

**DERLEME****REVIEW****PATENT FORAMEN OVALE VE İSKEMİK STROK II: TEDAVİ****Özcan ÖZDEMİR****Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir****ÖZET**

Patent foramen ovaleye bağlı kriptojenik serebrovasküler olayların tedavisi medikal, cerrahi ve perkütan olarak kapatmadır. Bu tedavilerden medikal ve perkütan kapatma tedavisi en sık olarak kullanılan tedavi metodlarıdır. Günümüzde tedavi seçiminde kanıt dayalı tıpa dayanarak ciddi bir çıkarımda bulunmak mümkün değildir. Ancak özellikle medikal tedavi ile perkütan kapatmanın karşılaştırıldığı randomize çalışmalar devam etmektedir. Bu nedenle tedavi stratejilerini seçiminde hastanın yaşı, mesleği, patent foramen ovalesinin morfolojik yapısı ve büyüklüğü, altta venöz trombozun varlığının saptanması ve özellikle perkütan kapatmanın uygulandığı merkezin deneyimi önem kazanmaktadır. Temel olarak tedaviden önce diğer serebrovasküler olaylara bağlı diğer nedenlerin ekarte edilmesi oldukça önemlidir.

**PATENT FORAMEN OVALE AND ISCHEMIC STROKE II****ABSTRACT**

The treatment of patients with cerebrovascular events due to patent foramen ovale is either medical or invasive including surgery and percutaneous closure. Among these, medical therapy and percutaneous closure are most commonly selected for the treatment of PFO. Currently we do not have convincing evidence regarding the management of PFO. However randomized trials that compares the medical treatment versus percutaneous closure currently ongoing. Therefore we do need to initiate individual based therapy. Patient's age, occupation, morphology and the diameter of patent foramen ovale, underlying venous thrombosis, the presence of paradoxical embolism and the experience of medical centers in percutaneous closure may influence our treatment strategy. Exclusion of other causes of cerebrovascular diseases rather than PFO is crucial in the management of stroke or TIA due to presumed paradoxical embolism.

**PATENT FORAMEN OVALE'NİN MEDİKAL TEDAVİSİ**

Günümüzde patent foramen ovaleye (PFO) bağlı gelişen kriptojenik stroklu hastaların sekonder korumasında medikal tedavinin mi yoksa perkütan kapatma tedavisinin mi kullanılması gerektiği ile ilgili tamamlanmış çift kör randomize çalışma bulunmamaktadır. Ancak PFO'ya bağlı serebrovasküler olayların tedavi stratejilerini belirlemek açısından medikal (antiplatelet veya antikoagülan) ve perkütan kapatma tedavisini kıyaslayan randomize çalışmalar devam etmektedir (CLOSURE, RESPECT). Bu açıdan hastaya hangi tedavi stratejisinin uygulanacağı özellikle perkütan tedavileri uygulayan merkezlerdeki komplikasyon oranlarına ve hastanın özelliklerine göre değişiklik gösterebilir 1,2.

PFO'un primer ya da sekonder tedavisinde warfarin veya aspirinin etkinliği hala tam olarak kanıtlanmamıştır. Lausanne Strok Registry PFO'lu kriptojenik stroklu hastalarda aspirin ve kumadin tedavisinin etkinliğini karşılaştırmıştır. Bu randomize olmayan çalışmada 92 hastaya 250 mg/gün aspirin, 37 hastaya warfarin tedavisi (hedef INR 3.5) uygulanmıştır. Bu tedavilerle yıllık tekrarlayan strok oranı 1.9% iken 3 yıl sonunda kombine TIA ve strok oranı 3.8%'di.3 PFO Kriptojenik Strok Çalışması (PICSS) 630 hastanın 33.8%'de transözafagial ekokardiografide PFO saptadı. Bu hastalar randomize olarak ya 325 mg/gün Aspirin ya da Warfarin tedavisi aldılar (hedef INR 1.4-2.8). PFO'lu kriptojenik stroklu hastalarda aspirin alan grupta tekrarlayan strok ve ölüm oranı 17.9% iken warfarin alan grupta bu oran 9.5% olarak saptanmıştır. Ancak iki yıl sonunda Warfarin veya aspirin tedavisi alan grupta strok tekrarı ve ölüm açısından herhangi bir fark bulunmamıştır (HR 0.52: 95% CI, 0.16-1.67; p=0.28). Bu çalışmanın sonucunda yazarlar medikal tedavinin PFO'lu stroklu hastalarda ölüm ve tekrarlayıcı stroka karşı koruyucu olduğu görüşüne varmışlardır. Ancak bu çalışma PFO'un medikal tedavisinde hangi antitrombotik ajanın sekonder strok korumasında

üstün olduğunu göstermek için dizayn edilmemiştir. Bu açıdan sonuçları dikkatli şekilde değerlendirmek gerekir. Özellikle Warfarine bağlı ciddi kanama riskinin yılda 1-2% arasında olduğu unutulmamalıdır. Her ne kadar PFO tedavisinde yeni gelişmeler olsa da klinisyen PFO'un medikal tedavisinin seçiminde belirsizliklerle karşı karşıya kalabilir 4,5. İnteratrial septumun endokardial yüzeyinin anormallikleri sonucunda plateletler aktive olurlar ve bu durumda teorik olarak aspirin tedavisi faydalı olabilir. Bunun yanında periferel venöz sistem veya atriumlarda staza bağlı oluşan trombuslarda warfarin tedavisi faydalı olabilir 6. Derin ven trombozu saptanan vakalarda (pelvik veya alt ekstremitte venlerinde trombus) warfarin tedavisine başlamak daha mantıklı olabilir 6.

American Heart Association/American Stroke Association önerisine göre kriptojenik strok veya TIA geçiren hastalarda sekonder korumada antiplatelet tedavi başlanabilir. Yüksek riskli hastalarda (hiperkoagülasyonu olan veya venöz trombozu olan) antikoagülan tedaviye başlanabilir. Hastalarla tedavi seçeneklerinin ve bu tedavilere bağlı komplikasyonların mutlaka tartışılması gerekir 7. American Academy of Neurology (ANA) görüşüne göre atrial septal anormallikleri olan kriptojenik stroklu vakalarda rekürren strok ve ölümü engellemek açısından tedavide aspirin ve kumadinin birbirlerine göre üstünlükleri yoktur. Ancak minör kanama riski warfarin tedavisinde daha fazladır. ANA'ya göre PFO'un cerrahi veya perkütan kapatılması ile çıkarımda bulunmak için ilgili veriler yetersizdir. 8,9

#### **PFO'un perkütan olarak kapatılması:**

PFO'a bağlı kriptojenik serebrovasküler olay geçiren hastaların medikal tedavisine alternatif olarak günümüzde PFO'un perkütan kapatılması yöntemi oldukça güncel ve gelişmekte olan bir tedavi yöntemidir. Günümüze kadar medikal tedavilerle perkütan kapatmayı karşılaştıran ve sonuçları yayınlanan randomize çalışma bulunmamaktadır. Ancak medikal tedavilerle PFO'un perkütan kapatılmasını kıyaslayan RESPECT (the Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment). CLOSURE I çalışmaları devam etmektedir 11. Randomize olmayan ve daha çok bu konuda tecrübeli merkezlerin sonuçlarına dayanan çalışmalarda perkütan kapatmaya bağlı majör komplikasyon oranları 1-3% arasında değişmektedir. Perkütan

kapatma için kullanılan cihazların tromboze olması, sekonder embolizasyonu, pulmoner ven obstruksiyonu ve hava embolizasyonu işlem sırasında oluşabilecek komplikasyonlardır. Perkütan kapatma sonrasında bakteriyel endokardit, trombus oluşumu, embolizasyon, atrial fibrilasyon oluşabilir. 1,11 Slavın ve arkadaşları PFO'un perkütan olarak kapatıldığı vakaların 23%'de kapatma sonrası göğüs ağrısı, aritmi ve nikel hipersensitivitesi saptadılar (nikel allerjisiine bağlı olarak).11 Bu nedenle serebrovasküler olayın PFO'ya bağlı olup olmadığını saptamak ve endikasyon olduğu zaman perkütan kapatma tedavisini uygulamak gereklidir. Bu tedavinin mutlak suretle bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde yapılması gerekmektedir.

Homma ve arkadaşları PFO'un perkütan olarak kapatıldığı 12 çalışmada 1430 hastayı incelediler ve yıllık strok riskini 0.19% (95% CI, 0.05-0.49) ve kombine strok veya ölüm riskini 1.15% (95% CI, 0.46-2.37) olarak saptadılar. Bu oran medikal tedavi alanlara göre daha azdır. Ancak bu varsayımların hepsi retrospektif ve prospektif randomize olmayan çalışmalar sonucu elde edilmiştir. 1 Dubiel ve arkadaşları ekstrakranial serebral arterlerde ve koroner arterlerde ateroskleroza olan vakaları eleedikleri çalışmada patent foramen ovalesi olan 180 hastanın patent foramen ovalesini perkütan yöntemle kapattılar. Hafif ateroskleroza olan vakaların da dışlandığı çalışmada yıllık tromboembolik olay görülme riski 0.16 % olarak saptandı. Onsekiz aylık takiplerde rezidüel şant oranı 2.8% olarak saptandı. Bu nedenle vaka seçiminde yalnızca paradoksal embolizm düşünülen vakaların perkütan kapatma yöntemi ile kapatılması ve strok açısından başka etyolojik bir nedeni olmayan hastaların (ÖR: Aterosklerotik büyük damar hastalığı, Serebral arterlerin disseksiyonları) PFO'larının kapatılması operasyona bağlı komplikasyon ve strok/TIA rekürrenslerinin azaltılmasında önemlidir. 12

Perkütan kapatma sonrası çoğu merkezde 6 ay boyunca (endotelizasyon sağlanana kadar) aspirin ve thienopyridine (plavix) kombine tedavisi uygulanmaktadır. Bu açıdan antiplatelet tedavi alamayacak hastalarda bu perkütan kapatmanın uygulanabilirliği mutlaka düşünülmelidir. 2 Hastanın takiplerinin belli aralıklarla (kapatmadan sonra 3, 6 ay ve 1 yıl sonra) trantorasik veya transözafagial eko ve transkranial Doppler ile yapılması önerilir.

**Tablo 1. Patent foramen ovaleye bağlı kriptojenik serebrovasküler hastalıklarda transkateter kapatma endikasyonları**

Kriptojenik serebrovasküler olay geçiren genç hastalar (PFO varlığında)
Paradoksal embolizm tanısında (serebral embolizm, aterosklerotik olmayan miyokardial ve periferik infarktlar)
Serebrovasküler olaylar için riski arttıracak durumlar
Atrial septal anevrizma?
Multifenestre atrial septal anevrizma
Rekürren emboliler
Geniş PFO
Eustachian valve
PFO varlığında ileride tekrar serebrovasküler olay geçirme riski fazla mesleki gruplar (ÖR: Dalgıçlar, Jet pilotları, Halterciler)
Obstruktif uyku sendromu olanlarda
Uzun süre antiplatelet veya antikoagulan tedavi kullanamayacak hastalar
Medikal tedavide rekürrens strok veya TIA geçiren hastalar

## KAYNAKLAR

1. Homma S, Sacco R.L. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation*. 2005;112:1063-1072.
2. Krasuski RA. When and how to fix a hole in the heart. Approach to ASD and PFO. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2007;74:137-146.
3. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, et al. Lausanne Stroke with Paradoxical Embolism Study Group. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne study. *Neurology*. 1996;46:1301-1305.
4. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca PR, Mohr J.P and for the PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. *Circulation* 2002;105:2625-2631.
5. Amerenco P. Patent foramen ovale and the risk of stroke: smoking gun guilty by association ? *Heart* 2005;91:441-443.
6. Ghosh S, Ghosh AK, Ghosh SK. Patent foramen ovale and atrial septal aneurysm in cryptogenic stroke. *Postgrad Med J* 2007;83:173-177.
7. Halperin JL, Fuster V. Patent foramen ovale and recurrent stroke. Another paradoxical twist. *Circulation* 2002;105:2580-2582.
8. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2006;37:577-617.
9. Messe S.R, Silverman I.E, Kizer J.R, et al. Practice Parameter: Recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;61:1042-1050.
10. Maisal WH, Laskey WK. Patent foramen ovale closure devices: Moving beyond equipoise. *JAMA*. 2005;294(3):366-369.
11. Slavin L, Tobis JM, Rangarajan K, et al. Five-year experience with percutaneous closure of patent foramen ovale. *Am J Cardiol* 2007;99:1316-1320.
12. Dubiel M, Bruch L, Liebner M et al. Exclusion of patients with arteriosclerosis reduces long-term recurrence rate of presumed atrial embolism after PFO closure. *J Intervent Cardiol* 2007;20:275-281.