Pediatrik Ventriküler Destek Cihazları

Pediatric Ventricular Assist Devices: Review

Dr. Cenk Eray YILDIZ[a,b]

[a]Department of Cardiac Surgery, Children's Hospital Boston, Boston, MA/USA
[b]Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/*Received:* 30.06.2009
Kabul Tarihi/*Accepted:* 17.03.2010

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Dr. Cenk Eray YILDIZ
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY
ceyildiz@yeditepe.edu.tr

ÖZET Günümüzde akut ve kronik kalp yetersizliği tedavisi amacıyla mekanik dolaşım destek sistemleri, farklı endikasyon ve destek süreleri için tasarlanarak ciddi klinik problemler karşısında rahatlıkla kullanılmaktadır. Ventriküler destek cihaz sistemleri (VAD) ile tedavi uygulamaları pediatrik kalp cerrahisi pratik uygulamaları dahilinde devamlı gelişmektedir. Özellikle pulsatil cihazlar başta olmak üzere parakorporal destek cihazların kullanımının yanında implante edilebilen ventriküler destek cihazları günümüzde uygulama alanı bulmaktadır. Buna rağmen, ekstrakorporal membran oksijenatörü (ECMO) tedavisi halen infant ve küçük çocuklarda yaygın olarak uygulanmaktadır. Bu sistemler, kalp cerrahisi sonrası solunum yetersizliğinin eşlik ettiği hastalarda destek için tercih edilmekte fakat bu destek kısa süreli olmakta ve hastaları yoğun bakıma zorunlu olarak bağlamaktadır. Son zamanlarda, birçok yeni cihaz, yenidoğanlar dahil olmak üzere çocuklar için girişi uygun kanüller ve özellikle pediatrik kullanıma uygun minyatür pompalar geliştirilmiştir. ECMO'dan daha üstün bir özellik olarak bu cihazlar orta ve uzun dönem destek için önerilmekte, "bridge to recovery" yanısıra transplantasyona hazırlık aşamasında "bridge to transplant" yardım amacıyla başarılı şekilde uygulanmaktadırlar. Bu derlemede; güncel olarak elde edilebilen farklı tip cihazlar, kullanım endikasyonları, karar verme ve uygulama stratejileri, cihaz teknolojisi, implantasyon teknikleri, antikoagülasyon ve takibi, ayrıca pediatrik kalp yetersizliği tedavisinde pediatrik ventriküler destek cihazı ile terapinin mevcut sonuçları değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Yapay dolaşım membran oksijenizasyonu; kalp destek cihazları; kalp yetersizliği; pediatri

ABSTRACT Mechanical circulatory support systems for the treatment of acute and chronic heart failure are now available for use in several clinical situations and are designed for different indications and support times. Ventricular assist device system (VADs) therapy is continuing to evolve in the practice of pediatric cardiac surgery. Although Extracorporeal membrane oxygenator (ECMO) is still the most often applied mechanical support for infants and young children, a broader range of pulsatile, paracorporeal, as well as implantable ventricular assist devices are now available for pediatric application. These systems are preferred for support after cardiac operations and for use in patients who have concomitant respiratory failure, but they are suitable for short-term application only and intensive care is obligatory. Recently, a number of these innovative devices have been developed specifically for pediatric use with miniaturized pumps and optimized cannulas suitable for the entire age range of pediatric patients including neonates. Unlike ECMO, these devices can offer medium- to long-term support, and have been successfully utilized as a bridge to transplant as well as a bridge to recovery. VADs are designed for allow patients to be discharged home. This review examines the different types of devices currently available, their clinical indications for use, improvements in decision-making, device technology, implantation techniques, in coagulation monitoring, anticoagulation, and the current results of pediatric ventricular assist device therapy in the treatment of heart failure in the pediatric population.

Key Words: Extracorporeal membrane oxygenation; heart-assist devices; heart failure; pediatrics

Copyright © 2010 by Türkiye Klinikleri

Turkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2010;22(3):333-43

Çocuklarda mekanik destek cihazları ile kalp yetersizliği tedavisi uygulamaları devamlı olarak gelişmektedir. Uygun mekanik destek cihazı seçimi; hastanın beden ölçüsüne göre tespit edilirken, mekanik destek endikasyonu; hastalık etkisinde patofizyolojik duruma, köprüleme tedavisinden transplantasyona kadar olan sürenin genişliğinin önceden bilinmesi ve çeşitli kurumların farklı cihazlarının elde edilebilirliğine bağlıdır. Erişkin hastalarda kardiyak destek sistemlerinin çeşitliliği ve kullanım deneyimine karşın özellikle yenidoğan ve infantlarda olmak üzere bebekler için cihaz yetersizliği vardır. Günümüzde çocuklar ve infantlar için kısa dönem kardiyak destekte en yaygın kullanılan iki yöntem ekstrakorporal membran oksijenatörü (ECMO) ve sentrifugal ekstrakorporal ventriküler destek cihaz sistemleri (VAD)'dir. Son zamanlarda küçük hastalar için yeni parakorporal VAD'ların mevcudiyeti cesaret vericidir. Başlıca kardiyak destek sistemi olarak kullanılan ECMO'dan daha üstün bir özellik olarak bu cihazlar, orta ve uzun dönem destek için önerilmekte, iyileşme aşamasının, "bridge to recovery", yanı sıra transplantasyona hazırlık aşamasında, "bridge to transplant", yardım amacıyla başarılı şekilde kullanılmaktadırlar.

Pediatrik mekanik dolaşım desteklerinin en sık kullanılanı Veno-Arteryal ECMO (VA-ECMO)'dur. Hastaların %90'dan fazlası yenidoğanlar ve infantlardır. ECMO'nun detayları, faydaları ve kullanım sonuçları birçok yazıda tanımlanmaktadır.[1-4] Herşeye rağmen ECMO'nun belirgin avantajı kolay uygulanması ve tam kalp-akciğer desteği sağlamasıdır. Akciğer yetersizliğinin de eşlik ettiği durumlardaki en etkili dolaşım desteği yöntemidir. En fazla birkaç hafta sağladığı önemli destek nedeniyle kısa süreli kullanılabilen bir yöntemdir.

Ventrikül destek cihazları ise yetersiz miyokard için uzun dönem fayda sağlarlar. ECMO ve VAD sistemlerinin genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Çocuk hastalarda çok nadir kullanıldığından intraaortik balon pompası burada tartışılmayacaktır.

VAD'lar yerleştirilme şekillerine göre iki gruba ayrılırlar:

1- Parakorporal destek cihazları;

a. Thoratec VAD (Thoratec Laboratories)

b. Abiomed BVS 5000 ve Abiomed AB 5000 (Abiomed)

c. Berlin Heart EXCOR VAD (Berlin Heart AG, Berlin, Almanya)

d. MEDOS HIA VAD (MEDOS Medizintechnik AG, Stolberg, Almanya)

2- İntrakorporal destek cihazları;

a. MicroMed Debakey VAD (MicroMed Technologies)

b. Jarvik 2000 Flowmaker (Jarvik Heart)

c. Berlin Heart Incor (Berlin Heart AG)

d. Thoratec Heartmate II VAD (Thoratec Technologies)

TABLO 1: Pediatrik hastalar için farklı tipte dolaşım destek uygulamalarının karşılaştırılması.

Cihaz seçim kriterleri	ECMO	Sentrifugal Pompa	VAD
Solunum yetersizliği	Evet	Hayır	Hayır
Sternotomi	Hayır/Tercihen	Evet /Tercihen	Evet
Destek süresi	1-2 hafta	1-3 hafta	Aylar
Sol atriyal dekompresyonu	Evet/Hayır	Hayır	Hayır
Antikoagülasyon	Yoğun	Hafif	Evet
Ekstübasyon	Hayır	Evet	Evet
Ağızdan beslenme	Hayır	Evet	Evet
Mobilizasyon	Hayır (sedasyon, paralizi)	Hayır	Mümkün
Yoğun bakım ünitesinden taburcu	Hayır	Hayır	Mümkün
Ek personel	Evet	Hayır	Hayır

ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenatörü, VAD: Ventrikül destek cihazı, BSA: Vücut yüzey alanı.

Tablo 2'de ise çocuklarda kullanılabilen mekanik kardiyak destek cihazlarının teknik özellikleri ayrıntılı olarak gösterilmektedir.

Pediatrik hasta grubunda ancak birkaç VAD'dan mekanik destek amacıyla faydanılmaktadır. Dünyada etkin kullanımlarına rağmen pediatrik ventrikül destek cihazlarının bir kısmı kullanım amacıyla Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır (Tablo 3).[5]

KARDİYAK DESTEK CİHAZLARININ TARİHÇESİ

Kardiyopulmoner baypasın tarihi ile bütünlük gösterir. 1960 yılında ilk kez bir hastada ameliyathane dışında birkaç günlük periyot içinde ekstrakorporal destek cihazı kullanılmıştır. İlk mekanik dolaşım destek cihazı 1963 yılında Debakey ve ark. tarafından yerleştirilmiştir.[6] 1972 yılında Hill ve ark. tarafından ilk kez erişkin hastada ECMO uygulanırken, Bartlett ve ark. 1976 yılında 13 yenidoğan hastada ECMO kullanmışlar ve buna İspanyolca'da "Esperanza" anlamına gelen "Umut" adını vermişlerdir.[7] Takip eden yıllarda tedavisi güç kardiyopulmoner yetersizlik tedavisi için ECMO cihazının kullanımı yaygınlaşmıştır.

1970'li yıllarda yine sentrifugal pompa sistemleri çocuklar için ventriküler destek amacıyla yaygın olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte sentrifugal pompalar için ECMO'ya benzer şekilde bir takım sınırlamalar vardır. ECMO'da olduğu gibi nonpulsatil akım sağlar ve oldukça sınırlı bir süre için uygundur.

1990'lı yılların başında erişkin hastalara ventriküler destek sağlayan form olan parakorporal destek cihazlarının (Thoratec VAD ve Abiomed BVS 5000) uygulamaya girmesi bir umut ışığı olarak boyut farkına rağmen ortalama büyüklükteki çocuklarda implante edilebilme şansını doğurmuştur.[8,9]

Erişkin hastalarda, ileri evre kalp hastalığı için VAD desteği, kalp yetersizliğinin tıbbi tedavisinden sonraki müdahalede iyi bir yöntem olarak yerini almıştır. İyileşmeye veya transplantasyona gidiş aşamasında mekanik destek yaklaşımının ileri dönem sonuçları oldukça başarılıdır. Bununla birlikte; pediatrik hastalar için aynı deneyim söz konusu değildir. Günümüzde pediatrik hastaların doğasında olan zorluklardan dolayı birçok firma araştırmalarında öncelikli olarak erişkin tarz cihazlar üzerinde odaklanmaktadır.

Erişkin için tasarlanmış pulsatil akım sağlayan parakorporal destek sistemlerinin büyük çocuklarda kullanımı ile ilgili birçok yayında; bu sistemlerin özellikle küçük çocuklarda (BSA <1.3 m^2) kullanımı ile ilişkili, tromboemboli ve hemoraji nedenli nörolojik komplikasyonlar görülmüştür.[8] Çocuklarda antikoagülasyon uygulamasındaki

TABLO 2: Çocuklarda kullanılabilen mekanik kardiyak destek cihazlarının teknik özellikleri (Özet).

Cihaz tipi	İntraaortik balon pompası	ECMO	Sentrifugal pompa	Berlin Heart Excor	Medos HIA VAD	Thoratec II	HeartMate IP/VE	Abiomed BVS 5000
Pozisyon	Intraaortik	Eksternal	Eksternal	Eksternal	Eksternal	Eksternal	Eksternal	Eksternal
Ventrikül desteği	Sol	Çift	Sol, sağ veya çift	Sol, sağ veya çift	Sol, sağ veya çift	Sol, sağ veya çift	Sol	Sol, sağ veya çift
Kalma süresi	Kısa	Kısa	Kısa	Uzun	Kısa	Orta uzun	Uzun	Orta
Akım	Pulsatil	Non -pulsatil	Non - pulsatil	Pulsatil	Pulsatil	Pulsatil	Pulsatil	Pulsatil
Güç kaynağı	Pnömatik	Elektrik	Elektrik	Pnömatik	Pnömatik	Pnömatik	Elektrik veya pnömatik	Pnömatik
Kanülasyon	Periferik Arter	Periferik Arter ve Ven	Santral veya periferik	Santral	Santral	Santral veya periferik	Santral	Santral
Antikoagülasyon	Gereksiz	Gerekli	Gereksiz veya hafif	Gerekli	Gerekli	Gerekli	Gereksiz	Gerekli
Mobilizasyon	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	Evet, kısıtlı	Evet	Hayır
Taburcu	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Hayır
Fiyat (ABD)	+	++	+++	++++*	++++	++++	++++	++++

ECMO : Ekstrakorporal membran oksijenatörü.

*115.000 dolar çift taraflı (ABD), Türkiye fiyatı 110.000 Euro.

TABLO 3: Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almış, çocuklarda kullanıma uygun ventrikül destek cihazları.

Cihaz	Marka	Hasta kilosu	Pompa tipi
Heart mate LVAD	Thoratec	BSA >0.7 m^2	İtici plaka
Thoratec VAD	Thoratec	BSA >0.7 m^2	İtici plaka
Abiomed BVS 5000	Abiomed	BSA >0.7 m^2	Aksiyel
DeBakey VAD	Micro Med Tech.	BSA 0.7-1.5 m^2	Aksiyel
Excor pediatrik*	Berlin Heart	>2.4 kg	İtici plaka

BSA: Vücut yüzey alanı.

* Hayati öneme haiz olan durumlarda özel izin ile kullanılmaktadır.

zorluklar ve vücut yüzey alanı [body surface area (BSA)] ile destek cihazı arasındaki uyum sonuçları etkilemektedir. Bu cihazlarla uzun süreli pediatrik pulsatil dolaşım desteğinin sağlanması uygun değildir. Bununla birlikte son 10 yıldır, yenidoğanları da kapsayan ve her büyüklükteki çocukta rahatlıkla uygulanabilecek değişik boyutlarda tasarlanmış iyi mühendislik ürünü olan çeşitli cihazların kullanımı gündeme gelmiştir. Buna rağmen bu cihazların kullanımı ile ilgili olarak tromboembolik risk artışından bahsedilmekte, cihazın neden olduğu morbiditenin azaltılması ile ilgili olarak daha iyi bir antikoagülasyon protokolü ve pompa dizaynlarının geliştirilmesi gerekliliğinden bahsedilmektedir.

KARDİYAK DESTEK CİHAZLARININ KULLANIM AMAÇLARI

1. Geleneksel ilaç tedavisinin yetersiz kaldığı hayati organlara gerekli oksijeni taşıyarak onları onarmaktır.

2. Miyokardiyal iyileşme için uygun fizyolojik ortamı ve süreyi sağlamaktır. Böylece hayati önemi olan ventrikül efektif olarak dolacak, ventrikül duvarındaki stres ve miyokardiyal oksijen tüketimi azalacak, yeterli koroner perfüzyon sağlanacaktır.

KARDİYAK DESTEK İÇİN ENDİKASYONLAR VE CİHAZ SEÇİMİ

Pediatrik mekanik kardiyak destek endikasyonları iki grupta incelenebilir;

1. Açık kalp cerrahisini takiben gelişen kalp yetersizlikli hastalar (Postkardiyotomi sendromu),

2. Aritmi, pulmoner hipertansiyon, kardiyomiyopati, miyokardit nedeniyle kalp yetersizliği gelişen ilaç tedavisi ile takip edilen hastalar ve cerrahi öncesi dekompanse edilmesi gerekli yenidoğanlar.

Bu bölümde kapsamlı olarak sepsis baskısına sekonder gelişen kalp yetersizliği olan hastalar ele alınmayacak ancak bu gibi hastalarda da hayat kurtarma amaçlı mekanik destek cihazları %50-60 oranında başarı ile kullanılmaktadır.

Kalp cerrahisi sonrası postperikardiyotomi sendromu gelişebilir. Cerrahi teknik, kardiyopulmoner baypas ve miyokardiyal koruma yöntemlerine rağmen, kompleks konjenital kalp hastalıklarının cerrahisi sonrası miyokardiyal fonksiyon bozukluğu halen görülebilmekte, sol, sağ veya her iki ventrikülde yetersizlik gelişebilmektedir. Açık kalp cerrahisi geçiren çocuklarda, %2-5 oranında mekanik dolaşım desteğine ihtiyaç olabilir. Düşük hayatta kalma oranına sahip tüm hastalarda bu destek hayat kurtarıcıdır. Mekanik destek kararını almak cerrahi sonrası acildir ve endikasyon olarak zayıf hemodinami temelinde gelişen metabolik asidoz, oligüri, laktat seviyelerinin yükselmesi, yüksek doz inotropik desteğe rağmen düşük perfüzyon, art yükün azalması ve ikiden fazla kombine farmakolojik ajanları denemeye gereksinim sayılabilir. Mekanik dolaşım cihazı çocuğa yerleştirilmeden önce rezidüel intrakardiyak şant varlığı ciddi şekilde araştırılmalı ve iyi bir kanama kontrolü yapılmalıdır. Bu şartlarda en iyi fayda sağlayacak cihaz seçimi de önemlidir. İki hafta içerisinde akciğer problemine rağmen bir iyileşme beklentisi varsa, sentrifugal pompa iyi bir seçim olabilir. Eşlik eden bir solunum yetersizliğinde alternatif olarak ECMO düşünülebilinir.

Kardiyomiyopati gelişen çocuklarda tıbbi tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda uzun süreli VAD desteğinden faydanılmaktadır. Bu çocuklar için amaç kalp transplantasyonudur. Eğer mekanik destek sağlanamaz ise bekleme listesindeki bu çocuklar hayatlarını kaybetmektedirler.[10] Ayrıca mekanik desteğe alınan bu çocuklarda erişkinlere nazaran daha yüksek oranda kardiyak iyileşme ile klinik stabilizasyon imkânı olur.[11]

Ağır miyokardit; özellikle akut viral tip, VAD kullanımından önemli fayda görürler. Bu hastalar

ciddi miyokardit başlayana kadar stabil olabilirler ve pulsatil pnömatik VAD ile uzun süreli dolaşım desteği alarak kardiyak iyileşmeye köprüleme tedavisinden fayda görebilirler. Duncan ve ark.nın yaptığı çalışmada 15 ciddi miyokarditli çocukta ECMO ve sentrifugal pompa desteğinden faydalanarak %80 oranında başarı sağlanmıştır.[12] Bu çalışmada mekanik destek süresi ortalama olarak 6 gündür ve 5 çocuğa da erken transplantasyon yapılmıştır. Ayrıca başka bir çalışmada tıbbi tedavi alan miyokarditli çocuklarda pediatrik Berlin Heart Excor VAD ile uzun süreli ventrikül desteği uygulanarak sonuçta tam miyokardiyal iyileşme sağlanabilmiştir. Bu iyileşme 10-21 gün gibi kısa bir sürede gözlenmiştir. VAD desteği altında birkaç hafta içinde miyokardiyal iyileşme sağlanamazsa tek seçenek kalp transplantasyonudur.[10,13]

Konjenital kalp hastalıklarında kronik ileri evrede yıllar içinde ventrikül yetersizliği gelişebilir. Cerrahi ve tıbbi seçenekler tükendiği zaman transplantasyon adayı olan zor durumdaki bir hasta artık kronik evrededir. Kalp yetersizliğindeki, kardiyomiyopatili çocuk hastada amaç VAD uygulaması ile transplantasyona köprüleme tedavisidir. Kompleks konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda çoğu zaman birkaç cerrahi girişim uygulanmış olduğundan cerrahi kanül yerleştirilmesi, kardiyomiyopatili gruba göre daha zor olmaktadır.[14]

KARDİYAK DESTEK CİHAZLARININ KULLANIM AVANTAJLARI

Ventrikül fonksiyon bozukluğunda ECMO kullanımı, VAD'lar ile karşılaştırıldığında, sınırlamaları olmasına rağmen pek çok durumda, özellikle pulmoner hipertansiyon veya tek ventrikül fizyolojisinde akut kardiyak arrestte hızlı kardiyopulmoner resüsitasyona destekte ve erken postkardiyotomi kalp yetersizliğinde ilk tercihtir. ECMO nonpulsatil kan akımını sürekli olarak sağlarken devamlı monitörizasyonu gerektirir. Oksijenatörden dolayı dayanıklılığı kısa sürelidir. Çok titiz bir şekilde yüksek doz antikoagülasyonu ve immobilizasyonu gerektirir. Birkaç gün ile hafta arasında kısa süreli kullanım için hizmet verirken, daha uzun süreli kullanımlarda tromboz, hemoliz ve kanama riskinde artış olmaktadır. ECMO süresi uzadığında böbrek yetersizliğinde artış ve sepsis riski yanında kapiller kaçak (sızdırma) sendromu da görülmektedir.[15]

Parakorporal VAD, pulsatil kan akımı ile normal hemodinamiği sağlayarak bir veya iki ventrikülün fonksiyonunu devralır. Erişkinler için sol ventrikül mekanik desteği (LVAD), sağ ventrikül mekanik desteği (RVAD) veya çift ventrikül mekanik desteği (BIVAD) uygulamaları vardır. Pediatrik popülasyon için VAD uygulamaları gelişmeye devam ederken, ECMO deneyimi ve kullanımı en iyi bir şekilde yerleşmiştir.

VAD ile uzun süreli dolaşım desteğinin sağlanması en önemli avantajlarından biridir. Pulsatil kan akımı sağlayarak ve doğrudan sol ventrikül dekompresyonu yaparak organ fonksiyonlarını etkili bir şekilde iyileştirirler.[1] ECMO ve sentrifugal pompa ile karşılaştırıldığında, VAD birkaç haftadan, aya kadar cihaz ilişkili olarak, düşük morbidite ile uygulanabilmektedir.[9,16] Ekstübasyon, erken mobilizasyon ve ağızdan beslenme imkânı VAD tedavisi için diğer önemli avantajlardır.

Eşlik eden akciğer yetersizliği, pulmoner hipertansiyon ve rezidüel şant varlığında VAD desteği kontrendike olabilir. Bunun yanı sıra özellikle miyokardit ve kardiyomiyopatide sol ventrikül apikal kanülasyonu ile VAD uygulaması büyük avantajdır. ECMO ve sentrifugal pompaya göre ventriküler boşalmayı daha iyi sağlarken büyük olasılıkla miyokardiyal iyileşme şansı da artmaktadır.[17]

GÜNCEL PEDİATRİK VENTRİKÜLER DESTEK CİHAZLARI

"BERLIN HEART EXCOR PEDIATRIC VAD"

Minyatür pompa ve özel kanüllerden oluşan özellikle pediatrik hastalar için üretilmiş olan ilk ticari VAD'dır. 1990 yılından beri kullanılmakta olup, günümüzde dünya çapında en yaygın kullanılandır. Excor sistemi parakorporal olarak yerleştirilen ve haznesinde kan temas membranı olan, yarı sert odacıklı, şeffaf, hava itme gücüyle çalışan poliüretan bir pompadır. 10-25-30-50 veya 60 mL atım hacmi alabilen pediatrik VAD kan pompası, 2.5 kilograma kadar küçük çocuklarda dahi kullanılabilmektedir. Hastalar için özel, kan pompasına

bağlanabilen silikon kanüller üretilmiştir. Arter kanülleri, basket tipinde ve dikiş geçilecek kenarları ile uç-yan olarak hem aortaya hem de pulmoner artere anastomoz edilebilecek biçimde açılı olarak yapılmıştır. Bu küçük model pompanın giriş ve çıkış kapakları üç yaprakçıklıdır ve poliüretandan yapılmıştır. Bütün kan temas yüzeyleri heparinle kaplıdır. Pompa, pulsatil elektropnomotik etki ile çalışır. İmplantasyon, endikasyonuna göre BIVAD, LVAD veya RVAD konfigürasyonlarında yapılabilir. En sık görülen komplikasyon postoperatif kanamadır. Berlin Heart BIVAD kullanımı ile ilgili ilk başarılı uygulama tek ventriküle sahip bir hastada transplantasyona köprü olarak yapılmıştır.[14,17]

Kullanma kontrendikasyonları orta ve üzeri aort yetersizliği, çoklu organ yetersizliği, nörolojik durum belirsizliği ve pıhtılaşma eksikliğidir.

"MEDOS HIA VAD"

Berlin Heart VAD'a benzeyen pulsatil bir sistemdir. 10-80 mL arası değişik ölçülerde poliüretan yapılı olan cihaz pnömatik olarak çalışır. Üç yaprakçıklı poliüretan kapağın transparan haznede olması pompa için fayda sağlamaktadır. Bu durum pompa dolarken ve çalışırken trombüs oluşumunu gözlemleme imkânı tanır.[19] Cihaz biventriküler, sağ veya sol VAD olarak kullanılabilir. MEDOS HIA VAD deneyimi oldukça sınırlı olmasına rağmen birçok seride pediatrik vakalarda kullanımının olumlu sonuçları bildirilmiştir.[19-21]

"MICROMED HEARTASSIST 5 PEDIATRIC VAD" (DEBAKEY VAD CHILD)

"Baylor College of Medicine" araştırmacıları ve NASA mühendisleri tarafından geliştirilmiş olan "Micromed Debakey VAD" tam implante edilebilen, aksiyal akımda çalışan, elektromanyetik minyatür bir pompadır. Pompadan sol ventrikül apeksine bağlanan titanyum kanül (giriş) ile yine pompadan çıkıp aortaya bağlanan "Vascutec gelweave" vasküler greftten (çıkış) oluşur. Devamlı yüklenme olmadan sol ventrikül vasıtasıyla kalp için nonpulsatil akım sağlar. "Micromed Debakey VAD Child" ventriküler destek cihazı olarak günümüzde BSA'sı 0.7-1.5 m^2 olan 5-16 yaş arası çocuklarda kullanılan, 2004 yılında FDA onayı almış olan bir VAD'dır. Tıbbi tedaviye dirençli, son dönem kalp yetersizliği olan hastalarda transplantasyona köprüleme tedavisi için onay verilmiştir.[5]

Cihaz için en büyük avantajlar kolay uygulanabilmesi, boyutlarının küçük olması, mobilizasyona izin vermesi ve transplantasyonu beklerken eve taburcu olma şansının olmasıdır. İmplantasyon sonrası enfeksiyon hiç rapor edilmemiştir. İmplantasyon sonrası kanama en önemli komplikasyonudur.[12,22]

ANTİKOAGÜLASYON VE KANAMANIN KONTROLÜ

Pediatrik VAD alanındaki ilerlemelere rağmen antikoagülasyon ve takibi halen en önemli problemdir.[23-26] Heparin kaplı olmaları tek başına problemi çözmemektedir. Uygulanacak antikoagülasyon rejimi ile ilgili Stiller tarafından detaylı tanımlamalar yapılmıştır.[24,27] Yeni yaklaşımda;

1. Antikoagülasyonun aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) yerine aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile erken dönemde yakın takip edilmesi ve aPTT düzeyinin 60-80 sn olarak tutulmasıdır.

2. Heparin etkisinin ve koagülasyon miktarının; heparin seviyesi, faktör Xa aktivitesi ve tromboelastogram (TEG) ile belirlenmesidir.

Antitrombin III yakından takip edilmeli, eğer seviyesi %70'in altında ise yerine konmalıdır. Aspirin ve dipridamol tedavisi başladıktan sonra trombosit agregasyon testinde haftalık hedef aktivasyon değeri %30 olmalıdır.[25] VAD desteği ile taburcu edilen adolesan hastalarda hedef INR değeri 3-3.5 olarak tespit edilmelidir. Pompa haznesinin şeffaf özellikte olduğu cihazlarda erken evrede pıhtıyı takip edebilmek mümkündür. VAD pompasının değiştirilme oranı son yıllarda azalmıştır. Pompanın değiştirilme oranı trombüs veya pıhtı oluşumu için sol sistem pompa ve kanüllerinde, sağ sistem pompa ve kanüllerine göre daha fazladır. Bu konuda pediatrik boyuttaki "Berlin Heart Excor VAD" kullanımı ile ilgili geniş bir vaka tecrübesi vardır. Sağkalım oranlarının geliştirilmesi ile ilgili olarak erken ekstübasyon, ağızdan beslenme ve mobilizasyon önemlidir. Birkaç hafta içinde gelişebilen viral ateşli enfeksiyon oldukça tehlikeli bir durum-

dur. Enfeksiyon fibrinojen seviyesinin artması ve diğer faktörlerin etkisi ile endojenik reaksiyon oluşumuna sebep olarak koagülasyon kaskadını aktive eder. Bu nedenle enfeksiyon esnasında, pıhtılaşma riskine karşı pompa daha sık kontrol edilmeli ve hedef aPTT oranı yükseltilmelidir.

Aşırı kanama, postoperatif kardiyak destek cihazlarının en çok karşılaşılan, önemli komplikasyonlarından biridir. Kanama istenmeyen şekilde başladığında ciddi kan transfüzyonuna gereksinim olacaktır. Koagülopatinin bozulması ile kanama daha da artacaktır. Pratik olarak postkardiyotomik kanamanın kontrolü şunları içermektedir:

1. Her koagülopatinin (trombositler >100 000 olana kadar trombosit transfüzyonu) agresif şekilde düzeltilmesi ve fibrinojen >2 g/l olana kadar kriyopresipitat vermek.

2. Aktif pıhtılaşma zamanı (ACT)'nın 160-180 sn seviyesinde kalmasını sağlamak.

3. Aprotinin gibi antifibrinolitik ajanların uygulanması.

4. Hastanın koagülopatisinin düzeltilmesine rağmen kanama devam ediyorsa (>10 mL/kg/sa) göğüs tekrar açılmalıdır.

5. Eğer uygulanabilirse boyundan kanülasyona dönülebilir.

6. "Cell-saver" cihazı kullanılabilir.

7. Kanama devam ediyorsa, kontrol altına alıncaya kadar 4-6 saatlik dönemde heparin kesilebilir. Dolaşımda majör pıhtılaşma olması durumuna karşın yedek ECMO kolayca kullanılmak üzere hazır olarak bekletilir.

8. Son dönemlerde, postkardiyotomi hastalarında dirençli kanama için rekombinant aktif faktör VII kullanımını ileri sürenler vardır. Bu tedavinin etkisi ve güvenirliliği randomize çalışmalarla test edilene kadar rutin kullanımı henüz önerilmemektedir.

KARDİYAK DESTEK İÇİN YETERLİLİK BELİRLEYİCİLERİ

Ekstrakorporal desteğin yeterliliğinin değerlendirilmesinde end-organ perfüzyon belirteçlerine bakılır. Bunlar seri ölçümler dahilinde asit-baz dengesi, laktat ve mikst venöz oksijen satürasyonu (atriyal kominikasyon ve sol atrial vent yerleştirildiğinden bu sonuncunun kullanımı sınırlı) yanında idrar çıkışıdır. Ventrikül iyileşmesine imkân tanıyan en uygun ECMO akımı (genellikle 100-200 mL/kg/dk) hakkındaki bilginin yetersizliğine rağmen, ventrikülü rahatlatan ve istenen oksijen transferini sağlayan en düşük ECMO akımı da mantıklı görülmekte ve kullanılmaktadır.

Yetersiz oksijen dolaşımı düşünüldüğü durumlarda, hematokrit %40 optimal olmalı ve kan oksijenatörden ayrılarak yeterince oksijene doyurulduğundan emin olunmalıdır. ECMO'nun arteriyal koluna köprü olarak fayda sağlayan ve hastanın resirkülasyonuna olanak veren gerçek kan akımının olduğu distal bölümüne ultrasonik ölçümler yapılarak kan akımı değerlendirilebilir. Cihazın gerçek kan akımı ölçümlerinin yapılamadığı durumlarda, dolaşıma köprü bölümü tam klempe edilerek roller pompa her zaman kontrol edilmelidir. Eğer yukarıdaki manevralara rağmen hastada yetersiz dolaşım bulguları halen devam ediyorsa o zaman pompa akımının hastanın metabolik ihtiyacını karşılama talebi artmış olabilir. Nadir bir durum olan oldukça yüksek akım hızında (>200 mL/kg/dk) bile yeterli end-organ dolaşımı sağlanamayabilir, hastanın metabolik gereksiniminin azaltılmasında 34 ^{o}C perfüzyon düşünülebilir. ECMO'da gerekli aralıklarda "afterload"un azaltılması ve hipertansiyonun kontrolünde vazodilator ilaçların kullanılmasında cömert olunmalıdır. "Afterload"un azaltılması ve optimal volüm sağlamada (sağ atriyal basınç >5 mmHg) sentrifugal pompa kullanımı önemli bir anahtardır.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve beta-blokerlerin kullanımı art yükü azaltmakta ve nörohumoral sistemi etkilemektedir. Amaç normal sinüs ritmi, yaşa bağlı normal kalp hızı ve normalin biraz altında kan basıncı olmalıdır. Miyokardiyal iyileşmeyi görme amaçlı yapılacak ekokardiyografik değerlendirmelerde birkaç dakika için pompa durdurulur. Bu noktada, pıhtılaşmayı önlemek için heparin ilave edilmeli ve her bir dakika için pompada 3-4 kez elle inflasyon sağlanmalıdır. Ejeksiyon fraksiyonu %50'nin üzerinde ve sol ventrikül çapı 97. persantil içinde ise

pompadan çıkmak (weaning) mümkün olabilir. Bazı çalışma grupları miyokard rezervini görmek için dobutamin stres testi önermektedirler.[28,29] Ek olarak, erişkin hastalarda ameliyat sonrası clenbuterol uygulaması miyokardiyal iyileşmeyi hızlandırmıştır.[30] İmplantasyon sonrası mümkün olduğunca inotropik destekten kaçınılmalıdır. Transözefageal ekokardiyografi (TEE) ve uygun anestezi temel esastır. Özellikle Berlin Heart Excor destek cihazının uygulanmasındaki deneyim ve teknik desteğin gelişmesiyle çocuk hastalarda, erişkinlere oranla çok daha iyi iyileşme ve başarılı transplantasyonlar gerçekleştirilmektedir.[17]

MEKANİK DESTEKTE HASTA TAKİBİ

Hastaların takibinde pek çok fizyolojik tutum mümkündür; örneğin; enteral beslenme (kontrendikasyon olmadıkça), güven ve konfor için minimal sedasyon, hasta yakınlarının cesurca çocuklarının yatakbaşı bakımına katılmasıdır. ECMO ventilasyonu genellikle istirahat moduna göre ayarlanır. Tidal volüm 5-10 mL/kg (en yüksek inspirasyon basıncı 25 cmH_2O), PEEP 7-10 cmH_2O ve ventilasyon sayısı 15-20 /dk'dir. Pulmoner desatürasyondan kaçınmak için FiO_2 ventilatör üzerinde tipik olarak %40 olarak ayarlanmalıdır. ECMO'nun aksine VAD'lı hastalarda tam ventilasyon zorunludur. Kardiyak destek cihazına bağlı hastalar için antibiyotik kullanımının rutinde gerekli olmamasına rağmen günlük kan kültürlerinin alınması ve yeni eklenen bir enfeksiyon varlığında agresif olarak tedaviye başlamak uygun olur.

MEKANİK DESTEKTEN AYIRMA KRİTERLERİ (WEANING)

Tüm cihazlar için kriterler hemen hemen aynıdır. Tanımlanan standart protokolde kardiyak ve pulmoner iyileşme önemli kriterdir. Akciğer filmi yeterli düzeyde iyleşmeyi göstermelidir. Akım hızı 100 mL/dk iken oksijen satürasyonu ve PaO_2 yeterli seviyede olmalıdır. İnotropik desteğin azaltılarak kesilmiş olması çok önemlidir. Kardiyak ECMO'nun en büyük zorluklarından biri, mekanik destekten ayırma tecrübesine izin veren ventriküler iyileşmenin yeterli ipuçlarının tespit edilememesidir. Genel pratik yaklaşım hastayı tam ECMO desteğinde 48-72 saat dinlendirmektir. Daha sonra stres testi uygulanır, inotropik perfüzyonu (genellikle adrenalin veya dopamin, milrinon ile kombine edilir) azaltılır, eğer varsa sol atrium venti klemplenmesi uygulanır ve kademeli olarak en düşük güvenli akım elde edene kadar (genellikle 100-300 mL/dk arası) akım 1-2 saat içinde azaltılır. Ancak ECMO akımı bu seviyenin daha altına, sistemde pıhtılaşma riskinden dolayı düşürülmemelidir. Eğer hemodinamik riske girmeden başarılı şekilde akım azaltılırsa, hasta ECMO desteğinden ayrılır. Hasta için bu 1-3 saatlik periyotta ECMO'dan ayırmaya çalışılır ve daha sonra hasta dekanüle edilir. Ventrikül fonksiyonlarının değerlen- dirilmesinde ekokardiyografi faydalı bir yöntemdir, bunun yanında tanı konulmamış lezyon, pulmoner hipertansiyon, bölgesel duvar dizkinezisi, perikardiyal efüzyon ve diğer komplikasyonlarda gözden geçirilir. Eğer ECMO'dan ayırma periyodunda yetersizlik olursa ki bunlar dokuya oksijen taşınmasındaki noksanlık ve/veya hemodinamik düzensizlik, o zaman tekrar ECMO desteğine geri dönülmelidir. Ek olarak 48 saat daha beklemek tavsiye edilmekte, bu dönem ventriküler dinlenme ve iyileşmenin daha iyi olacağı bir ilave dönemdir.

MEKANİK DESTEĞİN SONLANDIRILMASI

Mekanik destekte tahmini iyileşme süreci altta yatan patolojiye bağlıdır. Postkardiyotomi hasta patolojisinde; ameliyat sonrası miyokardiyal "stunning" (sersemleme) temeldir. Ventriküler fonksiyonun iyileşmesi, destek altındaki hastada 72-96 saat içinde açıkca olmaktadır.[31] Duncan ve ark.nın önerisine göre; bu dönem içinde ventriküler iyileşme bulguları yoksa o zaman bu hastaları erken transplantasyon listesine almak düşünülmelidir. Tabii ki liste için zamanlama organ mevcudiyetine bağlı olacaktır.

Transplantasyona uygun olmayan, yetmezlikteki hastanın efektif olarak kardiyak iyileşme bulgularının gösterilmesi ile mekanik destekten ayrılması çok değerlidir. ECMO desteği ile hayatta kalma süresi en fazla 5-10 gün arasında değişmektedir.[32-34] 250 saatin üzerinde mekanik destekte kalarak hayatta kalma oranına sahip adeta herşeye meydan okuyan son yayına rağmen yine de bu hasta grubunda, 10 günün üzerinde ECMO'da kaldıktan sonra iyileşme beklentisi oldukça düşüktür.[30] Kalp

transplantasyonu adayı olmayan bir hastada, 14 günlük mekanik destekten sonra, ventriküler fonksiyonlarda iyileşme bulguları yoksa güncel yaklaşıma göre mekanik destekten vazgeçilmelidir.

Günümüzde halen destekten ayrılan hastalarda, kabaca ventriküler fonksiyonun değerlendirilmesinde geleneksel ekokardiyografiye ve oksijen taşınmasının belirteçlerine güvenmekteyiz. Son zamanlarda cesaret verici şekilde, ek maliyetten bağımsız miyokardiyal fonksiyon ölçümü yapabilen ve ventriküler iyileşmeyi göstermede çok hassas olabilen miyokardiyal doku Doppler kullanılmaktadır.[35,36]

Miyokarditli hastalarda, 10-14 günlük mekanik destek dönemi, ayırmayı denemek için yeterlidir, bu hastalar hızlı şekilde ventriküler iyileşme sergilerler. Destekten ayırma (weaning) yetersiz ve hasta transplantasyon adayı ise olabildiğince transplantasyona köprüleme tedavisi olarak desteğe devam edilmelidir.[37]

İlginç olarak bazı kardiyomiyopatili hastalarda, 1-3 haftalık periyodun ardından ECMO'dan ayrılmada yeterli ventriküler iyileşme tespit edilmiştir. Bu hastalar tranplantasyon listesine alınan ve yakından takip edilen hastalardır.[38]

KARDİYAK DESTEK CİHAZLARININ KOMPLİKASYONLARI

"Ekstracorporeal Life Support Organization (ELSO)" tarafından kardiyak ECMO'nun 4 majör komplikasyonu bildirilmiştir:

1. Cerrahi alan kanaması (%30),

2. Enfeksiyon (%30, destek cihazının kullanma süresinin uzaması),

3. Nörolojik bulgular, örneğin; hemoraji ve enfarkt (%6, yenidoğanda %12),

4. Oksijenatör, pompa veya dolaşım yetersizliği (%10),

5. Parakorporal cihazın majör komplikasyonları ise; serebral bulguları (hemoraji ve tromboemboli) ve enfeksiyonu içerir, oldukça erken dönemde tanımlanmaktadır.

Son yıllarda birçok VAD transplantasyona köprüleme tedavisi için mekanik destek gereksinimi olan çocuklarda önemli tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmıştır. Erişkin tip VAD'ların büyük çocuklarda kullanımı ile ilgili pek çok yayın vardır.[39-43] Erişkinler için onaylanmış diğer VAD'ların pediatrik uygulama sonuçlarının başarılı olmasına rağmen bunların deneyimi henüz sınırlıdır. Bu cihazlar HeartMate ve Abiomed BVS 5000'dir.[39,41,44] Debakey VAD Child (MicroMed Technologies Houston, TX, ABD), implante edilebilen aksiyel akım pompası olarak erişkin tip Debakey VAD'a benzer ve çocuklarda kullanılabilen FDA onayı almış ilk cihaz olarak önem taşımaktadır (Tablo 3).

İki pnömotik parakorporal pompa, Berlin Heart Excor VAD ve MEDOS HIA VAD 3 kg altındaki çocuklarda transplantasyona köprü tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır.[16,17,45] En önemli komplikasyonlar kanama, tromboz ve enfeksiyondur.

Sonuç olarak; günümüzde pediatrik mekanik dolaşım desteği amacıyla heyecan verici şekilde

TABLO 4: Araştırması devam eden pediatrik mekanik kardiyak destek cihazları.

Cihaz	Araştırma enstitüsü	Pompa tipi
PediaFlow VAD	U Pittsburgh	Aksiyel dönen
PediPump	Cleveland Clinic	Aksiyel dönen
PCAS	Ension, Inc, U Louisville	Sentrifugal dönen
Pediatrik Jarvik 2000	Jarvik Heart, U Maryland	Aksiyel dönen
PVAD	Penn State University	Pnömatik pulsatil itici plaka
RotaFlow	Jostra	Sentrifugal dönen
PediVAS	Levitronix	Sentrifugal dönen
TinyPump	Tokyo University	Sentrifugal dönen
Maglev Pump	Levitronix	Sentrifugal dönen (manyetik)
TandemHeart	CardiacAssist, Inc.(Pittsburgh)	Sentrifugal dönen

gelişmekte olan birçok yeni sistem ve VAD çeşidi vardır. Halen bu sistemlerin işleyişi ile ilgili çözülememiş problemler vardır ve olmaya da devam edecektir. Karşılaşılan zorlukların bir kısmı arasında, küçük kan pompaları için antikoagülasyon uygulamaları, dolaşım desteğine bağlama biçimi için uygun zamanlama (örn: ECMO ile köprüleme tedavisi) ve teşvik edici piyasanın sınırlı olması karşısında cihaz üretimine parasal desteğin yetersiz olması sayılabilir.

Tüm bu zorluklara rağmen araştırmacılarda pediatrik dolaşım desteği projeleri ile ilgili eksikliklerin tamamlanması için istek ve arzular sürmektedir. Araştırmaları halen devam eden birçok pediatrik kardiyak destek cihazı gelecek için umut kaynağı olacaktır (Tablo 4). Bu zorluklara göğüs geren ciddi multidisipliner çalışmalar gereklidir. Gereksiz gecikmelerden kaçınılırsa, çocuklar için hayat kurtarıcı destek sistemleri potansiyel olarak gerçekleştirilecektir.

İleri kalp yetersizliğinde veya derin kardiyojenik şokta olan bir çocukta VAD uygulaması ile organ fonksiyonlarının iyileşmesine şans tanınıp kalp transplantasyonu gerçekleştirilmez ise hasta çok kısa bir süre içinde kaybedilir. Birçok olguda VAD ile miyokardiyal iyileşme de sağlanmıştır. Bununla birlikte VAD implantasyonu, geri dönüşümsüz organ yetersizliğinden önce gerçekleştirilmelidir. ECMO ve sentrifugal pompalar, başarılı sonuçlarına rağmen, yoğun bakım ünitesinde uzun kalma, mobilizasyon eksikliği ve kullanım süresinin kısalığı gibi nedenlerle her hasta için uygun değildir. Çocuklar için özel olarak üretilmiş VAD sistemleri, daha önceleri yanlız ECMO'nun elverişli olduğu küçük çocuklar için uzun dönem tedavide yeni bir umut olarak görülmektedir. Seçilmiş çocuk hastaların VAD tedavisi ile, özellikle ciddi miyokardit ve kardiyomiyopati vakalarında, mobilizasyon ve düşük antikoagülasyon imkânı sağlanmış, %90 oranında hayatta kalma görülmüştür. Tüm mekanik destek cihazlarında olabilecek tromboemboli ve kanama gibi komplikasyonlar ciddi olabilir ve seyrek değildir. Enfeksiyon, hemoliz, pulmoner ödem ve multiorgan yetersizliği görülebilir. ECMO yerine tercih edilen VAD sayesinde, özellikle 1-2 haftayı aşan dolaşım desteği ihtiyacı varsa, komplikasyon oranında önemli azalma olmaktadır. Ölümcül kalp hastalığı olan yenidoğanlar, çocuk verici kalp yetersizliğinden dolayı genellikle hayatlarını kaybetmektedirler. Erişkin kalp transplantasyonunun aksine birçok çocuk vericinin organı kullanılamadan kalmaktadır. Alıcı bekleme listesinde olan hasta çocuklar için umut kaynağı olan uzun süreli mekanik destek cihazı imkânı ile çocuk vericilerin organları değerli hale gelmiştir. Yeni pediatrik kalp destek cihazları geliştirilmektedir. Giderek çok daha güvenilir olan bu cihazlar, amacın tranplantasyon veya kardiyak iyileşmeye köprüleme tedavisi olduğu kompleks konjenital kalp hastalıkları için bir tedavi yöntemi olarak etkin rol oynayacaktır. Bu noktada tüm dünyada kullanım alanı bulan hayat kurtarıcı cihazlar ülkemizde kesin endikasyon alan hastalarda yurtdışından ithal edilerek uygulanmakta masraflar kurum hastaları için T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından karşılanmaktadır (Tablo 2). Gelecek için hayal edilen, sonuçta kalıcı çözümlerin elde edilmesidir.

KAYNAKLAR

1. Deiwick M, Hoffmeier A, Tjan TD, Krasemann T, Schmid C, Scheld HH. Heart failure in children -mechanical assistance. Thorac Cardiovasc Surg 2005;53(Suppl 2):S135-40.
2. Duncan BW. Pediatric mechanical circulatory support. ASAIO J 2005;51(6):ix-xiv.
3. Gajarski RJ, Mosca RS, Ohye RG, Bove EL, Crowley DC, Custer JR, et al. Use of extracorporeal life support as a bridge to pediatric cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant 2003;22(1):28-34.
4. Levi D, Marelli D, Plunkett M, Alejos J, Bresson J, Tran J, et al. Use of assist devices and ECMO to bridge pediatric patients with cardiomyopathy to transplantation. J Heart Lung Transplant 2002;21(7):760-70.
5. Baldwin JT, Borovetz HS, Duncan BW, Gartner MJ, Jarvik RK, Weiss WJ, et al. The National Heart, Lung, and Blood Institute Pediatric Circulatory Support Program. Circulation 2006;113(1):147-55.
6. Throckmorton AL, Allaire PE, Gutgesell HP, Matherne GP, Olsen DB, Wood HG, et al. Pediatric circulatory support systems. ASAIO J 2002;48(3):216-21.
7. Bartlett RH, Gazzaniga AB, Jefferies MR, Huxtable RF, Haiduc NJ, Fong SW. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1976;22:80-93.
8. Reinhartz O, Hill D, Al-Khaldi A, Pelletier MP, Robbins RC, Farrar DJ. Thoratec ventricular assist devices in pediatric patients: update on clinical results. ASAIO J 2005;51(5): 501-3.
9. Reinhartz O, Stiller B, Eilers R, Farrar DJ. Current clinical status of pulsatile pediatric circulatory support. ASAIO J 2002;48(5):455-9.

10. Stiller B, Hetzer R, Weng Y, Hummel M, Hennig E, Nagdyman N, et al. Heart transplantation in children after mechanical circulatory support with pulsatile pneumatic assist device. J Heart Lung Transplant 2003;22(11):1201-8.
11. Martin J, Sarai K, Schindler M, van de Loo A, Yoshitake M, Beyersdorf F. MEDOS HIA-VAD biventricular assist device for bridge to recovery in fulminant myocarditis. Ann Thorac Surg 1997;63(4):1145-6.
12. Imamura M, Hale S, Johnson CE, Schmitz ML, Morrow WR, Fiser WP, et al. The first successful DeBakey VAD child implantation as a bridge to transplant. ASAIO J 2005;51(5):670-2.
13. Stiller B, Dähnert I, Weng YG, Hennig E, Hetzer R, Lange PE. Children may survive severe myocarditis with prolonged use of biventricular assist devices. Heart 1999;82(2):237-40.
14. Hetzer R, Potapov EV, Stiller B, Weng Y, Hübler M, Lemmer J, et al. Improvement in survival after mechanical circulatory support with pneumatic pulsatile ventricular assist devices in pediatric patients. Ann Thorac Surg 2006;82(3):917-24.
15. Merkle F, Boettcher W, Stiller B, Hetzer R. Pulsatile mechanical cardiac assistance in pediatric patients with the Berlin heart ventricular assist device. J Extra Corpor Technol 2003;35(2):115-20.
16. Ishino K, Loebe M, Uhlemann F, Weng Y, Hennig E, Hetzer R. Circulatory support with paracorporeal pneumatic ventricular assist device (VAD) in infants and children. Eur J Cardiothorac Surg 1997;11(5):965-72.
17. Stiller B, Weng Y, Hübler M, Lemmer J, Nagdyman N, Redlin M, et al. Pneumatic pulsatile ventricular assist devices in children under 1 year of age. Eur J Cardiothorac Surg 2005;28(2):234-9.
18. Nathan M, Baird C, Fynn-Thompson F, Almond C, Thiagarajan R, Laussen P, et al. Successful implantation of a Berlin Heart Biventricular Assist Device in a failing single ventricle. J Thorac Cardiovasc Surg 2006;131(6):1407-8.
19. Throckmorton AL, Allaire PE, Gutgesell HP, Matherne GP, Olsen DB, Wood HG, et al. Pediatric circulatory support systems. ASAIO J 2002;48(3):216-21.
20. Kaczmarek I, Sachweh J, Groetzner J, Gulbins H, Mair H, Rainer KF, et al. Mechanical circulatory support in pediatric patients with the MEDOS assist device. ASAIO J 2005;51(5):498-500.
21. Konertz W, Hotz H, Schneider M, Redlin M, Reul H. Clinical experience with the MEDOS HIA-VAD system in infants and children: a preliminary report. Ann Thorac Surg 1997;63(4):1138-44.
22. Padalino MA, Ohye RG, Chang AC, Gajarski RJ, Bove EL, Devaney EJ. Bridge to transplant using the MicroMed Debakey ventricular assist device in a child with idiopathic dilated cardiomyopathy. Ann Thorac Surg 2006;81(3):1118-21.
23. Koster A, Loebe M, Sodian R, Potapov EV, Hansen R, Müller J, et al. Heparin antibodies and thromboembolism in heparin-coated and noncoated ventricular assist devices. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;121(2):331-5.
24. Stiller B, Lemmer J, Merkle F, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Hübler M, et al. Consumption of blood products during mechanical circulatory support in children: comparison between ECMO and a pulsatile ventricular assist device. Intensive Care Med 2004;30(9):1814-20.
25. Potapov EV, Ignatenko S, Nasseri BA, Loebe M, Harke C, Bettmann M, et al. Clinical significance of PIA polymorphism of platelet GP IIb/IIIa receptors during long-term VAD support. Ann Thorac Surg 2004;77(3):869-74.
26. Schmid C, Weyand M, Hammel D, Deng MC, Nabavi D, Scheld HH. Effect of platelet inhibitors on thromboembolism after implantation of a Novacor N100--preliminary results. Thorac Cardiovasc Surg 1998;46(5):260-2.
27. Duncan BW. Mechanical circulatory support for infants and children with cardiac disease. Ann Thorac Surg 2002;73(5):1670-7.
28. Maybaum S, Stockwell P, Naka Y, Catanese K, Flannery M, Fisher P, et al. Assessment of myocardial recovery in a patient with acute myocarditis supported with a left ventricular assist device: a case report. J Heart Lung Transplant 2003;22(2):202-9.
29. Terracciano CM, Hardy J, Birks EJ, Khaghani A, Banner NR, Yacoub MH. Clinical recovery from end-stage heart failure using left-ventricular assist device and pharmacological therapy correlates with increased sarcoplasmic reticulum calcium content but not with regression of cellular hypertrophy. Circulation 2004;109(19):2263-5.
30. Cheung MM, Redington AN. Assessment of myocardial ventricular function in donor hearts: is isovolumic acceleration measured by tissue Doppler the Holy Grail? J Heart Lung Transplant 2004;23(9 Suppl):S253-6.
31. Morris MC, Wernovsky G, Nadkami V. Survival outcomes after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation instituted during active chest compression following refractory in hospital pediatric cardiac arrest. Pediatr Crit Care Med 2004;5(2):440–6.
32. Birks EJ, Yacoub MH, Banner NR, Khaghani A. The role of bridge to transplantation: Should LVAD patients be transplanted? Curr Opin Cardiol 2004;19(2):148-53.
33. Fiser WP, Yetman AT, Gunselman RJ, Fasules JW, Baker LL, Chipman CW, et al. Pediatric arteriovenous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) as a bridge to cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant 2003;22(7):770-7.
34. Kirshbom PM, Bridges ND, Myung RJ, Gaynor JW, Clark BJ, Spray TL. Use of extracorporeal membrane oxygenation in pediatric thoracic organ transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 2002;123(1):130-6.
35. Jaggers JJ, Forbess JM, Shah AS, Meliones JN, Kirshbom PM, Miller CE, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for infant postcardiotomy support: significance of shunt management. Ann Thorac Surg 2000;69(5):1476–83.
36. Aharon AS, Drinkwater DC Jr, Churchwell KB, Quisling SV, Reddy VS, Taylor M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in children after repair of congenital cardiac lesions. Ann Thorac Surg 2001;72(6):2095-101.
37. Duncan BW, Bohn DJ, Atz AM, French JW, Laussen PC, Wessel DL. Mechanical circulatory support for the treatment of children with acute fulminant myocarditis. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;122(3):440-8.
38. McMahon AM, van Doorn C, Burch M, Whitmore P, Neligan S, Rees P, et al. Improved early outcome for end-stage dilated cardiomyopathy in children. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126(6):1781-7.
39. Ashton RC Jr, Oz MC, Michler RE, Champsaur G, Catanese KA, Hsu DT, et al. Left ventricular assist device options in pediatric patients. ASAIO J 1995;41(3):M277-80.
40. El-Banayosy NR, Arusoglu L, Kleikamp G, Minami K, Körfer R. Recovery of organ dysfunction during bridging to heart transplantation in children and adolescents. Int J Artif Organs 2003;26(5):395-400.
41. Helman DN, Addonizio LJ, Morales DL, Catanese KA, Flannery MA, Quagebeur JM, et al. Implantable left ventricular assist devices can successfully bridge adolescent patients to transplant. J Heart Lung Transplant 2000;19(2):121-6.
42. Körfer R, El-Banayosy A, Arusoglu L, Minami K, Körner MM, Kizner L, et al. Single-center experience with the Thoratec ventricular assist device. J Thorac Cardiovasc Surg 2000;119(3):596-600.
43. McBride LR, Naunheim KS, Fiore AC, Moroney DA, Swartz MT. Clinical experience with 111 Thoratec ventricular assist devices. Ann Thorac Surg 1999;67(5):1233-8.
44. Sadeghi AM, Marelli D, Talamo M, Fazio D, Laks H. Short-term bridge to transplant using the BVS 5000 in a 22-kg child. Ann Thorac Surg 2000;70(6):2151-3.
45. Hetzer R, Loebe M, Weng Y, Alexi-Meskhishvili V, Stiller B. Pulsatile pediatric ventricular assist devices: current results for bridge to transplantation. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu 1999;2(11):157-76.