓ Cl	Hasta böbrek fonksiyonu dikkate alınarak Tii önerilmiştir.
Teikoplanin (12)	↓ V, ↓ Cl	Tii ile birlikte doz artışı gerekebileceği bildirilmiştir.
Linezolid (12)	-- V, -- Cl	MİK dikkate alınarak doz stratejisi ile Tii önerilmiştir.
Amikasin (4)	↔ V, ↔ Cl	Tii ile Cmax/MİK, EAA/MİK vb. değerler dikkate alınıp doz optimizasyonu önerilmiştir.
Gentamisin (4,12)	↑ V, ↓ Cl	VKİ, yaş, organ fonksiyonları vb. dikkate alınıp Tii izleme ile doz stratejisi önerilmiştir.
Meropenem (19)	↔ V ↔ Cl	İstene sürelerde MİK oluşturulup Tii ile sürekli takip edilerek dozlama önerilmiştir.
İmipenem (17,23)	↑ V, -- Cl	Böbrek fonksiyonları, yaş ve patofizyoloji dikkate alınarak Tii ile dozlama önerilmiştir.
Piperasilin-tazobaktam (4,21)	↔ V, ↔ Cl	Yaş, fizyoloji vb. dikkate alınıp, Tii ile MİK üstünde bir süre tutulması önerilmiştir.
Seftriakson (22)	↔ V, ↔ Cl	MİK dikkate alınarak standart dozlamalarla Tii önerilmiştir.
Siprofloksasin (19)	↔ V, ↔ Cl	Klinik çalışmaların yetersiz olduğu mevcut standart doz uygulanabileceği bildirilmiştir.
Azitromisin (24)	↓ V, ↔ Cl	Klinik çalışmaların yetersiz olduğu belirtildi ve standart doz uygulanabileceği önerildi.
Daptomisin (25)	-- V, -- Cl	Ex vivo çalışmalarda kayıp olmadığı, klinik çalışmaların yetersiz olduğu belirtildi.
Etambutol (26)	-- V, -- Cl	Tii ile doz optimizasyonu önerildi.
Rifampisin (26)	-- V, -- Cl	Böbrek fonksiyonu dikkate alınarak Tii önerildi.
Posakonazol (27)	↔ V, ↔ Cl	Tii ile çukur ve serum konsantrasyonlarının takibi önerilmiştir.
Flukonazol (28,39)	↑ V, ↔ Cl	Böbrek fonksiyon takibi ve yükleme dozunun artırılması önerilmiştir.
Lipozomal amfoterisin B (29)	↑ V, ↔ Cl	Tii ve standart dozlarda artış gerekebileceği bildirilmiştir.
Levitatirasetam (32)	↔ V, ↔ Cl	Böbrek fonksiyon takibi, Tii ve doz artışı önerilmiştir.
Fenobarbital (33)	↔ V, ↑ Cl	Hasta fizyolojisi dikkate alınarak Tii ile doz stratejisi oluşturulması önerildi.
Morfin (37)	↑ V, ↓ Cl	Klinik gözlem ve devre kaybına göre doz optimizasyonu önerilmiştir.
Fentanil (35)	↑ V, ↓ Cl	İstene klinik etkiye göre, 24 saatten uzun sürede doz artışı gerekebileceği bildirildi.
Midazolam (23,36)	↑ V, ↓ Cl	Patofizyoloji ve klinik seyir dikkate alınarak doz artışı gerekebileceği önerildi.
Propofol (38)	↑ V, -- Cl	Devre kaybı dikkate alınarak klinik seyir ve doz artışı önerildi.
Deksmedetomidin (36)	↑ V, -- Cl	Erken devre kaybı ve klinik etki göz önüne alınarak artırılmış başlangıç dozları önerildi.

ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu, Tii: terapötik ilaç izlemi, GİS: gastrointestinal sistem, MİK: minimum inhibitör konsantrasyonu, Cmax: maksimum konsantrasyon, EAA: eği altında kalan alan, VKİ: vücut kitle indeksi, V: dağılım hacmi, Cl: klirens

Sonuç

ECMO'nun varlığı ve basit uygulamaları 1900'lü yılların ortalarına dayanırken ECMO ile ilgili sınırlı sayıda klinik çalışma yapılmıştır. Teknolojinin zaman içerisinde gelişimi de ECMO'nun uygulanmasında dönemselsel olarak etkili olmuştur. Fakat mevcut çalışmalar genellikle yapay ECMO devresinde ve deneysel düzeyde çalışmalar olduğu için daha fazla klinik çalışma ihtiyacı vardır. Bununla birlikte yapılmış klinik çalışmalar genellikle sınırlı popülasyonlar içerdiği için

farklı patofizyoloji ve yaş gruplarına sahip hastalarda tahmin olanağını azaltmaktadır.

Mevcut çalışmalarda ilaçların ECMO devresindeki sekestrasyonunu etkileyebilen bazı fizikokimyasal parametrelerin varlığını kanıtlamıştır. Bu parametreler temel olarak ilaçların lipofilik veya hidrofilik olması, protein bağlanması, molekül ağırlığı, iyonlaşma derecesi vb. parametrelerdir. Fakat ilaçların ECMO tedavisi alan hastalarda hasta kaynaklı (metabolizma, yaş, patofizyoloji gibi) ve

devre kaynaklı (membran oksijenatör, pompa, kanüller gibi) sekestrasyona uğrama ihtimalleri de vardır. Bu nedenle ECMO'yu etkileyebilecek bütün faktörleri ele alan kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır (40).

Teknolojinin gelişimini de göz önüne alarak daha farklı popülasyonlarda, çeşitli ilaçlarda, çeşitli yaş gruplarında, farklı vücut kitle indeksine sahip, değişken metabolizmalara sahip ve farklı hastalıklar barındıran bireyler ile yeni çalışmalar yapılmalıdır. Bu çalışmaların yapılması ECMO devresinin ilaç FK'si ile olan etkileşimi ve oluşturduğu değişimlerin anlaşılması için önem arz etmektedir. Bu çalışmalar ile birlikte ECMO'nun gelişimi, uygulanması ve etkisi daha net anlaşılabilir hastalarda doz stratejisi oluşturabilme imkanını sağlayabilmektedir. Bununla birlikte, kritik düzeydeki bu hastalarda terapötik etki oluşturabilmeyi ve toksik etkilerden kaçınılabile olanağını sağlayabilmektedir (41,42).

ECMO'nun ileride teknolojinin daha da gelişmesiyle birlikte ilaçların FK'si üzerindeki etkisini daha net bir

şekilde anlayabilmek mümkün olabilir. Bununla birlikte ECMO devresindeki kayıplar minimuma indirilebilir. Fakat elde edilen verilerin yetersizliği sebebiyle daha fazla çalışma yapılmalı ve daha fazla veri elde edilmelidir. ECMO'nun farklı metabolizmalar üzerindeki etkisini anlayabilmemiz için yapılacak olan çalışmaların farklı patofizyolojiye sahip olması ve farklı yaş gruplarından oluşması oldukça önemlidir.

Etik

Yazarlık Katkıları

Konsept: N.Y., K.D., Dizayn: N.Y., Veri Toplama veya İşleme: N.Y., M.A., Analiz veya Yorumlama: N.Y., K.D., Literatür Arama: N.Y., M.A., Yazan: N.Y., M.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Mosier JM, Kelsey M, Raz Y, Gunnerson KJ, Meyer R, Hypes CD, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for critically ill adults in the emergency department: history, current applications, and future directions. *Crit Care* 2015;19:431.
- Makdisi G, Wang IW. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis* 2015;7:166-76.
- Szentgyorgyi L, Shepherd C, Dunn KW, Fawcett P, Barker JM, Exton P, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe respiratory failure resulting from burns and smoke inhalation injury. *Burns* 2018;44:1091-9.
- Ha MA, Sieg AC. Evaluation of Altered Drug Pharmacokinetics in Critically Ill Adults Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pharmacotherapy* 2017;37:221-35.
- Sherwin J, Heath T, Watt K. Pharmacokinetics and Dosing of Anti-infective Drugs in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Review of the Current Literature. *Clin Ther* 2016;38:1976-94.
- Hahn J, Choi JH, Chang MJ. Pharmacokinetic changes of antibiotic, antiviral, antituberculosis and antifungal agents during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill adult patients. *J Clin Pharm Ther* 2017;42:661-71.
- Himebauch AS, Kilbaugh TJ, Zuppa AF. Pharmacotherapy during pediatric extracorporeal membrane oxygenation: a review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12:1133-42.
- Abdul-Aziz MH, Shekar K, Roberts JA. Antimicrobial therapy during ECMO - customised dosing with therapeutic drug monitoring: The way to go? *Anaesth Crit Care Pain Med* 2019;38:451-3.
- Sargel CL, Thompson RZ, Brax A. Vancomycin Pharmacokinetics During Extracorporeal Membrane Oxygenation and Dosing Targets-A Constantly Moving Target? *Pediatr Crit Care Med* 2018;19:1002-3.
- Moffett BS, Morris J, Galati M, Munoz F, Arikian AA. Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pediatr Crit Care Med* 2018;19:973-80.
- Lemaitre F, Hasni N, Leprince P, Corvol E, Belhabib G, Fillatre P, et al. Propofol, midazolam, vancomycin and cyclosporine therapeutic drug monitoring in extracorporeal membrane oxygenation circuits primed with whole human blood. *Crit Care* 2015;19:40.
- Abdul-Aziz MH, Roberts JA. Antibiotic dosing during extracorporeal membrane oxygenation: does the system matter? *Curr Opin Anaesthesiol* 2020;33:71-82.
- Touchard C, Aubry A, Eloy P, Brechot N, Lebreton G, Franchineau G, et al. Predictors of insufficient peak amikacin concentration in critically ill patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* 2018;22:199.
- Ruiz-Ramos J, Gimeno R, Perez F, Ramirez P, Villarreal E, Gordon M, et al. Pharmacokinetics of Amikacin in Critical Care Patients on Extracorporeal Device. *ASAIO J* 2018;64:686-8.
- Gelisse E, Neuville M, de Montmollin E, Bouadma L, Mourvillier B, Timsit JF, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) does not impact on amikacin pharmacokinetics: a case-control study. *Intensive Care Med* 2016;42:946-8.
- Moffett BS, Morris J, Galati M, Munoz FM, Arikian AA. Population Pharmacokinetic Analysis of Gentamicin in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Ther Drug Monit* 2018;40:581-8.
- Shekar K, Fraser JF, Taccone FS, Welch S, Wallis SC, Mullany DV, et al. The combined effects of extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy on meropenem pharmacokinetics: a matched cohort study. *Crit Care* 2014;18:565.
- Hanberg P, Obrink-Hansen K, Thorsted A, Bue M, Tottrup M, Friberg LE, et al. Population Pharmacokinetics of Meropenem in Plasma and Subcutis from Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e02390-17.
- Andresen M, Araos J, Wong KY, Leung YC, So LY, Wong WT, et al. Evaluation of Meropenem Pharmacokinetics in

