

Sekundum atrial septal defektlerin perkütan yaklaşımla kapatılması işlemi: Tersiyer bir merkezin deneyimi

Percutaneous closure of secundum atrial septal defects: Experience of a tertiary referral center

Oktay Ergene, Cem Nazlı, Uğur Kocabaş, Hamza Duygu, Nihan Kahya Eren, Zehra İlke Akyıldız, Ali Hikmet Kırdök, Rida Berilgen

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Kardiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 05.09.2011, Kabul Tarihi / Accepted: 12.01.2012

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, kliniğimizde perkütan yolla atrial septal defekt (ASD) kapatılması işlemi uygulanan hastalara ait klinik deneyimimizin ve sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya kliniğimizde, Mart 2008-Ocak 2010 tarihleri arasında perkütan yolla ASD kapatılması işlemi uygulanan ortalama yaşı $36 \pm 14,8$ olan (17-75) yıl olan 70 hasta (19 erkek, 51 kadın) retrospektif olarak alındı.

Bulgular: Yetmiş hastadan 68'inde (%97) işlem başarılı oldu. ASD kapatma cihazı olarak nitinol bazlı cihazlardan Amplatzer %64,7, Cardiofix %26,7 oranında ve biodegradable BioStar %8,6 oranında kullanıldı. Hastaların transözofajial ekokardiyografi ölçümlerinde ASD çapı $19,7 \pm 6,3$ mm (6-32 mm) olarak ölçüldü. Perkütan kapatmada kullanılan cihaz çapları $23,7 \pm 6,2$ (12-36) olarak saptandı. Bir hastada işlem esnasında cihaz embolisi, 1 hastada ise cihazda strut kırığı olması nedeniyle hastalar cerrahiye verildi. Takipte 2 hastada 1. gün kontrolünde cihaz embolizasyonu saptandı. Üç hastada (%4,2) kardiyoversiyon ile sinus ritmine çevrilen supraventriküler aritmi izlendi. Hastalar ortalama $18,6 \pm 9,6$ ay (1 ay- 44 ay) boyunca izlendi. Takipte hastalarda cihaz üzerinde trombüs, cihaz erozyonu, periferik vasküler komplikasyon, serebro vasküler olay veya ölüm izlenmedi.

Sonuç: Sekundum ASD'lerin perkütan kapatılması son yıllarda cerrahinin yerini almaya başlayan kısa ve orta vadede güvenli, etkin bir tedavi şeklidir. İşlemin potansiyel ciddi olabilecek komplikasyonları nedeniyle yapısal kalp hastalıklarının tedavisinde uzmanlaşmış; tecrübeli merkezlerde yapılması hususuna dikkat edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Atrial septal defekt, perkütan kapatma, klinik sonuçlar

ABSTRACT

Objectives: This study was aimed to evaluate our clinical experiences and investigate results of percutaneous closure of secundum atrial septal defects (ASD) in our clinic.

Materials and methods: We retrospectively included 70 patients (19 male, 51 female) undergoing percutaneous ASD closure procedure with mean age of 36 ± 14.8 (17-75) in our clinic between March 2008 and January 2010.

Results: Defect diameter measured by transesophageal echocardiography was 19.7 ± 6.3 mm (6-32 mm). Device size used for percutaneous closure of ASD was 23.7 ± 6.2 (12-36). Devices used for percutaneous closure were nitinol based devices including Amplatzer (64.7%), Cardiofix (26.7%) and biodegradable BioStar (8.6%). The percutaneous closure procedure was successful at 68 of 70 (97%) patients. In 2 patients procedure failed. Failure reason was device embolization in one patient and device strut fracture in other; so these 2 patients referred to surgery. During follow up 2 more patients also referred to surgery because of device embolization in first day control. In 3 patients (4.2%) supraventricular arrhythmias that are converted to sinus by cardioversion are observed. Mean follow up interval was 18.6 ± 9.6 months (1-44) and during this period peripheral vascular complications, cerebrovascular accidents, thrombus on devices, device erosion or death is not observed.

Conclusion: Percutaneous closure of secundum ASD which started to replace surgical treatment of ASD in last decades is safe and effective method in short to mid-term period. However because of potentially serious complication risks it should be performed in special centers by operators who are experienced in treating structural heart diseases.

Key words: Atrial septal defect, percutaneous closure, clinical outcome

Yazışma Adresi /Correspondence: Dr. Uğur Kocabaş

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Kardiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye Email: ugurk46@yahoo.com
Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2012, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Atrial septal defekt (ASD) tüm konjenital kalp hastalıklarının %7-10'unu oluşturmaktadır ve erişkinlerde bikuspid aort kapağı sonrası en sık görülen doğumsal kalp hastalığıdır.¹ Fossa ovalis bölgesinde atriumlar arası septumun açık kalması sonucu oluşan sekundum ASD tüm ASD'lerin %80'ini oluşturmaktadır.¹⁻³ Tedavisinde yıllardan bu yana uygulanan standart yöntem cerrahi olup düşük morbidite ve mortalite ile uygulanmakta iken daha az invaziv tedavi yöntemi olan ve son onyıdır giderek gelişen transkateter tedavi yöntemleri sayesinde perkütan yolla ASD kapatılması cerrahi tedavinin önüne geçmeye başlamıştır.^{2,3} Biz bu çalışmamızda sekundum ASD'nin perkütan yolla kapatılması işlemindeki deneyimimizi ve klinik sonuçlarımızı değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve yöntemler

Mart 2008-Ocak 2010 tarihleri arasında sekundum ASD tanısı konularak perkütan kapatma işlemi uygulanan ortalama yaşı $36 \pm 14,8$ olan (17-75) 70 hasta (19 erkek, 51 kadın) retrospektif olarak çalışmaya alındı.

Ekokardiyografi

Hastalar işlem öncesinde, işlem sırasında ve işlemden sonraki kontrollerde ekokardiyografi ile değerlendirildi. Transtorasik ve transözofajial ekokardiyografi işlemleri Vivid 3 ekokardiyografi cihazı (GE, Vingmed Ultrasound Norveç) ile yapıldı. Ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin standartlarına göre alındı. Sağ ventrikül yüklenme ve dilatasyon bulguları olan, net sol -sağ şanti olup $Qp/Qs > 1.5$ olan hastalara kapatma kararı alındı. Sekundum ASD dışındaki ASD'ler, kardiak cerrahi gerektiren kardiak ek patolojisi saptananlar, Eisenmenger sendromu gelişmiş hastalar çalışmaya alınmadı. Aortik rimler haricinde 5 mm'den fazla rimleri olan hastalara kapatma planlandı. Rimleri floppy olanlar ve birden fazla defekt saptanan hastalar, geniş defekti olan hastalar da detaylı transözofajial ekokardiyografik inceleme ve sizing balon ile kapatılmaya uygunluk açısından değerlendirildi. İşlem sonrasında ise transözofajial ve transtorasik ekokardiyografi ile işlemin başarısı, rezidü şant olup olmadığı, cihazın yerinde olup olmadığı değerlendirildi.

Perkütan kapatma işlemi

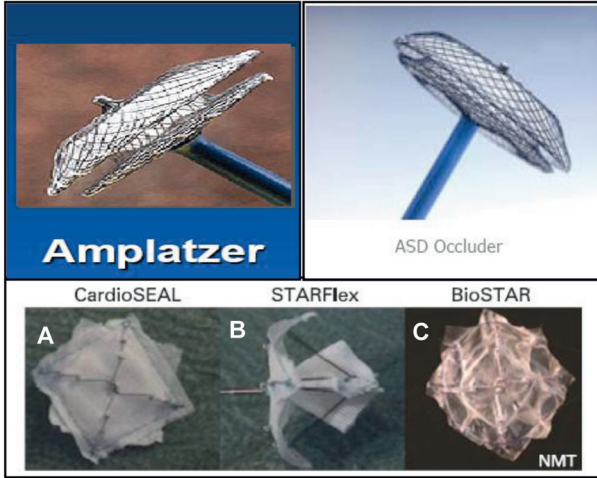
Hastalar işlem öncesi aydınlatılmış onam alındıktan sonra perkütan kapatma amacıyla kateter laboratuvarına alındılar. İşlem 3 hastada sedasyon, 67 hastada ise genel anestezi altında transözofajial ekokardiyografi kılavuzluğunda yapıldı. Tüm hastalara işlem öncesi endokardit profilaksisi ve 100U/kg heparin ile antikoagülasyon uygulandı. Transözofajial ekokardiyografi sonrası sizing balon ile defekt çapı ölçüldü ve sizing balon ölçüsünden 1-2 mm daha büyük cihaz seçildi. Sağ femoral venden sert kılavuz tel multipurpose kateter yardımıyla sol üst pulmoner vene yerleştirildi. Takiben taşıyıcı sistem kılavuz tel üzerinden ilerletilerek cihazın sol atrial diski açıldı. Ardından uygun açılarda ve transözofajial ekokardiyografi kılavuzluğunda sağ atriyal disk de açılarak cihaz interatrial septuma yerleştirildi. Cihaz taşıyıcı sistemden serbestleştirilmeden önce cihazın interatrial septumdaki konumu, yerleşimi, interatrial septumda rezidü kaçak olup olmadığı, cihazın mitral ve trikuspid kapaklara, aortaya bası yapıp yapmadığı, superior ve inferior vena cava orifislerinde obstrüksiyona neden olup olmadığı transözofajial ekokardiyografi ve skopi altında kontrol edildi. Minesotta manevrası ile cihazın interatrial septumda stabil olup olmadığı değerlendirildi ve tüm bu kontroller sonrası cihaz taşıyıcı sistemden serbestleştirildi. Hastalara işlemden 24 saat sonra kontrol ekokardiyografi uygulandıktan sonra taburcu edildi ve 1., 3., 6., 12. aylarda kontrollere çağrıldı. Tüm hastalara klopidogrel 75 mg/gün (3 ay) ve aspirin 100 mg/gün (6 ay) önerildi.

İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme SPSS16.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak hesaplandı.

BULGULAR

Hastaların transözofajial ekokardiyografi ölçümlerinde ASD çapı $19,7 \pm 6,3$ mm (6-32 mm) olarak ölçüldü. Sizing balon yapılan hastalarda (66 hasta) ölçülen çaplar $20,5 \pm 6,5$ mm (6,3-32,5) idi. Hastalarda kullanılan cihaz çapı $23,7 \pm 6,2$ mm (12-36) olarak saptandı. ASD kapatma cihazı olarak nitinol bazlı cihazlardan Amplatzer %64,7, Cardiofix %26,7 ve biodegradable BioStar %8,6 oranında kullanıldı (Şekil 1, 2). Tablo 1'de hastaların genel özellikleri ve Şekil 1,2'de ASD kapatmada kullanılan cihazlar gösterilmiştir.



Şekil 1. Atrial septal defekt kapatmada kullanılan Amplatzer (A), Cardiofix (B) ve Cardioseal (C) marka cihazlar.

İşlem başarısı ve komplikasyonlar

Yetmiş hastadan 68'inde (%97) işlem başarılı oldu, 2'sinde (%3) işlem başarısız oldu. Bir hastada işlem esnasında cihaz embolisi, bir hastada ise cihazda strut kırığı olması nedeniyle hastalar cerrahiye verildi. Takipte 2 hastada birinci gün kontrolünde cihaz embolizasyonu saptanınca cerrahi operasyon önerildi. Toplamda 4 hastaya %5,7 cerrahi gereksinimi olurken %94,2 hastada işlem başarı ile uygulanmış oldu. Üç hastada %4.2 ise kardiyoversiyon ile sinus ritmine çevrilen supraventriküler aritmi izlendi. Yine 3 hastada (%4.2) izlemde kaybolan rezidü şant gözlemlendi. İki hastada ise iki adet ASD defek-

ti mevcuttu. Hastaların birinde 21 mm ve 9 mm'lik defektleri kapatmak için 22 mm'lik tek cihaz; diğerinde ise 19 mm ve 11 mm'lik defektleri kapatmak için 20 mm ve 12 mm'lik iki ayrı cihaz defektlerin aynı planda olmaması nedeniyle kullanıldı. Hastalar ortalama $18,6 \pm 9,6$ ay (1 ay- 44 ay) boyunca izlendi. Takipteki hastalarda cihaz üzerinde thrombüs, periferik vasküler komplikasyon, serebrovasküler olay veya ölüm izlenmedi (Tablo 2).

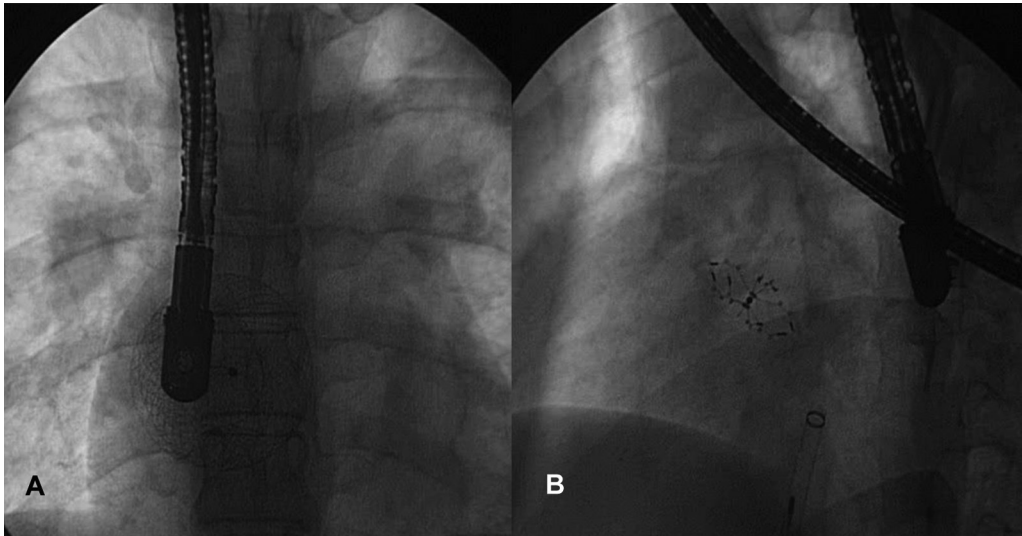
Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların ve kullanılan cihazların özellikleri

Yaş	36 ± 4,8 (17-75)
Cinsiyet, kadın, n	51 (%73)
ASD çapı (TEE ölçümü, mm)	19,7 ± 6,3 (6-32)
ASD çapı (Sizing ölçümü, mm)	20,5 ± 6,5 (6,3-32,5)
Cihaz çapı (mm)	23,7 ± 6,2 (12-36)
Cihaz tipi, %	
Nitinol temelli, %	91,4
Biodegradable, %	8,6

ASD, atrial septal defekt; TEE, transözofajiyal ekokardi-yografi.

Tablo2. İşlem başarısı ve komplikasyonlar

İşlem başarısı, %	94.2
Komplikasyonlar, %	
Cihaz embolizasyonu	4,2
Aritmi	4,2
Rezidü şant	4,2
Multipl cihaz kullanımı	2,8



Şekil 2. Kliniğimizde perkütan kapatma işlemi yaptığımız hastaların işlem sonrası Cardiofix (A) ve BioStar (B) cihazlarının floroskopik görüntüsü.

TARTIŞMA

Yapısal kalp hastalıklarının girişimsel tedavisinde sağlanan ilerlemelerin sonucu son Avrupa kardiyo-loji derneği konjenital kalp hastalıkları kılavuzunda sekundum ASD'nin tedavisi için defekt morfolojisi uygun ise ve teknik olarak yapılabiliriyorsa öncelikle perkütan tedavinin uygulanması önerilmektedir.^{2,3,4,5,6} Tüm ASD'lerin de %80'i perkütan yolla kapatmaya uygun morfolojidedir.²

Bizim çalışmamızda işleme alınan hastaların %94,2'sinde işlem başarılı olmuş, 3 hastada emboli, 1 hastada strut kırığı nedeniyle hastalar operasyona verilmiştir. Literatür ile kıyaslandığında cihaz emboli oranı < %2 olarak belirtilmektedir.^{1,4,7,8} Bizim çalışmamızda literatürden biraz daha yüksek oran bulunmuştur; bunun nedeni olarak da emboli gelişen üç hastada da 30 mm ve üzerinde cihaz kullanılması kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda sık rastladığımız ikinci sorun aritmilerdir. Bu aritmiler peropeartif dönemde görülen supraventriküler aritmi olup kardiyoversiyon ile sonlandırılmıştır. İşlem esnasında ve sonrasında izlemlerde aritmi sıklığı %5-10 olarak bildirilmiştir.^{1,9,10} ASD'nin perkütan kapatılması uzun vadede ASD'nin bir komplikasyonu olan aritmi sıklığını da azaltmıştır.¹¹

Rezidü şant çalışmamızda %4.2 literatürde bildirilene yakın oranlarda (%4) gerçekleşmiş ve izlemlerde rezidü şantların cihazın endotelizasyon süreci ile beraber kaybolduğu görülmüştür.^{1,12}

ASD kapatmada kullandığımız Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış cihazlar nitinol temelli ve Gore-tex temelli cihazlardır. (Şekil 1) Nitinol temelli cihazlar iki adet kendiliğinden genişleyebilen birbirine merkez kısmından bitişik nitinol diskten oluşmaktadır. Bu iki nitinol diske dakron yama iç kısmında trombüs oluşumunu ve endotelizasyonu kolaylaştırmak için eklenmiştir. Cardioseal ise nitinol tel iskeletinin üzerine monte edilmiş Gore-tex oluşan bir ASD kapatma cihazıdır. Nitinol temelli cihazlar ile klinik tecrübe daha fazla olup bu cihazların avantajı cihazı yerleştirmenin son aşamasına kadar geri alınabilir olması iken; geniş profilli olmaları geç erozyon ve perforasyona neden olabilmektedir. Cardioseal cihazının profili daha düşüktür ve kolay endotelize olur, ancak geri almak sağ atrial diski açıldıktan sonra zordur ve cihaz bacağına kırılma olabilir; cihazla ilişkili tromboz

Amplatzer'den daha fazla görülmektedir.^{1,13} Nitekim çalışmamızda bir hastada strut kırığı nedeniyle hasta operasyona verilmiştir.¹⁴ Yine nitinol temelli cihazlar şişirilmiş balon çapı 36-40 mm altındaki ASD'lerde kullanılabilirken Cardioseal cihazı 18 mm altındaki defektlerde kullanılabilir. Bizim çalışmamızda Cardioseal cihazlarından yeni jenerasyon olarak üretilen Biostar kullanılmıştır. Biostar cihazında tel iskeletin üzerine biodegradable kollajen monte edilmiştir. Biostar ile kapatılan ASD çapları ortalaması 11,6'dır (6-16). Amplatzer ve Cardiofix ile kapatılan ASD ortalama çapı 20,5 (6-32) olarak saptanmıştır.

Multifenestralı veya hipermotil atrial septumu olanlarda yerleştirme girişimsel kardiyologun deneyimi ve becerisine bağlıdır. Uygun defektler Amplatzer kribriform oklüder veya birden çok cihaz kullanılarak kapatılabilir. Bizim çalışmamızda iki adet defekt saptanan hastanın bir tanesinde tek cihazla diğerinde ise iki adet cihazla perkütan kapatma işlemi uygulanmıştır. Komplike perkütan kapatma vakalarında uzun dönemde de başarılı sonuçlar literatürde bildirilmektedir.¹⁵

Transkateter ASD kapatmanın korkulan komplikasyonlarından olan cihaz üzerinde trombüs gelişimi ve cihaz erozyonu ise bizim çalışmamızda gözlenmemiştir.

Cihaz yerleştirildikten sonraki takiplerde cihaz migrasyonu olup olmadığı 24. saat, 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yılda daha sonra da düzenli aralıklarla yapılacak ekokardiyografik takiplerde izlenmelidir. Çalışmamızda iki hastada erken dönemde 24. saatte cihaz embolisi tespit edilmiştir. Bu iki hasta da tamamen asemptomatik olduğundan semptom olup olmadığına bakılmaksızın cihazın yerinde olup olmadığının kontrolü son derece önemlidir.

Yeni geliştirilecek cihazların biodegradable (eriyebilir) olması ve düşük profilli olması; trombüs oluşumunun azaltılması ve cihaz erozyonuna neden olmaması için çalışılmaktadır.¹⁶ Cihaz takıldıktan sonra en azından ilk 6 ay tek başına aspirin veya aspirin + klopidogrel kullanımı otoritelere önerilmekte ve ilk 12 ay cihaz üzerinde endotelizasyon tamamlanana kadar gerekli durumlarda enfektif endokardit profilaksisi uygulanmalıdır.

Ülkemizden de son yıllarda başarılı ASD kapatma işlemi serileri birçok merkezden bildirilmiştir.¹⁷⁻¹⁹ Perkütan ASD kapatılması cerrahinin yerini

almaya başlamış önemli bir tedavi yöntemi haline gelmiştir.¹⁻³ Yıllık perkütan ASD kapatma sayısı 10'un üzerinde olan merkezlerde komplikasyon oranı düşük olup başarı oranı yüksektir.²⁰ Bu nedenle perkütan ASD kapatma işlemlerinin yapısal kalp hastalığı tedavisinde tecrübeli olan merkezlerde yapılması uygun olacaktır.

Sonuçlar

Sekundum ASD'lerin perkütan kapatılması kısa ve orta vadede güvenli, etkin bir tedavi şeklidir. İşlemin potansiyel ciddi olabilecek komplikasyonları nedeniyle yapısal kalp hastalıklarının tedavisinde uzmanlaşmış; tecrübeli merkezlerde yapılması hususuna dikkat edilmelidir.

KAYNAKLAR

- Kim MS, Klein AJ, Carroll JD. Transcatheter closure of intracardiac defects in adults. *J Interv Cardiol* 2007 ;20(6):524-45.
- Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al; Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (newversion 2010).*Eur Heart J* 2010 ;31(23):2915-57.
- Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease); American Society of Echocardiography; Heart Rhythm Society; International Society for Adult Congenital Heart Disease; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2008 2;52(23):e1-121.
- Fischer G, Stieh J, Uebing A, Hoffmann U, Morf G, Kramer HH. Experience with transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the Amplatzer septal occluder: a single centre study in 236 consecutive patients. *Heart* 2003;89(2):199 -204.
- Du ZD, Hijazi ZM, Kleinman CS, Silverman NH, Larntz K. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multicenter nonrandomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(11):1836-44.
- Dhillon R, Thanopoulos B, Tsaousis G, Triposkiadis F, Kyriakidis M, Redington A. Transcatheter closure of atrial septal defects in adults with the Amplatzer septal occluder. *Heart* 1999;82(5):559-62.
- Butera G, Carminati M, Chessa M, et al. Percutaneous versus surgical closure of secundum atrial septal defect: comparison of early results and complications. *Am Heart J* 2006 ;151(1):228-34.
- Amanullah MM, Siddiqui MT, Khan MZ, Atiq MA , Surgical rescue of embolized amplatzer devices. *J Card Surg* 2011;26(3):254-8.
- Spies C, Khandelwal A, Timmermanns I, Schröder R. Incidence of atrial fibrillation following transcatheter closure of atrial septal defects in adults. *Am J Cardiol* 2008 1;102(7):902-6.
- Johnson JN, Marquardt ML, Ackerman MJ, et al. Electrocardiographic changes and arrhythmias following percutaneous atrial septal defect and patent foramen ovale device closure. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 1;78(2):254-61.
- Vecht JA, Saso S, Rao C, et al. Atrial septal defect closure is associated with a reduced prevalence of atrial tachyarrhythmia in the short to medium term: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2010 ;96(22):1789-97.
- Yared K, Baggish AL, Solis J, et al. Echocardiographic assessment of percutaneous patent foramen ovale and atrial septal defect closure complications. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009 ;2(2):141-9.
- Taaffe M, Fischer E, Baranowski A, et al. Comparison of three patent foramen ovale closure devices in a randomized trial (Amplatzer versus CardioSEAL-STARflex versus Helix occluder). *Am J Cardiol* 2008 1;101(9):1353-8.
- Fagan T, Dreher D, Cutright W, Jacobson J, Latson L. Fracture of the GORE HELEX septal occluder: associated factors and clinical outcomes *Catheter Cardiovasc Interv* 2009 1;73(7):941-8.
- Butera G, Romagnoli E, Saliba Z, et al. Percutaneous closure of multiple defects of the atrial septum: procedural results and long-term follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010 1;76(1):121-8.
- Majunke N, Sievert H, ASD/PFO devices: what is in the pipeline? *J Interv Cardiol.* 2007 ;20(6):517-23.
- Ilkay E, Kaçmaz F, Ozeke O, et al. The efficiency and safety of percutaneous closure of secundum atrial septal defects with the Occlutech Figulla device: initial clinical experience. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2010 ;38(3):189-93.
- Yüce M, Ozer O, Cakıcı M, Sarı I, Davutoğlu V, Doğan A, Alici H, Yavuz F, Aksoy M. Closure of secundum atrial septal defects by the Amplatzer occluder device *Turk Kardiyol Dern Ars* 2011;39(1):35-40.
- Kaya MG, Ozdoğru I, Baykan A, et al. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the Amplatzer septal occluder in adult patients: our first clinical experiences. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2008 ;36(5):287-93.
- Opatowsky AR, Landzberg MJ, Kimmel SE, Webb GD. Percutaneous closure of patent foramen ovale and atrial septal defect in adults: the impact of clinical variables and hospital procedure volume on in-hospital adverse events. *Am Heart J* 2009;157(5):867-74.