

İnmede Risk Faktörü Olarak Foramen Ovale Açıklığı

Doç. Dr. Haşim MUTLU, Doç. Dr. Serdar KÜÇÜKOĞLU, Uz. Dr. Zerrin YİĞİT,
*Uz. Dr. Hayriye KÜÇÜKOĞLU, Uz. Dr. Barış ÖKÇÜN, Dr. Aida BAVÇİÇ, Prof. Dr. Sinan ÜNER
İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul, *Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Sağ atriyumu sol atriyumdan ayıran septumun (interatriyal septum) ortasında fossa ovalis adını alan hafif bir çukurluk ve bunun hemen altında, kimi zaman doğumdan sonrada açık kalabilen foramen ovale bulunur. Patent foramen ovale (PFO) transözofajiyal ekokardiyografinin (TÖE) kullanıma girmesi ile daha iyi tanınır hale gelmiş ve özellikle serebrovasküler olaylar (SVO) için bir risk faktörü olduğu değişik yüzdelerde bildirilmiştir. Bu çalışmada SVO geçirmiş veya SVO dışı değişik endikasyonlarla TÖE incelemesi yapılan olgularda PFO sıklığını ve serebral emboli ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışma grubu SVO geçiren velveya değişik endikasyonlarla TÖE incelemesi yapılan, yaş ortalaması 48.17 ± 15.88 ve yaş aralığı 14-89 olan 700'ü erkek (%40.9), 1012'si kadın (%59.1) 1712 olgudan oluştu. Her olguya kontrast çalışma uygulandı. Kontrast madde olarak serum fizyolojik kullanıldı. Romatizmal kapak hastalığı saptanan 583 hasta çalışma dışı bırakıldı. Kalan 515'i erkek (%45.6), 614'ü kadın (%54.4) 1129 olgu 4 gruba ayrıldı: Grup I: SVO, emboli nedeniyle TÖE istenen 14-40 yaşları arasında 42 olgu (16 erkek, 26 kadın). Grup II: SVO, emboli nedeniyle TÖE istenen 41-89 yaşları arasında 191 olgu (95 erkek, 96 kadın). Grup III: Kontrol grubu olarak değişik nedenlerle TÖE istenen 14-40 yaşları arasında 338 olgu (130 erkek, 208 kadın). Grup IV: Kontrol grubu olarak değişik nedenlerle TÖE istenen 41-89 yaşları arasında 558 olgu (274 erkek, 284 kadın).

1129 olgunun 99'unda (%8.8) PFO saptandı. (I. Grupta 10, II. Grupta 11, III. Grupta 38 ve IV. Grupta 40 olgu) İnme geçiren Grup II ile Grup IV arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmazken Grup I ile Grup III arasında ($p=0.03$) anlamlı bir fark saptandı.

Çalışmamızda nonvalvüler olgular içinde PFO insidansı % 8.8 idi. Genç inmeli grupta PFO sıklığı anlamlı olarak yüksekti. TÖE istenen hastalara etiyojolojiyi araştırarak gelecekte olabilecek olayları önlemek ve tedaviyi yönlendirmek amacıyla kontrast çalışma yapılmasının gereklidir.

Anahtar kelimeler: İnme, foramen ovale, açıklığı transözofajiyal ekokardiyografi.

Alındığı tarih: 11 Ağustos 1998, revizyon 20 Ekim 1998
Bu çalışma Euroecho I Kongresi'nde (4-7 Aralık 1997, Prague, Czech-Republic) yazılı bildiri olarak sunuldu.
Yazışma adresi: Doç. Dr. Haşim Mutlu, İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Haseki, İstanbul Tel: (0 212) 589 57 07

Sağ atriyumu sol atriyumdan ayıran septumun (interatriyal septum) ortasında fossa ovalis adını alan hafif bir çukurluk ve bunun hemen altında, kimi zaman doğumdan sonrada açık kalabilen foramen ovale bulunur (1).

İntrauterin hayatın 3. haftasının sonunda atriyal kanalı ikiye ayıran ince bir membran (septum primum) gelişmeye başlar. Septum primum arkaya doğru ilerlerken, serbest kenarlarının çevrelediği bir açıklık (Ostium primum) meydana gelir. Septum primumun büyümesi ile ostium primum giderek küçülür, fakat fetal dolaşımın sağlanabilmesi için atriyumlar arasında bir geçiş olması gerekir. Bu nedenle septum primum atriyumları tamamen birbirinden ayırmadan önce üst kısmından tekrar delinir (Ostium sekundum). Aynı dönemde septum primumun biraz sağından daha kalın bir membran olan septum sekundum oluşmaya başlar. Septum sekundumun serbest kenarı ostium sekundumu örtükten sonra, septum primum üstünde limbus fossa ovalisi meydana getirerek sonlanır. Septum sekundum kanın sağ atriyumdan sol atriyuma geçişini tamamen kesmez. Kan fossa ovalisten septum sekundumun altına girip septum primumdaki ostium sekundum kalıntısından çıkacak şekilde oblik bir yol izleyerek sol atriyuma geçer. Bu yola "foramen ovale" denir. Doğumdan sonra sol atriyum basıncının artması ile foramen ovale kapanır (2,3). Fakat bazen foramen ovale tamamen kapanmaz. Hagen ve ark. (4) 965 normal kalpli olgunun otopsi çalışmasında PFO sıklığını %27.3 olarak bildirmişlerdir. Bu sıklık yaş ile tedricen azalmaktadır. Yaşamın ilk üç dekadında % 34.3, 4.-8. dekadlarda %25.4 ve 9.-10. dekadlarda ise %20.2 olarak bulunmuştur. Erişkinlerde ortalama %27 oranında PFO saptandığı ve ortalama olarak 4.9 mm genişlikte olduğu bildirilmiştir (2,4).

PFO'nun sebep olabileceği patolojik durumlar, sağdan sola şant ve buna bağlı olabilen paradoks embo-

lilerle (5-9) ve şantın önemine göre değişen oranda hipoksidir (10-13). PFO'da sağdan sola şant bazı özel fizyolojik veya patolojik durumlarda görülür. Bu şartlar Tablo-1'de gösterilmiştir. PFO'nun komplikasyonu olarak paradoksal emboli ilk kez 1877'de Connheim tarafından tarif edilmiştir (2). PFO, paradoksal emboli vakalarında en sık bildirilen intrakardiyak şanttır (% 72). Bu olasılık genç erişkinlerde inme ile PFO arasında bir ilişki kurulmasına neden olmuştur (14-17). PFO'lu olgularda inme sıklığı % 10-50 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (4,16).

Biz çalışmamızda SVO geçirmiş veya değişik endikasyonlarla transözofayiyal ekokardiyografi (TÖE) incelemesi yapılan olgularda PFO sıklığı ve emboli ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Tablo 1. PFO'da sağdan sola geçişe neden olan durumlar

<p>I- Sağ atriyum basıncının arttığı durumlar</p> <p>A) Toraks içi basıncının artması (Öksürük, Valsalva manevrası, pozitif basınçlı ventilasyon, pozitif ekspiratuvar basınç, dalmak)</p> <p>B) Triküspit kapak anomalileri (Atrezi, darlık, yetersizlik, kitle ile daralma, Ebstein anomalisi)</p> <p>C) Sağ ventrikül yetersizliği (Sağ ventrikül infarktüsü, kardiyomyopati)</p> <p>D) Sağ ventrikül basıncını arttıran durumlar (Pulmoner darlık, pulmoner emboli, kronik obstruktif akciğer hastalığı, yüksek irtifa akciğer ödemi)</p> <p>E) Perikard hastalıkları (Kalp tamponadı)</p>
<p>II- Sağ atriyum basıncının normal olduğu durumlar</p> <p>A) Sağ atriyumda kan akımının anormal olduğu şartlar (Sağ atriyum kitlesi, pnömoektomi sonrası)</p> <p>B) Çok nedenli sebepler (Platypnea-orthodeoxia syndrome)</p>

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Mayıs 1995 - Haziran 1998 tarihleri arasında inme ya da değişik endikasyonlarla ekokardiyografi laboratuvarına TÖE yapılmak üzere başvurmuş 1712 ardışık hasta alındı. Olguların 700'ü erkek, 1012'si kadındı. Yaş aralığı 14-89 olan olguların yaş ortalaması 48.17 ± 15.88 yıl idi. Olguların 583'ünde romatizmal kalp hastalığı saptandı ve bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kalan 1129 olgu 4 gruba ayrıldı.

I. Grup: İnme geçirmiş 14-40 yaşları arasında olan 42 olgu (16 erkek, 26 kadın, yaş ortalaması: 34.1 ± 6.3)

II. Grup: İnme geçirmiş 41-89 yaşları arasında olan 191 olgu (95 erkek, 96 kadın, yaş ortalaması: 58.5 ± 10.0)

III. Grup: İnme geçirmemiş 14-40 yaşları arasında kontrol grubu olan 338 olgu (130 erkek, 208 kadın, yaş ortalaması: 32.0 ± 7.1)

IV. Grup: İnme geçirmemiş 41-89 yaşları arasında kontrol grubu olan 558 olgu (274 erkek, 284 kadın, yaş ortalaması: 59.5 ± 10).

TÖE incelemede biplane 5 Mhz "Acuson" probu kullanıldı. Uygulama öncesi olgular en az 4 saat süre ile aç bırakıldılar. Orofarinkse lokal anestezi yapıldıktan sonra işlem uygulandı. İşlem sırasında ve sonrasında komplikasyon gelişmedi.

PFO varlığını saptamak amacıyla 10 ml serum fizyolojik hastadan alınan 0,5 cc kan ile ajite edilerek antekubital venden hızla bolus şeklinde enjekte edildi ve Valsalva manevrası ile veya öksürtülerek sağ atriyum basıncı artırılarak PFO'nun ortaya çıkması kolaylaştırıldı. 3-5 kalp siklusu içinde, ekojenik mikro baloncukların sağ atriyumdan sol atriyuma geçip geçmedikleri gözlemlendi. PFO tanısı, sol kalp balonluklarında en az 3 mikro baloncukun görülmesi ile kondu.

İstatistiksel değerlendirmeler aritmetik ortalama, standart sapma ve X_2 testi kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı. I. Grup ile II. Grup ve III. Grup ile IV. Grup arasında anlamlı yaş farkı yoktu. I. ve II. gruplardaki hastalara inme nedeniyle TÖE isteği yapılmıştı. Kontrol grupları olan III ve IV'den ise değişik nedenlerle (atriyal fibrilasyonda kardiyoversiyon öncesi, infektif endokardit şüphesi, atriyal septal patoloji, aort hastalıkları ve diğer nedenler) TÖE istenmişti.

Kontrast çalışma ile 1712 olgunun 106'sında (%6.2) PFO saptandı. Romatizmal kalp hastalığı nedeniyle çalışma dışı bırakılan 583 olgunun 9'unda (%1.2) PFO mevcuttu. Çalışmaya alınan 1129 olgunun ise 99'unda (%8.8) PFO bulundu. I. Gruptaki 42 olgunun 10'unda (%23.8), II. Gruptaki hastaların 11'inde (%5.8), III. Gruptaki olguların 38'inde (%11.2) ve IV. Gruptaki olguların 40'ında (%7.2) PFO saptandı. Gruplara ilişkin bulgular Tablo 2'de gösterilmiştir.

İnme geçirmiş olgular (I. ve II. gruplar) kontrol grupları olan III. ve IV. gruplarla karşılaştırıldı. Grup I ile Grup III arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.03$) (Tablo-3).

Grup I ile Grup II + Grup III + Grup IV Grup IV arasında (genç yaşta inme geçirmemiş olgularının tümü) arasında da anlamlı bir ilişki vardı ($p = 0.001$) (Tablo 4).

Grup II ile Grup IV ve Grup III + Grup IV arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 2. İnmesi olan ve olmayan olguların bulguları

	Olgu sayısı (n)	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Erkek	515	16	95	130	274
Kadın	614	26	96	208	284
Yaş ort.	48.2 ± 15.9	34.1 ± 6.3	58.5 ± 10.0	32.0 ± 7.1	59.5 ± 10.0
PFO	99 (%8.8)	10 (%23.8)	11 (%5.8)	38 (%11.2)	40 (%7.2)
Toplam	1129	42 (%3.8)	191 (%16.9)	338 (%29.9%)	558 (%49.4)

Tablo 3. Genç olgularda PFO ve inme ilişkisi (p<0.03)

	PFO (+)	PFO (-)	n
SVO (+)	10	32	42
SVO (-)	38	300	338
n	48	332	380

Tablo 4. Genç inmeli olgularda diğer olguların PFO ve inme açısından karşılaştırılması (p>0.001)

	PFO (+)	PFO (-)	n
SVO ≤ 40 yaş (+)	10	32	42
SVO ≤ 40 yaş (-)	89	998	1087
n	99	1030	1129

TARTIŞMA

TÖE, PFO'nunda içinde yer aldığı atriyal septum anormalliklerini saptamada yararlı olan çok duyarlı bir yöntemdir (13-20). Hagen ve ark. (4) yaptıkları otopsi çalışmasında yaşla birlikte PFO sıklığının azaldığını ve erişkinlerde ortalama % 27 oranında görüldüğünü bildirmişlerdir. TÖE ile PFO tanısının konulabilmesi için sağ atriyum basıncının sol atriyum basıncından daha yüksek olması gereklidir. Kontrast çalışma sırasında yaptırılan valsalva manevrasının amacı sağ atriyum basıncını arttırmaktır. Sol atriyum basıncının yüksek olduğu veya hastanın Valsalva manevrasını iyi uygulayamadığı durumlarda PFO mevcut olsa bile TÖE ile saptamak mümkün değildir. Bu nedenle otopside bulunan PFO sayısı TÖE ile saptanan PFO sayısından daha fazladır.

Yapılan çalışmalar PFO ile iskemik inmeyi de içeren istemik emboli arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (14, 16, 17). PFO ile sistemik emboli arasındaki ilişki, venöz sistemden kaynaklanan paradoks emboli ile açıklanmaktadır. PFO saptanmış hastalarda gelecekte olabilecek embolik olay insidensi kesin olarak bilinmemektedir.

Webster ve ark. (16) iskemik inme geçirmiş 40 yaşının altında 66 hasta ile yaşları ve cinsiyetleri benzer olan fakat inme geçirmemiş iki grup olguyu karşılaştırmışlar ve PFO oranını inme geçirmiş grupta anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (İnme geçiren grupta %50, kontrol grubunda %15). Bunu genç erişkinlerde PFO nedeniyle olabilecek paradoks em-

boli ile açıklamışlardır. Benzer bir çalışmada Lechat ve ark. (14) 55 yaşının altında iskemik inme geçirmiş olgularda PFO sıklığını %40, kontrol grubunda ise %10 olarak bildirmişlerdir. DiTullio ve ark. (18) ise 146 iskemik inme geçirmiş olgunun 26'sında (%18) PFO saptamışlardır. Bu araştırmacılar gençlerin ve yaşlıların sebebi bilinmeyen inmelerinde PFO oranını %42 olarak saptamalarına karşın, inme nedeni bilinen grupta bu oranı %7 olarak bildirmişlerdir. Devuyt ve ark. (21) sebebi saptanamamış iskemik inme geçirmiş 37 hastadan 24'ünde (%65) TÖE ile PFO saptamışlardır. Kristensen ve ark. (22) Kuzey İsveç'te 18-44 yaşları arasında, iskemik inme geçirmiş 10172 genç erişkinle yaptıkları çalışmalarında PFO veya atriyal septal anevrizma sıklığını %28 olarak bildirmişlerdir.

Homma ve ark. (23) 24 iskemik inme geçirmiş ve PFO saptanmış olgu ile yaptıkları çalışmalarında kontrast ekokardiyografide sağ atriyumdan sol atri-yuma geçtiği saptanan mikro baloncukların sayısı ile yani şantın derecesi ile sebebi belli olmayan emboli arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Stone ve ark. (24). TÖE ile PFO saptanan 34 hastayı sol kalp boşluklarına geçen mikro baloncuk sayısına göre iki gruba ayırmışlar ve 21 ay içinde gelişecek sistemik embolik olaylarını gözlemişlerdir. Geniş şant saptanmış olgularda % 31 oranında sistemik embolik olay gelişirken, küçük şantı olanlarda hiç embolik olay görülmemiştir.

Stollberger ve ark. (25) PFO'su olan ve sistemik embolik olay geçirmiş olgularda alt ekstremitelerde derin ven trombüsü sıklığını % 57 olarak bildirmişlerdir. Hanna ve ark. (26) 74 olgu ile yaptıkları çalışmalarında alt ekstremitelerde derin ven trombozu sıklığını; inme nedeni olarak PFO'nun düşünüldüğü olgularda %31, PFO'nun bulunduğu, fakat inme sebebi olarak düşünülmeyen olgularda %4 ve emboli bulunmayan olgularda ise %3 olarak bildirmişlerdir.

Biz TÖE ve kontrast çalışma yapılmış 1712 hasta içinde romatizmal kapak hastalığı saptanmayan 1129 olgunun 29'unda (%8.8) PFO saptadık. 99 olgunun 10'unda erken yaşta iskemik inme mevcuttu. Bu hastalarda emboli kaynağı olarak başka herhangi bir kardiyak patoloji saptanmadı. Genç iskemik inmeli olgularda PFO sıklığı (%23.8), aynı yaş grubunda inme geçirmemiş olanlara (%5.8) göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Erken yaşta inme geçiren olgular, 40 yaşından önce inme geçirmemiş ya da hiç inme geçirmemiş olgularla karşılaştırıldığında da PFO sıklığı anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu bulgu literatürdeki benzer çalışmalarla uyum göstermektedir. 40 yaşının üstündeki olgularda ise PFO ile iskemik inme arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

KAYNAKLAR

1. Ertem G: Kalbin fonksiyonel anatomisi. Özcan R. (ed). Kalp Hastalıkları İstanbul, Sanal Matbaacılık, 1983. p. 5
2. Movsowitz C, Podolsky LA, Meyerowitz CB et al: Patent foramen ovale: A nonfunctional embryological remnant or a potential cause of significant pathology? J Am Soc Ech. J Echo 1992; 5: 259-270
3. Cotran R, Kumar V, Robbins SL: Robbins Pathologic Basis of Disease. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989. p: 622-623
4. 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
5. Loscalzo J: Paradoxical embolism: clinical presentation, diagnostic strategies, and therapeutic options. Am Heart J 1986; 112: 141-145
6. Dubourg O, Bourdarias JP, Farcor JC et al: Contrast echocardiographic visualization of cough-induced right to left shunt through a patent foramen ovale. J Am Coll Cardiol 1984; 4: 587-594
7. Higgins JR, Strunk BL, Schiller NB: Diagnosis of pa-

radoxical embolism with echocardiography. Am Heart J 1984; 107: 375-377

8. Lynch JJ, Schuchard GH, Gross CM et al: Prevalence of right-to-left shunting in the healthy population: detection by Valsalva maneuver contrast echocardiography. Am J Cardiol 1984; 53: 1478-1480
9. Langholz D, Louie EK, Konstadt SN et al: 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: 1112-1117
10. Kasper W, Tiede N, Geibel A et al: Clinical relevance of patent foramen ovale in patients with hemodynamic active pulmonary embolism (Abstract). Circulation 1991; 84: II-452
11. Bansal RC, Marsa RJ, Holland D et al: Severe hypoxemia due to shunting through a patent foramen ovale: a correctable complication of right ventricular infarction. J Am Coll Cardiol 1985; 5: 189-192
12. Goldman AP, Glover U, Mick W et al: The role of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of patent foramen ovale following aortocoronary bypass graft surgery. Am Heart J 1991; 121: 1224-1227
13. Thompson RC, Finck SJ, Leventhal JP et al: Right-to-left shunt across a patent foramen ovale caused by cardiac tamponade: diagnosis by transesophageal echocardiography. Mayo Clin Proc 1991; 66: 391-394
14. Lechat PH, Mas JL, Lascault G et al: Prevalence of patent foramen ovale in young patients with stroke. N Engl J Med 1988; 3: 1148-1152
15. Rosenblum J, Pensabence J, Noveck H et al: Prevalence of patent foramen ovale in young stroke patients (Abstract). Circulation 1989; 80: II-404
16. Webster MWI, Chancellor AM, Smith JH et al: Patent foramen ovale in young stroke patients. Lancet 1988; 2: 11-12
17. Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A et al: Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. Ann Intern Med 1992; 117: 461-465
18. Seward JB, Khandheria BK, Edwards WD et al: Biplanar transesophageal echocardiography: anatomic correlations, image orientation and clinical applications. Mayo Clin Proc 1990; 65: 1193-1213
19. Lee RJ, Bartakis T, Yoeh T et al: Enhanced detection of intracardiac sources of cerebral emboli by transesophageal echocardiography. Stroke 1991; 22: 734-739
20. Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S et al: Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 66-72
21. Devuyst G, Despland PA, Bogousslavsky J et al: Complementarity of contrast transcranial doppler and contrast transesophageal echocardiography for the detecti-

on of patent foramen ovale in stroke patients. *Eur Neurol* 1997; 38: 21-25

22. Kristensen B, Malm J, Carlberg B et al: Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. *Stroke* 1997; 28: 1702-1709

23. Homma S, Mihaletos D, DiTullio MR et al: Characteristics of patent foramen ovale as determinants for paradoxal embolization: transesophageal echocardiographic evidence (Abstract). *Circulation* 1993; 88 (suppl 4): I-223

24. Stone DA, Godard J, Corretti M et al: Patent fora-

men ovale: Association between the degree of shunt by contrast transesophageal echocardiography and the risk of future ischemic neurologic events. *Am Heart J* 1996; 131: 158-161

25. Stollberger C, Slany JCS, Schuster I et al: The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxal embolism. *Ann Intern Med* 1993; 119: 461-465

26. Hanna JP, Sun JP, Furlan AJ et al: Patent foramen ovale and brain infarct-echocardiographic predictors, recurrence and prevention. *Stroke* 1994; 25: 782-786