

ARAŞTIRMA YAZISI

ORIGINAL ARTICLE

GENÇ İSKEMİK İNME Lİ HASTALARDA PATENT FORAMEN OVALE

Zeynep ÖZÖZEN AYAS*, Aşlı AKSOY GÜNDOĞDU, Çağın Mustafa ÜREYEN*****

***Yunus Emre Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, ESKİŞEHİR**

****Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, TEKİRDAĞ**

*****Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, ANTALYA**

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Foramen ovale doğum öncesi dönemde interatrial septumda bulunan, doğumdan sonra sol atrium basıncının artmasıyla kapanan açıklıktır. Kapanmaması durumunda paradoksal emboli, lokal trombus, aritmiler ve hiperkoagülabiliteye bağlı inme görülebilmektedir. Bu yazıda genç inmeli hastalarda patent foramen ovale (PFO) ve atrial septal anevrizma (ASA) sıklığı, tedavi yaklaşımları ve takip sonuçları bildirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM: Kliniğimizde izlenen 18-45 yaş arası 163 genç inmeli hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Transtorasik ekokardiografide (TTE) 2 hastada PFO, 2 hastada ASA saptandı. Tranözefageal ekokardiografide (TÖE) 5 hastada PFO kaydedildi. Yaş, cinsiyet, premorbid hastalık ile antiagregan-antikoagülan ilaç kullanımı, rutin test, görüntülemeler, TTE ve TÖE bulguları ile tedavi protokolleri, inme rekürrensi kaydedildi.

BULGULAR: PFO 163 genç inmeli hastanın 5'inde (%3,06) (3K,2E) saptandı. Yaş ortalamaları 30.2 (18-42) idi. Bir hastada geçici iskemik atak, 4 hastada inme mevcuttu. Bir hastanın daha önce geçirilmiş inme öyküsü ve 2 hastanın sigara içiciliği öyküsü vardı. Hastalarda karotis darlığı saptanmadı. Rekürren inmeli hastada ANA pozitifliği, diğer hastada rekürren abortus, FVL, MTHFR C677T ve A1298C heterozigot mutasyonu ile hiperhomosisteinemi saptandı. Bir hastada MTHFR A1298C ve C677T heterozigot mutasyonun birlikteliği ve bir hastada MTHFR C677T heterozigot mutasyonu ve AKA pozitifliği tespit edildi. 1 hastanın etiyolojik araştırmasında PFO varlığı dışında başka bir patolojik sonuca rastlanılmadı. 2 hastaya endovasküler kapatma yapıldı. 2 hasta asetilsalisilik asit, 2 hasta warfarin ile izlendi. 3-5 senelik takiplerinde rekürren inme izlenmedi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Genç inmelerde PFO araştırılması tekrarlama riskine karşı medikal ve cerrahi olarak tedavi edilebilir bir faktör olduğundan mutlaka yapılmalıdır. Kriptojenik vakalarla birlikte genç hastalarda, bilinen risk faktörü varlığında TTE ile TÖE yapılması gerekliliği vurgulanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Genç iskemik inmeli hasta, patent foramen ovale, tedavi.

PATENT FORAMEN OVALE IN YOUNG PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

ABSTRACT

INTRODUCTION: The foramen ovale is a hole in the interatrial septum in prenatal period, which is closed after birth with the increase of left atrium pressure. If it does not close, stroke due to paradoxically embolism, local thrombosis, arrhythmia and hypercoagulability can be seen. In this article, the frequency of patent foramen ovale (PFO) and atrial septal aneurysm (ASA), treatment approaches and follow-up results have been reported in young stroke patients.

MATERIAL and METHODS: The files of 163 young stroke patients between 18 and 45 years of age who were followed up at our clinic were reviewed retrospectively. Transthoracic echocardiography (TTE) revealed PFO in 2 patients, ASA in 2 patients. Transeosophageal echocardiography (TEE) reported PFO in 5 patients. Age, gender, premorbid disease and antiagregant-anticoagulant medical therapy, routine tests, imaging, TTE and TEE findings, treatment protocols, stroke recurrence were recorded.

RESULTS: PFO was detected in 5 of 163 young stroke patients (3.06%) (3K, 2E). The average age was 30.2 (18-42). One patient had transient ischemic attack and 4 patients had stroke. There was a 1 patient has a previous stroke and 2 patients were smokers. Carotis stenosis was not detected in patients. ANA was positive in recurrent stroke patient, another patient had recurrent abortion, heterozygote mutation of FVL, MTHFR C677T and A1298C and hyperhomocysteinemia. One patient had PFO and no other pathological result for etiological investigation. Endovascular closure was performed in 2

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Zeynep Özözen Ayas Yunus Emre Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Eskişehir.

E-mail: zozozen@hotmail.com **Telefon:** 02222219595

Geliş Tarihi: 11.01.2018 **Kabul Tarihi:** 25.05.2018

Received: 11.01.2018

Accepted: 25.05.2018

Bu makale şu şekilde atıf edilmelidir: Özözen Ayas Z, Aksoy Gündoğdu A, Üreyen Ç. M. Genç iskemik inmeli hastalarda patent foramen ovale. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2018; 24 (2): 46-51. doi: 10.5505/tbdhd.2018.21548

patients. 2 patients were treated with acetylsalicylic acid and 2 patients were treated with warfarin. No recurrent stroke was seen in 3-5 year follow-ups.

DISCUSSION and CONCLUSION: PFO investigation in young patients should be perform as a medical and surgically treatable factor against the risk of recurrence. In addition to the cryptogenic case, it is emphasized in all young stroke patients that TTE and TTE should be performed even in the presence of a known risk factor.

Keywords: Ischemic stroke in young patients, patent foramen ovale, treatment.

GİRİŞ

Foramen ovale doğum öncesi interatrial septumda yer alan bir açıklıktır. Doğumdan sonra sol atrium basıncının artması ile foramen ovale kapanır. Popülasyonun %25'inde de fonksiyonel ve yapısal olarak açık kalmaktadır (1). Patent foramen ovalenin (PFO) yaş ilerledikçe sıklığı azalmaktadır. PFO'li kişilerde paroksizmal emboli, PFO veya atrial septal anevrizmadaki lokal trombüsün embolizasyonu, paroksizmal aritmiler ya da hiperkoagülabiliteye bağlı inme görülebilmektedir. 18-45 yaş arası genç iskemik inmeli hastaların etiyolojilerinde paradoks emboliye yol açarak klinik tabloya neden olan PFO yer alabilmektedir. Bu yazıda genç iskemik inmeli hastalarda PFO ve atrial septal anevrizma (ASA) sıklığı, tedavi yaklaşımları ve takip sonuçları bildirilmiş ve literatür eşliğinde tartışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

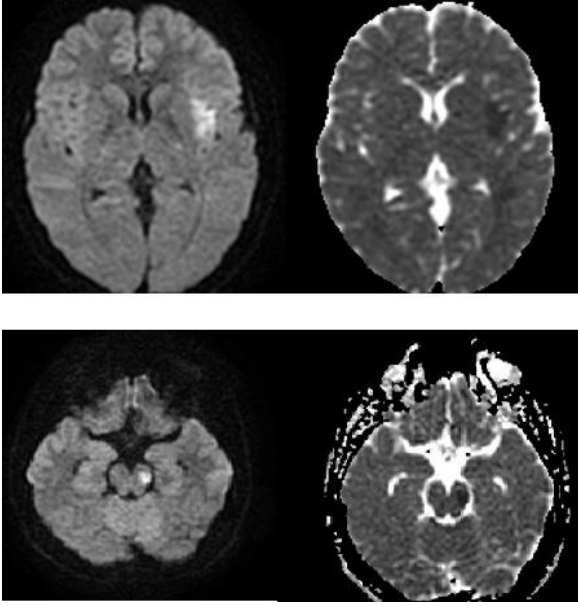
Bu çalışmada 2011-2016 yılları arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji kliniğinde iskemik serebrovasküler hastalık tanısıyla izlenen 18-45 yaş arasındaki 163 genç inmeli hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Kliniğimizde TTE tüm iskemik inme tanısıyla izlenen hastalara rutin olarak yapılmaktadır. Bu çalışmada da değerlendirilen 163 genç iskemik inmeli tüm hastalara TTE yapılmıştır. TÖE kardiyoloji kliniği ile birlikte değerlendirilen ve işlemi kabul eden 79 hastaya uygulanmıştır.

Transtorasik ekokardiografide (TTE) 2 hastada PFO, 2 hastada ASA ile transözefageal ekokardiografide (TÖE) 5 hastada PFO saptandı. Yaş, cinsiyet, premorbid hastalık (hipertansiyon, diyabetes mellitus, serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, atrial fibrilasyon, hiperlipidemi, romatizmal kapak hastalığı, kapak replasmanı, hipertiroidi, hipotiroidi, vaskülitik hastalık, kan hastalığı, migren, hematolojik hastalık, sigara, alkol ve doğum kontrol ilaçları kullanımı) ile antiagregan ve antikoagülan (asetilsalisilik asit, düşük molekül

ağrılıklı heparin, klopidogrel, warfarin) ilaç kullanım öyküsü sorgulandı. Hastalarda paradoks emboliyi düşündüren durumlarda derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli, nörolojik semptom öncesi valsava manevrası, uzamış hareketsizlik, nörolojik defisit uyanma, auralı migren, serebrovasküler hastalık sırasında nefes darlığına eşlik etmesi kaydedildi. Genç inme hastalarının rutin etiyolojik incelemesinde yer alan tam kan sayımı, biyokimyasal testler, antinükleer antikor testi (ANA), antikardiolipin antikor (AKA) testi, hiperkoagülopati testleri (protein C, protein S, antitrombin 3, fibrinojen, aktive protein C rezistansı (APCR), homosistein, Faktör V Leiden (FVL), Protrombin G20210A, Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T ve A1298C, manyetik rezonans görüntülemeleri, karotis vertebral doppler ultrasonografi, TTE ve TÖE bulguları ve tedavi protokolleri ile inme rekürrensi kaydedildi (Tablo I) (Resim).

Tablo I. Genç iskemik inmede uygulanan testler.

Genç İnme		
Tam kan sayımı, rutin biyokimyasal testler		
Antinükleer antikor testi (ANA), antikardiolipin antikor (AKA) testi, ENA tarama testleri		
Hiperkoagülopati testleri (protein C, protein S, antitrombin 3, fibrinojen, aktive protein C rezistansı (APCR), homosistein, Faktör V Leiden (FVL), Protrombin G20210A, Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T ve A1298C		
EKG, TTE ve TÖE		
Karotis	vertebral	doppler ultrasonografi
Beyin	manyetik	rezonans görüntülemeleri



Resim. Dördüncü ve beşinci hastaların difüzyon ve apparent diffusion coefficient MRG'lerindeki akut enfarkt alanları.

BULGULAR

Çalışmamızda 163 genç inmeli hastanın 3'ü kadın, 2'si erkek olmak üzere 5'inde (%3,06) PFO saptandı. Hastaların yaş ortalamaları 30.2 (18-42) idi. Bir hastada geçici iskemik atak (GIA) saptanırken 4 hastada akut iskemik inme tespit edildi (Tablo II).

Hastaların premorbid hastalık öyküsünde hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, atrial fibrilasyon, hiperlipidemi, romatizmal kapak hastalığı, kapak replasmanı, hipertiroidi, hipotiroidi, vaskülitik hastalık, kan hastalığı, migren, hematolojik hastalık ve doğum kontrol ilaçları kullanımı saptanmadı. Sadece 40 yaşındaki bir numaralı kadın hastanın daha önce geçirilmiş serebrovasküler hastalık öyküsü mevcuttu. 2 hastanın sigara içiciliği öyküsü vardı. Ayrıca hiçbir hastanın herhangi bir antiagregan ve antikoagülan (asetilsalisilik asit, düşük molekül ağırlıklı heparin, klopidogrel, warfarin) ilaç kullanım öyküsüne rastlanılmadı. Hastaların tam kan sayımı, biyokimyasal kan testlerinde anormallik saptanmadı. Hastaların karotis vertebral dopler ultrasonografilerinde herhangi bir darlık tespit edilmedi.

Hastalarda paradoksal emboliyi düşündürülen durumlarda DVT, pulmoner emboli, nörolojik semptom öncesi valsava manevrası, uzamış hareketsizlik, nörolojik defisit ile uyanma, aural

migren, serebrovasküler hastalık sırasında nefes darlığına rastlanılmadı.

Bir numaralı hastanın daha önce serebrovasküler hastalık öyküsü olan hastada ANA 1/100 pozitifliği saptandı. İki numaralı 27 yaşındaki kadın hastanın 2 kez abortus öyküsü olup, FVL, MTHFR C677T ve A1298C heterozigot mutasyonu ile hiperhomosisteinemi saptandı. Üç numaralı hastada MTHFR A1298C ve C677T heterozigot mutasyonun birlikteliği ve beş numaralı hastada MTHFR C677T heterozigot mutasyonu ve AKA pozitifliği tespit edildi. Sadece dört numaralı hastanın etiyolojik araştırmada PFO varlığı dışında başka bir patolojik sonuca rastlanılmadı (Tablo II).

Üç ve beş numaralı 2 hasta sadece warfarin ile takip, iki numaralı hasta sadece asetilsalisilik asit ile takip edildi. Bir ve dört numaralı 2 hastaya endovasküler yolla kapatma işlemi uygulandığı kaydedildi. Bunlardan bir numaralı hasta asetilsalisilik asit ile takip edilirken, diğer hastanın önerilmesine rağmen herhangi bir ilaç almadığı öğrenildi (Tablo II). Hastaların 3-5 senelik izlemlerinde herhangi bir rekürren serebrovasküler hastalık izlenmedi.

TARTIŞMA

İskemik inmede PFO'nun mekanizması kanın sağdan sola şantı ile embolinin sistemik dolaşıma geçmesidir. Toplumda yaklaşık olarak %25 sıklıkta görüldüğünden her PFO saptandığında inme sebebi PFO olarak görülmemelidir. Ayrıca genel popülasyona göre gençlerde iskemik inme nedenleri farklılık göstermektedir. Bu nedenle hastalarda risk faktörü varlığında bile tüm etiyolojik araştırmaların detaylı olarak yapılması gerekmektedir. Özellikle kriptojenik genç inmeli hastalarda başlangıçta valsava veya sağ kalp basıncı yüksekliği bulunması etiyolojide PFO'yu düşündürülebilir. Ayrıca PFO'nun kendisi nedeniyle oluşan atrial septumdaki trombus, paroksizmal aritmiler, hiperkoagülasyon PFO ile ilişkili serebrovasküler olaydaki potansiyel mekanizmalardır. Bizim çalışmamızda da 1 hastanın ayrıntılı etiyolojik incelemesinde hiçbir neden saptanmazken (4. hasta), sigara kullanımı 2 hastada (3. ve 5.), 1 hastada FVL heterozigot mutasyonu (2.), düşük risk faktörü olarak tanımlanan MTHFR C677T heterozigot mutasyonu 3 hastada (2., 3., 5.), MTHFR A1298C heterozigot mutasyonu 2 hastada (2., 3.), hiperhomosisteinemi 1 hastada (2.) saptandı.

Tablo II. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, TTE ve TEE bulguları ile tedavi protokolleri.

	Cinsiyet	Yaş	Klinik	Premorbid hastalık öyküsü	Sigara	Etiyolojik bulgular	TTE	TÖE	Medikal tedavi	Kapatma	Tekrar inme
1	K	40	İnme	İnme	-	ANA	N	PFO	asa	+	-
2	K	27	İnme	2 kez abortus	-	FVL, MTC, MTA hetero, HHS	PFO	PFO	asa	-	-
3	E	42	GİA	-	+	MTC, MTA hetero	ASA	PFO+ASA	warfarin	-	-
4	K	24	İnme	-	-	-	ASA	PFO+ASA	-	+	-
5	E	18	İnme	-	+	MTC hetero, AKA IgM	PFO	PFO	warfarin	-	-

TTE: Transtorasik ekokardiografi, TEE: Transözefageal ekokardiografi, GİA: Geçici iskemik atak, FVL: Faktör V Leiden, PFO: Patent foramen ovale, ASA: Atrial septal anevrizma, ANA: Antinükleer antikor, MTC: MTHFR C677T, MTA: MTHFR A1298C hetero: heterozigot mutasyon, HHS: Hiperhomosisteinemi, AKA: Antikardiolipin antikor, asa: asetil salisilik asit.

Tekrarlayan inme nedeniyle başvuran hastanın herhangi bir antiagregan veya antikoagulan kullanımı yoktu, etiyolojik araştırmasında ANA pozitifliği saptandı. Çalışmamızda genç inmeli 163 hastanın 5'inde (%3.06) PFO saptandı. Genel popülasyonda görülme oranı daha yüksek olan PFO'nun çalışmamızda daha düşük saptanmasının rastlantısal olduğu düşünülmüştür. Benzer şekilde iskemik inmeli 1080 hastanın incelendiği bir çalışmada 11 hastada, %1.01 oranında saptanmıştır (2). Çalışmamızdaki hastaların ayrıntılı etiyolojik araştırmaları sonucunda 1 hastanın altta yatan PFO dışında hiçbir nedeni saptanmadı ve kriptojenik genç inmenin PFO'ya bağlı olabileceği düşünüldü. Diğer 3 hastada PFO'ya eşlik eden hiperkoagülabilite varlığı ve diğer 1 hastada ise tekrarlayan inme tablosu varlığının PFO'nun inmede önemli bir risk oluşturduğunu düşündürmüştür. Yapılan bir çalışmada 1080 iskemik inmeli hastanın 11'inde PFO bildirilmiştir (2). Sağlıklı erişkinlerin de incelendiği bir çalışmada kontrol grubunun %24'ünde ve kriptojenik inme hastalarının %38'inde PFO saptanmıştır (3). Overell ve ark. 55 yaşın altındaki hastalarda PFO'nun inme riskini arttırdığını belirtmiştir (4). Benzer şekilde yapılan bir çalışmada 40 yaş altında inme grubunda PFO oranı %50 bulunurken kontrol grubunda %15 olarak bulunmuştur (5).

PFO'nun genişlik ve şant miktarı gibi özellikleri önem göstermektedir. Kriptojenik inmeli hastaların kontrol grubuna göre daha büyük ve şant miktarının yüksek olduğu bulunmuştur (6). Bayar ve ark.nın çalışmasında

PFO'lu inme ya da GİA geçiren ve geçirmeyenleri karşılaştırdığında PFO uzunluğunun yüksekliğine göre daha az olarak saptamıştır (7). Daha yüksek PFO tüneli, nispeten daha fazla interatriyal septal mobilite, daha kalın septum pelusidum ve bir ASA varlığı ile PFO'lu 55 yaş altındaki bireylerin kriptojenik inme ve GİA için risk oluşturduğu düşünülmüştür (7). Ancak yapılan başka bir çalışmada ise çapı ve büyüklüğü ne olursa olsun PFO ve kriptojenik inme arasında bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (8).

ASA, interatriyal septumda sistol ve diyastol sırasında görülen bir anomalidir. Otopsi çalışmalarının %1'inde görülmektedir (9). Genellikle PFO, atrial septal kusurlar ve mitral kapak prolapsusu gibi diğer anormalliklerle birlikte görülmektedir. Bu birliktelikler aynı zamanda olası kardiyak emboli kaynağıdır. Tek başına ASA'nın emboli kaynağı olması düşük bir ihtimaldir. Tüm yaş gruplarında PFO'ya eşlik eden ASA nedeni bilinen inmelere göre kriptojenik inmelerde daha sık görülmektedir. Kriptojenik inmeli hastalarda yapılan bir çalışmada 4 PFO'lu hastanın birinde ASA'nın eşlik ettiği saptanmıştır (10). Bizim çalışmamızda PFO ve ASA birlikteliği 2 hastada saptanmıştır. Hastalardan biri GİA tanısıyla izlenmiş olup hastanın sigara içiciliği ve MTHFR C677T ve A1298C heterozigot mutasyonu varlığından çoklu risk faktörlerinin birlikteliği düşünülmüştür. Diğer hastada ise sadece MTHFR C677T heterozigot mutasyonu tespit edildiğinden bunun emboli kaynağı için düşük risk grubunda olabileceği düşünülerek PFO ve ASA varlığı önem kazanmıştır. Tek başına PFO'su olan kişilerde inme rekürrensi %1-2/yıl'dır. Bir çalışmada kriptojenik

inme öyküsü olan genç PFO hastalarda, 4 yıllık bir dönem tekrarlayan inme riski %2.3, ASA ve PFO'lu hastalarda tekrarlayan inme riski daha yüksek olduğu bildirilmiştir (11). Diğer bir çalışma genel popülasyonda düşük ASA insidansını (%1-%4) göz önüne alarak ya tek başına ASA ya da PFO ve tekrarlayan inme arasında zayıf bir korelasyon bildirmiştir (12). Çalışmamızda bizim PFO tespitimizden sonra tekrar serebrovasküler hastalığa rastlanılmamıştır. İlk hastanın 2. inme tablosu, ile hastanemize başvuru sonrası PFO tespiti gerçekleşmiştir.

Serebrovasküler olayların tekrarlaması önlemede tedavi seçenekleri tartışmalıdır. İnme veya GİA geçiren PFO'lu hastalarda antiagregan tedavi önerilmektedir. Eğer hiperkoagülabilite gibi yüksek risk varsa warfarin seçeneği öne çıkmaktadır (13). Öte yandan Amerika Göğüs Hekimleri Birliği, kriptojenik inme ve PFO hastalarında antikoagülan tedavi yerine antitrombosit tedavi uygulanması gerektiğini belirtti (14). PFO'nun endovasküler yolla ya da cerrahi olarak kapatılması girişimlerinin tekrarlayan fatal veya non-fatal inme ve endovasküler girişim-cerrahiye bağlı komplikasyonları mevcuttur. Bir çalışmada optimal medikal tedaviye rağmen tekrarlayan kriptojenik inmeli hastada PFO'nun kapatılma işlemi denenmesi gerektiği bildirilmiştir (15). Öte yandan üç randomize klinik çalışmada, medikal tedavi ile karşılaştırıldığında kapamanın üstünlüğü gösterilmemiştir (16,17,18). Ancak son dönemde yapılan bir çalışmada ise orta dereceden fazla PFO şantına sahip seçili hastalarda PFO kapatılmasının rekurren GİA ve inme ataklarını önlemede etkili olabileceği saptanmıştır (19). Hastalarımızdan etiyojisinde PFO dışında bir neden bulunamayan hastanın PFO'su endovasküler girişim ile kapatıldı. Etiyolojik araştırmada FVL heterozigot mutasyonu, MTHFR C677T ve A1298C heterozigot mutasyonu ve hiperhomosisteinemi saptanan ve ikinci inme kliniği ile başvuran hastanın endovasküler yolla PFO'su kapatıldı. İki hasta warfarin, 2 hasta asetilsalisilik asit ile takibe alındı. Bir hasta ise önerilmesine rağmen herhangi bir tedavi almadığı gözlemlendi. Retrospektif olan çalışmamızda hastaların tedavi kararları nöroloji ve kardiyoloji hekimlerinin fikir birliği ile hasta özelliklerine göre kara verilerek yapılmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif olması, tek merkezli bir çalışma olması ve sağlıklı kontrol grubunun olmamasıdır.

Sonuç olarak, genç iskemik serebrovasküler hastalıklarda PFO araştırılması tekrarlama riskine karşı medikal ve cerrahi olarak tedavi edilebilir bir faktör olduğundan mutlaka yapılmalıdır. Daha çok kriptojenik inmeli hastalarda ön planda tutulurken risk faktörü varlığında da PFO'nun araştırılması gerektiği ve TTE'da şüphelenilen hastalara mutlaka TÖE yapılması gerekliliği vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Hagen PT, Scholtz 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.
2. Şenadım S, Bozkurt D, Çabalar M, et al. The role of patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Arch Neuropsychiatr* 2016; 53: 63-66.
3. Mattle HP, Meier B, Nedeltchev K. Prevention of stroke in patients with patent foramen ovale. *Int J Stroke* 2010; 5: 92-102.
4. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55: 1172-1179.
5. Webster MWI, Chancellor AM, Smith JH, et al: Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1998; 2: 11-12.
6. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, et al. Characteristic of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke: A biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke* 1994; 25: 582-586.
7. Bayar N, Arslan Ş, Çağırıcı G, et al. Assessment of morphology of patent foramen ovale with transesophageal echocardiography in symptomatic and asymptomatic patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015; 24(6): 1282-1286.
8. Petty GW, Khandheria BK, Meissner I, et al. Population-based study of the relationship between patent foramen ovale and cerebrovascular ischemic events. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 602-608.
9. Silver MD, Dorsey JS: Aneurysms of the septum primum in adults. *Arch Pathol Lab Med* 1978; 102: 62-65.
10. Soysal A, Şen A, Atay T, et al. Tıkayıcı inme geçiren hastalarda patent foramen ovale. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2001; 7(3): 143-146
11. Mas JL, Arquiza C, Lamy C, et al; 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: 1740-1746.
12. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 797-802.
13. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/american stroke association. *Stroke* 2011; 42: 227-276.

Özözen Ayas ve ark.

14. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141:e601S-36S.
15. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attacks. Stroke 2006; 37: 577-617.
16. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. N Engl J Med. 2012; 366: 991-999.
17. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalli et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. N Engl J Med. 2013; 368: 1092-1100.
18. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. N Engl J Med. 2013; 368: 1083-1091.
19. Kim M, Kim S, Moon J, et al. Effect of patent foramen ovale closure for prevention on recurrent stroke or transient ischemic attack in selected patients with cryptogenic stroke. J Interv Cardiol. 2017 Aug 21 doi: 10.1111/joic.12430. [Epub ahead of print]