Clinical Course and Prognosis at Isolated Patent Foramen Ovale

İzole Patent Foramen Ovalede Klinik Seyir ve Prognoz

Patent Foramen Ovale / Patent Foramen Ovale

Mehmet Karacı[1], Bilge Tanyeri[2], Deniz Tekin[3], Ertuğ Toroslu[1], Kemal Baysal[4]
[1]Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak,
[2]Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul,
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Bilim Dalı, Ankara,
[4]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardioloji Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

Bu çalışma III. Ulusal pediatrik kardioloji ve kardiyak cerrahi kongresinde (3-6 Mayıs 2001 Kapadokya-Nevşehir) 10 nolu sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Özet

Amaç: Patent foramen ovale (PFO) septum primum ile septum sekundumun arasında ince, membranöz, esnek ve fleb benzeri konjenital, oblik bir kanaldır. Bu yapının erişkin dönemde birçok hastalıkla ilişkisi gösterildiğinden çocukluk çağında tanı alan hastaların takip ve tedavisi önemli hale gelmiştir. Bizde bu çalışmada çocukluk çağında tanı alan ve kendi takip ettiğimiz hastalarımızın klinik seyir ve prognozunu incelemeyi amaçladık. Gereç ve Yöntem: Çalışmada Ocak 1991-Ocak 2001 tarihleri arasında 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi pediatrik kardioloji bilim dalında düzenli takip edilen hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Yenidoğan döneminden itibaren farklı aylarda başvuran ve ekokardiografilerinde izole PFO saptanan hastalar çalışmaya alındı. Bulgular: İzole patent foramen ovale tanısıyla takip edilen 100 kız (%50.3), 99 erkek (%49.7) toplam 199 hasta vardı. Yaşları iki gün ile onbir yaş arasında olup ortalama yaş 16±1.2 aydı. Tanı anındaki yaş ortalaması 4.3 ± 0.7 ay olarak saptandı. Hastaların ortalama patent foramen ovale çapı 4.2 mm (3.1-7.9mm) ve takip süresi ise 3 ay-5 yıl arasında idi. Takip süresince 59 (%30) hastada PFO tamamen kapandı. Ortalama kapanma yaşı 25.7 ±2.5 aydı (3-44 ay). Bu hastaların 34 erkek 25 tanesi ise kız idi. Üç hastaya cerrahi müdahale uygulandı. Ama bunlarda soldan-sağa atrialseptal anevrizma vardı. Tartışma: Erişkin döneminde kriptojenik inme, migren, paradoksal emboli gibi çeşitli hastalıklarla PFO'nin ilişkisi gösterilmiştir. Bu yüzden çocukluk döneminde tanı alan hastaların düzenli aralıklarla ekokardiografik çalışmalar ile kapanma durumu takip edilmeli ve gereken hastaların opere edilmesi sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler

Patent Foramen Ovale; Ekokardiografi; Prognoz

Abstract

Aim: Patent foreman ovale (PFO), which takes part between the septum primum and the septum sekundum, is a thin, membranous, flexible, flap-like congenital, and an oblique channel. This structure related with many diseases in adulthood; therefore, the follow-up and treatment in childhood of PFO patients has become important. In this study, we evalated the clinical course and the prognosis of our patients with PFO. Material and Method: The data of the recent study were collected retrospectively from 19 Mayıs University Pediatric Cardiology department in Turkey between January 1991 and January 2001. This study enrolled the patients who were diagnosed isolated PFO by echocardiography examination in different months of applicant from the newborn era. Results: We enrolled 199 patients data's with the diagnosis of patent foramen ovale into the recent trial. A hundred patients (50.3%) were female, and ninety-nine (49.7%) were male. The mean age was 16±1.2 months (between 2 days-old and 11 years–old). The mean age of PFO diagnose was 4.3 ± 0.7 months. The follow-uptime dispersed with 3 months to 5 years. The mean diameter of PFO was 4.2 mm (3.1-7.9mm). During the follow-up, the foramen ovale of fifty-nine (30%) patients were closed. The mean closure age was 25.7 ±2.5 months (3-44 months). Of 59 patients; 34 were male and 25 were female. Three patients were underwent surgical due to having left to right atrial septal aneurism. Discussion: Patent foramen ovale is associated with cryptogenic stroke, migraine, paradoxical embolic events in adulthood. Thus, we suggest that it is crucial to undergo routinely echocardiogram to check the closure of patent foramen ovale in childhood. It is also critical to refer patients to the invasive surgical repairment when it requires.

Keywords

Patent Foramen Ovale; Echocardiography; Prognosis

DOI: 10.4328/JCAM.1886 Received: 09.05.2013 Accepted: 17.05.2013 Printed: 01.03.2015 J Clin Anal Med 2015;6(2): 164-167
Corresponding Author: Mehmet Karacı, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. 67600 Kozlu, Zonguldak, Türkiye.
T.: +90 3722612492 GSM: +905327868187 E-Mail: mkaraci@gmail.com

Giriş

Patent foramen ovale (PFO) fetal dolaşımda aktif rol alan normal interatrial bağlantının doğumdan sonra fonksiyonel ve anatomik olarak kapanmamasıdır. Bu yapı septum sekundum ile septum primumun üst kenarı arasındaki açık kalan oblik bir tüneldir [1]. Foramen ovalenin fetal hayatta sirkülasyondaki görevi, plasentadan ductus venosus aracılığıyla gelen oksijenden zengin kanın crista dividensin yönlendirmesi ile sol atriuma direkt olarak geçişini sağlamaktır [2]. Bebek doğduktan sonra foramen ovaleyi ilk 24 saat içerisinde fonksiyonel olarak kapatacak derecede sol atriumda volüm ve basınç artışı olur. Fonksiyonel kapanma üç aya kadar uzayabilir. Ancak atriumlar arasındaki septal yapılar anatomik olarak açık kalabilir. Anatomik kapanma ilk bir yıl içerisinde gerçekleşebilir [3,4]. Kapanma oranı yaş ilerledikçe azalır. Çalışmalarda insanların yaklaşık %15-25'inde anatomik kapanmanın gerçekleşmediği tespit edilmiş [3,5]. Adölesan ve yetişkinlerdeki otopsi verilerine göre prevalansın %17 ile %35 arasında değiştiği görülmüştür [1,6-8]. Ayrıca PFO kriptojenik iskemik inme, migrenle ve daha birçok hastalıkla ilişkili bulunmuştur [9,10]. Yapılan çalışmalarda bu yapıdan paradoksal trombüs ve/veya hava embolilerinin olduğu gösterilmiştir [1,11]. Son yıllarda PFO yakın takibi gereken kardivasküler ve diğer sistemik hastalıklara neden olan veya onların kliniğini kötüleştiren konjenital bir patoloji olarak kabul edilmektedir. Bu durum PFO'nin klinik önemi daha da artırmaktadır [1].

Biz bu çalışmada PFO tanısıyla takip ettiğimiz vakalarımızdaki klinik seyir ve prognozu incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 1991-Ocak 2001 tarihleri arasında 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi pediatrik kardioloji bilim dalında takip edilen hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Yenidoğan döneminden itibaren farklı aylarda başvuran ve ekokardiografilerinde izole patent foramen ovale saptanan hastalar çalışmaya alındı. Beraberinde ek kardiyak patolojileri olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Hastaların demografik özellikleri, ekokardiografi (EKO) bulguları, kapanma ve takip süreleri ve cerrahi tedavi olanların özellikleri kaydedildi. İzole patent foramen ovale tanısı konulduktan sonra ilk bir yaşta 3 ayda bir, daha sonraki yaşlarda 6 ayda bir ve 4. yıldan sonra ise yılda bir olmak üzere kontrolleri yapıldı. Kontrollerde fizik muayene ve transtorasik EKO'leri tek pediatrik kardiolog tarafından yapıldı. Hastaların elektrokardiografi (EKG) ve telekardiografileride aynı kişi tarafından değerlendirildi. Üç yaşında kapanmayan PFO'lere kontrastlı ekokardiografik çalışma uygulandı. İstatiksel analizde SPSS 16.0 istatistik programı kullanıldı.

Bulgular

Hastanemiz pediatrik kardioloji bölümünde tüm kayıtlarına ulaşabildiğimiz ve düzenli takip ettiğimiz toplam 199 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 100'ü kız (%50.3), 99'u erkek (%49.7) idi (Tablo 1). Yaşları iki gün ile onbir yaş arasında olup ortalama yaş 16±1.2 aydır. Tanı anındaki yaş ortalaması 4.3 ± 0.7 ay (2 gün- 11 yaş) olarak saptandı. Çalışmamızdaki tüm çocukların aile hikayesi sorgulandı. Hastalanın sadece 30'unun ailesinde (%15) PFO hikayesi vardı ve bunlarında 25'i kız çocuğu idi. Hastaların patent foramen ovale ortalama çapı 4.2 mm (3.1-7.9mm) idi. Takip süresi ise 3 ay-5 yıl olup, ortalama 21.3 ±2.5 aydı. Takip süresince 59 (%30) hastada PFO tamamen kapandı. Ortalama kapanma yaşı 25.7 ±2.5 aydı (3-44 ay). Bu hastaların 34 erkek 25 tanesi ise kız idi. Hastalardan 40'ına üç yaştan sonra kontrastlı EKO yapıldı. Soldan-sağa atrialseptal anevrizması olan üç hastaya cerrahi müdahale uygulandı.

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

	N	%
Kız	100	50.3
Erkek	99	49.7
Kapanma oranı	59	30
Cerrahi Müdahale	3	1.5
Olguların ortalama yaşı	16±1.2 ay (2 gün-11 yaş)	
Ortalama tanı yaşı	4.3 ± 0.7 ay (2 gün- 11 yaş)	
Ortalama PFO çapı	4.2 mm (3.1-7.9mm)	
Ortalama takip süresi	21.3 ±2.5 ay (3 ay-5 yıl)	
Ortalama kapanma yaşı	25.7 ±2.5 ay (3-44 ay)	

Tartışma

İzole patent foramen ovale süt çocukluğu döneminde yaygın bir ekokardiografik bulgudur. Genellikle hemodinamik açıdan anlamlı değildir ve atrial septal defekt olarak kabul edilmez. Ancak hastanın diğer yapısal kalp defektleri mevcut olduğu takdirde önemli rol oynayabilir [1,3].

Patent foramen ovale önceleri masum ve fizyolojik bir bulgu olarak gösterilmiştir. Ancak yapılan araştırmalar sonucunda PFO'nin birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı görülmüştür. Patent foramen ovale günümüzde iskemik inme, paradoks emboli, pulmoner emboli, kronik obstrüktif akciğer 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 sistemik hastalıklara neden olan veya kliniğini kötüleştiren konjenital bir patoloji olarak kabul edilmektedir [1,4,8-13]. Bu nedenle çocukluk çağında tanı alan hastaların düzenli takibi önemlidir. Bu çalışmada bizde kendi takip ettiğimiz çocuklarımızın verilerini topladık.

Patent foramen ovalede ailevi yatkınlığı destekleyen çalışmalar vardır. Ailesinde PFO hikayesi bulunan hastalarda prevalansın %43,5'lara kadar çıktığı görülmüştür. Ailesinde PFO hikayesi olmayan hastalarda ise, prevalans normal populasyona yakın oranda bulunmuştur. Bu hastalarda kadın cinsiyet arasında genetik geçiş riski çok daha yüksektir [1,14]. Patent foramen ovalede genetik yatkınlığın rolününde olabileceği bildirilmiştir. Ancak, bu tam olarak ispatlanamamıştır. Genetik patogenezde ailesel gen modifikasyonu ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir [1,14]. Çalışmamızdaki tüm çocukların aile hikayesi sorgulandı. Hastaların sadece 30'unun ailesinde (%15) PFO hikayesi vardı ve bunlarında 25'i kız çocuğu idi. Ailesinde PFO hikayesi olan kız çocuklarında benzer hastalığın saptanması literatürle uyumlu bulundu.

Günümüzde transözefajiyal ekokardiyografi (TEE) patent foramen ovale tanısında en hassas ve güvenilir tanı yöntemdir [1,15]. Daha çok erişkinlerde kullanılır. Ekokardiyografide şantların tesbiti 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 200 aşağı pozisyonda tutulması kontrastlı veya renkli doppler TEE çalışmasının hassasiyetini artırır [15,16]. Kontrast maddeler en çok antekübital ven yolu ile verilmektedir. Ancak günümüzde femoral venden verilen kontrast maddenin hassasiyetin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Çünkü sağ atriumda, vena kava inferiyordan gelen kanın akım yönü direk fossa ovalise doğrudur. Dolayısı ile kontrast maddeleri bu akım yardımı ile şanttan geçişi daha kolay olacaktır [15,17]. Hastalarımızda yaşları nedeniyle transtorasik ekokardiyografi (TTE) kullanıldı ve üç yaşında halen açık olan PFO'lelere antekübital venden kontrastlı ekokardiografi yapıldı. Erişkinde tanı için transkraniyal doppler sonografi kullanılmaktadır. Transkraniyal dopplerin hassasiyeti %68 ile %89 arasında değişmektedir. İnme geçiren hastalarda ise, spesifitesi %92 ile %100 arasında değişmektedir [1,14,18]. 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 [1,6]. Bizim hastalarımızda da literatürle benzer olarak ortalama PFO çapı 4.2 mm olarak saptandı.

Patent foramen ovalede her zaman şant görülmez. Ancak, bazı patolojik veya fizyolojik durumlarda sağdan sola şant gelişebilir [19]. Ayrıca dalgıçlarda, yoğun bakım hastalarında pozitif basınçlı ventilasyon uygulamasında ve valsalva manevrası sağdan sola şanta neden olur [1,19]. Sağdan sola şanta prediktör etki yapan patolojik durumlar; interatriyal basınç gradiyentini tersine çeviren hastalıklar ve sağ atriyumun akım dinamiklerini değiştiren mekanizmaları kapsamaktadır [1,8,20]. Bununla birlikte platipne-ortodeoksi sendromu gibi durumlarda da hiçbir neden bulunmadan sağdan sola şant oluşabilir [8,17,21]. Çalışmamızda; üçüncü yaşta PFO'leleri kapanmayan kırk hastaya kontrastlı EKO yapıldı. Atriyal septal anevrizmalar (ASA) sağ atriyum içindeki akımda değişiklikler yaparak şant oluşumunda katkıda bulunabilir. Şantların da ASA patogenezinde rol oynadığı sanılmaktadır. Ancak, ASA'ların mı şantların sonucu geliştiği, yoksa şantların mı ASA'ya neden olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte ASA ile şant birlikteliği klinikte sık olarak izlenmektedir [1,7,8]. Takip ettiğimiz hastalardan üçü opere olmuştu ve hepsinde soldan sağa şantlı ASA vardı.

İnme çocukluk çağında nadir görülen bir hastalıktır. Birçok vakada bir etyoloji bulunamamakta ve paradoksal emboliye bağlı kriptojenik inme kabul edilmektedir [12]. Çocukluk yaş grubundaki iskemik inmelerin incelendiği bir etyoloji çalışmasında izole patent foramen ovale 204 hastanın 31'inde (%15.2) ortaya konmuştur [22]. Bu nedenle, çocukluk çağında da kriptojenik inme varlığında, PFO'nin araştırılması gerekmektedir. Vakalarımızda inme nedeni ile tanı konulan çocuk yoktu.

Günümüzde PFO ile ilişkisi olduğu düşünülen erişkin döneminde birçok hastalık vardır. En çok araştırılan kriptojenik iskemik inmelerdir. Kriptojenik inmelerde yapılan meta analizlerde, PFO prevalansı %40 ile %55,7 arasında saptanmış ve 55 yaş altındaki popülasyonda 6 kat daha fazla görülmüştür. Etiyolojisi bilinen iskemik inmelerde ise PFO sıklığının %17,1 civarında olduğu tahmin edilmektedir [23-26]. Yapılan çalışmalarda kriptojenik tekrarlayan iskemik inme geçirenlerde PFO kapatılırsa tekrarlama oranının kapatılmayanlara göre azaldığı görülmüştür [13,27]. Paradoksal emboliler, PFO'nin iyi tanımlanmış komplikasyonlarının başında yer alırlar. Paradoks embolilerde şant miktarı çok önemlidir. Şant miktarını belirleyen en önemli faktör ise PFO'nin boyutu, chiari ağları ve ASA'nın eşlik etmesidir [5,24-26,28]. Trombüs, hava ve yağ gibi maddeler PFO yolu ile venöz dolaşımdan sistemik arteriyel dolaşıma geçerek paradoks emboliye neden olabilir. Patent foramen ovale sonucu serebral, koroner, renal, splenik, spinal ve periferik ekstremite arterlerinde paradoks embolizm oluşabilir [28-30]. Bu nedenle dalgıçlarda saptanan PFO serebrovasküler olaylardan korumak amacı ile primer olarak mutlaka kapatılmalıdır [29,31].

Erişkinde yapılan çalışmalarda platipne ve ortodeoksi sendromu olan hastalarda PFO kapatılırsa semptom ve bulguların tamamen düzelebildiği görülmüştür [32]. Geçici global amnezide ve auralı migrende ise PFO sıklığı 2 kat fazla bulunmuştur. Kadın auralı migren hastalarında ise PFO 4.4 kat daha fazla saptanmıştır [33-37].

Patent foramen ovalede infektif endokardit riski genellikle artmaz ve infektif endokardit profilaksisine gerek yoktur. Bizde hasta grubumuza proflaksi önermedik. Erişkinde tesbit edilen PFO için aspirin ve warfarin tedavileri önerilmektedir [8,38]. Erişkinlerde 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 [38,39]. Günümüzde en çok transkateterle kapatma tedavisi önerilmektedir. Çocuklarda ek komplikasyon gelişmediği sürece hastalar takip edilmektedir. Şantlı ASA varsa veya çocuğun hemodinamisini bozuyorsa izole PFO kapatılabilir. Hastalarımızın üçünde benzer bir tablo olduğu için PFO'leleri kapatıldı. Takip süremizde hastalarımızın %30'unda PFO spontan kapandı. Literatürde çocukluk çağı izole PFO'lerin sunulduğu başka bir çalışmaya rastlanamadı. Erişkin çağda kriptojenik inmeli hastalarda medikal tedaviye rağmen rekürrenslerde, PFO'leye eşlik eden koagülasyon bozukluklarında, PFO'nin neden olduğu auralı migrenlerde, platipne ve ortodeoksi sendromlarında, dalgıçlarda PFO'nin pirimer olarak kapatılması önerilir [10,13,25,27,29-31,36,40-42].

Sonuç

Patent foramen ovalenin erişkin dönemde birçok ciddi hastalıkla ilişkisi gösterilmiştir. Patent foramen ovale, ciddi takip gerektiren hatta komplike vakalarda cerrahi veya transkateter yol ile kapatılması gereken ve çoğu zaman gözden kaçan bir hastalıktır. Bu yüzden çocukluk döneminde tanı alan hastaların düzenli aralıklarla ekokardiografik çalışmalar ile kapanma durumu takip edilmeli ve gereken hastaların tedavi edilmesi sağlanmalıdır. Gelecekte yapılacak yeni çalışmalar ışığında PFO'nin klinik öneminin daha da artacağını düşünmekteyiz.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Dağlı N, Akbulut M, Balin M, Yavuzkır M. Patent foramen ovale. Türk Girişimsel Kard Derg 2006;10(3):104-13.
2. Shah S, Shindler D. Patent Foramen Ovale. Echoes from the past and questions for the future. New J Med 2002;99(6):25-6.
3. Bernstein D. The cardiovascular system. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson textbook of pediatrics. 18 nd ed. Philadelphia: Saunders;

2007.p.1475-598
4. Krasuski RA. When and how to fix a 'hole in the heart' Approach to ASD and PFO. Cleve Clin J Med 2007;74(2):137-46.
5. Komar M, Podolec P, Przewłocki T, Wilkołek P, Tomkiewicz-Pająk L, Motyl R. Transoesophageal echocardiography can help distinguish between patients with "symptomatic" and "asymptomatic" patent foramen ovale. Kardiol Pol 2012;70(12):1258-63.
6. 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(1):17-20.
7. Meier B, Lock JE. Contemporary management of patent foramen ovale. Circulation 2003;107:5-9.
8. Özdemir Ö. Patent foramen ovale ve iskemik strok: PFO - iskemik strok ilişkisi, klinik ve labratuar tanı. Türk Serebrovasküler Hast Der 2008;14(1):9-13.
9. Handke M, Harloff A, Bode C, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a matter of age? Thromb Hemost 2009;35(5):505-14.
10. Nagpal SV, Lerakis S, Flueckiger PB, Halista M, Willis P, Block PC et al. Long-term outcomes after percutaneous patent foramen ovale closure. Am J Med Sci 2013; DOI: 10.1097/MAJ.0b013e318276b071.
11. Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. Ann Intern Med 2003;139(9):753-60.
12. Agnetti A, Carano N, Sani E, Tchana B, Allegri V, Bernasconi S. Cryptogenic stroke in children: possible role of patent foramen ovale. Neuropediatrics 2006;37(1):53-6.
13. Zetola VF, Silva MC, Lange MC, Muzzio JA, Novak EM, Moraes A. Is the patent foramen ovale closure the best option? Arq Neuropsiquiatr 2012;70(12):934-8.
14. Arquizan C, Coste J, Touboul PJ, Mas JL. Is patent foramen ovale a family trait? A transcranial doppler sonographic study. Stroke 2001;32(7):1563-6.
15. 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(1):293-6.
16. Souteyrand G, Motreff P, Lusson Jr. Comparison of transthoracic echocardiography using harmonic imaging, transcranial Doppler and transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. Eur J Echocardiogr 2005;7(2):147-54.
17. Hamann GF, Schätzer-Klotz D, Fröhlig G, Strittmatter M, Jost V, Berg G, et al. Femoral injection of echo contrast medium may increase the sensitivity of testing for a patent foramen ovale. Neurology 1998;50(5):1423-8.
18. Ziai W, Oh S, Razumovsky AY, Wityk RJ. Quantitation of contrast TCD in patients with and without atrial septal aneurysm. J Neuroimaging 2005;11(3):250-3.
19. 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(3):229-31.
20. 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(5):1112-7.
21. 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(3):203-10.
22. Dowling MM, Hynan LS, Lo W, Licht DJ, McClure C, Yager JY, et al. For the ınternational paediatric stroke study group ınternational paediatric stroke study: stroke associated with cardiac disorders. Int J Stroke 2012; DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00925.x.
23. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke. A meta-analysis of case control studies. Neurology 2000;55(8):1172-9.
24. 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(22):2625-31.
25. Landzberg MJ, Khairy P. Indications for the closure of patent foramen ovale. Heart 2004;90:219-24.
26. Thaler DE, Ruthazer R, Di Angelantonio E, Di Tullio MR, Donovan JS, Elkind MS. Neuroimaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale. Stroke 2013; DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.677039.
27. Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of PFO inpatients with cryptogenic stroke. J Am Coll Cardiol 2004;44(4):750-8.
28. 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 harmonicimaging. Am J Cardiol 2001;8785):669-71.
29. 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(2):43-50.
30. Thaler DE, Di Angelantonio E, Di Tullio MR, Donovan JS, Griffith J, Homma S, et al. The risk of paradoxical embolism (rope) study: initial description of the completed database. Int J Stroke 2012; DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00843.x.
31. Billinger M, Schwerzmann M, Rutishauser W, Wahl A, Windecker S, Meier B. Patent foramen ovale screening by ear oximetry in divers. C. Am J Cardiol 2013;111(2):286-90.
32. Natalie A, Bump NL, Gregory M. Platypnea-orthodeoxia, an uncommon presentation of patent foramen ovale. American J Med Sci 2010;339(1):78-80.
33. 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(4):625-29.
34. Morandi E, Anzola GP, Angeli S, Melzi G, Onarto E. Transcatheter closure of patent foramen ovale: a new migraine treatment? J Interv Cardiol 2003;16(1):39-42.
35. 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(Suppl. 6):S466.
36. Domitrz I, Mieszkowski J. The prevelance of patent foramen ovale in patients with migraine. Neural Neurochir Pol 2004;38:89-92.
37. Sevgi EB, Erdener SE, Demirci M, Topcuoglu MA, Dalkara T. Paradoxical air microembolism induces cerebral bioelectrical abnormalities and occasionally headache in patent foramen ovale patients with migraine. J Am Heart Assoc 2012; DOI: 10.1161/JAHA.112.001735.
38. 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(9):1768-76.
39. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm or both. N Engl J Med 2001;345(24):1740-6.
40. Furlan A J, Reisman M, Massaro J. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. N Engl J Med 2012;366:991–9.
41. Jose C, Florez JC, Ay H, Van Cott EM, Buonanno FS. Patent foramen oavel and hypercoagulability as combined risk facstors fo stroke. J Stroke and Cerebrovas Dis 2003;12(3):114-8.
42. 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(8):1399-401.