

PATENT FORAMEN OVALE

Uz.Dr. Necati Dağlı, Yrd.Doç.Dr. Mehmet Akbulut, Dr. Mehmet Balin, Yrd.Doç.Dr. Mustafa Yavuzkır
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

Patent foramen ovale (PFO) septum primum ile septum sekundumun arasında ince, membranöz, esnek ve fleb benzeri konjenital, oblik bir kanaldır. Geçmişte masum fizyolojik bir bulgu olarak bilinen patent foramen ovalenin günümüzde iskemik inme, paradoks emboli, dekompresyon hastalığı, yağ embolisi, obstrüktif sleep apne sendromu, platipne ve ortodeoksi sendromu, geçici global amnezi ve migren gibi hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında PFO yakın takibi gereken kardiyovasküler ve diğer sistemik hastalıklara neden

olan veya kliniğini kötüleştiren konjenital bir patoloji olarak kabul edilmektedir. Gelecekte yapılacak yeni çalışmalar ışığında PFO'nin klinik önemi daha da artabilir. Bu yazıda, PFO'nin fizyopatolojisi, klinik önemi, ilişkili olduğu diğer hastalıklar, tedavi prognozunu derledik.

Anahtar kelimeler: Patent foramen ovale, Embolizm, Atrium

(Türk Girişimsel Kard. Der. 2006;10: 104-113)

GİRİŞ

Atriyumlar arasında şantın varlığı Galen zamanından günümüze kadar bilinmektedir. 1564 yılında Botallo doğum sırasında PFO'nin varlığını göstermiştir¹. Patent foramen ovale önceleri masum ve fizyolojik bir bulgu olarak gösterilmiştir. Ancak yapılan araştırmalar sonucunda PFO'nin birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı görülmüştür. İlk zamanlarda fazla önemsenmeyen PFO, zamanla klinik önemi artmış ve üzerinde birçok araştırmalar yapılmıştır.

Foramen ovale; ince, membranöz, esnek ve fleb benzeri yapıda olan alt bölge (septum primum) ile daha kalın, sert ve musküler bir yapıda olan üst bölge (septum sekundum) ile karakterize, oblik bir kanaldır². Embriyolojik kalıntı olan bu kanalın anatomik olarak açık kalmasına PFO denir (Şekil-1).

Intrauterin gelişimin 33. gününden itibaren septum primum, atriyumun kraniyodorsal duvarından köken alarak, sol endokardiyal yastığa doğru nüfuz eder. Septum sekundum ise atriyumun ventrikülokranial duvarından aşağıya doğru gelişir ve aşağıda endokardiyumla birleşir. Gebeliğin 7. haftasında septum primum ve sekundum yan yana gelerek birleşirler. Septum sekundum içeriye doğru gelişimini tamamlayamaması sonucu ise foramen ovale gelişir^{1,2}. Sol atriyal septum, embriyolojik olarak septum primumdan gelişir, sağ atriyal septum ise, septum sekundumdan gelişmektedir.

Intrauterin hayatta fetusun yaşayabilmesi için, foramen ovale ve duktus arteriyozusun hayati önemi vardır. Açık kalan foramen ovale ve duktus arteriyozus, sağdan sola tek yönlü olarak kan akışına müsaade eder. Plesentadan temizlenerek gelen satüre venöz kan, vena kava inferiyordan geçerek sağ atriyuma ulaşır.

Yazışma adresi: Uz.Dr. Necati DAĞLI

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ
Telefon: 424 238 80 19
Fax: 424 238 80 19.
e-mail: mustafanecati46@hotmail.com

Daha sonra foramen ovale yolu ile sol atriyuma gelir ve sistemik arteriyel dolaşıma katılır. Böylece fetal arteriyel dolaşımdan tüm organların oksijenasyonu sağlanmış olur^{1,2}.

Doğumdan hemen sonra fetusun ilk nefes alması ile pulmoner sirkülasyon başlar ve sol atriyumda bir basınç artışı oluşur. Fetal hayatta daha yüksek olan sağ atriyum basıncı göreceli olarak daha düşük basınçta kalır. Foramen ovalenin sol atriyuma açılan ağızda septum primumun oluşturduğu ve sadece sağdan sola şant izin veren membranöz bir kapak bulunur. Bu kapak sol atriyumdaki basınç artışını takiben fonksiyonel olarak tek yönlü kapanır. Fonksiyonel kapanmayı takiben ilk iki yaşta septum primum ile septum sekundum arasında fibröz yapışıklık gelişir ve anatomik kapanma tamamlanır. Eğer fibröz yapışıklık oluşmaz ise foramen ovale açıklığı devam eder ve PFO gelişir (Şekil-2).

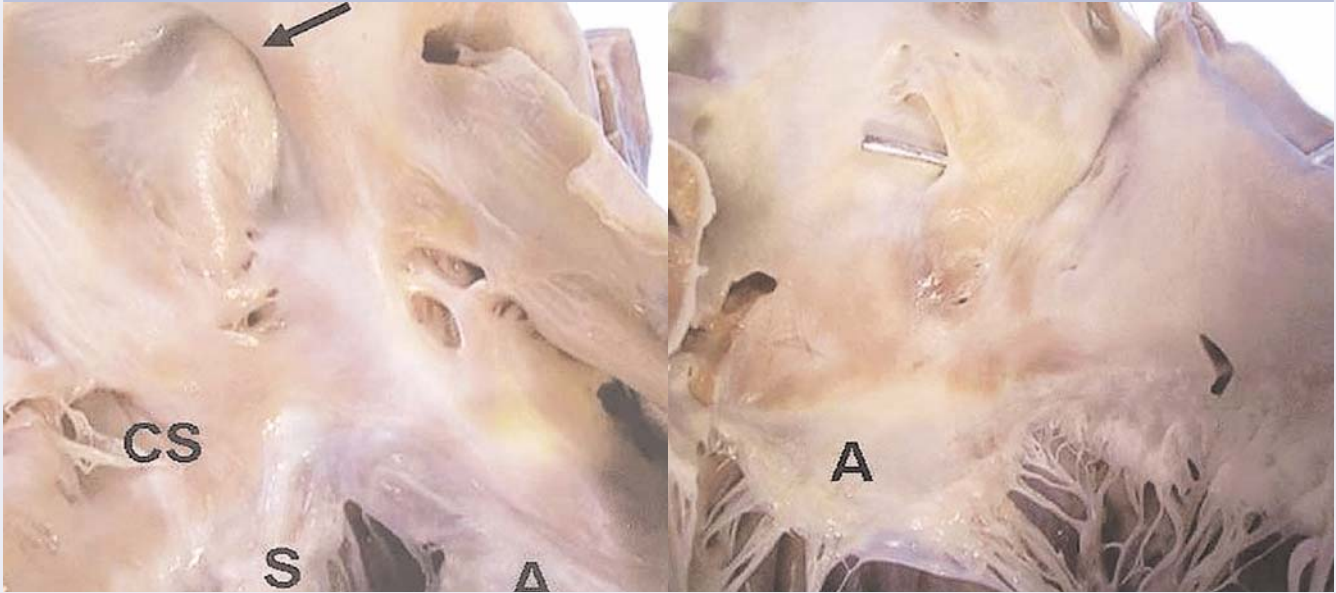
Patent foramen ovale günümüzde iskemik inme, paradoks emboli, pulmoner emboli, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, dekompresyon hastalığı, yağ embolisi, obstrüktif sleep apne sendromu, platipne ve ortodeoksi sendromu, geçici global amnezi ve migren gibi hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında PFO yakın takibi gereken kardiyovasküler, sistemik hastalıklara neden olan veya kliniğini kötüleştiren konjenital bir patoloji olarak kabul edilmektedir¹⁻⁹. Bu yazıda, PFO'nin fizyopatolojisi, klinik önemi, ilişkili olduğu diğer hastalıklar, tedavi prognozunu derledik.

PREVALANS

Birçok vakada PFO hayat boyu açık kalmaktadır. Adölesan ve yetişkinlerdeki otopsi verileri prevalansın %17 ila %35 arasında değiştiği görülmüştür. Otuz yaş öncesi PFO prevalansı %35 civarında iken, 30 ile 90 yaşları arasında %22 ile %27 arasında değişmektedir. Bu da PFO'nin yaşlanma ile birlikte kapanabileceğini düşündürmektedir. Bununla beraber yaşlanma ile PFO boyutlarında artış olabilir³⁻⁹.

Patent foramen ovalede ailevi yatkınlığı destekleyen çalışmalar vardır. Ailesinde PFO hikâyesi bulunan hastalarda

Şekil 1: Patent foramen ovale'nin gross anatomisi (a) Patent foramen ovale'nin sağ atriyumdan görünümü. CS: Koroner Sinüs, S: Triküspit kapak Septal leaflet, A: Triküspit kapak Anteriyor leaflet, (b) Aynı olguda sol atriyumda açıklığın görünümü. A: Mitral kapak Anteriyor leaflet.



prevalansın %43,5'lara kadar çıktığı görülmüştür. Ailesinde PFO hikâyesi bulunan hastalarda prevalans normal popülasyona oranla üç kat daha fazladır. Ailesinde PFO hikâyesi olmayan hastalarda ise, prevalans normal popülasyona yakın oranda bulunmuştur. Bu hastalarda kadın cinsiyet arasında genetik geçiş riski çok daha yüksektir. Normal popülasyonda ise PFO için cinsiyet ayrımı yoktur. Her iki cinsiyette yaklaşık olarak eşit oranda görülür⁸.

Patent foramen ovalede genetik yatkınlığın rolünde olabileceği bildirilmiştir. Ancak, bu tam olarak ispatlanamamıştır. Genetik patogeneizde ailesel gen modifikasyonu ve çevresel risk faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir⁹.

Patent foramen ovalenin boyutu 965 sağlıklı kalbi içeren bir otopsi çalışmasında 1 mm ile 19 mm arasında değişmektedir. Ortalama boyutu 4,9 mm olarak tespit edilmiştir. Patent foramen ovale boyutu 1. dekatta ortalama 3-4 mm, 10. dekatta ortalama 5-8 mm olarak ölçülmüştür. Yaşla beraber PFO boyutunda minimal bir artış izlenebilir⁸.

PATOFİZYOLOJİ

Patent foramen ovalede her zaman şant görülmez. Ancak, bazı patolojik veya fizyolojik durumlarda sağdan sola şant gelişebilir. Patent foramen ovalenin kapağı sol atriyuma doğru açıktır. Bu kapak yapısı çoğu zaman soldan sağa şant oluşumunu engeller. Ancak, kalbin sol tarafını ilgilendiren patolojilerin varlığında (yüksek basınç ve volüm) nadiren soldan sağa şant oluşabilir. Aksi halde soldan sağa şant çok nadir olarak gelişir^{10,11}. Sağdan sola şant, bazı fizyolojik nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Bunlardan en önemlileri; kulağı ve burnu boşaltmak, ağır egzersiz yapmak, öksürmek, trampet çalmak ve cinsel ilişkidir¹². Bazen de spontan olarak gelişebilir. Ayrıca dalgıçlarda, dalma sırasında ve yoğun bakım hastalarında pozitif basınçlı ventilasyon uygulamasında da oluşabilir. Patent foramen ovale sağlıklı yetişkinlerde önemli arteriyel desatürasyon nedeni olarak bilinir¹³. Valsalva manevrası, sağ atriyal basıncı sol atriyum basıncının üzerine çıkartarak, sağdan sola şanta neden olur². Valsalva manevrasının son döneminde sistemik kan, sağ atriyuma hücum eder. Daha sonra sağ atriyum basıncı volüm artışına bağlı olarak yükselir ve interatriyal basınç gradiyenti tersine döner. Bu durumda yeni şant oluşabilir veya var olan şantın derecesi artabilir¹⁴. Ayrıca her kalp döngüsü sırasında interatriyal basınç geçici olarak tersine dönebileceği gösterilmiştir. Patent foramen ovale varlığında, bu basınç gradiyentinin de yardımı ile hiç bir patoloji olmadan şant gelişebilir. Bu mekaniz-

mada spontan şant oluşumunu açıklamaktadır¹⁵. Sağdan sola şanta prediktör etki yapan patolojik durumlar; interatriyal basınç gradiyentini tersine çeviren hastalıklar ve sağ atriyumun akım dinamiklerini değiştiren mekanizmaları kapsamaktadır.

A-Sağ atriyum da basıncı artıran durumlar;

1-) Sağ ventrikül yetmezliği; kardiyomiyopatiler, akut sağ miyokard enfarktüsü.

2-) Sağ ventrikül hipertansiyonuna neden olan pulmoner arter hastalıklar; sekonder ve primer pulmoner hipertansiyonlar, pulmoner darlık, pulmoner emboli, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, yüksek rakım, obstrüktif sleep apne sendromu, triküspit kapak hastalıkları, kardiyak tamponaddır².

B-Sağ atriyum içinde akım dinamiklerini değiştiren durumlar ise; sağ atriyal kitle veya trombus, atriyal septal anevrizma (ASA), chiari ağları, östakiyan kapak ve pulmonektomidir.

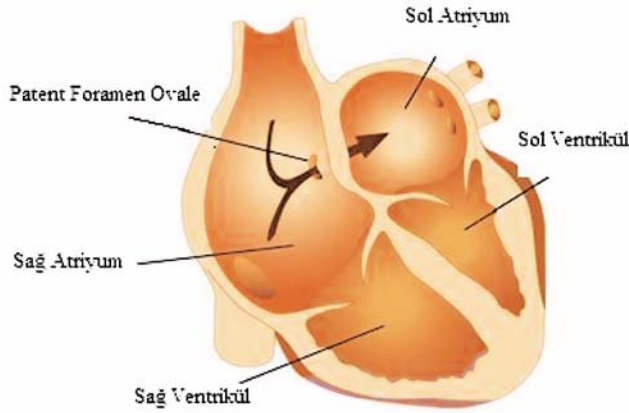
Bununla birlikte platipne-ortodeoksi sendromu gibi durumlarda da hiçbir neden bulunmadan sağdan sola şant oluşabilir^{2,15,16}.

Sağlıklı insanlarda inspirasyon esnasında diyastolde atriyumlar arasındaki basınç gradiyenti geçici olarak tersine döner. Bu dönemde sağ atriyumda küçük bir kontraksiyon görülür. Atriyal kontraksiyon ve inspirasyondaki basınç değişiminin yardımı sonucu PFO aracılığı ile sağ atriyumdan sol atriyuma doğru küçük bir kan akımı izlenebilir¹⁷.

Sağ atriyum içindeki kan akımının yönü, şant mekanizmasında rol oynayabilir. Vena kava inferiyordan sağ atriyuma gelen kan akımının yönü direk fossa ovalise doğrudur. Ayrıca gelişmiş östakiyan kapak vena kava inferiyordan gelen kan akımına, fossa ovalise doğru yön vererek şant oluşumuna katkıda bulunabilir. Koroner sinüs ve tebesiyen venlerden gelen kan akımının yönü de direk atriyal septuma doğrudur. Dolayısı ile bu akımlarda şant oluşumuna ek katkı sağlamaktadır. Vena kava süperiyordan kan akımının yönü direk olarak kristalara doğrudur. Bu yüzden vena kava süperiyordan kan akımının, şant oluşumunu engelleyici rol oynadığı düşünülmektedir¹⁸.

Atriyal septal anevrizmalar dalgalanma hareketi yaparak sağ atriyum içindeki akımda değişiklikler yaparak şant oluşumunda katkıda bulunabilir. Şantların da ASA patogenezinde rol oynadığı sanılmaktadır. Ancak, ASA'ların şantların sonucu geliştiği, yoksa şantların mı ASA'ya neden olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte ASA ile şant birlikteliği klinikte sık olarak izlenmektedir¹⁹.

Şekil 2: Patent foramen ovale' nin şematik görünümü



Chiari ağırları, sağ atriyumdaki akım dinamiklerini değiştirerek şant mekanizmasında rol oynayabilir. Bu durum otopsi serilerinde %2 ile %3 oranında bulunmuştur. Chiari ağırları, septum spurium ve sinüs venozusun embriyolojik kalıntılarından geliştiği tahmin edilmektedir. Ayakkabı bağı şeklinde ince veya kaba liflerden oluşur. Sağ atriyum ve atriyal septum duvarına yapışık olarak bulunurlar. Patent foramen ovale ile beraber bulunan hastalarda iskemik inme riski artmıştır. İskemik inmeli hastalarda, chiari ağırlarının ve PFO'nin beraber bulunma sıklığı normal popülasyona oranla daha siktir^{16,18}.

TANI

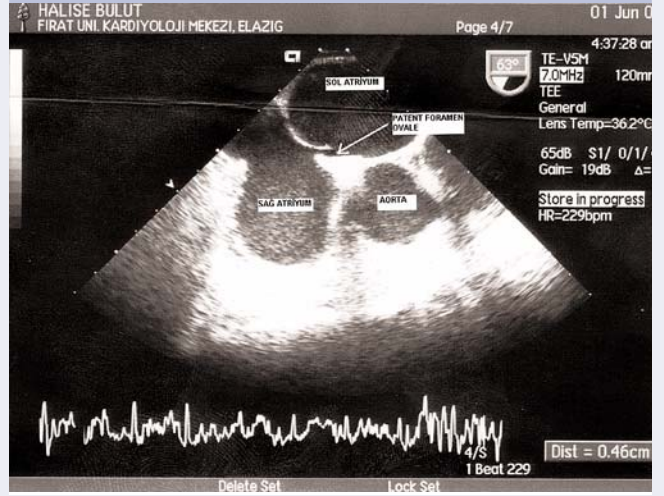
Patent foramen ovale tanısı, hikâye, fizik muayene, posterior anterior akciğer grafisi ile konulamaz. Kesin tanı koyduracak klinik bulgu yoktur. Yapılan bir çalışmada elektrokardiyografide (EKG) inferiyor derivasyonlarda çentiklenmenin olabileceği iddia edilmiştir²⁰. Diğer çalışmalar bu iddiayı desteklememiştir²¹. Rutin sağ ve sol kalp kateterizasyonu da kesin tanı için yetersiz kalmaktadır². Ancak, ekokardiyografi, transkraniyal doppler, boya dilüsyon metodu, oksimetri metodu gibi yöntemler PFO tanısının konulmasında yardımcı olabilir.

Ekokardiyografi

Patent foramen ovale tanısında transözefajiyal ekokardiyografi (TEE) ve transtorasik ekokardiyografi (TTE) kullanılabilir. TEE günümüzde en hassas ve güvenilir tanı yöntemidir. Ayrıca PFO'nin gelişmesine neden olan veya şiddetini artıran kardiyak patolojilerin tespitinde önemli rol oynar. Patent foramen ovalenin neden olduğu majör olayların önceden tahmininde de önemli bilgiler verir (Şekil-3). Hastalar için orta derecede invaziv bir girişimdir. Uyum problemi olabilir. Tolere edilmesi zordur^{8,22}.

Transözefajiyal ekokardiyografide sağdan sola şantların tespiti için kontrast maddeler kullanılabilir. Serum fizyolojik ile yapılan mikro hava kabarcıkları ve galaktoz, oksipolijelatin süspansiyonları, sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Ancak, şant araştırılmasında hassasiyeti artırmak için mutlaka değişik manevralar denenmelidir. Valsalva manevrası, öksürtmek veya başın 20° aşağı pozisyonunda tutulması kontrastlı veya renkli doppler TEE çalışmasının hassasiyetini artırır^{11,23,24}. Kontrast maddeler en çok antekübital ven yolu ile verilmektedir. Ancak günümüzde femoral venden verilen kontrast maddenin hassasiyetin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Çünkü femoral venden verilen kontrast maddeler vena kava inferiyor yolu ile sağ atriya gelir. Vena kava inferiyordan gelen kanın akım yönü direk fossa ovalise doğrudur. Dolayısı ile kontrast maddeleri bu akım yardımı ile şanttan geçişi daha kolay olacaktır. Antekübital

Şekil 3: Patent foramen ovale'nin Transözefajiyal ekokardiyografi görünümü



venden verilen kontrast maddeler ise vena kava süperiyor yolu ile sağ atriya ulaşır. Ancak, vena kava süperiyorun akım yönü, atriyal septuma doğru değildir. Hatta atriyal septuma doğru olan akımları engelleyecek yöndedir. Bunun için antekübital venden verilen kontrast maddelerin hassasiyeti daha azdır²⁵.

Transtorasik ekokardiyografi ise yaygın kullanımı, kolay bulunabilir olması, hastada tarafından kolay tolere edilebilmesi, uyum sorunun yaşanmaması ve non-invasiv olması avantaj sağlamaktadır. Ancak TEE kadar hassas değildir. Atriyal septumun net görüntüsünü elde etmek zordur. Şantları atlama ihtimali yüksektir. PFO'ye eşlik eden kardiyak hastalıkların değerlendirilmesinde yetersiz kalabilir.

Transkraniyal Doppler

Transkraniyal doppler sonografi konvansiyonel sonografiye ek olarak vücutta hareketli elemanların hareketlerinden kaynaklanan eko frekans shift bilgisini algılayıp, bu bilgiyi akım grafiği, ses veya renk sinyali olarak inceleme olanağı sağlayan sonografik tekniktir. Transkraniyal doppler ile serebral arterleri akım yönleri ile ilgili olarak renklerle kodlanmış biçimde vizualize etmek mümkündür. Patent foramen ovale tanısında ise, mikro hava kabarcıklarının PFO'den geçerek midle serebral arterde görüntülenmesi temeline dayanır. Hassas bir tanı yöntemidir. Transkraniyal doppler non-invasiv, güvenilir, hastaya rahatsızlık vermeyen, iyi tolere edilebilen ve kolay uyum sağlanabilen tanı yöntemidir. Transkraniyal dopplerin hassasiyeti %68 ile %89 arasında değişmektedir. İnme geçiren hastalarda ise, spesifitesi %92 ile %100 arasında değişmektedir. Sağlıklı toplumda transkraniyal doppler ile TEE'nin karşılaştırmalı bir çalışmasında, transkraniyal dopplerin hassasiyeti %85 spesifitesi ise %83 olarak bulunmuştur^{8,26-28}.

Boya Dilüsyon Metodu

Boya dilüsyon metodu ilk kez 1938 yılında tanımlanmıştır. İntravenöz boya (indosiyanın) enjeksiyonu temeline dayanır. Verilen madde, sağdan sola şant varlığında akciğerlere uğramadan direk sol atriyum ve sol ventriküle, daha sonra arteriyel sisteme geçer. Arteriyel kandan örnekleme yapılarak, boyanın arteriyel sistemde olup olmadığı tespit edilir. İlk zamanlarda konjenital kalp hastalıklarının tanısında da kullanılmıştır. Boya dilüsyon metodu tanı için pek kullanılmamıştır. Günümüzde tercih edilen bir yöntem değildir²⁹⁻³¹.

Oksimetri Metodu

Arteriyel oksijen saturasyonunun değerlendirilmesi temeline dayanır. Hastalara valsalva manevrası yaptırılır. Valsalva

manevrasının sonlanma döneminin hemen öncesinde ve sonrasında arteriyel kanda oksijen satürasyonu değerlendirilir. Patent foramen ovale olan hastalarda valsalva manevrası sırasında alınan arteriyel kan oksijen satürasyonunda geçici bir düşüş izlenir. Bu değişiklikler periferik arteriyel kanda tespit edilebilir. Oksimetri metodu sık kullanılan ve güvenilirliği fazla olan bir tanı yöntemi değildir²².

Patent Foramen Ovaleye Bağlı Hastalıklar ve Klinik Durumlar

İskemik İnmeler ve Paradoks Emboliler: İnmeler Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm ölümlerin 3 üncü sık nedenidir. Yaklaşık olarak yılda yedi yüz bin yeni vaka oluşmaktadır³³. Tüm iskemik inmelerin yaklaşık %40' ının sebebi tam olarak bilinmemektedir. Sebebi açıklanamayan bu inmelere ise kriptojenik inmeler denir³⁴. Tüm inmelerin alt guruplarında %9,4, kriptojenik inmelerde ise %10 oranında tekrarlama riski vardır³⁵.

Yapılan meta analizlerde kriptojenik inmelerde, PFO prevalansı %40 ile %55,7 arasında değiştiği görülmüştür. Etiyolojisi bilinen iskemik inmelerde ise PFO sıklığının %17,1 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca yaşlı kriptojenik inmeli hastalarda PFO sıklığı %27,1 iken, etiyolojisi bilinen yaşlı inmeli hastalarda %14 olarak bulunmuştur^{22,36-39}.

Patent foramen ovale, kriptojenik inme başta olmak üzere birçok emboli kliniğinden sorumludur. Patent foramen ovalenin neden olduğu embolide çeşitli mekanizmalar suçlanmaktadır. Bunlar; paradoks embolizm, direk embolizm, eşlik eden geçici atriyal aritmi ve koagülasyon bozukluklarına sekonder oluşan embolilerdir^{22,25,28,36-38,40-43}.

Paradoks emboliler, PFO'nin iyi tanımlanmış komplikasyonlarının başında yer alırlar^{36,37,39}. Paradoks embolilerde şant miktarı çok önemlidir. Şant miktarını belirleyen en önemli faktör ise PFO'nin boyutudur^{2,10,14-16,19,22,43-47}. Ayrıca; chiari ağları ve ASA'nın eşlik etmesi de önemli rol oynamaktadır. Trombüs, hava ve yağ gibi maddeler PFO yolu ile venöz dolaşımdan sistemik arteriyel dolaşıma geçerek paradoks emboliye neden olabilir^{22,40}. Patent foramen ovale sonucu serebral, koroner, renal, splenik, spinal ve periferik ekstremitelerde paradoks embolizm oluşabilir⁴⁴⁻⁴⁶.

Venöz sistemde dolaşan emboli materyali genelde akciğerlerden filtre edilirler. Patent foramen ovalede venöz kan akciğerlerden filtre edilmeden direkt olarak arteriyel dolaşıma katıldığı için emboli riski artar. Venöz sistemde her hangi bir emboli kaynağı tespit edilemeden de paradoks emboli gerçekleşebilir²². Akciğerler, filtre kapasitesini aşacak bir emboli materyali ile karşılaşır ise akciğerlerde enfarkt (pulmoner emboli) gelişebilir.

Patent foramen ovale sonucu meydana gelen direkt emboli patogenezinde ise stazın önemli bir rolü vardır. Atriyumlar arasındaki basınç gradiyentinin çok az oluşu ve foramen ovalenin bazı anatomik özellikleri staza neden olur. Ayrıca PFO tüneli içerisinde prokoagulan bir çevre vardır. Bu faktörlerinde yardımı ile PFO içerisinde nadirde olsa trombüs gelişebilir ve direk emboliye neden olabilir. Dolayısı ile PFO'si bulunan insanlar doğal olarak emboli kaynağına sahiptirler ve emboli riski taşırlar^{22,39,48}.

Patent foramen ovaleye eşlik eden bazı patoloji-ler (ASA, büyük şant, chiari ağları, aritmi, koagülasyon bozukluğu ve bilinen bir venöz emboli kaynağı) emboli riskini daha da artırır. Şantın büyüklüğü; yeni inme vakası ve tekrarlama riski açısından belirleyicidir. Transkraniyal dopplerle yapılan bir çalışmada orta serebral arterde 10 dan fazla hava kabarcığı görülen hastalarda inme ve bu inmesinde tekrarlama riski bariz olarak arttığı görülmüştür. Atriyal septal anevrizma ile beraber bulunan PFO vakalarında, inme riski belirgin olarak artar. Özellikle hareketli ASA'larda bu risk daha da artmıştır. Atriyal septal anevrizma ve chiari ağlarının şant miktarını artırdığı gösterilmiştir. Patent foramen ovalesi olan hastalarda aritmi sıklığı artmıştır. Özellikle atriyal aritmilerin neden olacağı trombüslerde emboli patogenezinde rol oynayabilir. Koagülasyon bozukları ile birlikte bulunan PFO'lerde emboli riski çok artmıştır^{1-6,22,39,48-53}.

Gaz Embolisi ve Dekompresyon Hastalığı

Dalma, yüksek irtifa veya iyatrojenik gibi nedenler sonucu

paradoks gaz embolisi gelişebilir. Herhangi bir defekt nedeni ile arteriyel dolaşıma geçen hava kabarcıkları nörolojik, kardiyopulmoner ve kütanöz sistemlerde enfarklara neden olabilirler^{2,18,51}.

Patent foramen ovalesi olan dalgıçlarda asemptomatik beyin lezyonları daha fazla oranda bulunmuştur. Ayrıca bu hastalarda iskemik inme riski de çok artmıştır. Patent foramen ovaledeki şantın büyüklüğü ile beyin lezyonlarının büyüklüğü arasında da korelasyon vardır. Serebrovasküler olaylardan korumak amacı ile dalgıçlarda PFO primer olarak mutlaka kapatılmalıdır. Bunun içinde en çok tercih edilen yöntem ise transkateter yaklaşımdır^{51,52}.

Cerrahi müdahalelerin bir komplikasyonu olarak venöz sisteme hava girişi olabilir. Cerrahi müdahale bölgesi kalp seviyesinin üzerinde ise genellikle venler kollebe olmadığı için venöz sisteme hava girişi olabilir. Hava embolileri özellikle posteriyor fossa cerrahilerinde çok ciddi komplikasyonlara yol açabilir².

Astronot ve yüksek irtifa pilotlarında görülen hipobarik dekompresyon hastalığından PFO sorumlu tutulmaktadır¹⁸.

Yağ Embolisi: Paradoks yağ embolileri genellikle ortopedik cerrahi veya multiple büyük travma geçiren hastalarda görülür. Özellikle femur, tibia ve pelvis kırıkları ile intrameduller cerrahilerde yağ embolisi riski artar. Bu komplikasyonun prognozu iyi değildir. Mortalitesi yüksektir. Yağ embolisinin mekanizması tam olarak açıklanamakla birlikte PFO ve ASD'nin önemli rol oynadığı tahmin edilmektedir⁵³.

Pulmoner Emboli: Pulmoner emboli sonrası genellikle kalbin sağ tarafındaki basınç yükselir. Basınç artması ile PFO'de şant gelişebilir veya şantın şiddeti artabilir. Şant miktarının artışı, hipoksi artışı ve kliniğin kötüleşmesi takip eder. Bu hastalarda doğal olarak paradoks emboli riski de artar. Bu risk artışı ise yaklaşık olarak 5 kattır. Patent foramen ovalesi olan pulmoner embolili hastalarda mortalite ve morbidite riski belirgin olarak artmıştır^{52,54}.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı: Şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerde PFO sıklığı artmıştır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı PFO için bir predispozandır. Bu hastalarda belirgin bir morbidite artışı vardır. Ayrıca PFO'si olmayan hastalara göre sistemik arteriyel oksijen satürasyonunda belirgin düşüş vardır⁵⁵.

Obstrüktif Sleep Apne Sendromu: Patent foramen ovale sıklığı bu hastalarda artmıştır. Sağdan sola şanti olan obstrüktif sleep apneli hastaların çoğunda valsalva sonrasında sistemik arteriyel hipoksemi artışı görülmüştür. Dolayısı ile PFO'nin eşlik ettiği hastalarda morbidite de artmıştır⁵⁶.

Platipne ve Ortodeoksi Sendromu: Nadir görülen bir sendromdur. Dik durmakla veya dik oturmakla dispne, siyanoz ve arteriyel oksijen satürasyonunda düşme, yatar pozisyonda ise bulgu ve semptomların tamamen düzelmesi ile karakterize sendromdur. Bu sendromda sağ atriyal basınç normal olmasına rağmen sağdan sola şant oluşabilir. Yatar durumdan dik pozisyona geçildiğinde alveolo-arteriyel oksijen basıncı farkı artmaktadır. Bu basınç farkının artması ile de ortodeoksi ve platipne oluşmaktadır. Bu sendrom özellikle pulmonektomi sonrasında, aort anevrizmasında, aort elengasyonunda, dorsal kifozda, amfizemde, rekürrent pulmoner embolide, pulmoner arteriyovenöz malformasyonlarda, hepatopulmoner sendromlarda ve karaciğer sirozunda görülür. Pulmoner bir hastalık yok ise çok nadir görülür. Patent foramen ovalenin kapatılması ile semptom ve bulgular tamamen düzelebilir^{52,57}.

Geçici Global Amnezi: Etiyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır. Atak sırasında derin limbik yapılarda hipoperfüzyon izlenmiştir. Kabul gören hipotez ise posteriyor dolaşımda trombosit agregasyonu ve paradoks embolinin geçici global amnezi ataklarını tetiklemesidir. Geçici global amnezili hastalarda PFO sıklığı %55, kontrol grubunda ise %19,6 bulunmuştur. Patent foramen ovalenin neden olduğu paradoks emboliler geçici global amnezi patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Patent foramen ovaleye geçici global amnezi ataklarını tetiklediği tahmin edilmektedir⁵⁸.

Migrenli Migrenli Hastalarda PFO sıklığı iki kat fazla görülür. Migrenle PFO arasındaki ilişki yapılan çalışmalarla da göster-

ilmiştir. Mekanizması açık değildir. Özellikle auralı migren ile sağdan sola şant arasında sıkı bir ilişki bulunmuştur. Migrenli hastalarda PFO sıklığı %40 ile %50 arasında değişmektedir. Spontan sağdan sola şant dört kat daha fazla görülmüştür. Kadın migrenli hastalarda PFO sıklığı 4,4 kat fazladır. En yüksek insidans ise auralı migreni olan kadın hastalarda bulunmuştur^{52,59-63}.

Migren mekanizması halen açıklanamamıştır. Patent foramen ovale ile migren arasında ilişki olduğu ileri sürülmüş; ancak bu tam olarak ispatlanamamıştır. Bilindiği gibi PFO'de genellikle venöz kanda bulunan vazoaaktif bazı maddeler (serotonin), trombüsler ve desatüre kan akciğerlerden filtre olmadan direk olarak arteriyel sisteme geçebilir. Venöz kandan gelen vazo aktif maddeler beyinde belirli bir konsantrasyona ulaştıktan sonra ise migren ataklarını başlattığı tahmin edilmektedir^{25, 59-65}.

Patent foramen ovalesi kapatılan hastalarda migren şiddetinde belirgin bir azalma olduğu görülmüştür. Hatta tamamen iyileşen hastalar bile vardır^{60,61,64,66}.

TEDAVİ

Patent foramen ovalede infektif endokardit riski genellikle artmaz ve infektif endokardit profilaksisine gerek yoktur. Bununla birlikte PFO tedavisi, medikal ve kapatma olmak üzere iki ana protokolden oluşur. Ancak ne zaman medikal tedavi ne zaman kapatma tedavisi uygulanacağı konusu açık değildir ve bu konuda yapılan çalışmalar yetersizdir.

Medikal Tedavi: Patent foramen ovale için kesinleşmiş bir medikal tedavi protokolü halen tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte medikal olarak en çok aspirin (200-325mg) ve warfarin (İNR 2-3 olacak şekilde) kullanılır. Bu tedavi aynı zamanda iskemik inmeli hastalarda sekonder koruma için kullanılmaktadır^{22,39,67,68}.

Aspirin tedavisi ile warfarin tedavisinin birbirine üstünlüğü yoktur. Yüksek riskli hastalar medikal tedavi almalarına rağmen inme riski genellikle azalmaz. Patent foramen ovale ve ASA bulunan hastaların medikal tedavi almalarına rağmen inme (emboli) tekrarlama riski %15 ile %19,2 oranında bulunmuştur. Bu hastalarda kapama tedavisi önerilmektedir^{3,22,38,39,41,52,67,68}.

Patent foramen ovalenin perioperatif araştırılmasına gerek olmasına rağmen, paradoks emboliler için potansiyel risk taşıyan hastalarda (ventilas-yon esnasında, intramedüller cerrahide ve göğüs cerrahisinde) risk yükselebilir. Önemli cerrahi müdahaleler öncesi yüksek risk taşıyan hastalarda PFO yönünden inceleme yapılabilir³. Ayrıca yüksek irtifa pilotları, astronotlar, dalğışlar, deniz altı çalışanları, migren hastaları, dirençli hipoksisi olan kalp yet-mezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, platipne ve ortodeoksi sendromu, sleep apne sendromu olan hastalar patent foramen ovale açısından araştırılmalıdır^{22,40,41,64,67,70}.

Transkateter Kapama Tedavisi: Patent foramen ovalenin kapatılması için en çok tercih edilen ve en güvenilir yöntemdir. Bu yöntem fuloroskopi ve TEE rehberliğinde yapılmalıdır. İşlem sonrasında hastalar 24-48 saat hastanede takip edilmeli ve en az 6 ay süresince aspirin (300mg) veya warfarin (İNR 2-3 olacak şekilde) kullanılmalıdır. Günümüzde PFO'nin kılavuzlara geçmiş tedavi protokolü yoktur^{3,22,39,52,60,67}.

Transkateter yolla kapama tedavisi sırasında çeşitli komplikasyonlar gelişebilir. En önemlileri kullanılan alete bağlı olarak; tromboemboli, doku hasarı, perikardiyal tamponat, perikart enfeksiyonu ve enfeksiyondur. Ayrıca kanama, hematoma, aritmi, migren atağının tetiklenmesi, göğüs ağrısı gibi komplikasyonlar da gelişebilir. Ancak bu komplikasyonlar sadece %1 ile %3 oranında görülmektedir³⁹.

Bununla birlikte; a-Kriptojenik inmeli hastalarda medikal tedaviye rağmen rekürrenslerde^{22,39,60}, b-Patent foramen ovaleye eşlik eden koagülasyon bozukluklarında³⁹, c-En iyi tedaviye rağmen kalıcı bir emboli kaynağının mevcudiyetinde³⁹, d-Patent foramen ovalenin neden olduğu auralı migrenlerde^{52,60,64}, e-İnatçı hipoksemilerde⁵², f-Platipne ve ortodeoksi sendromlarında^{52,57}, g-Hipobarik veya hiperbarik dekompresyon hastalıklarında, genellikle PFO'nin primer olarak kapatılması önerilir^{39,52,64,67}.

Cerrahi Tedavi: Cerrahi tedavi, geleneksel median sternotomi, sol torakotomi ve sol meme altı insizyonları ile uygulanabilir. Genelde çift dikişle primer anastomoz yapılır. Yama kullanılmaz^{22,39}. Perioperatif mortalite %1,5 den azdır. Günümüzde Novel cerrahi tekniği ile (robotik kardiyak cerrahi kullanılarak) de PFO kapatılabilir. Bu yöntem ile operasyon sonrasında ağrı ve iyileşme süresi çok kısalmıştır⁶⁷.

Transkateterle kapatma sonrasında oluşabilecek perforasyonların tedavisinde veya trans kateter yolu ile kapatılamadığı durumlarda da cerrahi tedavi kullanılır. Bu hastalara bazen yama gerekebilir. Genellikle cerrahi tedavi ile tekrarlama riski yoktur^{22,39,67}. Patent foramen ovalenin kapatılması tekrarlayıcı inme ve diğer emboli komplikasyonlarından hayat boyu korumayı sağlamaktadır^{3,67}.

Sonuç: Konjenital bir patoloji olan PFO, neden olduğu bir çok hastalık nedeni ile takip ve tedavisi, hatta komplike vakalarda cerrahi veya transkateter yol ile kapatılması gereken ve çoğu zaman gözden kaçan bir hastalıktır. Gelecekte yapılacak yeni çalışmalar ışığında PFO'nin klinik önemi daha da artabilir.

KAYNAKLAR

1. Shah S, Shindler D. Patent Foramen Ovale echoes from the past and questions for the future. *New Jersey Medicine* 2002; 99: 25-26.
2. Movsowitz C, Podolsky LA, Meyerowitz CB, Jacobs LE, Kotler MN. Patent foramen ovale: a non-functional embryological remnant or a potential cause of significant pathology? *J Am Soc Echocardiogr* 1992; 5: 259-70.
3. Meier B, Lock JE. Contemporary management of patent foramen ovale. *Circulation* 2003; 107: 5-9.
4. Windecker S, Meier B. Patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: when and how should they be treated. *ACC Curr J Rev* 2002; 11: 97-101.
5. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 17-20.
6. Thompson T, Evans W. Paradoxical embolism. *Q J Med* 1930;23: 135-50.
7. Patten BM. The closure of the patent foramen ovale. *Am J Anat* 1931; 48: 19-44.
8. Arquizan C, Coste J, Touboul PJ, Mas JL. Is patent foramen ovale a family trait? A transcranial Doppler sonographic study. *Stroke* 2001; 32:1563-66.
9. Meissner J, Whisnant JP, Khanderia BK, Spittell PC, O'Fallon WM, Pascoe RD, et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 862-69.
10. Wu CC, Chen WJ, Chen MF, Liao CS, Chu SH, Lee YT. Left-to-right shunt through patent foramen ovale in adult patients with left-sided cardiac lesions: a transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J* 1993; 125: 1369-74.
11. Schneider B, Zienkiewicz T, Jansen V, Hofmann T, Noltenius H, Meinertz T. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1202-1209.
12. Gautier JC, Durr A, Koussa S, Lascault G, Grosgeat Y. Paradoxical cerebral embolism with a patent foramen ovale. A report of 29 patients. *Cerebrovasc Dis* 1991; 1: 193-202.
13. Wilmshurst PT, Treacher DF, Crowther A, Smith SE. Effects of a patent foramen ovale on arterial saturation during exercise and on cardiovascular responses to deep breathing, Valsalva maneuver, and passive tilt: relation to history of decompression illness in divers. *Br Heart J* 1994; 71: 229-31.
14. Lynch JJ, Schuchard GH, Gross CM, Wann LS. Prevalence of right-to-left atrial shunting in a healthy population: detection by Valsalva maneuver contrast echocardiography. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1478-80.
15. Langholz D, Louie EK, Konstadt SN, Rao TLK, Scanlon PJ. Transesophageal echocardiographic demonstration of distinct

- mechanisms for right to left shunting across a patent foramen ovale in the absence of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1112-17.
16. Schneider B, Hofmann T, Justen MH, Meinertz T. Chiari's network: normal anatomic variant or risk factor for arterial embolic events? *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 203-210.
17. Vandembossche JL. Effects of respiration on an atrial septal aneurysm of the fossa ovale shown by echographic study. *Am Heart J* 1982; 103:922-23.
18. Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, Giles TD. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 613-23.
19. Olivares RA, Chan S, Lazar EJ, Bandlamudi K, Narla W, Ong K. Atrial septal aneurysm: a new classification in two-hundred five adults. *J Am Soc Echo* 1997; 10: 644-56.
20. Ay H, Buonanno FS, Abraham SA, Kistler JP, Koroshetz WJ. An electrocardiographic criterion for diagnosis of patent foramen ovale associated with ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 1393-97.
21. Tembl J, Serena J, Segura T, Peñarroja G, Dáya los A. Electrocardiographic diagnosis of patent foramen ovale associated with ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 2665-66.
22. Horton SC, Bunch TJ. Patent foramen ovale and stroke review. *Mayo Clin Pro* 2004; 79: 79-88.
23. Stoddard MF, Keedy DL, Dawkins PR. The cough test is superior to the Valsalva maneuver in the delineation of right-to-left shunting through a patent foramen ovale during contrast transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 1993; 125: 185-89.
24. Kerr AJ, Chia KK, Buck T, Fry SJ, Myron PM, Rudski LG, CM, et al. Bed tilt as an effort independent maneuver to improve patent foramen ovale assessment by transthoracic contrast echocardiography. *Am J Cardiol* 2001; 88: 94-98.
25. Schuchlenz HW, Weihs W, Beitzke A, Stein JI, Gamillscheg A, Rehak P. Transesophageal echocardiography for quantifying size of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebrovascular events. *Stroke* 2002; 33: 293-96.
26. Karnik R, Stöllberger C, Valentin A, Winkler WB, Slany J. Detection of patent foramen ovale by transcranial contrast Doppler ultrasound. *Am Heart J* 1992; 128: 520-25.
27. Di Tullio M, Sacco RL, Venketasubramanian N, Sherman D, Mohr JP, Homma S. Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in stroke patients. *Stroke* 1993; 24: 1020-24.
28. Job FP, Ringelstein B, Grafen Y, Flachskampf FA, Doherty C, Stockmanns A, Hanrath P. Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. *Am J Cardiol* 1994; 74:381-84.
29. Boehrer JD, Lange RA, Willard JE, Grayburn PA, Hillis LD. Advantages and limitations of methods to detect, localize and quantitate intracardiac right-to-left and bidirectional shunting. *Am Heart J* 1993; 125: 215-20.
30. Banas JS, Meister SG, Gazzaniga AB, O'Connor NE, Haynes FW, Dalen JE. A simple technique for detecting small defects in the atrial septum. *Am J Cardiol* 1971; 28: 467-71.
31. Meister SG, Grossman W, Dexter L, Dalen JE. Paradoxical embolism. Diagnosis during life. *Am J Med* 1972; 53: 292-98.
32. Lee Gde J, Gimlette TMD. A simple test for interatrial communication. *Br Med J* 1957; 1: 1278-81.
33. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, et al. Primary prevention of ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation* 2001; 103: 163-82.
34. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, Wolf PA. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989; 25: 382-90.
35. Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1994; 44: 626-34.
36. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke. A meta-analysis of case control studies. *Neurology* 2000; 55: 1172-79.
37. Ranoux D, Cohen A, Cabanes L, Amarenco P, Bousser MG, Mas JL. Patent foramen ovale: is stroke due to paradoxical embolism? *Stroke* 1993; 24: 31-34.
38. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105: 2625-31.
39. Landzberg MJ, Khairy P. Indications for the closure of patent foramen ovale. *Heart* 2004; 90: 219-24.
40. Tobis MJ, Azarbal B. Does patent foramen ovale promote cryptogenic stroke and migraine headache? *Tex Heart Inst J* 2005; 32(3): 362-65.
41. Sila CA. Heart diseases and stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;6(1): 23-27.
42. Ceas FL, Van Belleghem YV, Missault LH, Coenye KE, Van Nooten GJ. Surgical treatment of impending paradoxical embolism through patent foramen ovale. *An Thorac Surg* 1995; 59:1559-61.
43. Hausmann D, Mügge A, Daniel WG. Identification of patent foramen ovale permitting paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1030-38.
44. Carey HB, Boltax R, Dickey KW, Finkelstein FO. Bilateral renal infarction secondary to paradoxical embolism. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 752-55.
45. Mori S, Sadoshima S, Tagawa K, Iino K, Fujishima M. Massive spinal cord infarction with multiple paradoxical embolism: a case report. *Angiology* 1993; 44: 251-56.
46. Loscalzo J. Paradoxical embolism: clinical presentation, diagnostic strategies, and therapeutic options. *Am Heart J* 1986; 112: 141-45.
47. Ha JW, Shin MS, Kang S, Pyun WB, Jang KJ, Byun KH, et al. Enhanced detection of right-to-left shunt through patent foramen ovale by transthoracic contrast echocardiography using harmonic imaging. *Am J Cardiol* 2001; 87: 669-71.
48. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Li Mandri G, Mohr JP. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke* 1994; 25: 582-86.
49. Serena J, Segura T, Perez-Ayuso MJ, Bassaganyas J, Molins A, Davalos A. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke. A case-control study. *Stroke* 1998; 29:1322-28.
50. Anzola GP. The European co-operative study on patent foramen ovale: follow-up study. Invited lecture presented at the Fourth Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, Venice 1999; April: 10-13.
51. Wilmshurst PT, Byrne JC, Webb PMM. Relation between interatrial shunts and decompression sickness in divers. *Lancet* 1989;2: 1302-06.
52. Onarto E, Melzi G, Casilli F, Pedon L, Rigatelli G, Carrozza A, et al. Patent foramen ovale with paradoxical embolism: midterm results of transcatheter closure in 256 patients. *J Interv Cardiol* 2003;16:43-50.
53. Christie J, Robinson CM, Pell ACH, McBirnie J, Burnett R. Transcardiac echocardiography during invasive intramedullary procedures. *J Bone Joint Surg* 1995; 77: 450-55.
54. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998; 97: 1946-51.
55. Soliman A, Shanoudy H, Liu J, Russell D, Jarmukli NF. Increased prevalence of patent foramen ovale in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Soc Echocardiogr*

- 1999; 12: 99-105.
56. Shanoudy H, Soliman A, Raggi P, Liu JW, Russell DC, Jarmukli NF. Prevalence of patent foramen ovale and its contribution to hypoxemia in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1998; 113: 91-96.
57. Robin ED, McCauley RF. An analysis of platypnea-orthodeoxia syndrome including a "new" therapeutic approach. *Chest* 1997;112: 1449-51.
58. Klötzsch C, Sliwka U, Berlit P, Noth J. An increased frequency of patent foramen ovale in patients with transient global amnesia. *Arch Neurol* 1996; 53: 504-508.
59. Wilmshurst PT, Nightingale S. Relationship between migraine and cardiac and pulmonary right-to-left shunts. *Clin Sci* 2001; 100: 215-20.
60. Giardini A, Donti A, Formigari R, Salomone L, Palareti G, Guidetti D, et al. Long-term efficacy of transcatheter patent foramen ovale closure on migraine headache with aura and recurrent stroke. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006; 67:625-29.
61. Morandi E, Anzola GP, Angeli S, Melzi G, Onarto E. Transcatheter closure of patent foramen ovale: a new migraine treatment? *Journal of Interventional Cardiology* 2003; 16: 39-42.
62. Marcovitz PA, Tobin KJ, Cronin L. Patent foramen ovale is more common in migraine headache sufferers than in controls. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (6 Suppl B): 466.
63. Schwerzmann M, Nedeltchev K, Lager F, Mattle H, Windecker S, Meier B, Seiler C. Patent foramen ovale and migraine with aura. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (6 Suppl B): 464.
64. Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for hemodynamic reasons. *Lancet* 2000; 356: 1648-51.
65. Yankovsky AE, Kuritzky A. Transformation into daily migraine with aura following transcatheter atrial septal defect closure. *Headache* 2003; 43: 496-98.
66. Schwerzmann M., Wiher S, Nedeltchev K, Mattle HP, Wahl A, Seiler C, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology.* 2004; 62: 1399-1401.
67. Hara H, Virmani R, Ladich E, Mackey-Bojack S, Titus J, Reisman M, et al. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical Status. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1768-76.
68. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J. For the Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345: 1740-46.