

Araştırma

Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Ekstrakorporeal Yaşam Desteği Kullanımında Trombositopeniye Etki Eden Faktörler

Deniz ÇEVİRME*, Rezan AKSOY*, Ömer Faruk ŞAVLUK**, Emre GÜRCÜ**, Adile Ece ALTINAY**, Halide OĞUŞ**, Cüneyt ARKAN*, Mehmet YANARTAŞ*, Murat Bülent RABUŞ*

ÖZ

Amaç: Trombositopeni Ekstrakorporeal Yaşam Desteği (ECLS) kullanımı sonrası klinik olumsuzluklara neden olmaktadır. Açık kalp cerrahisi uygulandıktan sonra ECLS uygulanması trombositopeniyi daha da derinleştirmektedir. Bu çalışmanın amacı, açık kalp cerrahisi sonrasında ECLS kullanılan hastalarda oluşan trombositopeninin oluşumuna katkıda bulunabilecek olası nedenleri incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Tüm hastalara açık kalp cerrahisi uygulanmış olup, düşük debi gelişenlere ECLS desteği sağlanmıştır. Hastalar trombositopeni türlerine göre şiddetli, orta, hafif veya normal olarak 3 gruba ayrılmıştır. Kardiyopulmoner baypas için olası risk faktörleri çalışmaya alınmıştır.

Bulgular: Toplam hasta sayısı 35'tir. On üç (%37.1) kadın, 22 (%62.9) erkek hasta mevcuttur. ECLS öncesi tamamı kardiyopulmoner baypas altında opere edilmiştir. Ameliyat öncesi (preoperatif) değerlerine bakıldığında trombosit ortalaması (57-387) $175.97 \pm 75.53 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak bulunmuştur. Preoperatif dönemde orta seviye trombositopeniye sahip 12 hasta (%34.3) trombosit ortalaması $94.0 \pm 19.36 \times 10^3/\mu\text{L}$, hafif veya normal trombositopeni seviyeye sahip 23 hasta (%65.7) trombosit ortalaması $218.73 \pm 55.26 \times 10^3/\mu\text{L}$ bulunmuştur. Şiddetli trombositopeniye sahip hasta bulunmamaktadır. Preoperatif dönemden ilk 5 günlük takipte trombosit değerlerindeki düşme anlamlıdır ($p < 0.05$).

Sonuç: Ekstrakorporeal dolaşım trombositopeni için risk faktörüdür. Açık kalp cerrahisi sonrası ECLS kullanımında derin trombositopeniden kaçınmak için santal yerine periferik yerleşim tekniğinin yeğlenmesinin uygun olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: ECLS, trombositopeni, açık kalp cerrahisi, ekstrakorporeal dolaşım

Alındığı tarih: 16.11.2017

Kabul tarihi: 20.11.2017

*Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği

**Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Deniz Çevirme, Denizler Cad. No: 2 Cevizli Kavşağı, Kartal / İstanbul

e-mail: dnczvr@hotmail.com

ABSTRACT

Factors Affecting Thrombocytopenia During Extracorporeal Life Support Used After Open Heart Surgery

Objective: Thrombocytopenia causes unfavourable clinical outcomes after Extracorporeal Life Support (ECLS). ECLS procedure aggravates thrombocytopenia after open heart surgery. The purpose of this study is to explore the possible causes which might contribute to thrombocytopenia developed in patients with ECLS after open heart surgery.

Material and Methods: All the patients underwent open heart surgery. ECLS support was provided for the patients who developed low cardiac output syndrome. The patients were grouped as severe, moderate and mild cases with thrombocytopenia according to their platelet levels. Possible risk factors for cardiopulmonary bypass were included in the study.

Results: Total number of patients was thirty five. Thirteen (37.1%) of them were women, and twenty-two (62.9%) of them were men. Before ECLS, all of them had undergone cardiopulmonary bypass. Considering preoperative platelet levels, mean (range) platelet count was found as (57-387) $175.97 \pm 75.53 \times 10^3/\mu\text{L}$. Twelve patients (34.3%) with moderate thrombocytopenia had a mean platelet count as $94.0 \pm 19.36 \times 10^3/\mu\text{L}$. Twenty three (65.7%) patients had mild and normal thrombocytopenia with a mean platelet count as $218.73 \pm 55.26 \times 10^3/\mu\text{L}$. There are no patients who had severe thrombocytopenia. A significant decrease occurred in platelet counts during the postoperative first five days when compared with preoperative counts ($p < 0.05$).

Conclusion: Extracorporeal circulation is a risk factor for thrombocytopenia. It has been thought that to prevent severe thrombocytopenia during ECLS usage after open heart surgery, instead of central approach, peripheral approach is more appropriate for cannulation.

Keywords: ECLS, thrombocytopenia, open heart surgery, extracorporeal circulation

GİRİŞ

ECLS modernize edilmiş akciğer ve dolaşım destek sistemidir. Günümüzde solunum yetmezliği veya kardiyak nedenli yetmezliklerde tedavi edici süreci desteklemek amacı ile başarılı kullanımları mevcuttur. Kalp cerrahisinde ortaya çıkan düşük debi sonrası kullanılan ECLS desteğinde oluşabilen trombositopeni, takip ve tedavide dikkatli olmanın yanı sıra zor uygulamaların planlanmasına neden olmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, açık kalp cerrahisi sonrasında ECLS kullanılan hastalarda oluşan trombositopeninin oluşumuna katkıda bulunabilecek olası nedenleri incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kliniğimizde 2011-2013 yılları arasında açık kalp cerrahisi sonrası düşük debi gelişmiş ve bu nedenle ECLS desteği sağlanmış 35 hastanın kayıtları incelenmiştir.

Sınıflama

Tüm hastalar sahip oldukları trombositopeniye göre gruplara ayrılmışlardır.

- Şiddetli trombositopeni <50000
- Orta trombositopeni 50000-100000
- Hafif veya normal trombositopeni >100000

Tüm hasta grupları, boy, yaş, vücut kitle indeksi (BMI), Aortik Kross Klemp (AKK), Toplam Perfüzyon Zamanı (TPZ), AST, ALT ve Böbrek fonksiyonları (MDRD GFR) açısından değerlendirmeye alınmışlardır.

Ameliyat ve Teknik

Ameliyat sırasında kardiyopulmoner baypastan ayrılamayan hastalara santral arteriyel ve venöz kanüller vasıtası ile ECLS desteği sağlanmıştır. Bu amaçla arteriyel giriş için çıkan aorta kanülasyonu, santral venöz giriş için sağ atriyal appendix yolu ile sağ atrium ve inferior vena cava kanülasyonu kullanılmıştır. Hastalar ameliyat sonrası yoğun bakım takibine alınarak yakın hemodinamik izleme alınmışlardır.

İstatistik

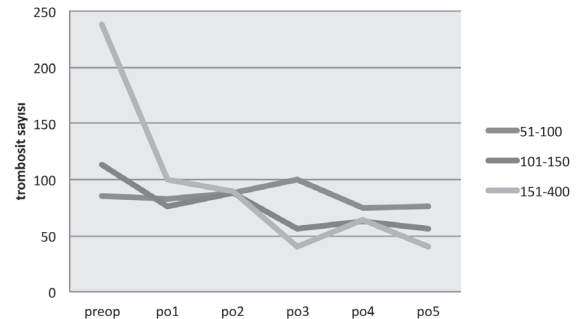
Tüm veriler bilgisayar ortamında SPSS sürüm 18 ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistiklere ek olarak ANOVA testi Parametrik verilerin karşılaştırılmasında kullanılmıştır, Yine parametrik olmayan belirleyici veriler için Ki kare testi karşılaştırmalı olarak kullanılmıştır. $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Toplam hasta sayısı 35'tir. On üç (37.1%) kadın, 22 (62.9%) erkek hasta mevcuttur. ECLS öncesi tamamı kardiyopulmoner baypas altında opere edilmiştir. Yapılan açık kalp cerrahisi ameliyatları Tablo 1'de verilmiştir. Ameliyat öncesi (preoperatif) değerlerine bakıldığında, trombosit ortalaması (57-387) 175.97 ± 75.53 olarak bulunmuştur. Yine preoperatif dönemde orta seviye trombositopeniye sahip 12 hasta (%34.3) trombosit ortalaması 94.0 ± 19.36 , hafif veya normal trombositopeni seviyeye sahip 23 hasta (%65.7) trombosit ortalaması 218.73 ± 55.26 bulunmuştur. Şiddetli trombositopeniye sahip hasta bulunmamaktadır. Preoperatif dönemden ilk 5 günlük takipte trombosit değerlerindeki düşme anlamlıdır ($p<0.05$). Preoperatif dönemden ilk 5 gün sonrasına kadar olan trombosit değişimleri Grafik 1'de verilmiştir.

Tablo 1. ECLS öncesi hastaların geçirdiği ameliyatlar.

	n	%	TCA
Aort cerrahisi	2	%5.7	-
Pulmoner tromboendartektomi	11	%31.4	+
CABG	9	%25.7	-
İzole kapak	2	%5.7	-
Kombine cerrahi girişim	8	%22.8	-
Erişkin konjenital	1	%2.8	-
Transplantasyon cerrahisi	1	%2.9	-



Grafik 1. Trombosit değişimleri.

Tablo 2. ECLS sonrası ilk 5 gün trombosit verilerinin risk faktörlerine göre karşılaştırılması.

	Şiddetli Trombositopeni n=22	Orta Trombositopeni n=9	Hafif veya Normal Trombositopeni n=4	p
Yaş	51±13.28	54.56±17.32	60.00±8.16	0.469
Cinsiyet	11E, 11K	8E, 1K	3E, 1K	0.110
Isı	25.59±6.29	25.66±4.06	27.5±1.73	0.809
TCA+, -	8 (+), 14 (-)	3 (+), 6 (-)	4 (-)	0.350
BMI	27.05±27.05	27.23±2.96	27.10±3.01	0.995
AKK	80.77±71.181	102.77±47.45	84±58.33	0.692
TPZ	256.27±133.90	219.55±104.61	279.50±175.85	0.698
AST	89.27±159.42	146.44±255.71	37.25±16.21	0.572
ALT	64.40±101.21	150.22±269.11	38.50±19.36	0.336
GFR	70.66±14.60	63.18±28.21	59.38±30.22	0.473

TCA: Dolaşımı Tamamen Durdurma, BMI: Vücut Kitle İndeksi, AKK: Aortik Kross Klemp, TPZ: Toplam Perfüzyon Zamanı, AST: Aspartat, Amino Transferaz, ALT: Alanin Amino Transferaz, GFR: Glomerül Filtrasyon Oranı

Tablo 3. Preoperatif trombosit verilerinin risk faktörlerine göre karşılaştırılması.

	Şiddetli Trombositopeni n=0	Orta Trombositopeni n=12	Hafif veya Normal Trombositopeni n=23	p
Yaş	-	48.25±18.36	54.33±12.44	0.285
Cinsiyet	-	E (9), K (3)	E (13), K (10)	0.562
Isı	-	25.0±5.55	26.0±75.33	0.623
TCA+, -	-	4 (+), 8 (-)	7 (+), 16 (-)	0.894
BMI	-	25.3±14.13	27.6±34.33	0.189
AKK	-	103.25±88.90	81.92±55.33	0.413
TPZ	-	263.25±127.06	245.40±132.25	0.738
AST	-	136.62±221.35	86.59±168.33	0.497
ALT	-	177.25±291.57	55.74±79.79	0.060
GFR	-	59.55±28.02	69.79±17.64	0.219

TCA: Dolaşımı Tamamen Durdurma, BMI: Vücut Kitle İndeksi, AKK: Aortik Kross Klemp, TPZ: Toplam Perfüzyon Zamanı, AST: Aspartat, Amino Transferaz, ALT: Alanin Amino Transferaz, GFR: Glomerül Filtrasyon Oranı

İlk 5 günde grupların trombositopeni seviyesini belirlemede ilk 5 gün içerisinde herhangi bir zamanda hastaların ulaştığı en düşük trombosit seviyesi kriter olarak alınmıştır. Bu anlamda ilk 5 gün içerisinde hastalardan 22'si şiddetli, 9'u orta, 4'ü hafif veya normal trombositopeni seviyesi geliştirdiği görülmüştür.

AKK, TPZ ve sistemik ısı parametrelerinin gruplar arası karşılaştırmasında trombosit değerlerinde istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır ($p>0.05$). Bununla ilgili olarak preoperatif ve postoperatif karşılaştırmalar Tablo 2 ve 3'te verilmiştir.

On bir hastaya ECLS desteği öncesi total sirkulatuar arrest (TCA) uygulanmıştır. TCA uygulanan hastalar da sistemik ısı 19°C'ye kadar düşürülmüştür. TCA uygulanan hastalardan bağımsız olarak tüm hastalarda ECLS desteği sonrası 5 günlük takipte trombositopeninin geliştiği gözlemlenmiştir. TCA uygulanan ve uygulanmayan hastalarda trombositopeni derecesi açısından bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Ekstrakorporeal dolaşım trombositopeniyi oluşturan bir nedendir ve açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda görülebilir ^[1].

Kardiyopulmoner baypas sonrası oluşan hemodilüzyon, kan ve içindeki şekilli elemanların endotel dışı yüzeye temas etmesi ile sistemik inflamatuvar yanıt oluşmaktadır ^[2] ve heparin verilmesi trombosit sayısının düşmesine neden olmaktadır ^[3]. Tüm bu etken faktörler trombositopeni ile birlikte kan ürünleri verilmesini de gerektirmektedirler. Buna ek olarak düşük debi, hipoksi trombositopeniyi tetiklemekte ve derinleştirmektedir ^[4]. ECLS'nin olumsuz etkisinden bağımsız olarak hastalar trombositopeniyi oluşturma eğilimine girmektedir. ECLS desteği her ne kadar hipoksi ve dolaşım desteğini sağlamaya çalışsa da trombositopeniyi oluşturan etkenler devam etmekte ve vücutta gelişen kaotik süreç devam ettiği sürece trombositopeni derinleşmektedir.

Karaciğerin trombosit üretiminde ve fonksiyonlarında aktif rolü vardır. İleri evre hasarda bu düzenleyici aks bozulabilir. Bu rolün odak noktası thrombopoetin maddesidir. Thrombopoetin hepatik hücreler ve sinusoidal endotelial hücreler tarafından salınır ve thrombopoetin hepatik yol ile üretilmesi trombopoetinin odak noktasını oluşturur^[5]. Hepatik thrombopoetin, karaciğer hasarında düzeyi düşer ve trombositopeniye zemin hazırlar^[6]. AST ve ALT karaciğer hasarının belirteçleridir. Yüksek değerler karaciğerde yıkım ve tahribatın sonucudur. İskeminin yarattığı stres ve ortaya çıkan hasar thrombopoetin seviyesini düşürerek trombositopeni oluşturabilir. Kronik karaciğer hasarında daha sık gözlenen bir senaryodur. Elde ettiğimiz verilerde ECLS desteği sonrası ciddi karaciğer hasarına rastlanılmamıştır. AST, ALT değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında da fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Trombositopeni oluşturan başka neden ise kemik iliğinde üretimin azalmasıdır. Bununla ilgili olarak en sık neden ele aldığımız hasta grubunda düşük debi olmaktadır. Tüm hastalarda ECLS debisi 3.5-4 litre/saat aralığında tutulmuş olup, düşük debi monitörizasyonunda organ perfüzyonu için kreatin değerleri takip edilmiştir. GFR değerlerinin karşılaştırması göstermiştir ki gruplar arasındaki farklılık anlamlı değildir ($p>0.05$).

HIT (Heparin Induced Trombositopeni) heparin alan kişilerde sıklıkla görülmektedir. Bilinen 2 tipi bulunmaktadır. Birinci tip genelde erken dönemde ilk 24-48 saat içinde ortaya çıkar sıklığı %10-25 olmakla beraber, özellikle kardiyak cerrahi sonrası pediyatrik hasta grubunda oldukça yüksektir^[7,8]. Trombositopeni ılımlı olmakla beraber, günler içerisinde düzelmeye eğilimindedir. Tip 1 HIT'te trombosit sayıları azalır ancak ilk 5 gün içerisinde kendiliğinden düzelmektedir. ECLS altındaki hastalarda ayırt edilmesi oldukça zordur. Tip 2 ise daha farklı bir klinik seyir izler. Trombosit seviyelerinde çok ciddi düşmeler olur ve fizyopatolojisinde immun sistem yanıtı vardır. Heparin ve platelet faktör 4 (PF4) komplekslerine karşı vücutta antikor oluşumu söz konusudur ve bu durum trombosit aktivasyonu ile sonuçlanır. Tipik olarak 5-10 gün içerisinde kendini gösterir. Klinik daha gürtüllü seyrederek şiddetli kanamalar, tromboz ve cilt nekrozları gibi bulguları mevcuttur. Sıklığı %1-5 arasında değişmektedir^[9]. Laboratuvar test-

leri PF4/heparin immune komplekslerini taramaya ve bulmaya yarayan testlerdir. Bu amaçla enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), particle gel immunoassay kullanılabilir. Trombosit aktivasyon testleri için serotonin release test ve yine heparin induced platelet activation test kullanılabilir^[10,11]. Testlerin çoğu pahalı ve ulaşılması zordur. Tanı genellikle klinik bulgular, ortaya çıkış süresi ve inatçı trombositopeni ile konulabilir. İncelemeye aldığımız olgu serisine ait hastalar ilk 5 gün izlenerek tip 2 HIT ekarte edilmiştir. Tüm hastalar heparin infüzyon aldığından trombositopeni nedeninin tip 1 HIT olması olasılıklar dâhilindedir, ancak ayırt etmesi zordur. Tüm hastalarda ACT (Activated Coagulation Time) takibi yapılmış olup, hedef düzey 160-220 aralığında tutulmaya çalışılmıştır. Sonuç itibarı ile trombosit sayıları 30.000 altına düşmedikçe heparin infüzyonuna devam edilmiştir.

Açık kalp cerrahisi sonrası oluşan trombositopeni temelde birkaç mekanizma ile trombositopeni gelişir.

1. Hemodilüsyon,
2. Kanama ve sonrasında yetersiz üretim ve kan ürünü verilmesi,
3. Düşük debinin getirdiği stres. Beraberinde hipoksi ve perfüzyon bozukluğunun sistemik etkileri kemik iliğinde üretimin azalması,
4. Ekstrakorporeal dolaşımın şekilli elemanları parçalaması,

Tüm bu mekanizmalar sonunda trombositopeni oluşumu olası olsa da orta ve ciddi trombositopeni oluşumunu açıklamada yetersiz kalmaktadır.

Şüphesiz ki ECLS gereksinimi duyulması düşük debinin varlığına işaret eder ve doku perfüzyon bozukluğu kemik iliği üretimini azaltmış olabilir. Dolayısıyla bu mekanizma AKK ve TPZ ve sistemik ısı gibi nedenlerden bağımsız olarak derin trombositopeniyi tetikleyebilmektedir.

ECLS yerleştirme tekniği cerrahi sonrası santral yoldan olmuştur. Periferik yerleşime göre kıyaslandığında açık kalan sternum dış ortamla temas etmekte, bu da sistemik yanıtı şiddetlendirmektedir. Tüm bunlar SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) tetiklemekte ve oluşan stres kemik iliğini baskılamakla birlikte, kanamaya meyil ve kan replasmanı gereksi-

nimi doğurmaktadır. Tüm bu nedenler trombositopeniyi derinleştirmektedir ^[12].

Beş günlük takipte açık kalp cerrahisi sonrası ECLS kullanılmış olan hastaların trombosit düzeylerinin incelendiği bu çalışma bize göstermiştir ki ECLS kullanımını sonrası hastaların tamamında çeşitli düzeylerde trombositopeni gelişmiştir. Trombositopeniye direkt olarak ECLS kullanımının neden olduğu düşünülse de trombositopeni derecesine etki eden faktör net olarak ortaya konulamamıştır. Kardiyopulmoner bypassın vücutta yarattığı stres kriteri olan AKK ve TPZ zamanları trombositopeni seviyesini belirlemede bir farklılık gösterememiştir. Aynı şekilde sistemik ısı ve total sirkulatuar arrest kullanılmasında trombosit sayıları üzerindeki farklılıkların nedeni olarak bulunamamıştır.

SONUÇ

Ekstrakorporeal dolaşım trombositopeni için risk faktörüdür. Açık kalp sonrası ECLS kullanımında derin trombositopeniden kaçınmak için santral yerine periferik yerleşim tekniğinin yeğlenmesi ya da santral olarak ECLS desteği başlandı ise bir an önce periferik yerleşime dönülmesi, ECLS kullanmak için erken davranıp doku perfüzyonunun fazla bozulmasına izin verilmemesi, şiddetli trombositopeniden korunmada önemli olarak görünmektedir.

Çalışmayı Sınırlayan Faktörler

Çalışma grubundaki tüm hastalar santral yerleşimli ECLS kullanmış olup, periferik yerleşimli olanlar bulunmamaktadır. Periferik yerleşimli ile ilgili kontrollü bir çalışma sonucu netleştirmek için ileride planlanabilir.

KAYNAKLAR

1. **Hamid M, Akhtar MI, Naqvi HI, Ahsan K.** Incidence and pattern of thrombocytopenia in cardiac surgery patients. *J Pak Med Assoc* 2017;67(7):1019-1023.
2. **Landis RC, Brown JR, Fitzgerald D, Likosky DS,**

3. **Shore-Lesserson L, Baker RA, et al.** Attenuating the systemic inflammatory response to adult cardiopulmonary bypass: A Critical Review of the Evidence Base. *J Extra Corpor Technol* 2014;46(3):197-211.
3. **Pollak U, Yacobobich J, Tamary H, Dagan O, Manor-Shulman O.** Heparin-induced thrombocytopenia and extracorporeal membrane oxygenation: a case report and review of the literature. *J Extra Corpor Technol* 2011;43(1):5-12.
4. **Jackson CW, Edwards CC.** Biphasic thrombopoietic response to severe hypobaric hypoxia. *Br J Haematol* 1977;35(2):233-44. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1977.tb00580.x>
5. **Stoffel R, Wiestner A, Skoda RC.** Thrombopoietin in thrombocytopenic mice: evidence against regulation at the mRNA level and for a direct regulatory role of platelets. *Blood* 1996;87(2):567-73.
6. **Mitchell O, Feldman DM, Diakow M, Sigal SH.** The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepat Med* 2016;8:39-50.
7. **Assmann A, Boeken U, Feindt P, Schurr P, Akhyari P, Lichtenberg A.** Heparin-induced thrombocytopenia type II after cardiac surgery: predictors and outcome. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010;58(8):463-7. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1250184>
8. **Murphy DA, Hockings LE, Andrews RK, Aubron C, Gardiner EE, Pellegrino VA, et al.** Extracorporeal membrane oxygenation-hemostatic complications. *Transfus Med Rev* 2015;29(2):90-101. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2014.12.001>
9. **Welp H, Ellger B, Scherer M, Lanckohr C, Martens S, Gottschalk A.** Heparin-induced thrombocytopenia during extracorporeal membrane oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;28(2):342-4. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2012.10.014>
10. **Greinacher A, Amiral J, Dummel V, Vissac A, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C.** Laboratory diagnosis of heparin-associated thrombocytopenia and comparison of platelet aggregation test, heparin-induced platelet activation test, and platelet factor 4/heparin enzyme-linked immunosorbent assay. *Transfusion* 1994;34(5):381-5. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1994.34594249047.x>
11. **Greinacher A, Juhl D, Strobel U, Wessel A, Lubenow N, Selleng K, Eichler P, Warkentin TE.** Heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study on the incidence, platelet-activating capacity and clinical significance of antiplatelet factor 4/heparin antibodies of the IgG, IgM, and IgA classes. *J Thromb Haemost* 2007;5(8):1666-73. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02617.x>
12. **Punjabi PP, Taylor KM.** The science and practice of cardiopulmonary bypass: From cross circulation to ECMO and SIRS. *Glob Cardiol Sci Pract* 2013;2013(3):249-60. <https://doi.org/10.5339/gcsp.2013.32>