

DOI: 10.14235/bs.2018.2103

Manuscript Type: Review

Turkish Title: Patent Foramen Ovale ve Dalış

Turkish Running Head: PFO ve Dalış

Title: Patent Foramen Ovale and Diving

Running Head: PFO and Diving

Author: Şefika KÖRPINAR

Institution: Med-Ok Hiperbarik Oksijen Tedavi Merkezi, İSTANBUL,Türkiye

Address for Correspondence: Şefika KÖRPINAR s_korpinar@yahoo.com

Cite this article as: Körpınar Ş. Patent Foramen Ovale and Diving. Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2103

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Körpınar Ş. Patent Foramen Ovale and Diving. Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2103

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakif University - Available online at www.bezmialemscience.org

ÖZET

Patent Foramen Ovale (PFO), Leonardo da Vinci tarafından 1513'te anatomik olarak betimlenmiş ve 1877'de bir tromboembolizm rotası olarak tanımlanmış olmasına rağmen; patolojik koşullar üretebilecek potansiyel bir yol olarak uzunca bir süre göz ardı edilmiştir. Kriptojenik inme, migren, dekompresyon hastalığı gibi çok sayıda klinik tablo ile ilişkilendirilmesinde birleştirici hipotez venöz dolaşımdaki bir partikül, inert gaz kabarcığı ya da kimyasal maddenin bu yolla akciğerlere uğramadan sistemik dolaşıma geçişidir. Bu derlemede, PFO'nun dalış tıbbındaki yeri ile ilgili güncel veriler tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Patent foramen ovale, dalış

ABSTRACT

Although Patent Foramen Ovale (PFO) was anatomically depicted in 1513 by Leonardo da Vinci and described as a thromboembolism route in 1877, it has been ignored for a long time as a potential way to produce pathological conditions. The unifying hypothesis associated with multiple clinical issues, such as cryptogenic stroke, migraine and decompression sickness is that a particle, inert gas bubbles or chemical substance in the venous circulation bypasses the lungs and enters to the systemic circulation via PFO. In this review, current data on the status of PFO in diving medicine are discussed.

Keywords: Patent foramen ovale, diving

GİRİŞ

Foramen ovale, intrauterin dönemde umbilikal kanın daha fazla oksijen kaybına uğramadan beyne ve yaşamsal organlara ulaştırılmasında hızlı transiti sağlayan interatrial bağlantıdır. Doğumdan sonra foramen ovale flebi (septum primum), pulmoner vasküler direnç ve sağ atrium basıncı düştüğünde septum sekunda doğru fizyolojik olarak kapanır. Temasla başlayan füzyon, yaşamın ilk iki yılında geri dönüşümsüz olarak tamamlanır. Nüfusun %25'inde foramen ovale patent kalmaktadır (1,2). Fizyolojik kapanmanın Galen tarafından tanımlanmasından yüzyıllar sonra patent foramen ovale (PFO), Leonardo da Vinci tarafından "kanal" şeklinde çizilmiş ve betimlenmiştir. Kanal terimi, PFO patofizyolojisinin karmaşık yapısını öngörmesi ve basit bir delikten öte olduğunu işaret etmesi açısından dönemi itibariyle eşsizdir (3).

PFO'lu bireyler genellikle otopsilerde tesadüfen tanımlanırken, antemortem tanı PFO ile ilişkili klinik tabloların etiyolojik araştırmaları sırasında konur. 965 kişiden oluşan bir otopsi çalışmasında PFO boyutları, 1-19 mm arasında (ortalama 4.9 mm) ölçülmüş ve birinci dekatta ortalama boyut 3.4 mm iken, onuncu dekatta 5.8 mm olarak tespit edilmiştir. Bu durum, küçük boyutlu PFO'ların zaman

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Körpınar Ş. Patent Foramen Ovale and Diving. Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2103

içerisinde kapandığı, büyük boyutlu olanların ise açık kaldığı şeklinde yorumlanmaktadır (4). PFO'nun kriptojenik inme, migren, uyku apnesi, yüksek irtifaya bağlı pulmoner ödem, platipne-ortodeoksi, dekompresyon hastalığı (DH) gibi çok sayıda klinik tablo ile ilişkilendirilmesinde birleştirici hipotez, neden olduğu sağ-sol şant ve venöz dolaşımdaki bir partikül, gaz kabarcığı ya da kimyasal maddenin bu yolla akciğerlere uğramadan sistemik dolaşıma geçişidir. Sol atrium basıncının sağdan yüksek oluşu, septum primum flebini septum sekunduma basılı tutarak bu geçişi engeller. Flebin kısmen açık olması durumunda dahi akım soldan sağa doğru olacaktır. Ancak, intratorasik (İTB) ve intraabdominal basıncı arttıran yük kaldırma, öksürme, kusma, ıkınma gibi günlük aktiviteler interatrial basınç gradyanını tersine çevirerek, geçici bir sağ-sol şant oluşturabilir. En etkili yöntemlerden biri de uzatılmış, zorlu bir Valsalva manevrası (VM) dir (1,2,5). Orijinal hali 1704'te Mario Antonio Valsalva tarafından "De Aure Humana Tractatus" (İnsan Kulağı Üzerine İnceleme) adlı eserinde ayrıntılı bir şekilde tarif edilmiş olan manevra, basitçe, kapalı bir hava yoluna karşı zorlu ekspirasyon çabasıdır. VM, orta kulak barotravmasından korunmak için dalışta ve hiperbarik oksijen tedavisi sırasında sıkça başvurulan bir yöntemdir. Manevraya verilen yanıt, süresi, zorlanma seviyesi, vücut pozisyonu ve solunum paterniyle ilişkilidir (5). Şaşırtıcı biçimde dalış sırasında yapılan nazik VM'ler İTB'yi neredeyse hiç artırmazken, manevranın zorlu ve çömelme sırasında yapılması halinde çok daha büyük artışlar tespit edilmiştir (6).

PFO aracılı geçişte son dönemde üzerinde durulan bir diğer konu da sağ atrium içi kan akımı dinamikleri ve fossa ovalis ile ilişkisidir. Sağ atriumda kaval venlerden gelen akımlar kafa kafaya çarpışmazlar, ileriye doğru dönerek kanın saat yönünde rotasyonuna katkıda bulunurlar. Atrial volümün triküspit kapak girişine doğru yönlendirilmesiyle ilişkili bu dolum paterni, kalbin sürekli aktivitesinin minimum enerjiyle sürdürülmesinde son derece önemlidir. Sağ atrial girişte oluşan bu türbülansın, başlangıçta neredeyse doğrudan fossa ovalise yönelen inferior kaval akımı (trombüs materyali, kabarcık, vazoaktif kimyasalların çoğunluğunu taşıyan) PFO'dan uzaklaştırdığı düşünülmektedir (7,8).

PFO aracılı şant, transtorasik ekokardiyografi (TTE), transösephagial ekokardiyografi (TEE) ve transkranyal doppler (TCD)'yi içeren farklı ekokardiyografik tekniklerle belirlenebilir. Üstün görüntü çözünürlüğü, şant lokalizasyonunu ayırt etme kabiliyeti, morfoloji, eşlik eden defekt varlığı, sayısı, boyutu, defekt dışında kalan septumun bütünlüğü ve cihaz yerleştirilmesini etkileyecek anatomik yapıların varlığını tanımlayarak, interatrial septumun üç boyutlu görünümünü zihinde canlandırması nedeniyle TEE altın standart olarak kabul edilir (1,2,9,10). Ancak, iyi tanımlanmış personel eğitim kriterleri olan semi-invaziv bir işlem olması, son derece nadir olmakla birlikte özefagus kanaması, perforasyon gibi hayatı tehdit eden komplikasyonları ve ciddi kanama riski olan hastalar gibi kontrendikasyonları nedeniyle değerlendirme hiyerarşisinde TTE ya da TCD'den sonra gelir. TTE, düşük maliyeti, noninvaziv ve kolay erişilebilir oluşu nedeniyle en sık kullanılan başlangıç tarama testidir (9,10).

Ekokardiyografi rutininde kullanılan en yaygın kontrast, hava ile karıştırılarak ajite edilmiş serum fizyolojiktir. Hava kabarcıkları, akciğerlerden geçerken temizlenir, geçebilenler de kanda çözünür. Dokuların nitrojenle süpersatüre olmaması nedeniyle, yüksek miktarda kabarcık geçişi olsa dahi DH semptomları gözlenmez (11). Ancak, dalgıçlarda yapılan kontrastlı ekokardiyografik çalışmalar seyrinde son yirmi dört saat içerisinde dalış yapmamış olmasına dikkat edilmesi ve güvenlik amaçlı

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Körpınar Ş. Patent Foramen Ovale and Diving. Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2103

olarak ortamda oksijen bulundurulması önerilmektedir (6). TCD'nin şant tespitinde benzer duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir; ancak kardiyak ve pulmoner lokalizasyonların ayırt edilmesinde başarısız kalmaktadır (2,9,10).

İTB arttıran provokatif manevralar TTE ve TEE'nin duyarlılığını önemli ölçüde artırır. TEE sırasında bilinçli sedasyon uygulandığından zorlu bir VM ile sağlanacak etki abdominal kompresyonla yapılmaya çalışılır. Kabarcıkların sol kalpte görülme zamanlaması intrakardiyak ve transpulmoner şantların ayırımında çok önemlidir. Kardiyak seviyede bir şant varlığında kabarcıkların üç kardiyak siklus içerisinde sol kalpte görülmesi beklenir. Büyük bir pulmoner şant varlığında da üç kardiyak siklus içerisinde sol kalpte kontrast görülebileceği unutulmamalı ve şant lokalizasyonunun netleştirmek için TEE ile daha ayrıntılı bir görüntülemeye geçilmelidir. Derecelendirmede kullanılan sistemler genellikle öznel ve sol atriumda görülen kabarcık sayısına odaklanan yarı kantitatif unsurlara dayanır. Bu nedenle, geniş kabul görmüş bir şema yoktur (9,10). Bir diğer önemli husus da kontrast enjeksiyonunun lokalizasyonudur. Femoral enjeksiyonların daha kolay, alışılmış brakiyal enjeksiyonlardan daha etkin olduğu gösterilmiştir. Bu etkinlik, yukarıda açıklanan sağ atrium içi kan akımı dinamikleri ve PFO ile ilişkisi, daha geniş çaplı femoral kateterle sağlanan hızlı bolus, venöz transit süresinin kısalması ve böylece kabarcıkların çözünmesinin azaltılmasına bağlanmaktadır (9,12).

DALIŞ VE PATENT FORAMEN OVALE

Dalış sırasında çevre basıncı her on metrelik derinlikte 1 atmosfer (760 mmHg) artar. Artan basınç vücudun solid ve likit kısımlarını etkilemezken, gaz dolu boşluklar ve organları daha küçük hacimlere sıkışmaya zorlar. Bu nedenle dalgıçlar, solunan gaz basıncının ortam basıncı ile dengelenmesini sağlayan ekipmanlar (SCUBA) yardımıyla, akciğerlerinin kollabe olmasını engelleyecek şekilde yüksek basınçlı hava (ya da karışım gaz) solurlar. Dalış boyunca solunan gaz karışımındaki inert gaz (nitrojen, helyum) dokularda derinlik ve süreye bağlı olarak çözünür. Çözünme, akciğerler ya da solunan gaz karışımındaki inert gaz basıncı azalmadığı takdirde, satürasyon olarak bilinen solunum gazı ile dokular arasında denge durumuna ulaşıncaya kadar devam edebilir. Akciğerlerdeki inert gaz basıncının azalması ise ortam basıncında azalma (dekompresyon) ile mümkündür. Dalgıçlar yüzeye doğru yükselmeye başladığında inert gaz dokulardan kana ve akciğerlere taşınarak alveollerden atılır. Dekompresyon sırasında çevre basıncının yavaş düşürülmesi ya da belirli derinliklerde beklemek (dekompresyon durağı) suretiyle, dokulardaki inert gazın etkin bir şekilde uzaklaştırılması sağlanabilir. Bu süreci kontrol etmek ve dalgıcın güvenli bir şekilde yüzeye geri dönmesini sağlamak için tasarlanmış ayrıntılı dekompresyon algoritmaları vardır. Yetersiz bir dekompresyonda, dokularda süpersatürasyon (aşırı doyunluk) gelişerek kabarcık üretme eğilimi ortaya çıkar (11, 13-15).

Süpersatürasyon sonrası oluşan ve herhangi bir belirtiyeye neden olmayan gaz kabarcıkları "sessiz kabarcıklar" olarak adlandırılır ve venöz dolaşımda doppler tetkiki ile tespit edilebilir (13,16,17). Kabarcıkların sayı ve boyutlarına bağlı olarak, vücudun herhangi bir bölgesinde neden olduğu hafif ya da ciddi hasarlarla klinik belirti ve bulgulara yol açması halinde DH ortaya çıkar. DH, kabarcıkların mekanik, embolik, biyokimyasal etkilerine bağlı mekanik distorsiyon, iskemi, hipoksi, vasküler oklüzyon, endotel hasarı ile kapiller permeabilite artışı, plazma ekstravazasyonu, hemokonsantrasyon, trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, lökosit-endotel adezyonu, iskemi

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Körpınar Ş. Patent Foramen Ovale and Diving. Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2103

reperfüzyon hasarı şeklinde karmaşık bir patogenezi olan, sistemik bir hastalıktır (13,14,17). Havacılar, astronotlar, basınçlı-hava tüneli (kezon) işçilerinde de görülür ve halk arasında “vurgun” olarak bilinir. DH’nin Tip I/II şeklindeki klinik bulguların şiddetine dayanan geleneksel sınıflaması, Londra’daki Dartford Tüneli inşasında kezon işçilerinden edinilen tecrübeye dayanır (18).

Sessiz kabarcıklar kurallara uygun yapılmış dalışlardan sonra da görülebilmektedir. Ancak DH varlığında genellikle yüksek miktarlarda bulunur (13,16,17). Divers Alert Network (DAN)’nin yürüttüğü bir çalışmada, farklı derinliklere yapılan tekrarlayan dalışlar sonrasında, dalgıçların % 91’inde Doppler’le venöz gaz kabarcığı tespit edilirken, hiçbirinde DH görülmemiştir (19). Mevcut veriler yüksek derecede kabarcık varlığında dahi DH ihtimalinin %13 olduğunu ortaya koymaktadır (17). Oluşan gaz kabarcıkları, normal şartlarda venöz dolaşımın sağ kalbe, oradan akciğerlere giderek, kabarcık içerisindeki gazın pulmoner kapillerlerden alveolere diffüze olmasıyla ortadan kalkar. Kabarcık boyutlarının 19-700 µm, gaz değişiminin yapıldığı alanda kapillerlerin çapının 6-15 µm oluşu, pulmoner filtrenin çalışma mekanizmasını açıklar. Daha nadir olarak görülen ve çok daha tehlikeli olarak değerlendirilen durum ise kabarcıkların kardiyak ya da pulmoner düzeyde bir sağ-sol şantla arteriyel dolaşıma geçişidir (13,14,16,17,20).

Venöz gaz kabarcıklarının interatrial septumdaki bir defekt aracılığıyla paradoksal bir emboliye neden olabileceği yönündeki ilk yayınlar seksenlerin sonundan itibaren literatüre girmeye başlamıştır (21). PFO’nun çok uzun zamandır bilinen bir tromboembolizm rotası olmasına rağmen, kardiyoloji ve nörolojinin ilgisini çekmesi de aynı döneme rastlar (22-25). Sessiz kabarcıkların arteriyelizasyonunu sağlayacak bir PFO varlığı, pulmoner barotravma olmaksızın gelişen arteriyel gaz embolizminin ve güvenli bir dalış profilinden sonra ortaya çıkan “hak edilmemiş DH” bulmacasının eksik parçası olarak düşünülmüştür. Ancak, yeni tartışmaların da yolunu açmıştır. En önemli itiraz, rakamlarla ilgilidir. Tüm rekreasyonel dalışların yalnızca % 0.005-0.08’inin DH ile sonuçlandığı görülmektedir ki, normal popülasyonda olduğu gibi dalgıçların da % 25’inde PFO olduğu ve % 91’inde DH geliştirecek kabarcık oluştuğu bilgisine göre bu oran açık bir şekilde beklenenden çok daha düşüktür. İkinci itiraz, bugüne değin yapılmış klinik gözlemlerin PFO’nun daha çok ciddi nörolojik hasarlarla ilişkilendirilmesi, ancak bu grubun DH’nin yalnızca üçte birini oluşturmasıdır. Sportif dalışlara bağlı DH’lerin büyük çoğunluğunda ağrı ve duysal bozukluklar söz konusu olduğu halde PFO ile ilişkisi ortaya konulmamıştır (26). Son dönemdeki yayınlar, DH gelişme riskinin PFO’nun varlığından ziyade, atrial defektin çapıyla ilişkili olduğu ve auralı migren olgularında inme ve DH prevalansının normal popülasyondan yüksek olması nedeniyle, auralı migren öyküsünün özellikle geniş çaplı PFO varlığı yönünde bir indikatör olarak değerlendirilebileceği yönündedir (25,27,28).

İTB’deki kısa süreli artışlar büyük miktarda kabarcık geçişi için yetersiz kalabilir. Ancak profesyonel ve askeri dalışlar, işin niteliğine bağlı olarak kabarcık oluşumunun zirve yaptığı dekompresyon ve yüze çıkış sonrası 30-60 dakikalık dönemde önemli düzeyde İTB oluşturan fiziksel aktivitelerle çakışır. Çapaların kaldırılması, halat çekme, sudan çıkarılanların tekneye taşınması gibi profesyonel aktiviteler yanında, rekreasyonel dalgıçlar için de yüze çıkış noktasından tekneye yüzmek, dalış tüpü gibi ağır ekipmanlarla tekneye tırmanmak gibi bireysel iş yükünü arttıran aktiviteler söz konusudur. Bilinçsiz

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Körpınar Ş. Patent Foramen Ovale and Diving. Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2103

zorlu VM da bu dönemde sıkça yapılmaktadır. Bu dönemdeki aktiviteler özellikle düşük maksimal oksijen volümü (VO2 max) yüzdesi olan dalgıçlarda intrapulmoner arteriovenöz anastomozlar üzerinde de etkili olmaktadır (20,28). Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS) Best Practise Guidelines, operasyonel bir zorunluluk bulunmadığı sürece aerobik (koşu), anaerobik (ağırlık kaldırma) egzersizlerden dört saat boyunca kaçınılmasını önermektedir (29).

Öte yandan, kabarcıklar her ne kadar “sessiz” olarak adlandırılrsa da; dolaşımdaki bu akut, asemptomatik, tekrarlanan varlıklarının uzun vadede kardiyovasküler, osteonekrotik ve serebral lezyonların oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (16). Özellikle, nöropsikolojik performansta azalmayla ilgili kaygılar, “sessiz” kabarcıkların “sessiz” bir serebral hasara neden olup olmadığı sorusu ve arteriyel migrasyonlarına katkısı nedeniyle PFO’nun bu hasardaki rolü, çok sayıda çalışmaya konu olmuştur (30,31,32,33). MRI’nın yaygınlaşmasıyla T2 ağırlıklı görüntülerde tesadüfi bir bulgu olarak keşfedilen beyaz cevher lezyonlarının (BCL) DH öyküsü bulunmayan sağlıklı dalgıçlarda, dalış yapmamış kontrollere oranla çok daha fazla sayıda görülmesi cevaplanması gereken yeni soruları da beraberinde getirmiştir. Serebral BCL, myelin yerine santral sinir sistemi sıvısının geçtiği nöronal akson defektleridir. MRI’da T1 ağırlıklı görüntülerde belirgin hipointensite olmadan, T2 ağırlıklı, FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) ve proton yoğunluğu görüntülerinde hiperintens görünümüleriyle tanınır. Histolojik olarak demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve astrositik gliozisi gösterir. Dalışa bağlı BCL’nin uzun dönemdeki sonuçları bugün için bilinmemektedir. Ancak genel popülasyonda BCL’nin 55 yaş üzerinde dramatik olarak arttığı ve inme, demans, ölüm riskini arttırdığı iyi bilinmektedir (31,33,34). Artan BCL ile nörokognitif fonksiyonlarda sublinik bozulmalar arasındaki ilişki, U-2 pilotlarıyla yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (35). Bu durum, noktasal BCL saptanan sağlıklı bireylerde görülen ince kognitif bozukluklarla uyumlu görünmektedir (31,34,35). PFO aracılığıyla venöz dolaşımdan sistemik dolaşıma geçen gaz kabarcıklarının akut ve kronik sonuçları halen araştırılmaktadır.

PFO’NUN KAPATILMASI: KARDİYOLOJİ, NÖROLOJİ DENEYİMLERİNDE ELDE EDİLEN SONUÇLAR

PFO, bir paradoksal tromboembolizm rotası olarak 1877’de Julius Cohnheim’in otopsi çalışmalarında tanımlanmış (22), 1988’de genç yaşta kriptojenik inme tanısı konulan hastalarda PFO prevalansının yüksek olduğunu gösteren (%40-50 ye karşılık %10-15, $p<0.001$) iki gözlemsel çalışmaya kadar bunun nadir bir durum olduğu düşünülmüştür (23,24). 2206 hastadan oluşan randomize bir çalışma olan WARRS (Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study)’nin bir alt grup araştırması olan PICSS (PFO in Cryptogenic Stroke Study)’nin retrospektif analizi, kriptojenik inme öyküsü olan 65 yaş ve üzerindeki PFO’lu hastalarda iki yıllık takip döneminde rekürrens oranını %37.9, PFO’su olmayanlarda %14.5 olarak bildirmiştir (36). Atrial septal anevrizmanın (ASA) eşlik ettiği olgularda ilk ve tekrarlayan inme atakları riskinde artış görülmektedir (1,24). Bu ilişkinin, başlangıçta anevrizmal dokunun neden olduğu trombüs oluşumuyla ilgili olduğu düşünülse de, doğrulanamamıştır. Mevcut teori, ASA varlığının daha fazla interatrial akışa neden olarak riski arttırdığı şeklindedir (1).

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Körpınar Ş. Patent Foramen Ovale and Diving. Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2103

İçinde bulunduğumuz dekada gelindiğinde kırk sekiz gözlemsel çalışmayı içeren bir meta analiz, 10327 Kriptojenik inme/Geçici iskemik atak (GİA) öyküsü olan PFO'lu hastada kapatma grubunda atakların tekrarlama oranı 0.8 (atak/100 hasta-yıl) iken; medikal tedavi grubunda 5.0 olduğunu ortaya koymuş (37), ancak kriptojenik inmelerin önlenmesinde PFO'nun kapatılmasının medikal tedaviden daha üstün olacağı hipoteziyle planlanan geniş katımlı randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) öngörülen hipotezi karşılayamamıştır. Bunların ilki CLOSURE I (Evaluation of the STARFlex Septal Closure System in Patients with a Stroke and/or Transient Ischemic Attack due to Presumed Paradoxical Embolism through a Patent Foramen Ovale) çalışmasıdır. Çalışma, PFO'su TEE ile doğrulanmış kriptojenik inme veya GİA öyküsü olan 18-60 yaş arası 909 hastayı içermektedir. Randomizasyon PFO'nun perkutan yöntemle kapatılmasının ardından antiplatelet tedavi (6 ay clopidogrel ve bunu takiben aspirin) ve sadece medikal tedavi (araştıracının kararına göre warfarin, aspirin ya da her ikisi birden) şeklinde iki grup olarak uygulanmıştır. PFO kapatma girişimi, hastaların %14'ünde başarısız olmuştur. İki yıllık takip süresinin sonunda PFO'su kapatılan grupta %5,5, medikal tedavi alan grupta ise %6,8 oranında inme veya GİA geliştiği görülmüştür (CI 0,45-1,35; p=0,37). İyi planlanmış ve yüksek katımlı bir çalışma olmasına karşın, her iki grup arasında yalnızca %30'luk bir fark saptayacak güçtedir (38).

Gözlemsel çalışmaların sonuçları ile CLOSURE I arasındaki tutarsızlıklar, esas olarak kapatmada kullanılan cihaza atfedilmiştir (2). Amplatzer PFO Occluder'in avantajlı güvenlik özelliklerine sahip oluşu, diğer iki RKÇ; RESPECT (Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment) ve PC (Clinical Trial Comparing Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale (PFO) Using the Amplatzer PFO Occluder with Medical Treatment in Patients with Cryptogenic Embolism)'de tercih edilmesini sağlamıştır (39,40). Çalışmalar cihazla ilgili sorunları çözse de kriptojenik inmede PFO'nun nedensel mi yoksa tesadüfi bir bulgu mu olduğu konusundaki belirsizliği ortadan kaldıramamıştır (2).

PFO-migren ilişkisi de kriptojenik inmede olduğu gibi doksanların sonunda dikkat çekmeye başlamıştır. Migren patogenezinde rol oynayan tetikleyici ajanların akciğerlerden serbestleşmesinden ziyade, bunların venöz dolaşımdan temizlenmesinde akciğerlerin bir filtre fonksiyonu gösteriyor olduğuna işaret eden ilk çalışmalar, nörolojik DH nedeniyle dalışa dönüş öncesi transkateteryal kapatma yapılan dalgıçları içermektedir. Kapatma sonrası sekonder kazanım olarak migren semptomlarında rahatlama görülmesi yanında, auralı migren-PFO-DH ilişkisini de ortaya koyması açısından dikkat çekicidir (25). Takip eden gözlemsel çalışmalar ve meta analizleri, tıpkı inme olgularında olduğu gibi art arda gerçekleştirilen üç RKÇ izlemiştir. İlki, MIST (Migraine Intervention With STARFlex Technology) çalışmasıdır. MIST çalışması, auralı migren olgularında şant prevalansının genel popülasyondan çok daha yüksek olduğunu (% 60) göstermiş, ancak kapatma ve sham (taklit, kasıkta cilt insizyonu) grubu arasında primer ve sekonder sonlanım noktasında anlamlı fark olmaması nedeniyle ciddi bir hayal kırıklığı yaratmıştır (41). MIST çalışmasının daha çok ses getiren kısmı ise cihaz ve rezidüel şantların altıncı aydaki değerlendirmesiyle ilgili sansasyonel tartışmalar olmuştur (42).

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Körpınar Ş. Patent Foramen Ovale and Diving. Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2103

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakif University - Available online at www.bezmialemscience.org

PRIMA (Percutaneous Closure of PFO in Migraine with Aura), kapatma için Amplatzer PFO Occluder cihazının kullanıldığı, 2006'da başlanan ve 2012'de yavaş katılım nedeniyle zamanından önce sonlandırılmış bir çalışmadır. Primer sonlanım noktası aylık ortalama migrenli gün sayısı olarak belirlenen çalışmada, refrakter auralı migren olgularında PFO'nun kapatılmasının aylık migren günlerini azaltmadığı sonucuna varılmıştır (43). Aynı yıl başlatılan, aynı cihazın kullanıldığı PREMIUM (Prospective Randomized Investigation to Evaluate Incidence of Headache Reduction in Subjects with Migraine and PFO Using the Amplatzer PFO occluder Compared to Medical Management) ise daha yüksek katımlı ve sham kontrollü bir çalışma olmakla birlikte henüz yayınlanmamıştır (NCT00355056).

Tüm bu veriler, kardiyoloji ve nörolojinin PFO konusunda sualtı hekimliğine kıyasla çok daha hızlı bir yol aldığını göstermektedir. Kapatmanın, inme ve migren olgularında hastalığın kendisinden daha az riskli bir işlem olması bunda etkindir. Çalışmaların da katkısıyla son on yılda elli kat artan işlem sayısı, teknik ve cihaz konusunda önemli gelişmeleri beraberinde getirmiştir (1). Ancak sonuçların beklenildiği kadar muhteşem olmayışı nedeniyle mevcut deneyimlerin dalış-PFO ilişkisine çok fazla şey katmadığı söylenebilir. Kapatmayla sağlanacak risk-kazanç oranı dalış dışındaki hastalıklar için de halen tartışmalıdır.

DALIŞA UYGUNLUK MUAYENELERİNDE PFO ve TARAMA

Profesyonel dalgıçlar, eğitmen, rehber ve tanıtım dalışı yaptıranlar için tıbbi muayenelerin amacı, geçici ya da kalıcı olarak dalışa engel bir durumun olup olmadığını tespit etmek, dalgıcın sağlık açısından güvenli biçimde dalış yapmaya elverişli olup olmadığını değerlendirmektir. Bilimsel kanıtlar, uzman görüşleri ve dalışa uygunluk muayeneleriyle elde edilen tecrübeler ışığında geliştirilen standartlar dalgıç muayenelerinde izlenecek yolu belirlemektedir. Ülkemizde profesyonel sualtı adamı ya da sportif dalış eğitmeni olarak çalışacakların tıbbi muayene ve değerlendirmeleri, Profesyonel Sualtıadamları Yönetmeliği ve Türkiye Sualtı Sporları Federasyonu (TSSF) Donanımlı Dalış Talimatı ile belirlenen ilkeler ışığında gerçekleştirilmektedir. Mevzuat, muayene, dalışa uygunluğu değerlendirme ve raporlama yükümlülüğünü Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp uzmanlarına vermektedir (44,45).

PFO taramasının tüm dalgıçlarda rutin olarak yapılmasının gerekmediği konusunda genel bir konsensüs bulunmaktadır; ancak ne zaman ve kimlerin taranması gerektiği konusu net değildir. Literatürde izlenen zenginleşmeye rağmen, hangi dalgıcın kapatma işlemi için sevk edilmesi gerektiğine karar vermek halen yaygın olarak sorulan ve cevabı net bir şekilde ortaya konulamayan bir klinik sorudur. İdeali, değerlendirmelerde tutarlı ve mevcut veriler ışığında kanıta dayalı ilkelerin

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Körpınar Ş. Patent Foramen Ovale and Diving. Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2103

ortaya konması ve uygulanmasıdır (28). Güncel kılavuzlara bakıldığında; DAN'a göre "Tıbbi açıdan bakıldığında eldeki veriler ciddi nörolojik DH ile PFO varlığı arasında bir ilişki olduğunu düşündürse de neden-sonuç ilişkisi kesin olarak kanıtlanmış değildir ve yaygın görülen bir durumu (PFO), nadir görülen bir hastalıkla (DH) ilişkilendirmek, yalnızca sıkça yapılan bir hatadır" (26). Sportif dalgıçlar için United Kingdom Sports Diving Medical Committee (UKSDMC)'ye göre: "Teorik olarak güvenli bir dalgıç profilinden sonra amatör dalgıçlarda nörolojik DH görülmesi durumunda bir şant olasılığını devre dışı bırakmak için test önerilir. Paradoks emboli riski geniş şanti olanlarda daha fazladır. Bu yüzden kardiyak açıdan başka herhangi bir kontrendikasyon bulunmadığı takdirde intrakardiyak şanti olduğu bilinen sportif dalgıçların 15 metreden daha sığa yapılan dalgıçlarına izin verilmektedir" (28). Profesyonel dalgıçlar için Health and Safety Executive (HSE), "İtrakardiyak şant varlığının araştırılması ilk ve yıllık muayeneler için bir gereklilik değildir. Ancak, nörolojik, kutanöz ya da kardiyorespiratuar DH geçiren, özellikle auralı migren öyküsü bulunan dalgıçlarda ya da güveli sayılabilecek bir dalgıç profilinden sonra gelişen DH durumlarında PFO taraması, dalgıçın başlama ve devam edilmesi konusunda karar verilirken genel risk değerlendirmesine katkıda bulunacağı için yapılmalıdır. Pozitif bir bulgu dalgıçın uygun olmadığı kararı için yeterli bir gerekçe değildir. Bununla birlikte, dalgıç tıbbına hakim bir kardiyolog görüşü önerilir" görüşündedir (46). The National Institute of Clinical Excellence (NICE)'ye göre: "Dalgıç tıbbı konusunda bilgili bir kardiyologun değerlendirmelere dahil edilmesi önemlidir. PFO varlığı ve boyutları ile ilgili değerlendirmeler yetersiz kalır ise, verilecek uygunsuz tavsiyeler ileride risk oluşturabilir" (47). Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS) Best Practise Guidelines'a göre: "Klinik olarak ağır seyreden ya da tekrarlayan nörolojik DH görülen dalgıçlarda PFO taraması, dalgıçlara dalgıç profillerini değiştirmeleri konusunda danışmanlık edilmesine yardımcı olabilir" (29). Carl Edmond'ın Dalgıç Tıbbı kitabında ise: "Tüm dalgıçların PFO taramasına alınması için yeterince yüksek bir risk bulunmamaktadır. Bu defektin tamiri sırasında yaşanabilecek komplikasyonlar dalgıçın kendisinden daha riskli olabilir" denmektedir (48). Bizde de durum farklı değildir. Gerek Profesyonel Sualtı Adamları Yönetmeliği, gerekse TSSF Donanımlı Dalgıç Talimatında tarama zorunluluğu yönünde bir görüş bulunmamaktadır (44,45). Dalgıçın uygunsuzluk konusunda ise TSSF Donanımlı Dalgıç Talimatı, Altıncı Bölüm, Sağlık Koşulları, Madde 20b'de "Bir kardiyolog tarafından hemodinamik olarak önemsiz olduğu belirtilmedikçe, kardiyomiyopati, iskemik kalp hastalığı, kapak hastalıkları, siyanotik kalp hastalığı ve sağ-sol şantlar gibi her türlü organik kalp hastalığı dalgıçın engeldir" denmektedir (45).

South Pacific Underwater Medicine Society (SPUMS)'nin 43. Yıllık Bilimsel Toplantısında gerçekleştirilen çalıştay sonrası UKSDMC üyeleriyle yapılan konsültasyondan üretilen bildiri, içeriği ve konuyla ilgili ihtiyacı ortaya koyması açısından son derece önemlidir. Buna göre; "İster başlangıç, isterse periyodik dalgıç muayenelerinde PFO'nin rutin olarak taranması gerekmemektedir. Serebral, spinal, vestibülokoklear ya da kutanöz DH, kriptonjenik inme, birinci derecede yakınarda PFO ya da ASD, auralı migren varlığı ya da öyküsü halinde PFO araştırması göz önünde bulundurulmalıdır. Tarama gerçekleştirilecekse teknik konusunda iyi bir merkezde yapılmalı, provokasyon manevraları için kooperasyon en iyi TTE ile sağlandığından değerlendirmelerde yer almalı ve kontrastlı kabarcık da içermelidir. Provokasyonsuz spontan şant ya da provokasyonlu, geniş şant şeklinde pozitif bir PFO taraması serebral, spinal, vestibülokoklear ve kutanöz DH tipleri açısından açık bir risk faktörüdür. Küçük şantlarda ise daha düşük ancak yetersiz tanımlanmış bir risk söz konusudur. PFO tanısının konulmasından sonra sualtı hekimi ile konsültasyonda seçenekler, dalgıçın bırakılması, daha

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Körpınar Ş. Patent Foramen Ovale and Diving. Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2103

konservatif dalış profillerinin benimsenmesi ya da PFO'nun kapatılmasıdır. Kapatma sonrası minimum 3 ay içerisinde bir kontrastlı ekokardiyografi ile kontrol yapılmalı ve PFO'nun tatminkar düzeyde kapandığı teyit edilmeden dalışa dönülmesine izin verilmemelidir. Ayrıca, dalış öncesi dalgıcın güçlü anti-trombosit ilaç alımını kestiğinden emin olunmalıdır” denmektedir (47).

Her uzmanlık dalında olduğu gibi sualtı hekimliğinin de nihai görevi, dalış öncesi ve sonrasında dalgıcın sağlığının korunmasıdır. Dalış-PFO ilişkisi tanı, tarama, kapatma ve takip sürecinde uygulamayı yapacak olan kardiyologla işbirliğini zorunlu kılarken, planlanacak araştırmaların tasarım ve metodolojisinde daha fazla hasta sayısı ve kaynak ile çalışılmış olması nedeniyle kardiyoloji ve nörolojinin deneyimlerinden faydalanmayı da gerektirir. Muayeneler ve dalışa uygunluk değerlendirmelerinde DH gelişiminde en önemli faktörün daima dalış profili olduğu, en başarılı kapatma işleminin dahi agresif bir dalış profili varlığında DH oluşumunu engelleyemeyeceği, riskin yalnızca normale döndüğü ve asla sıfırlanamayacağı vurgulanmalıdır.

REFERANSLAR

1. Tobis J, Shenoda M. Percutaneous treatment of patent foramen ovale and atrial septal defects. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(18):1722-32. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.086.
2. Mojadidi MK, Christia P, Salamon J, Liebelt J, Zaman T, Gevorgyan R, Nezami N, Mojaddedi S, Elgendy IY, Tobis JM, Faillace R. Patent foramen ovale: Unanswered questions. *Eur J Intern Med* 2015; 26(10):743-51. doi: 10.1016/j.ejim.2015.09.017.
3. Rigatelli G, Zuin M. Leonardo da Vinci and patent foramen ovale: An historical perspective. *Int J Cardiol* 2016; 1;222:826.
4. 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.
5. Pstras L, Thomaseth K, Waniewski J, Balzani I, Bellavere F. The Valsalva manoeuvre: physiology and clinical examples. *Acta Physiol (Oxf)* 2016; 217(2):103-19. doi: 10.1111/apha.12639.
6. Wendling J, Balestra C, Germonpré P. Is screening for patent foramen ovale feasible? *South Pacific Underwater Medicine Society (SPUMS) Journal* 2001; 31(2):85-89.
7. Balestra C, Germonpré P. Correlation between Patent Foramen Ovale, Cerebral "Lesions" and Neuropsychometric Testing in Experienced Sports Divers: Does Diving Damage the Brain? *Front Psychol.* 2016; 11(7):696. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00696.
8. Parikh JD, Kakarla J, Keavney B, O'Sullivan JJ, Ford GA, Blamire AM, Hollingsworth KG, Coats L. 4D flow MRI assessment of right atrial flow patterns in the normal heart - influence of caval vein arrangement and implications for the patent foramen ovale. *PLoS One* 2017; 12(3):e0173046. doi: 10.1371/journal.pone.0173046.
9. Hahn RT, Abraham T, Adams MS, Bruce CJ, Glas KE, Lang RM, Reeves ST, Shanewise JS, Siu SC, Stewart W, Picard MH. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Körpınar Ş. Patent Foramen Ovale and Diving. *Bezmialem Science* 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2103

- Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26(9):921-64. doi: 10.1016/j.echo.2013.07.009.
10. Rana BS, Thomas MR, Calvert PA, Monaghan MJ, Hildick-Smith D. Echocardiographic evaluation of patent foramen ovale prior to device closure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3(7):749-60. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.01.007.
 11. Wilmshurst PT. The role of persistent foramen ovale and other shunts in decompression illness. *Diving Hyperb Med* 2015; 45(2):98-104.
 12. Saura D, García-Alberola A, Florenciano R, de la Morena G, Sánchez-Muñoz JJ, Soria F, Martínez-Sánchez J, Valdés-Chávarri M. Alternative explanations to the differences of femoral and brachial saline contrast injections for echocardiographic detection of patent foramen ovale. *Med Hypotheses* 2007; 68(6):1378-81.
 13. Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, Moon RE. Decompression illness. *Lancet*. 2011; 377(9760):153-64. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61085-9.
 14. Papadopoulou V, Eckersley RJ, Balestra C, Karapantsios TD, Tang MX. A critical review of physiological bubble formation in hyperbaric decompression. *Adv Colloid Interface Sci* 2013; 191-192:22-30. doi: 10.1016/j.cis.2013.02.002.
 15. Toklu AS, Cimsit M, Yildiz S, Uzun G, Korpınar S, Sezer H, Aktas S. Decompression sickness cases treated with recompression therapy between 1963 and 1998 in Turkey: review of 179 cases. *Undersea Hyperb Med*. 2014; 41(3):217-21.
 16. Ljubkovic M, Marinovic J, Obad A, Breskovic T, Gaustad SE, Dujic Z. High incidence of venous and arterial gas emboli at rest after trimix diving without protocol violations. *J Appl Physiol* 2010; 109(6):1670-4. doi: 10.1152/jappphysiol.01369.2009.
 17. Ljubkovic M, Dujic Z, Møllerløgken A, Bakovic D, Obad A, Breskovic T, Brubakk AO. Venous and arterial bubbles at rest after no-decompression air dives. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43(6):990-5. doi: 10.1249/MSS.0b013e31820618d3.
 18. Golding FC, Griffiths P, Hempleman HV, Paton WD, Walder DN. Decompression sickness during construction of the Dartford Tunnel. *Br J Ind Med*. 1960; 17:167-80.
 19. Dunford RG, Vann RD, Gerth WA, Pieper CF, Huggins K, Wachholz C, Bennett PB. The incidence of venous gas emboli in recreational diving. *Undersea & Hyperbaric Medicine* 2002; 29: 247-59.
 20. Madden D, Ljubkovic M, Dujic Z. Intrapulmonary shunt and SCUBA diving: another risk factor? *Echocardiography*. 2015; 32 Suppl 3:S205-10. doi: 10.1111/echo.12815.
 21. Wilmshurst PT, Ellis BG, Jenkins BS. Paradoxical gas embolism in a scuba diver with an atrial septal defect. *BMJ* 1986; 293:1277.
 22. Cohnheim J. *Vorlesungen über allgemeine Pathologie-ein Handbuch für Aerzte und Studierende, Erste Ausgabe*. Berlin, Hirschwald, 1877.
 23. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318(18):1148-52.
 24. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, Swift DL, Sharpe DN, Bass NM, Glasgow GL. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988; 2(8601):11-2.
 25. 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 haemodynamic reasons. *Lancet* 2000; 356(9242):1648-51.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Körpınar Ş. Patent Foramen Ovale and Diving. *Bezmialem Science* 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2103

26. Bové AA, Moon RE. Patent Foramen Ovale-Is It Important to Divers?
http://www.diversalertnetwork.org/medical/articles/Patent_Foramen_Ovale_Is_It_Important_to_Divers?
27. Wilmshurst PT, Morrison WL, Walsh KP. Comparison of the size of persistent foramen ovale and atrial septal defects in divers with shunt-related decompression illness and in the general population. *Diving Hyperb Med* 2015; 45(2):89-93.
28. Sykes O, Clark JE. Patent foramen ovale and scuba diving: a practical guide for physicians on when to refer for screening. *Extrem Physiol Med* 2013; 2(1):10. doi: 10.1186/2046-7648-2-10.
29. UHMS best practice guidelines: prevention and treatment of decompression sickness and arterial gas embolism.
http://membership.uhms.org/resource/resmgr/dcsandage_prevandmgt_uhms-fi.pdf.
30. Balestra C, Germonpré P. Correlation between Patent Foramen Ovale, Cerebral "Lesions" and Neuropsychometric Testing in Experienced Sports Divers: Does Diving Damage the Brain? *Front Psychol*. 2016; 11(7):696. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00696.
31. Connolly DM, Lee VM. Odds Ratio Meta-Analysis and Increased Prevalence of White Matter Injury in Healthy Divers. *Aerosp Med Hum Perform* 2015; 86(11):928-35. doi: 10.3357/AMHP.4392.2015.
32. Schwerzmann M, Seiler C, Lipp E, Guzman R, Lövblad KO, Kraus M, Kucher N. Relation between directly detected patent foramen ovale and ischemic brain lesions in sport divers. *Ann Intern Med* 2001; 134(1):21-4.
33. Gempp E, Sbardella F, Stephant E, Constantin P, De Maistre S, Louge P, Blatteau JE. Brain MRI signal abnormalities and right-to-left shunting in asymptomatic military divers. *Aviat Space Environ Med* 2010; 81(11):1008-12.
34. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 341:c3666. doi: 10.1136/bmj.c3666.
35. McGuire SA, Tate DF, Wood J, Sladky JH, McDonald K, Sherman PM, Kawano ES, Rowland LM, Patel B, Wright SN, Hong E, Rasmussen J, Willis AM, Kochunov PV. Lower neurocognitive function in U-2 pilots: Relationship to white matter hyperintensities. *Neurology* 2014; 83(7):638-45. doi: 10.1212/WNL.0000000000000694.
36. Homma S, DiTullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Mohr JP, PICSS Investigators. Age as a determinant of adverse events in medically treated cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Stroke* 2004; 35(9):2145-9.
37. Agarwal S, Bajaj NS, Kumbhani DJ, Tuzcu EM, Kapadia SR. Meta-analysis of transcatheter closure versus medical therapy for patent foramen ovale in prevention of recurrent neurological events after presumed paradoxical embolism. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5(7):777-89. doi: 10.1016/j.jcin.2012.02.021.
38. Furlan AJ1, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, Felberg R, Herrmann H, Kar S, Landzberg M, Raizner A, Wechsler L; CLOSURE I Investigators. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012; 366(11):991-9. doi: 10.1056/NEJMoa1009639.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Körpınar Ş. Patent Foramen Ovale and Diving. *Bezmialem Science* 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2103

39. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL; RESPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368(12):1092-100. doi: 10.1056/NEJMoa1301440.
40. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, Andersen G, Ibrahim R, Schuler G, Walton AS, Wahl A, Windecker S, Jüni P; PC Trial Investigators. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013; 368(12):1083-91. doi: 10.1056/NEJMoa1211716.
41. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, Lipscombe SL, Rees T, De Giovanni JV, Morrison WL, Hildick-Smith D, Elrington G, Hillis WS, Malik IS, Rickards A. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation* 2008; 117(11):1397-404. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727271.
42. Gornall J. A very public break-up. *BMJ* 2010; 340:c110. doi: 10.1136/bmj.c110.
43. Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith D, Becker WJ, Baumgartner H, Chataway J, Gawel M, Göbel H, Heinze A, Horlick E, Malik I, Ray S, Zermansky A, Findling O, Windecker S, Meier B. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2016; 37(26):2029-36. doi: 10.1093/eurheartj/ehw027.
44. Resmi Gazete. Profesyonel Sualtıadamları Yönetmeliği Sayı: 23098, Sayfa: 16, 02 Eylül 1997.
<http://www.resmigazete.gov.tr/main.aspx?home=http://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/23098.pdf&main=http://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/23098.pdf>.
45. Türkiye Sualtı Sporları Federasyonu Donanımlı Dalış Talimatı (GSGM Y.T. 20.03.2017. Değişiklik 24.02.2017) <https://tssf.gov.tr/yonetmelik-ve-talimatlar/>.
46. The medical examination and assessment of divers (MA1).
<http://www.hse.gov.uk/diving/ma1.pdf>.
47. NHS: IPG371 Percutaneous closure of patent foramen ovale for the secondary prevention of recurrent paradoxical embolism in divers: guidance.
<http://guidance.nice.org.uk/IPG371/Guidance/pdf/English>.
48. Decompression physiology and susceptibility.
<http://www.divingmedicine.info/Ch%2013%20SM10c.pdf>.
49. Smart D, Mitchell S, Wilmshurst P, Turner M, Banham N. Joint position statement on persistent foramen ovale (PFO) and diving. South Pacific Underwater Medicine Society (SPUMS) and the United Kingdom Sports Diving Medical Committee (UKSDMC). *Diving Hyperb Med* 2015; 45(2): 129-31.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Körpınar Ş. Patent Foramen Ovale and Diving. *Bezmialem Science* 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2103