



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**İNTRAVENÖZ AJİTE SALİN KONTRAST
EKOKARDİYOGRAFINİN NÖRON SPESİFİK ENOLAZ İLE
BELİRLENEN SUBKLİNİK NÖRON HASARI ÜZERİNE
ETKİLERİ**

Dr. Kübra KORKMAZ

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Cansın TULUNAY KAYA**

ANKARA

2024

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İNTRAVENÖZ AJİTE SALIN KONTRAST
EKOKARDİYOĞRAFİNİN NÖRON SPESİFİK ENOLAZ İLE
BELİRLENEN SUBKLİNİK NÖRON HASARI ÜZERİNE
ETKİLERİ

Dr. Kübra KORKMAZ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Cansın TULUNAY KAYA

ANKARA
2024

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “İV Ajite Salin Kontrast Ekokardiyografinin Nöron Spesifik Enolaz ile Belirlenen Subklinik Nöron Hasarı Üzerine Etkileri” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Prof. Dr. Nuray YAZIHAN tarafından, 14/10/2021 tarihinde, İ9-579-21 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Kübra KORKMAZ

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Gönderim Tarihi: 02-May-2024 08:01PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 2368989947

Dosya adı: TEZturnitin.docx (5.83M)

Kelime sayısı: 7512

Karakter sayısı: 50866

kübtez

ORJİNALLİK RAPORU

%**10**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**8**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**5**

YAYINLAR

%**0**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Kübra Korkmaz	Sınav tarihi: 14 / 05 / 2024
Anabilim/Bilim Dalı: Kardiyoloji Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cansın TULUNAY KAYA	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: İntravenöz Ajite Salin Kontrast Ekokardiyografinin Nöron Spesifik Enolaz ile Belirlenen Subklinik Nöron Hasarı Üzerine Etkileri	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği	☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.</i>

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Eralp TUTAR
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Yusuf ATMACA
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Cansın TULUNAY KAYA
Kardiyoloji Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve desteklerini esirgemeyen, mesleki etik, nosyon ve vizyonumu geliştirmeme katkıda bulunan, bir yuva olarak gördüğüm ve göreceğim Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine; tez konusunda çok desteğini ve ilgisini hissettiğim her zaman yanımda olduğunu hissettiren anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Eralp Tutar’a teşekkür ederim.

Öğrenciliğimden beri ilgisini ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim, stajyer sınavında jürim olan, asistanlık sürecimde ne zaman başım sıkışsa kendimi yanımda bulduğum, tez sürecinde sonsuz desteği, sabrı ve hocadan öte ailemiş hissini bana yaşatan; eğitime aşkına, bilimselliğine, mütevazılığına sonsuz saygı duyduğum canım hocam Prof. Dr. Cansın Tulunay Kaya’ya sonsuz teşekkür ederim.

Tez sürecindeki katkıları için Klinik Vasküler Biyoloji Derneği’ne teşekkür ederim.

Yaşamda aldığım yolda ne zaman dönüp arkama baksam orda olduklarını bildiğim, canımdan çok sevdiğim aileme kelimelere sığmayan her şey için, şimdiye kadarki eğitim hayatımdaki destekleri için çok teşekkür ederim.

Tez sürecinde bana çok yardımı dokunan, başta Yeliz Gedikli, Filiz Saraç, Mehtap abla, Zeynep abla olmak üzere hakkını ödeyemeyeceğim hemşirelerimize teşekkür ederim.

Asistanlıkta, tez sürecinde, hayatımda bana iyi bir aile olan arkadaşlarım Selen Cansu Altun, Gözde Cansu Yılmaz, Özge Yurtseven, özellikle tez konusunda çok desteği olan Ahmet Doğukan Yılmaz’a ve adını sayamadığım canım arkadaşlarıma teşekkür ederim.

5 sene boyunca omuz omuza çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, mikrobiyoloji laboratuvar çalışanı Semahat Özartam’a yardımları için, asistanlığım boyunca hayatıma dokunan tüm İbni Sina ve Cebeci Kalp Merkezi hemşireleri ve personellerine teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	i
Özgünlük Raporu	ii
Kabul ve Onay Sayfası	iii
Önsöz	iv
İçindekiler	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller Dizini	ix
Tablolar Dizini	x

1.ÖZET	1
2.ABSTRACT	3
3.GİRİŞ VE AMAÇ	5
4.GENEL BİLGİLER	7
4.1.Septal Anatomi ve Embriyoloji	7
4.2.Patent Foramen Ovale	9
4.2.1.Patent Foramen Ovale Tanımı ve Prevalansı	9
4.2.2.Patent Foramen Ovale'nin Klinik Önemi	9
4.2.3.Patent Foramen Ovale Kapatılma Kararı ve Süreci	10
4.3.İnme	11
4.3.1.İnme Tanımı, Prevalansı ve İnsidansı	11
4.3.2.İnme Sınıflaması	11
4.3.3.İnme Risk Faktörleri	12
4.3.4.Kardiyoembolik İnme	12
4.3.5.Patent Foramen Ovale İlişkili Kriptojenik İnme ve Olası Patofizyoloji	13
4.4.Sessiz Serebral İskemi	14
4.4.1.Sessiz Serebral İskemi Tanım, Prevalans ve İnsidansı	14
4.4.2.Sessiz Serebral İskemi Görüntüleme Yöntemleri ve Bulguları	15
4.4.3.Sessiz Serebral İskemi Risk Faktörleri	15
4.4.4.Sessiz Serebral İskemi ve Kardiyovasküler Hastalık	16
4.5.İV Ajite Salin Kontrast Ekokardiyografi	16
4.5.1.İV Ajite Salin Kontrast Ekokardiyografi Yöntemi	16
4.5.2.İV Ajite Salin Kontrast Ekokardiyografi Endikasyonları	17
4.5.3.İV Ajite Salin Kontrast Ekokardiyografi Güvenli Mi?	18
4.6.Nöron Spesifik Enolaz	18
4.6.1.Nöron Spesifik Enolaz Biyokimyası	18

4.6.2.Nöron Spesifik Enolazın Klinik Önemi	19
4.6.3.Nöron Spesifik Enolaz Ölçüm Yöntemi	20
5.GEREÇ VE YÖNTEM	21
5.1.Hasta Seçimi	21
5.1.1. Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	21
5.2.Ekokardiyografik Değerlendirme	22
5.3.Iv Ajite Salin Kontrast Ekokardiyografi Uygulaması	23
5.4.Serum Belirteci Olarak: Nöron Spesifik Enolaz	24
5.5.İstatistiksel Analiz	25
6.BULGULAR	26
6.1.Demografik, Klinik ve Ekokardiyografik Özellikler	26
6.2.Karşılaştırmalı NSE Düzeyi ve Alt Gruplar Arasındaki İlişkiler	29
7.TARTIŞMA	35
8.SONUÇ ve ÖNERİLER	39
9.KAYNAKLAR	40

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADC	: Görünen Difüzyon Katsayısı
AF	: Atrial Fibrilasyon
ASA	: Atrial Septal Anevrizma
ASD	: Atrial Septal Defekt
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CM	: Santimetre
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DALY's	: Morbidite Nedenli Düzeltilmiş Kaybedilen Yaşam Yılları
DM	: Diabetes Mellitus
DWI	: Difüzyon Ağırlıklı MRI
ECLIA	: Elektrokemilüminesans İmmün Analiz
EIA	: Enzim İmmün Analiz
EKG	: Elektrokardiyografi
ELISA	: Enzime Bağlı İmmünozorban Analiz
Hb	: Hemoglobin
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
LA	: Sol Atrium
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MI	: Miyokard İnfarktüsü
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz
NNE	: Non-nöronal Enolaz
PFO	: Patent Foramen Ovale
RIA	: Radyoimmün Analiz
RoPE	: Paradoks Embolizm Risk Skoru
SKE	: Salin Kontrast Ekokardiyografi
SSI	: Sessiz Serebral İskemi
SVO	: Serebrovasküler Olay
TİA	: Transiel İskemik Atak

TEE	: Transözofageal Ekokardiyografi
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
Vb.	: ve benzeri
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1:	Normal interatrial septum anatomisi	8
Şekil 1.2:	Patent foramen ovale anatomisi.....	8
Şekil 2.1:	Nöron Spesifik Enolaz ELISA Kiti	20
Şekil 3.1:	Ajite salın kontrast ekokardiyografi yöntemi	24
Şekil 3.2:	ELISA ile çalışılmış NSE kiti.....	25
Şekil 3.3:	Sırasıyla ASA/PFO ve kontrol grubundaki NSE değişimleri.....	30
Şekil 3.4:	NSE düzeylerinin 12.saat ve bazal düzey farkının gruplara göre grafiklendirilmesi. Üstteki grafik kontrol grubunun, alttaki grafik ASA/PFO grubunun değişim düzeyleri	31
Şekil 3.5:	ASA/PFO grubunda NSE düzeyleri arasındaki ilişki.....	33
Şekil 3.6:	Kontrol grubunda NSE düzeyleri arasındaki ilişki.....	33

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.1: Gruplara Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	27
Tablo 1.2: Gruplara göre olguların laboratuvar ölçümleri	28
Tablo 1.3: Grupların NSE düzeyi karşılaştırması	30
Tablo 1.4: Patolojik değere göre (<12ng/mL) grupların olgu sıklıkları.....	32
Tablo 1.5: Tüm Olgular İçerisinde NSE Ölçümlerindeki Değişim Üzerinde Etkili Olabileceği Düşünülen Diğer Olası Tüm Faktörlere Göre Düzeltme Yapıldığında PFO Varlığının NSE Değişimi Üzerine Etkisi.....	34



1. ÖZET

Giriş ve Amaç: Patent foramen ovale (PFO), %25-30 yaygınlıkla interatriyal septumda doğuştan gelen bir açıklıktır. Tanı yöntemleri arasında transözofageal ekokardiyografi (TEE), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve bilgisayarlı tomografi (BT) bulunmakta olup transtorasik ekokardiyografi (TTE) birincil tanı yöntemidir. TTE’de, intravenöz olarak uygulanan ajite edilmiş salin enjekte edilir ve mikrobaloncukların sağ atriumdan sol atriuma geçişi izlenerek tanı konulur. Bu yöntemin güvenilirliği çeşitli olgu serilerinde sorgulandığında; advers olarak genellikle geçici, hafif klinik nörovasküler olaylar düşük insidanda (%0,062) bildirilmiştir. Sessiz serebral iskemi (SSİ), semptom olmadan radyografik olarak tanımlanan akut nöronal hasar olarak tanımlanmaktadır. SSİ inme, demans ve bilişsel bozukluk riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Nöron spesifik enolaz (NSE), nöronal hücrelere yüksek özgüllükle bağlanarak SSİ’yi tespit etmek için kullanılabilir. Olgu serilerinde semptomatik hastalar rapor edilmiş olmasının yanında, intravenöz ajite salin ekokardiyografinin (SKE) SSİ ile ilişkisini ve güvenilirliğini belirleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, nörolojik öyküsü olmayan ve sağlıklı bir kontrol grubuyla karşılaştırılan PFO’lu hastalarda SKE’nin SSİ’ye neden olup olmadığını NSE ile değerlendirmektir.

Malzemeler ve Metodlar: İnteratriyal septumda renk geçişi saptanan veya belirgin interatriyal septum anevrizması olması nedeniyle SKE yapılan atrial septal anevrizmalı (ASA) ve PFO’lu 52 hasta çalışmaya dahil edildi. Ayrıca, tespit edilmiş PFO’su veya ASA’sı olmayan 51 hasta da kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Serum örnekleri hastalardan SKE testi uygulanmadan önce ve uygulandıktan 12 saat sonra alındı; örneklerin NSE seviyeleri ELISA yöntemiyle saptandı.

Sonuçlar: PFO grubunda başlangıç ortalama NSE seviyesi 12,7 ng/mL ve medyan düzeyi 5,3 ng/mL iken, kontrol grubunda ortalama 9,1 ng/mL ve medyan 6,4 ng/mL idi. 12 saat sonra, PFO grubundaki ortalama NSE seviyeleri 9,8 ng/mL ve medyan 6,6 ng/mL iken, kontrol grubunda ortalama 12,7 ng/mL ve medyan 5,8 ng/mL idi. SKE sonrası NSE seviyelerindeki artış, PFO ve kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,77$). Yaş, interatriyal septum anevrizmasının varlığı, mitral anulus kalsifikasyonunun varlığı, SKE testinde geçen kabarcık sayısı ve NSE seviyelerindeki başlangıç ve 12 saatlik değişim arasında

ilişki bulunamadı ($p=0,926$). NSE düzey değışikliklerinin gruplar arasında korele olduğu bulundu ($p<0,001$).

Sonuç: Bu çalışma, SKE'nin subklinik nöronal hasara neden olup olmadığını değerdendiren ilk çalışmadır. Çalışmamız, NSE ile değerdendirildiğinde, SKE yönteminin güvenli olduğunu ve temel nöronal hassasiyeti olmayan hastalarda subklinik nöronal hasara neden olmadığını önermektedir.

Anahtar kelimeler: kontrast ekokardiyografi, sessiz serebral iskemi, patent foramen ovale, nöron spesifik enolaz, paradoks emboli



2. ABSTRACT

Introduction and Aim: Patent foramen ovale (PFO) is a congenital defect in interatrial septum with 25-30% prevalence. Diagnostic methods include transesophageal echocardiography (TEE), magnetic resonance imaging (MRI), and computed tomography (CT), but transthoracic echocardiography (TTE) is the primary diagnostic method. TTE involves the injection of agitated saline intravenously, and the passage of microbubbles from the right atrium to the left atrium is monitored. The reliability of this method has been questioned in various case series, with a low incidence (0.062%) of generally transient, mild clinical cerebrovascular events reported. Silent cerebral ischemia (SSI) is asymptomatic, radiographically identified acute neuronal damage. SSI is associated with an increased risk of stroke, dementia, and cognitive impairment. Neuron-specific enolase (NSE) with high specificity for neural cells can be used to detect SSI. While symptomatic patients have been evaluated in reported case series, there is no study determining the relationship and reliability of intravenous agitated saline echocardiography (SCE) with SSI. This study aims to determine whether TTE, performed on patients with PFO without neurological history and a healthy control group, can cause SSI by evaluating NSE with SCE.

Materials and methods: 52 patients undergoing SCE for color flow through interatrial septum or prominent interatrial septal aneurysm and are diagnosed with PFO were included. Additionally, 51 control patients without detected PFO or ASA were also included. Serum samples were taken from the patients before and 12 hours after the SCE test, and NSE levels were measured by the ELISA method.

Results: The mean baseline NSE level was 12.7 ng/mL with a median of 5.3 ng/mL in the PFO group, and in the control group, the mean was 9.1 ng/mL with a median of 6.4 ng/mL. At 12 hours, the mean NSE levels in the PFO group were 9.8 ng/mL with a median of 6.6 ng/mL, and in the control group, the mean was 12.7 ng/mL with a median of 5.8 ng/mL. The increase in NSE levels after SCE, was not statistically significant when comparing the PFO and control groups ($p=0.77$). No relationship was found between age, presence of interatrial septal aneurysm, presence of mitral annulus calcification, the number of bubbles passed in the SCE test, and the basal and 12-hour change in NSE levels ($p=0.926$). NSE level changes were found to be correlated between groups ($p<0.001$).

Conclusion: This study is the first to evaluate whether SCE causes subclinical neuronal damage. Our study suggests that when evaluated with NSE, the SCE method is safe and does not cause subclinical neuronal damage in patients without underlying neuronal susceptibility.

Key words: contrast echocardiography, silent cerebral ischemia, patent foramen ovale, neuron specific enolase, paradox embolism



3. GİRİŞ VE AMAÇ

Foramen ovale; fetal dönemde interatrial septumda fossa ovalis seviyesinde yer alan, atriumlar arasındaki iletişimi sağlayan, fonksiyon görmeyen fetal akciğeri es geçerek venöz sistemi doğrudan kalbin sol tarafına ulaştıran, bir açıklıktır (1). Popülasyonun çoğunluğunda yenidoğan döneminde pulmoner direnç düştüğünde kendiliğinden kapanır ve daha yüksek miktarda kan akciğerden akmaya başladığından sol taraflı basınçlarda artış olur. Toplumun %15-35'inde bu açıklık kalıcı olur ve patent foramen ovale (PFO) adını alır (2). Hayatın her dekadında insidansı azalır ancak büyüklüğü artar (3).

Patent foramen ovale tanısında non-invaziv, maliyet-etkinliği yüksek, hızlı ulaşılabilir bir tetkik olduğundan, ilk tanısıl test transtorasik ekokardiyografidir (TTE). Daha önceki çalışmalarda PFO tanısında TTE'nun sensitivitesinin %47 olduğu saptanmıştır (4). TTE'de interatrial septumdaki renkli akım sinyali ve Doppler PFO ve interatrial şant ile yüksek derecede ilişkilidir ancak yine de tanıyı doğrulamak için kontrast ekokardiyografide sağdan sola şantı göstermek gerekmektedir. Kontrast ekokardiyografide 5-10 ml ajite salin periferik damar yolundan verilir, ilk 3 kardiyak siklus süresince sağ atriumdan sol atriuma 1'den fazla baloncuk geçmesi tanıyı koydurur (5). Ancak PFO tanısında altın standart transözofageal ekokardiyografidir (TEE). Renkli akım Doppler ile şantın gösterilmesi ile tanı konulur (6). Kesin karar verilemeyen durumlarda TEE esnasında da ajite salin verilebilir.

Patent foramen ovale ile venöz sistemden arteriyel sisteme kan ve kanla taşınan maddeler geçebilmektedir ve bu da venöz sistemdeki tromboembolilerin paradoks olarak arteriyel inmelere neden olmasına yol açabilmektedir. PFO varlığı kriptojenik inme, sistemik arteriyel embolizm, auralı migren, ve dekompresyon hastalığı ile ilişkilendirilmiştir (2). Çoğu PFO asemptomatik seyir gösterir ancak kriptojenik inme ve sistemik arteriyel emboli gibi kötü senaryolarla da karşımıza çıkabilmektedir. İskemik inmelerin %30-40'ını kriptojenik inmeler oluşturur. Çeşitli çalışmalarda kriptojenik inmelerin de %38-46'sının PFO kaynaklı olduğu saptanmıştır (1, 3). İnme tanısında altın standart bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemleri olsa da biyobelirteçler de tanıya yardımcı olarak kullanılabilmektedir (7).

Nöron spesifik enolaz (NSE) nöronlarda bulunan spesifik bir izoenzimdir. Yarı ömrü 24 saat olmasına karşın nöron hasarı sonrasında kanda 4-6 saatte saptanmaya başlar. Bu sayede

nöron hasarının erken dönemde saptanmasında kullanılır. İleri dönem nörolojik sonlanımla da ilişkisi bulunmaktadır (7).

Nöron spesifik enolaz düzeyi ile serebral iskemi ilişkisi pek çok çalışmada gösterilmiştir. NSE düzeyinin kardiyak arrest, kardiyak cerrahiler, kalp yetmezliğinde prediktif değeri olduğu da çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (8-10).

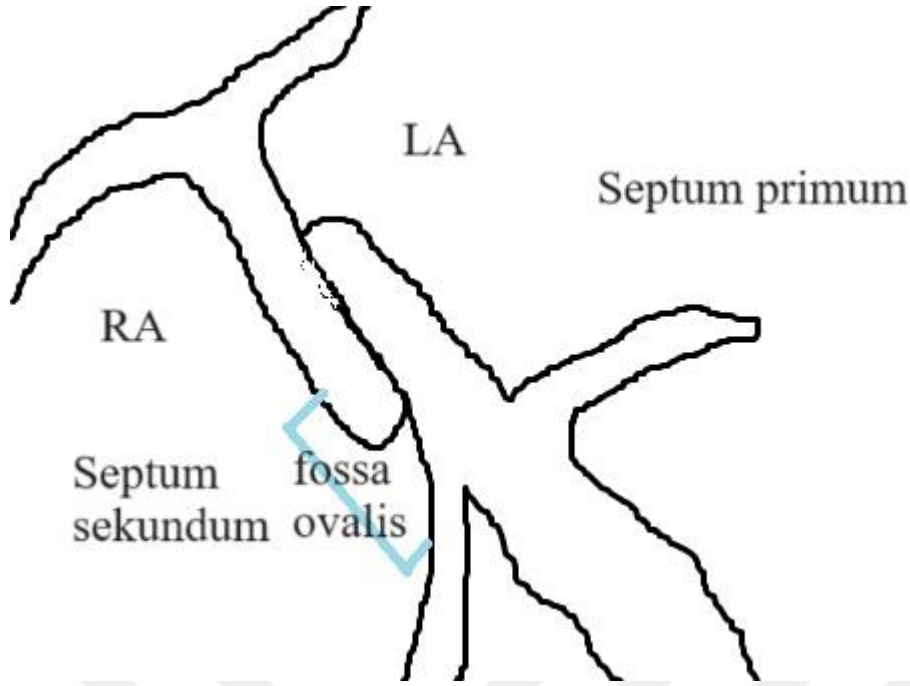
Patent foramen ovale tanısında kullanılan ajite salin kontrast ekokardiyografide normal salin bir miktar hava ile karıştırılarak sıvının içinde mikrobaloncuklar oluşturulmaktadır. Mikrobaloncuklar sayesinde damar yolundan verilen sıvı kalp boşluklarını opasifiye edecek ve iyi bir görünürlük sağlayacaktır. Baloncukların sağ ve sol atrium arasında geçişi tanıda yol göstermektedir. Ancak, kontrast ekokardiyografi sonrası iskemik inme ya da geçici iskemik atak yaşayan hastaların incelendiği bir olgu taramasında oluşturulan mikrobaloncukların nadir de olsa geçici iskemik atak ya da ılımlı akut iskemik inmeye sebep olabilen küçük iskemik alanlara yol açabildiği MRG gibi yöntemlerle gösterilmiştir (11). PFO olan ve olmayan kişilerin kontrast ekokardiyografi işlemi öncesi ve sonrası karşılaştırılmalı olarak nöronal hasar açısından değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim amacımız PFO değerlendirmesi için ajite salin ile kontrast ekokardiyografi yapılan hastalarda işleme bağlı sessiz nöronal iskemi gelişip gelişmediğini sessiz nöronal iskeminin dolaylı bir biyobelirteci olan NSE düzeyleri ile belirlemek ve PFO olan ve olmayan hastaların ajite salin kontrast verilmesi sonrası NSE yanıtlarını karşılaştırmaktır.

4.GENEL BİLGİLER

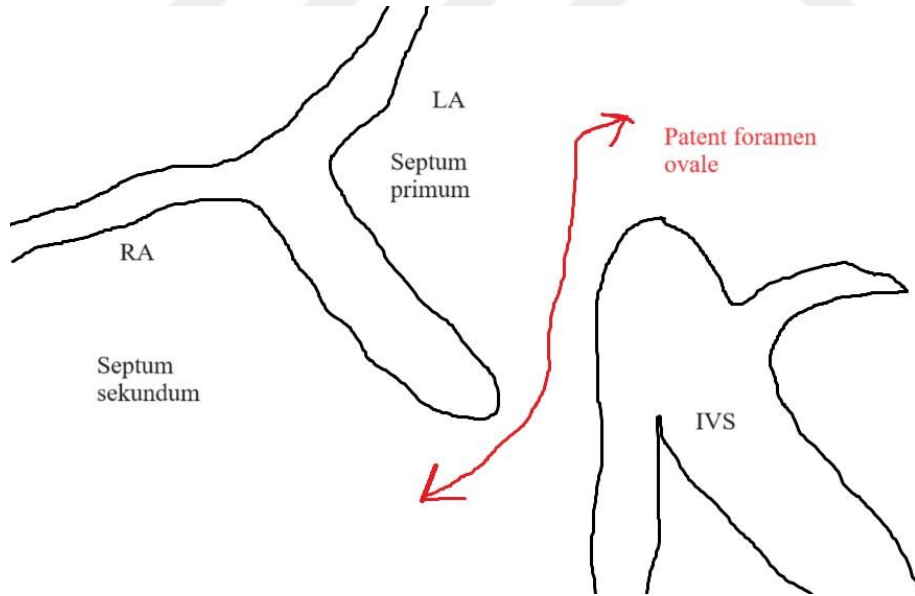
4.1.İTERATRİAL-SEPTAL ANATOMİ VE EMBRİYOLOJİ

İlkel atriumun içerisinde ilk olarak sol ve sağ ayıran septum primum oluşur. Septum aşağı endokardiyal yastıkçıklara doğru ilerler. Septum primumda bulunan ve foramen primum olarak adlandırılan açıklık kan akışını sağlar. Boyu küçülen foramen primum foramen sekundum adını alır. Septum primumun sağında septum sekundum oluşur ve foramen sekundumun çoğunu kaplayacak şekilde genişler. Kalan foramen fetusta sağdan sola iletimin sürmesi için foramen ovale olarak kalır. Sonrasında septum primum ve septum sekundumun füzyonuyla atriyal septum oluşur. Septum primumdan foramen ovaleyi kaplayan bir flep oluşur ve doğumdan hemen sonra sol atrium basıncının artması flebin kapanmasına neden olur. Septalar yapışmaz ise patent foramen ovale oluşabilir (12). Foramen ovalenin flebi septum sekundum, septum primum ve atriyoventriküler kanal septumundan oluşur ve fossa ovalis olarak adlandırılır (13).

PFO boyutu, yapılan otopsi çalışmalarında 1mm ile 19mm arasında, ortalama ise 4.9mm olarak ölçülmüştür. İlerleyen her dekadla birlikte boyut artmaktadır. Boyut artışı inme riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. İnteratrial septal anevrizma (ASA), embriyonik kalıntılar (Chiari network, Eustachian valv) gibi septum ve sağ atriumun anatomik yapıların varlığı PFO bulunma ihtimali ve inme riskini artırabilmektedir. ASA'nın normal popülasyondaki prevalansı tanı tekniğine bağlı olarak değişmekle beraber %0.2-10.2'dir. İnmeli hastalarda ASA prevalansı %12-24'e çıkar. ASA'sı olan inmeli hastaların %60'ında PFO saptanmıştır (14).



Şekil 1.1: Normal interatrial septum anatomisi



Şekil 1.2: Patent foramen ovale anatomisi

4.2.PATENT FORAMEN OVALE

4.2.1.PATENT FORAMEN OVALE TANIMI VE PREVALANSI

Patent foramen ovale fetal orijinli kardiyak anomalilerden en sık görülenidir. Dünya genelindeki yetişkin popülasyonun yaklaşık %15-35’inde bulunmaktadır (15). Fetal dönemde normal bir yapı olan ve pulmoner dolaşımı es geçip direk sağ atriumdan sol atriuma kan akışına izin veren foramen ovalenin kapanma kusurudur (14).

PFO tanısı transtorasik ekokardiyografi, transözofageal ekokardiyografi, transkraniyel Doppler ve bunların kontrast ile mikrobaloncuk oluşturularak damardan verilerek çekilmesi ile konulabilir. TEE ile saptanan PFO prevalansı %24.3, TTE ile saptanan PFO prevalansı %14.9’dur (14).

4.2.2.PATENT FORAMEN OVALE’NİN KLİNİK ÖNEMİ

Pulmoner emboli, sağ ventrikül enfarktüsü, triküspit kapak yetmezliği gibi sağ atrium basıncında artışa neden olan etkenler PFO tünelinden sağdan sola geçişi artırarak paradoks embolilere neden olabilir (14). Potansiyel tromboemboli kaynağı olan derin ven trombozu (DVT) varlığında emboli PFO aracılığıyla sol kalbe geçip kriptojenik inmeye neden olabilir. Protein C/S eksikliği, Faktör 5 leiden mutasyonu gibi protrombotik durumlar; hemostatik faktörlerin genetik polimorfizm ve mutasyonlarına da PFO ve kriptojenik inme hastalarında sıkça rastlanmaktadır. Yakın zamanda operasyon öyküsü, oral kontraseptif kullanımı gibi hiperkoagülabilitate yaratan durumlar da paradoks emboli açısından risk taşımaktadır (14).

PFO ve auralı migrenin ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (16, 17). Migren dışı endikasyonlarla PFO kapatma yapılan hastalarda migren semptomlarının iyileştiği gözlenmiştir (18-20). Ancak PFO kapatılmasının migren atak sıklığında azalmaya yol açmadığı saptanmıştır (21). PFO ile ilgili diğer klinik durumlar arasında dekompresyon hastalığı, sistemik arteriyel embolizm, obstrüktif uyku apnesi, ve transient global amnezi bulunmaktadır (19, 22).

4.2.3.PATENT FORAMEN OVALE KAPATILMA KARARI VE SÜRECİ

PFO ve iskemik inme arasındaki ilişki sayısız çalışma ile gösterilmiştir. PFO kapatma yapılan ya da medikal tedaviyle izlenen 308 hastayla yapılan dönüm noktası sayılabilecek çalışmada inme, periferik embolizm ve Transient (geçici) iskemik atak (TİA) olarak belirlenen primer sonlanımlar PFO kapatma grubunda daha düşük bulunmuştur (23). 48 randomize olmayan çalışma ve >10.000 hastadan oluşan bir meta-analizde tekrarlayıcı nörolojik olay insidansı PFO kapatma grubunda 0.8/100 hasta/yıl iken medikal tedavi grubunda 5/100 hasta/yıl saptanmıştır (24). Bu çalışmalar sonucunda PFO kapatma cihazlarına ilgi gittikçe artmıştır. Bu nedenle 2012-2013 yılları arasında CLOSURE-1, PC ve RESPECT çalışmaları yapılmıştır (25-27). Bu çalışmalar tedavi edilme niyetindeki popülasyonda primer sonlanımları karşılamadı ve PFO'lu hastalarda sekonder koruma için rutin kapatmanın medikal tedaviye üstünlüğünün olmadığını ortaya koydu. Ancak bu çalışmalar yetersiz takip süresi, yüksek riskli ve tekrarlayan inme riski fazla olan hastaların az sayıda alınması, antikoagülan tedavi heterojenitesi nedeniyle yetersiz olarak değerlendirildi. Bu kısıtlılıkları aşmak amacı ile CLOSE, REDUCE ve DEFENSE-PFO adı verilen 3 yeni çalışma tasarlandı (28-30). Bu yeni çalışmaların sonucunda cihaz kapatılmasından en çok faydayı yüksek riskli ve tekrarlayan inme riski fazla olan PFO'ların sağladığı saptandı.

Kriptojenik inme riskinin arttığı kompleks PFO'larda kapatma endikasyonu bulunmaktadır. Kompleks PFO'lar şunlardır: PFO tünelinin uzun olması (≥ 8 mm), kalın septum sekundum (≥ 10 mm), atrial septal anevrizma, çok kısa septum sekundum flebi (kısa ya da olmayan aortik rim), belirgin Eustachian çıkıntısı ya da kapağı, ve çok büyük sağdan sola şant varlığıdır (2, 31).

İlk perkütan PFO kapatma 1989 yılında yapılmıştır. Kapatma kateter laboratuvarında yapılır, femoral venden girişim sağlanır. Uygun kapatma cihazı önce sol atrial disk sonra sağ atrial disk açılacak şekilde kılıfa yerleştirilerek intraoperatif eko-kardiyografi (TEE) yardımıyla PFO tünelinde tatmin edici bir konuma yerleştirilerek serbest bırakılır. Cihaz endotel ile kapanana kadar ikili antiplatelet önerilir. Belirgin bir veri olmamasına karşın bu süre 3-6 ay olarak değerlendirilir (2).

4.3.İNME

4.3.1.İNME TANIMI, PREVALANSI, İNSİDANSI

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre inme; vasküler nedenler dışında başka bir neden olmadan, hızlıca gelişip fokal (veya global) serebral disfonksiyona yol açan, 24 saat veya daha uzun süren, ölümle de sonuçlanabilen klinik bir durumdur (32).

İnme, tüm dünyada mortalite nedenleri arasında en sık ikinci nedendir; mortalite ve morbiditeye (morbidite nedenli düzeltilmiş kaybedilen yaşam yılları-DALY's) en çok neden olan etkenler arasında ise üçüncü sıradadır. İnmenin toplam maliyeti 891 milyar doların üzerindedir. WHO verilerine göre 1990 ile 2019 yılları arasında inme insidansında %70, inmeye bağlı ölümlerde %43, inme prevalansında %102, inme nedenli DALY prevalansında %143 artış olmuştur (33). 2020 yılında Türkiye'de ölümlerin %7.2'si inme kaynaklı olmuştur. İnmelerin %65.1'i akut iskemik inme, %24'ü intraserebral kanama, %10,9'u ise subaraknoid kanamadır. Son veriler 2019 yılından olup ülkemizde kombine inme insidansı yüz binde 154, prevalansı ise yüzde 1.3 olarak değerlendirilmiştir (34).

4.3.2.İNME SINIFLAMASI

Klinik iskemik inme sendromları total anterior sirkülasyon sendromu, parsiyel anterior sirkülasyon sendromu, laküner sendrom, posterior sirkülasyon sendromu olarak sınıflandırılır (35).

Patolojik sınıflandırma iskemik inme (serebral, retinal, spinal infarkt), ve hemorajik inme (intraserebral ve subaraknoid) olarak yapılmaktadır.

İskemik inmeler ise etiyolojik olarak kardiyak emboli, arterden artere emboli ve in situ küçük damar hastalığı olarak sınıflandırılır. İskemik inme alt tip sınıflandırması TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflandırmasına göre yapılır. Org 10172 çalışmasına göre yapılan bu sınıflandırma beşe ayrılmaktadır (36, 37):

1. Büyük arter aterosklerozuna bağlı trombozis veya embolizm

2. Kardiyoembolik inme
3. Küçük damar oklüzyonuna bağlı inme (laküner inme)
4. Bilinen başka bir sebep kaynaklı inme
5. Nedeni bilinmeyen (kriptojenik) inme

4.3.3.İNME RİSK FAKTÖRLERİ

Cinsiyet, yaş, genetik, ırk, aile öyküsü inmenin değiştirilemez risk faktörleri arasında yer almaktadır. Yüksek kan basıncı, yüksek vücut kitle indeksi, yüksek açlık plazma glukozu, hava kirliliği, hiperkoagülabilité, karotis stenozu, kardiyovasküler hastalıklar, sigara kullanımı, atrial fibrilasyon (AF), metabolik riskler (yüksek kan basıncı, obezite, hiperlipidemi, böbrek yetmezliği), beslenme riskleri (kırmızı et ve sodyumun fazla tüketimi; düşük meyve, sebze, tahıl tüketimi; alkol tüketimi), çevresel riskler (hava kirliliği, düşük ya da yüksek ortam sıcaklığı, kurşun maruziyeti), orak hücreli anemi, stres, depresyon, anksiyete ise diğer risk faktörleridir (38).

4.3.4.KARDİYOEMBOLİK İNME

Tüm inmelerin 2/3 ünü iskemik inmeler oluşturmaktadır. Kardiyoembolik inmeler ise iskemik inmelerin %14-31 kadarını oluşturmaktadır. Kardiyoembolik kaynaklı inmeler diğer inmelerden daha ciddi olduğundan daha fazla önem arz etmekte ve sıklığı giderek artmaktadır (39-42).

Kardiyak Emboli İçin Yüksek Riskli Durumlar:

1. Mekanik protez kapak
2. Atrial fibrilasyon ya da flutter
3. Sol atrial ya da ventriküler trombüs
4. Yakın zamanlı miyokard enfaktüsü (<4hafta)
5. Dilate kardiyomiyopati
6. İnfektif endokardit

7. Bölgesel sol ventrikül akinezi
8. Atrial miksoma
9. Romatizmal kalp hastalığı
10. İn situ trombüslü PFO

Diğer Risk Faktörleri:

1. Sistolik kalp yetmezliği
2. Arkus aorta ateromu
3. Biyoprotez kapaklar
4. Papiller fibroelastom
5. Mitral kalsifikasyon
6. Valvüler anomaliler
7. Septal defekt ve anomaliler

4.3.5. PATENT FORAMEN OVALE İLİŞKİLİ KRİPTOJENİK İNME VE OLASI PATOFİZYOLOJİ

İskemik inmelerin %30-40'ı nedeni bilinmeyen kriptojenik inmelerdir. Kriptojenik inme hastalarının %40-50'sinde PFO olduğu saptanmıştır. Atrial septal anevrizmaya neden olan hiper mobil septum primum PFO ile ilişkili olduğunda ilk kez oluşan ve tekrarlayan inme riskini artırmaktadır (43, 44). Sağ atrium basınç ve hacmindeki artış patent foramen ovalenin açılmasına neden olur. Atrial septal anevrizma ise her atımda PFO'nun açılmasına neden olarak trombüsün venöz sistemden arteriel sisteme geçiş ihtimalini artırır. Aynı mekanizma kanı inferior vena cavadan foramen ovaleye yönlendiren Eustachian kapağı ve Chiari Network için de geçerlidir (45).

PFO ilişkili paradoks embolizm ilk kez 1881 yılında postmortem uterin venden kaynaklı dallanmış trombüsün PFO'da saptanması ile tanımlanmıştır (2). Patojenik olabilecek PFO ayırımı yapabilmek için Paradoks Embolizm Risk Skoru (RoPE) geliştirilmiştir. Bu skor patojenik bir PFO ile tesadüfi bir PFO arasındaki ayırımı yapmak ve PFO'su olan iskemik inme hastalarında tekrarlayan inme olasılığını hesaplamak için geliştirilmiştir (1). RoPE skortlama sisteminin kriterleri yaş, görüntülemelerde saptanmış kortikal infarkt, sigara içmiyor olmak,

diyabetin olmaması, hipertansiyonun olmaması, geçirilmiş inme/TİA öyküsünün olmamasıdır (1).

Paradoks emboli dışında PFO ile inme ilişkisini açıklamak için bir teori daha bulunmaktadır: in situ trombozis ve disritmi. In situ trombozis foramen ovale içinde trombüs oluşumudur. Küçük çalışmalar hiperkoagülabilitenin PFO hastalarında inmeyi artırabileceğini öne sürmektedir, ayrıca atrial septumda trombüs olduğunu dökümanente eden yayınlar da bulunmaktadır. Diğer bir hipotez ise PFO'nun sol atriumun elektriksel aktivitesini değiştirerek disritmilere yol açabileceğidir. Hanley ve arkadaşları yetişkinlerde çok hareketli ASA'ların atriyal fibrilasyonla ilişkili olduğunu göstermiştir (1, 46). 48 çalışmadan oluşan bir meta-analizde PFO inme/TİA geçiren hastalarda medikal tedavi alanların PFO kapatma yapılarına göre tekrarlayan nörolojik olay geçirme ihtimalinin 6.3 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (24).

4.4.SESSİZ SEREBRAL İSKEMİ

4.4.1.SESSİZ SEREBRAL İSKEMİ TANIM, PREVALANS VE İNSİDANSI

Sessiz serebral iskemi (SSİ), görülebilir klinik inme ya da geçici iskemik atağın (TİA) olmadığı radyografik belirlenen bir akut nöronal hasardır. İleride oluşabilecek semptomatik inme için subklinik risk belirteçidir (47-49). SSİ'ı ilk kez tanımlayan Fisher ve arkadaşları sessiz serebral infarktın kognitif disfonksiyon, demans, artmış mortaliteye neden olabildiğini göstermiştir (50). Çalışmaların çoğunda sessiz serebral iskemi prevalansı %5.8-17.7 arasında saptanmıştır (48). Yaş, hipertansiyon (HT), karotis stenozu, kronik böbrek hastalığı (KBH), metabolik sendrom ile sessiz serebral iskemi arasında güçlü ilişki gösterilmiştir. Kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, hiperhomosisteinemi, obstrüktif uyku apnesi (OSAS) ile arasında da önemli derecede ilişki bulunmaktadır. Ancak cinsiyet, etnik köken, sigara ya da alkol kullanımı, obezite, hiperlipidemi (HL), diyabetes mellitus (DM) ile ilişkisi net değildir (48). Rotterdam Scan çalışmasında 3.4 yıllık takipte 60-70 yaş arasında SSİ insidansı %8 olarak bulunmuş, daha yaşlı popülasyonda ise %22 oranında saptanmıştır. İnsidans yaşla birlikte artış göstermektedir (51).

4.4.3.SESSİZ SEREBRAL İSKEMİ GÖRÜNTÜLEME YÖNTEM VE BULGULARI

SSİ'ye neden olan lezyonlar parankimal olup genellikle subkortikal yerleşimlidir. Bu bölgeler serebral korteksin hemen altında yer alan talamus, hipotalamus, serebellum ve beyin sapından oluşur (52).

Oluştuktan dakikalar sonra serebral iskemiyi saptayabilmesiyle difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) serebral inme tanısında ana incelemedir. SSİ tanısı difüzyon MRG'de akut iskemideki hücrel ödemi tanımlayan hiperintens lezyonlar ile konulur. MRG'de lezyonun yeri, boyutu, görüntüleme karakteristikleri değerlendirilir. Görünen difüzyon katsayısı haritası (ADC haritası), hesaplanan MRG sekanslarının piksel piksel modunda bir görüntüsüdür. Difüzyonu pozitif olan bir lezyonun (DWI) ADC seviyesi azalır, bu da difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) üzerindeki parlaklık etkilerinin "aşırı tespit edilmesini" engeller. Geridöndürülebilir iskemik alanlarda difüzyon değişikliklerinin potansiyel reversibilitesine rağmen hiperintens bir DWI lezyonu (difüzyon pozitif) ve buna karşılık gelen azaltılmış bir ADC haritası (hipointens), serebral iskemiyi saptamanın temelini oluşturur (52, 53).

SSİ, ≥ 3 mm boyutu olan bir perforan arteriolün beslediği bölgedeki enfaktüs ile karakterizedir. MRG'de T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens, BT'de hipodens lezyonlar olarak görüntülenir. MRG'deki teknolojik gelişmeler SSİ tanısında MRG'yi BT'ye göre daha duyarlı hale getirmiştir. Akut serebral iskeminin görüntülenmesi ve miktarının tayin edilmesinde en duyarlı yöntem DWI görüntülemesidir. Eski SSİ lezyonları (>14 gün) T2 ağırlıklı ve FLAIR MRG ile görüntülenmektedir.

4.4.3.SESSİZ SEREBRAL İSKEMİ RİSK FAKTÖRLERİ

Framingham Offspring başta olmak üzere yapılan çalışmalarda SSİ risk faktörleri yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus (DM), sigara kullanımı, kardiyovasküler hastalık, atriyal fibrilasyon, hiperlipidemi, elektrokardiyografide (EKG) sol ventrikül hipertrofisi bulguları, sol ventrikül duvar kalınlığı, karotis plakları, intima-media kalınlığı olarak saptanmıştır (47).

Tüm kardiyovasküler risk faktörleri SSİ oluşması için artmış risk taşımaktadır. Bunların içerisinde yaş, diyabetes mellitus, intima-media kalınlığında önemli ilişki saptanmıştır (52).

MRG’de SSİ saptanan hastaların insidansı genel toplumda semptomatik inme geçiren hastalardan 5 kat daha fazladır ve bu insidans yaşla birlikte artmaktadır (47).

4.4.4.SESSİZ SEREBRAL İSKEMİ VE KARDİOVASKÜLER HASTALIK

Vermeer ve arkadaşları (51) , tarafından yapılan Rotterdam Scan Çalışması, hipertansiyon ve SSİ’nin önemli ölçüde ilişkili olduğunu belirtmiştir. Bir otopsi çalışması olan Shinkawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyastolik kan basıncının daha önemli olduğu belirtilse de Framingham çalışmasında sistolik kan basıncının daha önemli olduğu rapor edilmiştir (51, 54).

Atrial fibrilasyon SSİ ve inme riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Hiyashama’nın otopsi çalışmasında SSİ’si olan hastalarda olmayanlara göre AF sıklığı ciddi ölçüde fazla saptanmıştır (54).

Karotis arter stenozunun $\geq$ %25 olduğu durumlarda SSİ prevalansı artmaktadır (55, 56). Bunun fizyopatolojisi net değildir. Karotis arter stenozu serebrovasküler lezyonlar için embolik kaynak potansiyeli oluşturabilir.

Tüm kardiyak risk faktörleri SSİ riskini artırmaktadır ancak sadece yaş, diyabetes mellitus, intima-media kalınlığı ile önemli ilişki saptanmıştır(51).

4.5.İNTRAVENÖZ AJİTE SALİN KONTRAST EKOKARDİYOĞRAFI

4.5.1.İNTRAVENÖZ AJİTE SALİN KONTRAST EKOKARDİYOĞRAFI YÖNTEMİ

İntravenöz (iv) ajite salin kontrast ekokardiyografi (SKE) 1968 yılından beri bilinen bir yöntem olup ucuz, kolay uygulanabilir, ve son derece etkin bir yöntemdir. SKE kan akışının yönünü göstermede renkli Doppler haritalamasının teknik olarak sağlanamadığı durumlarda daha net bilgi sağlayabilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ya da MRG gibi pahalı yöntemler yerine

kllinik bağlamda basit bir SKE testi ile tanı konulabilir. SKE, PFO tanısında oldukça duyarlı bir yöntemdir (57).

Ekokardiyografide kırmızı kan hücrelerinin yansıması çevre dokulara göre daha az olduğundan kan siyah görünür, oluşan kabarcıkların yansıması çevre dokulara göre daha çok olduğundan beyaz görünür ve SKE’da güzel bir kontrast oluşur. SKE’de enjektörle oluşturulan mikrobaloncukların boyutu pulmoner kapillerden geçmek için büyük olduğundan sağdan sola şant olmadığı durumlarda kalbin sağ tarafında kalır. Mikrobaloncukların sol atrium, sol ventrikül ya da aortada görülmesi “pozitif kontrast ekokardiyogram” olarak adlandırılır ve sağdan sola şant tanısı konulur (57-59).

Ajite salin hazırlanırken 5-10ml %0.9’luk salin 0.2-1ml hava ile karıştırılıp üç yollu musluğa takılı 2 enjektör vasıtasıyla birinden diğerine geçirilerek ajite edilir. Ajite salin hızlıca periferik damaryolundan verilir. EKO öncesinde en az 20 kalp siklusu kaydedecek şekilde hazırlanır. Sonrasında kaydedilmiş sikluslarda mikrobaloncukların kalp boşlukları arasında geçiş sıraları değerlendirilir. Sağdan sola geçen mikrobaloncuk sayısı sağdan sola şantın büyüklüğü ile ilgili bilgi verir. Sol atriuma hiç kabarcık geçmemesi grade 1, <20 kabarcık geçmesi grade 2, 20 kabarcık ve fazla geçmesi ama komple opasifiye olmaması grade 3, geçişle birlikte komple opasifiye olması yoğun opasifikasyon olarak sınıflandırılır (60). Şant olarak adlandırılabilmesi için sol atriuma mikrobaloncuk geçişinin sağ atrium opasifiye olduktan sonraki 3 kalp siklusu içerisinde olması gerekmektedir (60). Opaklaşma ne kadar fazla ise tanısal duyarlılık özellikle intrapulmoner şantlarda daha yüksektir (57).

4.5.2.İNTRAVENÖZ AJİTE SALİN KONTRAST EKOKARDİYOĞRAFI ENDİKASYONLARI

SKE’nin en yaygın kullanım alanı PFO’yu belirlemektir. Kontrast EKO ile atrial septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt (VSD), persistan sol süperior vena cava sendromu, doğumsal bozukluklar ve perikard içindeki kateterin yeri değerlendirilebilir (61). Perikarda verilerek perikardiyosentez sırasında iğnenin yerini belirleyerek kılavuz olarak kullanılabilir. Doğumsal akciğer AV fistül tanısında yardımcıdır. Ajite salin büyük olması ve kandan hızlı elimine olması nedeniyle sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede uygun değildir; ancak direk aort kökünden ya da koroner arterlerden verilirse sol ventrikül değerlendirilebilir. Siroz hastalarında ayakta ya da yatarak verilerek hepatopulmoner sendrom değerlendirmesinde

kullanılabilir (61, 62). Ajite salin ekokardiyografi ile santral venöz kateter yeri de saptanabilir (5).

4.5.3.İV AJİTE SALİN KONTRAST EKOKARDİYOĞRAFİNİN GÜVENLİLİĞİ

Sağdan sola şantı saptayabilmek için TTE, TEE, transkraniyel Doppler (TCD) gibi yöntemler mevcuttur. Bu yöntemlerde geçişi saptamak için iv yolla kalbin sol tarafına ya da serebral dolaşıma ajite salinle hava karışımı verilir. Ancak bu yöntemin paradoks hava embolisine yol açıp akut iskemik inme ya da geçici iskemik atağa neden olup olmadığına dair teorik bir kuşku bulunmaktadır (11).

3314 SKE ile yapılan bir çalışmada 3 iskemik atak ve 2 geçici iskemik atak saptandı. Bu çalışma ile SKE yapılan hastalarda geçici ya da küçük inmeler meydana gelebildiği gösterildi. Hastalarda semptomlar ajite salin verildiği zaman ya da hemen sonra ortaya çıktı. Geçici ya da kalıcı nörolojik defisitler meydana geldiği zaman defisitlerin hafif olduğu bildirildi. Beyin MRG’da bu infarktlar küçük bölgeler olarak izlendi (11).

Çok merkezli bir çalışmada SKE’de ajite saline bağlı hava embolisi sıklığı %0.062 ölçülerek oldukça nadir olduğu saptanmıştır, kalıcı yan etki ya da komplikasyon gözlenmemiştir (63). 2009’da bildirilen seride 281 hastada hiçbir advers olay gözlenmemiştir (64). Bir diğer çalışmada herediter hemorajik telenjiyektazik grade 3 şanlı 132 hastanın yalnızca üçünde parestezi ve migren izlenmiş olup grade 3’ün altındaki şantlarda herhangi bir advers olay gözlenmemiştir. Bu epizodlar geçicidir, nörolojik sekel bırakmaz; bu da SKE’yi güvenilir hale getirir (65). Diğer bir çalışmada 100 hastanın üzerinde yıllarca yapılan gözlemde ciddi sağdan sola şantı olan hastalarda bile ciddi nörolojik olay gözlenmemiştir (57).

4.6.NÖRON SPESİFİK ENOLAZ

4.6.1.NÖRON SPESİFİK ENOLAZ BİYOKİMYASI

Enolaz, metalle aktive olan bir metalloenzim olup glukoneogenezde, glikolitik yolda 2-fosfo-D-gliserat (PGA)’ı fosfoenolpiruvata (PEP) dehidrate eden katalizördür. Nöron spesifik enolaz (NSE) ,78 kDa molekül ağırlığında, glikolitik enzim enolazın hücre spesifik

izoenzimidir. Vertebralılarda farklı genlerden (ENO1, ENO2, ENO3) eksprese edilen 3 farklı izoenzimi bulunmaktadır. Bu izoenzimler alfa, beta ve gama izoenzimler olarak adlandırılır. Nöron spesifik olan izoenzim gamadır. Gama-gama ve alfa-gama dimer olarak oluşan NSE, nöron diferansiyasyonunun geç evresinde eksprese edilir; böylece nöral maturasyonun yararlı bir belirteci olur. Yarı ömrü 24 saat olmasına karşın nöron hasarı sonrasında kanda 4-6 saatte saptanmaya başlar (7).

İnsan NSE'ı beynin önemli bir proteindir. Bölgeye göre değişmekle birlikte beyinde çözünebilir proteinlerin %0.4-%2.2'sini oluşturur. Bazı nöronlarda NSE toplam çözüner proteinlerin %3-4'ünü oluşturur. Bu da NSE'nin nöronal ve nöroendokrin hücreler için yaygın bir biçimde klinik belirteç olarak kullanılmasına neden olur (7).

4.6.2.NÖRON SPESİFİK ENOLAZIN KLİNİK ÖNEMİ

NSE 1965 yılında Moore ve McGregor tarafından tanımlanmış olup Prinz ve Marangos tarafından nöroendokrin marker olarak kullanılabileceği keşfedilmiştir (66, 67).

NSE nöronlar, periferel nöroendokrin dokular, APUD (Amin Öncülü Alım ve Dekarboksilasyonu) hücreleri için yüksek spesifiklikte bir belirteçtir ve bu hücrelerden köken alan tümörlerde biyokimyasal marker olarak kullanılır. NSE bu tümörlerde genel belirteçtir, ayırımı sağlamaz; ancak yüksek NSE seviyesi kötü diferansiyasyonla ilişkilidir (7, 68-70). NSE; granül hücreleri, Purkinje hücreleri, projeksiyon nöronları, duysal ve otonomik nöronlar başta olmak üzere tüm nöronlarda görülür. Pinealositler, hipofiz bezi, peptit salgılayan hücreler, tiroid parafoliküler hücreleri, adrenal medüller kromaffin hücreleri, Langerhans adacıkları, cildin Merkel hücreleri, akciğerin nöroendokrin hücreleri ve eritrositler gibi nöron dışı normal hücrelerde de gösterilmiştir. Bu dokularda bulunduğu için, buralarda oluşan tümörlerde seviyesi artacağından tanı, evreleme ve tedavide yardımcı olacağı düşünülmektedir (71).

NSE BOS, serum ve idrarda da bulunabilir ve bu sıvılarda yarı ömrü 24 saattir. BOS'ta bulunması beyin ya da santral sinir sistemi metastazlarının göstergesi olabilir (72).

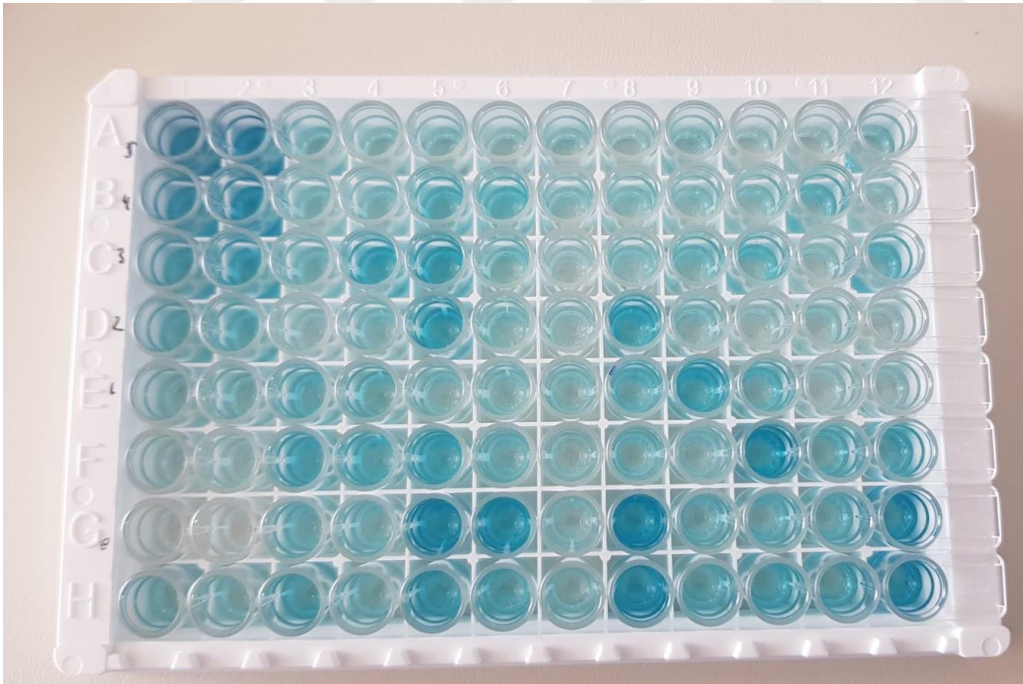
NSE, akciğer kanserlerinde (küçük hücreli ve küçük hücre dışı akciğer kanseri), nöroendokrin tümörlerde (gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör), nöroblastomlarda, beyin hasarında, melanom ve seminomlarda, renal hücreli karsinomlarda, karsinoid tümörlerde,

immun teratomlarda artmış düzeyleri ile tümör markeri olarak kullanılabilir (70, 72-79). Ayrıca Guillain Barre sendromu ve Creutzfeldt-Jakob hastalığında da NSE düzeyi artış gösterir (7).

Kardiyovasküler sistemde NSE'nin kardiyak arrest ve kardiyopulmoner resüsitasyon, kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, kardiyak cerrahilerde yüksek prediktif değeri olduğu gösterilmiştir (9, 10, 80).

4.6.3.NÖRON SPESİFİK ENOLAZ ÖLÇÜM YÖNTEMİ

NSE diğer vücut sıvısı örneklerinden de çalışılabilir de en çok serumdan çalışılmaktadır. NSE düzeyi 1989'da bulunan monoklonal antikorlar sayesinde yapılmaktadır (81). Düzey ölçümü enzime bağlı immünosorban analiz (ELISA), radyoimmun analiz (RIA), immünoradyometrik analiz (IRMA), enzim immün analiz (EIA), elektrokemilüminesans immün analiz (ECLIA) yöntemleriyle yapılmaktadır (7).



Şekil 2.1: Nöron Spesifik Enolaz ELISA Kiti

5.GEREÇ VE YÖNTEM

5.1.HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya dahil edilen hastalar Kasım 2021-Mayıs 2023 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı İbn-i Sina Hastanesi ve Cebeci Kalp Merkezi Hastaneleri polikliniğine başvuran ve ekokardiyografi yapılan, çalışmaya katılmaya onay vermiş, 18 yaş ve üzerindeki bireyler arasından seçildi. Transtorasik ekokardiyografisinde PFO ve ASA saptanan 91 tane hasta tarandı. Yapılan değerlendirme sonucunda dışlama kriterleri olmayan 52 tane hasta vaka grubuna dahil edildi, ekokardiyografik incelemesi normal olan ve yaş ve cinsiyet olarak eşlenmiş 51 gönüllü ise kontrol grubuna alınarak çalışmaya dahil edildi.

Grup 1: ASA ya da PFO saptanan hasta grubu

Grup 2: ASA ya da PFO saptanmayan kontrol grubu olarak belirlendi.

5.1.1.DAHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Dahil Edilme Kriterleri:

- 1) Çalışmaya onam vermiş olmak
- 2) 18 yaşını doldurmuş olmak
- 3) Transtorasik Ekokardiyografide renkli Doppler görüntülemeye PFO lehine geçiş izlenen ya da atrial septal anevrizma tespit edilen ve takip eden hekiminin patent foramen ovale değerlendirmesi iv ajite kontrast salın inceleme talep ettiği hastalar

Dışlama Kriterleri

- 1) 18 yaşının altında olmak

- 2) Serebrovasküler olay geçirmiş olan hastalar
- 3) Yakın zamanda akut koroner sendrom geçirenler
- 4) Antikoagülan kullanım ihtiyacı olan hastalar ve artmış emboli riski nedeniyle atrial fibrilasyon ve mekanik kalp kapağı olan hastalar
- 5) Beyin tümörü veya nöroendokrin tümörü olanlar
- 6) Dejeneratif santral sinir sistemi hastalığı olanlar
- 7) Yakın zamanda kafa travması geçirmiş olanlar
- 8) Aktif kanaması olan hastalar
- 9) Gebeler, gebelik şüphesi olanlar
- 10) Çalışmaya katılmaya onay vermeyenler çalışma dışı tutulacaktır

5.2.EKOKARDİYOĞRAFİK DEĞERLENDİRME

Çalışmaya dahil edilen, öncesinde EKO'larında ASA ya da PFO belirlenen hastalara iv ajite salin ile tekrar değerlendirme için TTE ya da TEE uygulandı. Hastaların dinlenimdeki ekokardiyografileri General Electrics Vivid E9 cihazı ile Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin kılavuz önerilerine uygun şekilde gerçekleştirildi (82).

Ekokardiyografi görüntüleri parasternal uzun ve kısa aks, apikal 2 ile 4 boşluk ve subkostalden alındı. Sol atrium çapı parasternal uzun aks görüntülerden M-mod ile ölçüldü. Duvar hareketleri alınan tüm görüntüler birlikte incelenerek değerlendirildi. Kapak yetmezlikleri regürjitan jet ve orifis alanına göre semikantitatif olarak değerlendirildi.

İnteratrial septum ve PFO apikal 4 boşluk ve subkostal görüntülerden değerlendirildi. Sağdan sola şantın varlığını belirlemek için ilk aşamada renkli Doppler kullanıldı. ASA tanısı Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin kılavuz kriterlerine göre konuldu: Sağ ya da sol atriuma olan salınım hareketinin >10mm ya da bilateral salınım hareketinin toplamının >15mm olması durumunda interatrial septum anevrizmatik kabul edildi (82).

5.3.İNTRAVENÖZ AJİTE SALİN KONTRAST EKOKARDİYOGRAFI UYGULAMASI

Ajite salin hazırlanırken 9 ml %0.9'luk salin 1ml hava ile karıştırılıp üç yollu musluğa takılı 2 enjektör vasıtasıyla birinden diğerine birkaç kez geçirilerek ajite edildi Ekokardiyografi cihazı öncesinde en az 20 kalp siklusu kaydedecek şekilde hazırlandı. . Ekokardiyografik görüntülerin elde edilmesinin ardından hastalardan valsalva manevrası yapmaları istendi ve valsalva manevrasını bırakmadan önce antekübital ven kullanılarak ajite salin hızlıca damar yolundan verildi. Hastaların valsalva manevrasını bırakması sonrasında kaydedilmiş sikluslarda mikrobaloncukların kalp boşlukları arasında geçiş sıraları değerlendirildi. Sol atriuma hiç kabarcık geçmemesi grade 1, <20 kabarcık geçmesi grade 2, 20 kabarcık ve fazla geçmesi ama komple opasifiye olmaması grade 3, geçişle birlikte komple opasifiye olması yoğun opasifikasyon olarak sınıflandırıldı. Sol atriuma mikrobaloncuk geçişinin sağ atrium opasifiye olduktan sonraki ilk 3 kalp siklusu içerisinde olması pozitif inceleme olarak kabul edildi (60).

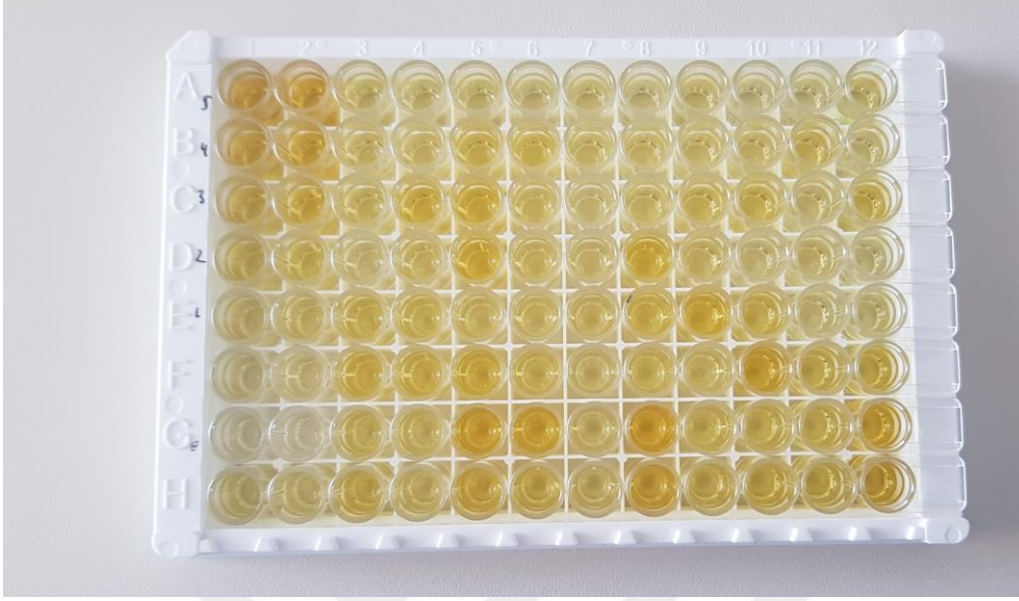


Şekil 3.1: Ajite salin kontrast ekokardiyografi yöntemi

5.4.SERUM BELİRTECİ OLARAK: NÖRON SPESİFİK ENOLAZ

Çalışmaya dahil edilen hastalara antekübital venöz damaryolu açıldı ve damaryolundan biyokimya tüpüne 5-6 ml kan alındı. İntravenöz ajite salin kontrast ekokardiyografi testi yapıldı ve test yapıldıktan 12 saat sonra (NSE nöron hasarı sonrasında kanda 4-6 saatte saptanmaya başlar) hastalardan biyokimya tüpüne bir tüp daha kan alındı. Kanlar oda sıcaklığında (15-30 dakika) bekletilerek pıhtılaşmalarına izin verildi. Sonrasında 2000-3000 rpm’de 20 dakika boyunca santrifüj edildi. Serumlar -20 derecede bekletilerek toplu halde çalışıldı. Serumlar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Laboratuvarı’nda, Elecsys NSE kiti (Roche

Diagnostics, Mannheim, Germany) ile ELISA yöntemiyle belirtilen prosedürlere göre çalışıldı. Yapılan çalışmalarda NSE patolojik serum düzeyi eşik değeri 12, 18.9, 25.4 ve 30 ng/ml olarak değişmektedir (9, 83-85).



Şekil 3.2: ELISA ile çalışılmış NSE kiti

5.6.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 26 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma, ortanca, 25. Ve 75. Çeyrekler ile sıklık ve yüzde kullanılmıştır. Bağımlı gruplarda kategorik değişkenler arasındaki fark McNemar testi ile incelenmiştir. Eşleştirilmiş örneklerde Wilcoxon testi ile grup içi karşılaştırmalar yapılmıştır. Kappa katsayı ile iki kategorili değişkenler arasındaki uyum incelenmiştir. Değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ve gücünü belirlemek amacıyla Spearman'ın korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Doğrusal regresyon analizi ile birden fazla bağımsız değişkenin NSE değişimi ile ilişkisi incelenmiştir. $P < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

6.BULGULAR

6.1.DEMOGRAFİK, KLİNİK VE EKOKARDİYOĞRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya yaşları 19-66 arası olan 52'si ASA/PFO grubu, 51'i ise kontrol grubunda olmak üzere toplam 103 gönüllü dahil edildi. Hastaların 66'sı kadın 35'i erkek olup cinsiyetler gruplar arasında eşit dağılmaktaydı. ASA/PFO grubunun yaş ortalaması 43.5, kontrol grubunun yaş ortalaması 40,94 olarak hesaplandı. ASA/PFO grubundaki hastaların 5'inde (%10) diabetes mellitus (DM), 8'inde (%16) hipertansiyon (HT), 0'ında (%0) hiperlipidemi (HL), 3'ünde (%6) aile öyküsü (ailede kadınlarda 65 yaş altında, erkeklerde 55 yaş altında aterosklerotik kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunması), 1'inde (%2) aterosklerotik kardiyovasküler hastalık öyküsü, 10'unda (%20) sigara içme öyküsü mevcuttu. Kontrol grubundaki gönüllülerin 1'inde (%2) DM, 7'sinde (%14,3) HT, 3'ünde (%6.3) HL, 1'inde (%2) aile öyküsü, 12'sinde (%25) sigara içme öyküsü mevcut olup hiçbirinde aterosklerotik kardiyovasküler öyküsü yoktu. Tablo: 1.1'de gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri yönünden yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

Demografik ve klinik özellikler bakımından ASA/PFO ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 1.1: Gruplara Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

	ASA/PFO Grubu (n=52)	Kontrol Grubu (n=51)	P değeri
Yaş	40.9±10 yıl	43.5±12 yıl	0,329
Erkek cinsiyet	15(%28.8)	20(%39.2)	0,535
Kadın cinsiyet	36(%69.2)	30(%58.8)	0,534
DM	5(%10)	1(%2)	0,97
HT	8(%16)	7(%14.3)	0,812
HL	0	3(%6.3)	0,073
Aile öyküsü	3(%6)	1(%2)	0,317
Sigara kullanımı	10(%20)	12(%25)	0,553
ASKH öyküsü	1(%2)	0	0,32

* Tanımlayıcı istatistikler; ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi, Chi-Square testi

Kısaltmalar: DM, diyabetes mellitus; HT, hipertansiyon; HL, hiperlipidemi; ASKH, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık

Tablo 1.2’de olguların gruplara göre laboratuvar ve EKO bulguları karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Gruplar arasında biyokimyasal ölçümler ve ekokardiyografik ölçümler yönünden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık görülmedi ($p>0,05$).

SKE ile ASA/PFO grubunda 18 hastanın (%34.6) interatrial septal anevrizması olmasına karşın ajite salin ile geçiş saptanmadı. 14 hastada (%26.9) küçük PFO, 10 hastada (%19.2) orta PFO, 10 hastada (%19.2) geniş PFO saptandı.

Tablo 1.2: Gruplara göre olguların laboratuvar ölçümleri

	ASA/PFO Grubu (n=52)	Kontrol Grubu (n=51)	P değeri
Kreatinin (mg/dL)	0,71±0,16	0,75±0,16	0,313
GFR	104±16,7	104±15,2	0,955
LDL (mg/dL)	111±37	113±32	0,842
Ürik asit (mg/dL)	4,6±1,27	4,7±1,12	0,663
Eritrosit (10⁹/L)	4,7±0,75	4,9±0,51	0,367
Lökosit (10⁹/L)	7,8±2,27	7,1±1,45	0,120
Hemoglobin (g/dL)	13,6±1,7	13,9±1,62	0,519
Hematokrit (%)	40±4,98	42±4,19	0,113
Nötrofil (%)	57,6±13,24	59,1±7,98	0,563
Lenfosit (%)	27,6±8,19	29,7±7,37	0,243
Bazofil (%)	0,47±0,3	0,60±0,28	0,061
Monosit (%)	6,1±3,08	7,5±1,69	0,051
ALT	19±8,01	26±17,1	0,063
AST	20±6,68	22±9,8	0,066
ALP	92±43,96	81±38,8	0,756
GGT	25±23,42	26±19,85	0,421
LVEF (%)	59,3±3,64	59,9±0,72	0,325
LA çapı (cm)	3,8±0,54	3,6±0,34	0,036

Kısaltma: ALT, alanin transferaz; AST, aspartat aminotransferaz; ALP, alkalen fosfataz; GFR, glomerüler filtrasyon hızı; GGT, gama glutamil transferaz; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; LA, sol atrium; LVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

6.2.KARŞILAŞTIRMALI NSE DÜZEYİ VE ALT GRUPLAR ARASINDAKİ İLİŞKİLER

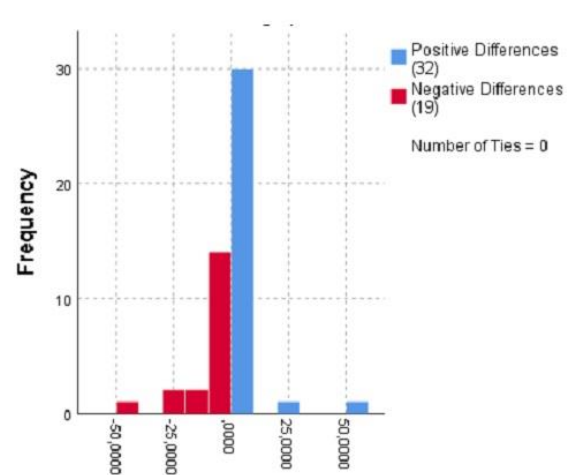
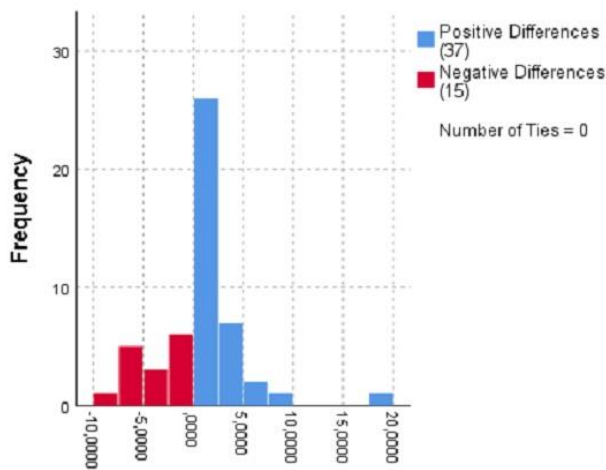
Tablo 1.3'te olguların gruplara göre bazal ve SKE uygulaması sonrası 12.saat NSE düzeylerinin ortalama ve ortanca değerleri yer almaktadır. Bazal NSE düzey ortalaması ASA/PFO grubunda 12.7 ng/mL, ortanca değeri 5.3 ng/mL; kontrol grubunda ortalama değer 9.1 ng/mL, ortanca değer 6.4 ng/mL olarak saptanmıştır. 12. Saat NSE düzeylerinde ASA/PFO grubunda ortalama değer 9.8 ng/mL, ortanca değer 6.6 ng/mL; kontrol grubunda ortalama değer 12.7 ng/mL, ortanca değer 5.8 ng/mL olarak saptanmıştır. Tabloda NSE düzeylerinin gruplara göre minimum, maksimum, %25'lik dilimdeki, %75'lik dilimdeki değerleri belirtilmiştir.

Her iki grup kıyaslandığında SKE uygulanması sonrasında NSE düzeyindeki artış değeri Wilcoxon yöntemi ile istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0.77$) (şekil 3.3 ve 3.4).

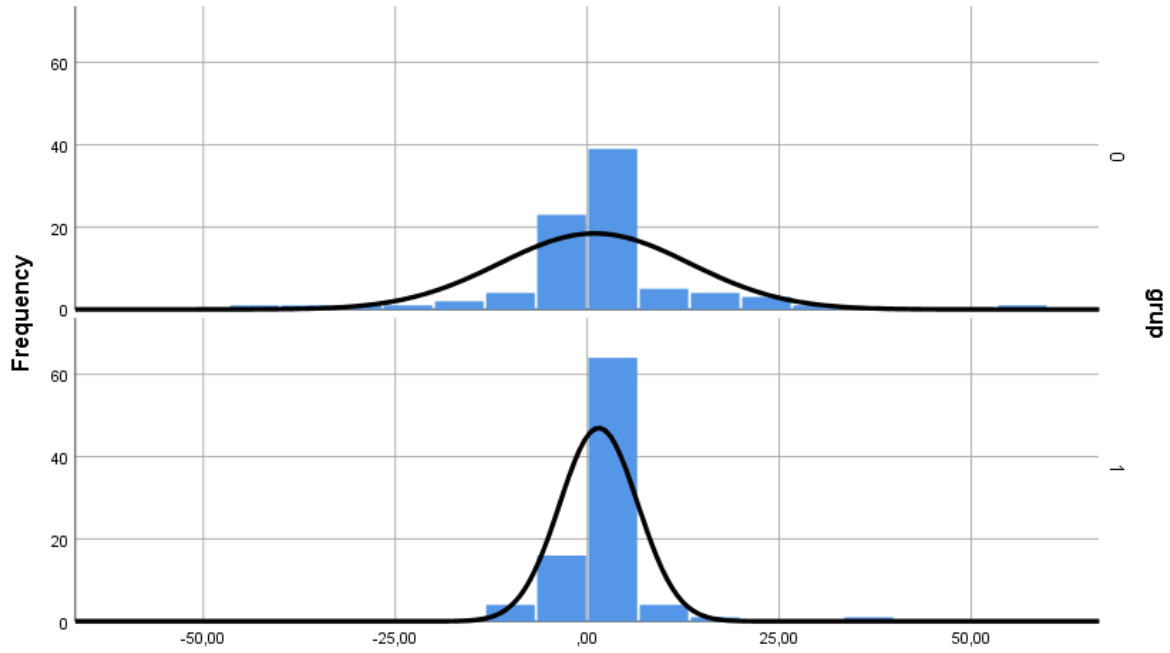
Bazal NSE ve 12.saat NSE düzeyleri kontrol grubunda sayısal olarak biraz daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1.4).

Tablo: 1.3. Grupların NSE düzeyi karşılaştırması

	Bazal NSE- ASA/PFO grubu	12.saat NSE- ASA/PFO grubu	P değeri	Bazal NSE- kontrol grubu	12. saat NSE- kontrol grubu	P değeri
Ortalama (ng/mL)	9.1±10.5	9.8±10.6	0.77	12.7±19	12.7±18	0.236
Ortanca(ng/mL) (%25-%75lik dilim)	6.4	6.6		5.3	5.8	
Minimum değer (ng/mL)	0,35	0,36		0,35	2,6	
Maksimum değer (ng/mL)	54	56		91	80	



Şekil 3.3: Sırasıyla ASA/PFO ve kontrol grubundaki NSE değişimleri



Şekil 3.4: NSE düzeylerinin 12.saat ve bazal düzey farkının gruplara göre grafiklendirilmesi. Üstteki grafik kontrol grubunun, alttaki grafik ASA/PFO grubunun değişim düzeyleri.

Yapılan çalışmalarda patolojik kabul edilen en küçük NSE değeri 12ng/mL kabul edilmiştir. Bu nedenle Tablo 1.4’te patolojik NSE değeri en küçük değer olan 12ng/mL alınarak yapılan gruplar arası McNemar testi ile yapılan istatistiksel analizde gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1$). ASA/PFO grubunun bazal NSE düzeylerinde 37 hastanın NSE değeri <12 ng/mL idi. Bu hastaların NSE değerleri SKE yapıldıktan 12 saat sonra da <12 ng/mL izlendi. 3 hastanın bazal NSE değeri <12 ng/mL olmasına rağmen SKE sonrası 12.saat NSE değeri ≥ 12 ng/mL izlendi. 4 hastanın bazal NSE düzeyi ≥ 12 ng/mL olmasına rağmen SKE sonrası 12.saat NSE düzeyi <12 ng/mL saptandı. 8 hastanın hem bazal hem de 12.saat NSE değeri ≥ 12 ng/mL saptandı. Kontrol grubunda ise bazal NSE düzeylerinde 37 olgunun NSE değeri <12 ng/mL idi. Bu olguların NSE değerleri SKE yapıldıktan 12 saat sonra da <12 ng/mL izlendi. 4 olgunun bazal NSE değeri <12 ng/mL olmasına rağmen SKE sonrası 12.saat NSE değeri ≥ 12 ng/mL izlendi. 4 olgunun bazal NSE düzeyi ≥ 12 ng/mL olmasına rağmen SKE sonrası 12.saat NSE düzeyi <12 ng/mL saptandı. 6 olgunun hem bazal hem de 12.saat NSE değeri ≥ 12 ng/mL saptandı.

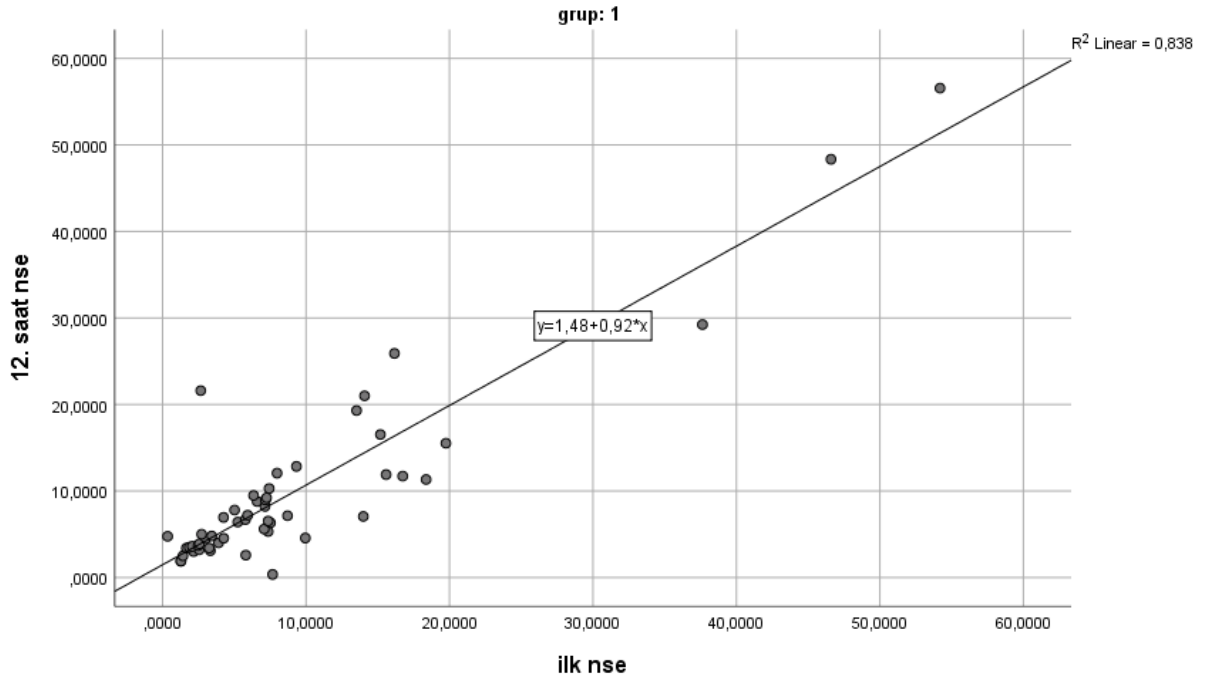
Tablo 1.4: Patolojik değere göre (<12ng/mL) grupların olgu sıklıkları

	ASA/PFO grubu (n=52)	Kontrol grubu (n=51)
Bazal NSE<12 ng/mL ve 12.saat NSE<12 ng/mL	37 kişi	37 kişi
Bazal NSE<12 ng/mL ve 12.saat NSE ≥12 ng/mL	3 kişi	4 kişi
Bazal NSE ≥12 ng/mL ve 12.saat NSE<12 ng/mL	4 kişi	4 kişi
Bazal NSE ≥12 ng/mL ve 12.saat NSE ≥12 ng/mL	8 kişi	6 kişi
Kappa katsayısı	0,609	0,502
P değeri	<001	<001

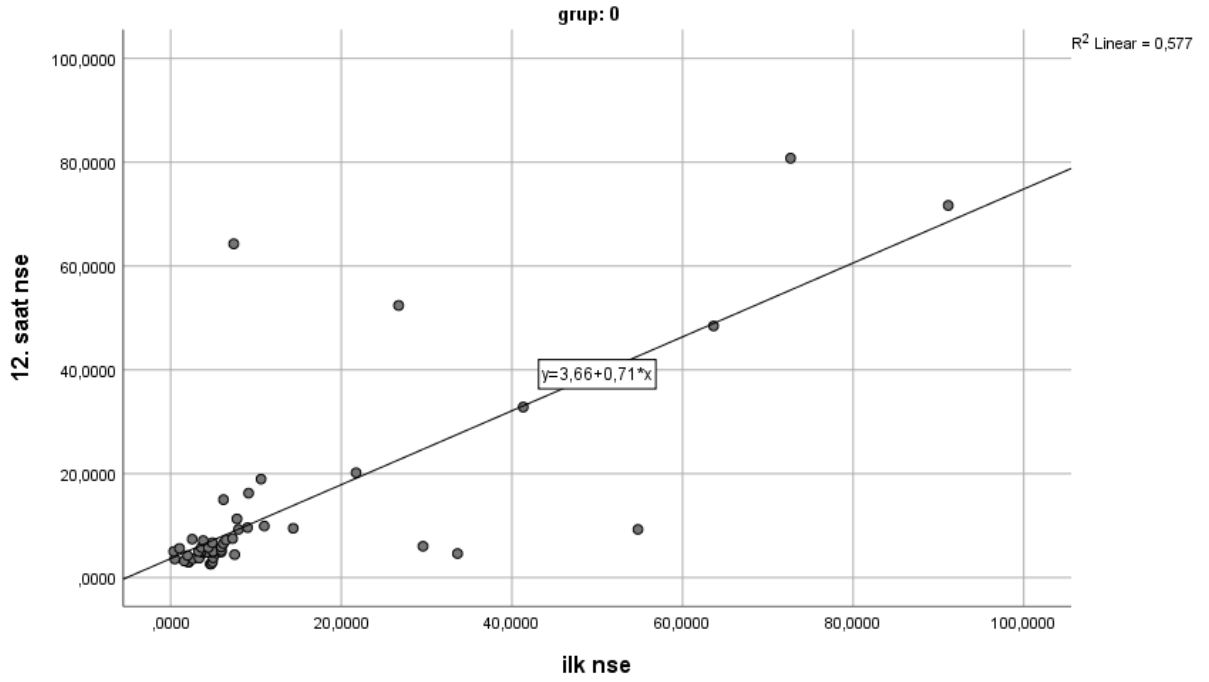
Kısaltma: NSE, nöron spesifik enolaz

Kappa katsayı ile ikili kategorili değişkenler arasındaki gruplar arası uyum incelenmiştir. NSE düzey değişimi gruplar arasında korele saptanmıştır ($p<0.001$) (şekil 3.5 ve 3.6)

Spearman ile hem ASA/PFO hem de kontrol grubunda bazal ve 12. Saat NSE düzey değişimleri arasında korelasyon saptandı ($p<0,001$).



Şekil 3.5: ASA/PFO grubunda NSE düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil 3.6: Kontrol grubunda NSE düzeyleri arasındaki ilişki

NSE düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek için Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. ASA/PFO grubunda NSE düzeyleri arasındaki $\rho=0.838$, kontrol grubunda NSE düzeyleri arasındaki $\rho=0.577$ olarak bulunmuştur.

Tablo 1.5’te doğrusal regresyon analizi ile birden fazla bağımsız değişkenin NSE değişimi ile ilişkisi incelenmiştir. Yaş, interatrial septum anevrizması varlığı, mitral anulus kalsifikasyonu varlığı, SKE testinde geçen bubble sayısı ile NSE düzeyinin bazal ve 12.saat arası değişimi arasında bir ilişki bulunamadı ($p=0.926$).

Tablo 1.5: Tüm Olgular İçerisinde NSE Ölçümlerindeki Değişim Üzerinde Etkili Olabileceği Düşünülen Diğer Olası Tüm Faktörlere Göre Düzeltme Yapıldığında PFO Varlığının NSE Değişimi Üzerine Etkisi

	Regresyon katsayısı	t	p değeri
Grup	-0,84	-0,395	0,693
Yaş	-0,66	-0,626	0,532
MAK	0,36	0,424	0,672
ASA	0,174	0,852	0,395
Geçen mikrobaloncuk sayısı	-0,30	-0,294	0,769

Kısaltma: MAK, mitral anüler kalsifikasyon; ASA, atrial septal anevrizma

7.TARTIŞMA

İV ajite salin kontrast ekokardiyografi (SKE) 1968 yılından beri bilinen bir yöntem olup PFO, ASD, VSD, persistan süperior vena cava sendromu, doğumsal bozukluklar ve perikard içindeki kateterin yerinin değerlendirilmesinde kullanılır. Ucuz, kolay uygulanabilir, oldukça etkili bir yöntemdir. Bu yöntemde geçişi saptamak için ajite salin solüsyonu iv yolla kalbin sağ tarafına verilir.

Sessiz serebral iskemi (SSİ), görülebilir klinik inme ya da geçici iskemik atağın (TİA) olmadığı genellikle radyografik olarak belirlenen bir akut nöronal hasardır. İleride oluşabilecek semptomatik inme için subklinik bir risk belirteçidir (46-48). Oluştuktan dakikalar sonra serebral iskemiye saptayabilmesiyle difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) serebral inme tanısında en değerli yöntem olarak kabul edilmektedir. İntravenöz ajite salin kontrast ekokardiyografi yöntemin paradoks hava embolisine yol açıp akut iskemik inme ya da geçici iskemik atığa neden olup olmadığına dair teorik bir kuşku bulunmaktadır (10). Literatürde bu kuşkuyla yönelik yapılan incelemelerde klinik olarak genellikle ciddi bir advers olay bildirilmemekle birlikte semptom tarifleyen hastalara yapılan MRG’de 3 inme, 2 TİA vakası bildirilmiştir (10, 56, 63, 64, 65). Bildirilen bu vakalarda genellikle kalıcı sekel saptanmamış, saptananlarda da ılımlı bir seyir izlenmiştir. SKE’nin güvenilirliği ile ilgili yapılan çalışmalar genellikle klinik düzeyde ve semptomatik inme bulgusu olan hastalarda MRG ile belirlenen nöron hasarları üzerine yapılmıştır (63, 64, 65). Salin kontrast ekokardiyografik inceleme yapılan hastalarda işleme bağlı gelişebilecek asemptomatik, subklinik nöron hasarını değerlendiren kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır.

İnsan NSE’ı beyin önemli bir proteindir. Bazı nöronlarda çözülebilir proteinlerin %3-4’ünü NSE oluşturur ve bu durum, nöronal ile nöroendokrin hücreler için yaygın bir biçimde klinik belirteç olarak kullanılmasına neden olur. Bu nedenle inme ile ilişkili semptom göstermeyen kişilerde yükselen değerler subklinik düzeyde nöron hasarının bir göstergesi olarak kullanılabilir. Çalışmamız interatrial septal anevrizma ya da patent foramen ovalesi olan hastalarda salin kontrast ekokardiyografinin NSE düzeyleri ile belirlenen subklinik nöron hasarına yol açıp açmadığının saptanması amacıyla tasarlanmıştır.

Bommer ve arkadaşlarının 1984 yılında yaptığı retrospektif çalışmada yapılan SKE’ler sonrasında ortaya çıkan yan etki oranı %0.062 olarak belirtilmiştir. Rezidüel yan etki ya da komplikasyon bildirilmemiştir. Bu çalışma, hastaların işlemde ve sonrasında semptom

sorgulamalarına göre yapılmıştır. En önemli yan etki bir hastada ortaya çıkan sol kol ve bacakta güçsüzlük olarak bildirilmiş olup bu semptom kontrast enjeksiyonu sonrası 15.dakikada meydana gelmiştir. Bu semptom saatler içerisinde geçmiştir (63). Bu çalışmadaki semptomların hiçbirisi sebat etmemiştir. Bu çalışma retrospektif olarak semptomlar üzerine dizayn edilmiştir.

2009'da Van Gent ve arkadaşları tarafından pulmoner arteriyovenöz malformasyon tanısında BT ile karşılaştırmalı olarak yapılan kontrast ekokardiyografilerde toplamda 281 hastaya SKE uygulanmıştır. Bu çalışmada, hastalara ek görüntüleme yöntemi yapılmamış olmasına karşın klinik olarak kontrast ekokardiyografi kaynaklı herhangi bir advers olay izlenmemiştir (64). Bizim çalışmamızda da çalışma grubumuz küçük olsa da herhangi bir advers olay yaşanmadı.

SKE'nin serebral iskemik olaylarla ilişkisini araştırmak için Romero ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı çalışmada toplam 3314 SKE işlemi taranmıştır. Bu işlemler sonucunda klinik semptomlar değerlendirilmiş ve toplamda salin uygulanma anı ya da ilk 5 dakika içerisinde hastaların nörolojik semptomlarına dayanarak çekilen MR'larda 3 hastada iskemik inme, 2 hastada ise TİA saptanmıştır. Hastaların 3'ünde PFO saptanmış, biri olası PFO tanısı almış, diğerinde ise PFO saptanmamıştır. Serebral iskemik olay gelişen bu hastalardan üçünün MR'ında bulgu saptanmıştır. Bulgular küçük alanlarda saptanmış ve beyin hava embolisine spesifik olarak değil herhangi bir mekanizma ile oluşan serebral hasarla benzer bulunmuştur. Nörolojik defisitler geçici olmuş, kalıcı olursa da ılımlı seyretmiştir. Bu hastaların şant boyutları sanılanın aksine büyük saptanmamıştır. Olguların birinin özgeçmişinde tekrarlayan inme öyküsü, üçünde ise migren atakları öyküsü bildirilmiştir. PFO ve migren arasındaki ilişki daha önce bildirilmiştir. Bu patolojilerin her ikisi de inme ile ilişkilendirilmiştir. Mikrobaloncuk ile indüklenen migren vazospazmının iskemik olaya neden olmuş olabileceği tartışılmıştır. İnme sekeli kalan hasta, auralı migren atakları ile bu atağının aynı olduğunu ifade etmiştir (11). SKE ilişkili inme insidansı bilinmemektedir. Bu çalışma ile oluşan mikrobaloncukların testin uygulanmasından dakikalar sonra küçük beyin damarlarını tıkayarak iskemik beyin hasarı oluşturabileceği vaka bazında bildirilmiştir. Ancak migren öyküsü örneğinde olduğu gibi oluşan beyin hasarı direk olarak testin kendisi ile ilişkilendirilememiştir. SKE'nin inmeye etkisini klinik yansımanın yanı sıra subklinik düzeyde de inceleyecek çalışmalara ihtiyaç doğmaktadır.

2015 yılında Velthuis ve arkadaşlarının çalışmasında herediter hemorajik telenjiyektazik grade 3 şanlı 132 hastanın yalnızca üçünde parestezi ve migren izlenmiş olup grade 3'ün

altındaki şantlarda herhangi bir advers olay gözlenmemiştir. Bu epizodlar geçicidir, nörolojik sekel bırakmamıştır; bu da SKE'yi güvenilir hale getirir şeklinde yorumlanmıştır (65).

2015 yılında Gupta ve arkadaşlarının çalışmasında 100 hastanın üzerinde yıllarca yapılan gözlemde ciddi sağdan sola şantı olan hastalarda bile ciddi nörolojik olay saptanmadığı bildirilmiştir (57).

Daha önce yapılan çalışmalar SKE uygulaması sonrası ortaya çıkan nörolojik semptomlarla üzerine kurulmuştur. Klinik görüntüleme yöntemleri ile teyit edilmiştir. Subklinik düzeyde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Nöron hasarı varlığı şimdiye değin yalnızca görüntüleme yöntemleri ile vaka bazında araştırılmıştır. Önceki çalışmalarda subklinik nöron hasarı dikkate alınmamıştır. Yapılan olgu sunumları subklinik düzeyde bile oluşabilecek kontrol grubu ile kıyaslı bir çalışma gereksinimini doğurmaktadır. Her ne kadar subklinik nöron hasarını belirlemek için önerilen tanısal yöntem MRG olsa da yüksek maliyeti, değerlendirme için uzmanlık gerektirmesi ve yaygın olarak ulaşılabilir olmaması rutin tarama için kullanımını imkansız kılmaktadır. Biz bu çalışmada SKE sonrası subklinik hasar oluşup oluşmadığını tamamen sağlıklı bir kontrol grubu ile kıyaslayarak basit bir biyokimyasal tetkik olan nöron spesifik enolaz enzimi düzeyleri aracılığıyla araştırdık. Bildiğimiz kadarı ile literatürde girişime bağlı asemptomatik, subklinik nöron hasarını görüntüleme ya da laboratuvar olarak değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmada SKE yönteminin PFO'su olan hastalarda subklinik nöron hasarına neden olması halinde 12.saat alınan serum NSE düzeylerinin daha yüksek olması ve ilk günkü değerle arasındaki farkın kontrol grubuna göre anlamlı olması bekleniyordu. Bizim hipotezimiz ise testin güvenilir olduğu ve iki ölçüm arasındaki NSE düzeyi farkının kontrol grubuna göre anlamlı olmayacağı yönünde idi. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda iki NSE düzeyi arasındaki fark kıyaslandığında ASA/PFO grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Önceki çalışmalarda NSE patolojik serum düzeyi eşik değeri 12, 18.9, 25.4 ve 30 ng/ml olarak değişken değerlerde bildirilmiştir (8,83-85). Kontrol grubunun NSE düzey ortalamaları çalışmalarda belirlenen yalnızca en küçük eşik değerin bile hafif üstünde çıkarak bazalde 12.7 ng/ml ve 2.günkü değerde 12.7 ng/ml olarak saptanmıştır. Ancak ortanca değerleri ilk NSE'de 5.3 ng/ml, ikinci NSE'de 5.8 ng/ml saptanmıştır. Bu durum NSE ölçümlerine normal kabul edilebilecek düzeylerin geniş bir aralıkta olduğunu düşündürmektedir. Kullanılan kitler ile ilgili farklılıklar olması mümkünse de sağlıklı gönüllülerdeki ortalama ve ortanca değerlere bakıldığı zaman 12 ng/ml kesim değerinin kullanılması sık yalancı pozitifliklere neden olabileceği için çok uygun olmayabilir. Ortanca değerler her iki NSE değeri için de

ASA/PFO grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek saptanmıştır. 12. saat NSE değeri ile bazal NSE değeri arasındaki değişimin sayısal olarak çok düşük olması ve istatistiksel olarak ASA/PFO ve kontrol grubu arasında anlamlı fark olmaması bize SKE yönteminin genel olarak güvenli bir yöntem olduğunu düşündürmektedir.

Vaka bildirimleri ya da retrospektif analizlerde saptanan ajite salin kontrast ekokardiyografi ile ilişkili iskemik inme yaşayan hastalar nadir de olsa bu testin inmeye yol açabildiğini göstermektedir. Advers olay yaşayan bu kişilerin ortak risk faktörlerinin büyük ölçekli çalışmalar ile saptanması gerekmektedir.

Bu çalışmaya kadar yapılan çalışmalarda kontrol grubu yer almamış ve değerlendirme klinik belirtilere göre yapıldıktan sonra görüntüleme yöntemleriyle desteklenmiştir. SKE uygulamasının subklinik nöron hasarı yapıp yapmadığına dair bir çalışma mevcut değildir. Klinik değerlendirme sonucu nöron hasarına neden olduğu bildirilen çalışmalarda ise genelde hastanın nöron hasarına yatkınlık oluşturacak bir özelliği bulunmaktaydı. Çalışmamız ucuz, kolay uygulanabilir bir yöntem olan serum NSE düzeyi ile altta yatan nöron hasarına yatkınlığı bulunmayan hastalarda SKE yönteminin kontrol grubuyla değerlendirildiğinde subklinik düzeyde bile nöron hasarına neden olmadığını belirlemiştir.

Çalışmanın çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. İlki hastaların büyük bölümünün ekokardiyografisi transtorasik olarak yapılmıştır, hasta seçimi ve SKE uygulamasının pandemi sırasında yapılması nedeniyle hastaların hepsine transözofageal EKO uygulanamamıştır. İkinci kısıtlama hasta sayısıdır. Çalışma küçük ve sınırlı bir popülasyonu kapsamaktadır. Çalışmanın daha büyük ve kapsamı geniş popülasyonlarda geliştirilmesi gerekmektedir. Üçüncü kısıtlama subklinik iskemik odakları değerlendirebilecek görüntüleme yöntemi eksikliğidir. Çalışma difüzyon MR ile desteklenerek yenilenebilir. Çalışmada periferik damaryolu olarak yalnızca üst ekstremité kullanılmış olup bu nedenle bazı PFO hastalarının atlanmış olabileceği düşünülmektedir. Alt ekstremité damaryolu da kullanılarak yeni çalışmalar yapılabilir.

8.SONUÇLAR ve ÖNERİLER

SKE'nin PFO'su olan hastalarda subklinik nöron hasarına neden olup olmadığının NSE biyobelirteci ile değerlendirildiği bu çalışmamızda, kontrol grubu ile kıyaslandığında ASA/PFO grubunda test sonrası NSE düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmadığından SKE yönteminin subklinik nöron hasarı yapmadığı, güvenli bir şekilde uygulanabileceği sonucuna varıldı.



9.KAYNAKLAR

1. Miranda B, Fonseca AC, Ferro JM. Patent foramen ovale and stroke. *J Neurol*. 2018;265:1943-9.
2. Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, Shapiro LM. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:148-60.
3. Teshome MK, Najib K, Nwagbara CC, Akinseye OA, Ibebuogu UN. Patent Foramen Ovale: A Comprehensive Review. *Curr Probl Cardiol*. 2020;45:100392.
4. Di Tullio M, Sacco RL, Venketasubramanian N, Sherman D, Mohr JP, Homma S. Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in stroke patients. *Stroke*. 1993;24:1020-4.
5. Wen M, Stock K, Heemann U, Aussieker M, Kuchle C. Agitated saline bubble-enhanced transthoracic echocardiography: a novel method to visualize the position of central venous catheter. *Crit Care Med*. 2014;42:e231-3.
6. Mattle HP, Meier B, Nedeltchev K. Prevention of stroke in patients with patent foramen ovale. *Int J Stroke*. 2010;5:92-102.
7. Isgro MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2015;867:125-43.
8. Huang C, Nong SH, Chen JM, He SR, Chen P, Ding YQ, et al. [Effects of different arterial oxygen partial pressures on serum protein S100beta and neuron specific enolase during cardiopulmonary bypass in infants with cyanotic congenital heart disease]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2012;50:121-5.
9. Ozyuncu N, Gulec S, Kaya CT, Goksuluk H, Tan TS, Vurgun VK, et al. Relation of Acute Decompensated Heart Failure to Silent Cerebral Infarcts in Patients With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2019;123:1835-9.
10. Ryczek R, Kwasiborski PJ, Rzeszutarska A, Dymus J, Galas A, Kazmierczak-Dziuk A, et al. Neuron-Specific Enolase and S100B: The Earliest Predictors of Poor Outcome in Cardiac Arrest. *J Clin Med*. 2022;11.
11. Romero JR, Frey JL, Schwamm LH, Demaerschalk BM, Chaliki HP, Parikh G, et al. Cerebral ischemic events associated with 'bubble study' for identification of right to left shunts. *Stroke*. 2009;40:2343-8.
12. Annabi MR, Kerndt CC, Makaryus AN. Embryology, Atrioventricular Septum. *StatPearls*. Treasure Island 2023.
13. Anderson RH, Brown NA, Webb S. Development and structure of the atrial septum. *Heart*. 2002;88:104-10.
14. Homma S, Messe SR, Rundek T, Sun YP, Franke J, Davidson K, et al. Patent foramen ovale. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:15086.
15. Penther P. [Patent foramen ovale: an anatomical study. Apropos of 500 consecutive autopsies]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1994;87:15-21.
16. Caputi L, Usai S, Carriero MR, Grazzi L, D'Amico D, Falcone C, et al. Microembolic air load during contrast-transcranial Doppler: a trigger for migraine with aura? *Headache*. 2010;50:1320-7.

17. Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Dalla Volta G. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology*. 1999;52:1622-5.
18. Wilmsmurst 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;356:1648-51.
19. Wilmsmurst P, Bryson P. Relationship between the clinical features of neurological decompression illness and its causes. *Clin Sci* . 2000;99:65-75.
20. Morandi E, Anzola GP, Angeli S, Melzi G, Onorato E. Transcatheter closure of patent foramen ovale: a new migraine treatment? *J Interv Cardiol*. 2003;16:39-42.
21. Mas JL, Guillon B, Charles-Nelson A, Domigo V, Derex L, Massardier E, et al. Patent foramen ovale closure in stroke patients with migraine in the CLOSE-MIG study. *Eur J Neurol*. 2021;28:2700-7.
22. Shanoudy H, Soliman A, Raggi P, Liu JW, Russell DC, Jarmukli NF. Prevalence of patent foramen ovale and its contribution to hypoxemia in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1998;113:91-6.
23. Wahl A, Juni P, Mono ML, Kalesan B, Praz F, Geister L, et al. Long-term propensity score-matched comparison of percutaneous closure of patent foramen ovale with medical treatment after paradoxical embolism. *Circulation*. 2012;125:803-12.
24. 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;5:777-89.
25. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med*. 2012;366:991-9.
26. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*. 2013;368:1083-91.
27. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:1092-100.
28. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2020;382:978.
29. Sondergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2017;377:1033-42.
30. Lee PH, Song JK, Kim JS, Heo R, Lee S, Kim DH, et al. Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2335-42.
31. Mugge A, Daniel WG, Angermann C, Spes C, Khandheria BK, Kronzon I, et al. Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation*. 1995;91:2785-92.
32. Farooq MU, Chaudhry AH, Amin K, Majid A. The WHO STEPwise Approach to Stroke Surveillance. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008;18:665.

33. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, et al. World Stroke Organization : Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022;17:18-29.
34. Topcuoglu MA, Ozdemir AO. Acute stroke management in Turkey: Current situation and future projection. *Eur Stroke J*. 2023;8:16-20.
35. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337:1521-6.
36. Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18:452-6.
37. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.
38. Hankey GJ. Stroke. *Lancet*. 2017;389:641-54.
39. Arboix A, Alio J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev*. 2010;6:150-61.
40. Pillai AA, Tadi P, Kanmanthareddy A. Cardioembolic Stroke. *StatPearls*. Treasure Island 2023.
41. Kamel H, Elkind MSV. Genetics and the Quest to Define Sources of Cardiac Embolism. *Stroke*. 2023;54:1786-8.
42. Knight-Greenfield A, Nario JJQ, Gupta A. Causes of Acute Stroke: A Patterned Approach. *Radiol Clin North Am*. 2019;57:1093-108.
43. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*. 2001;345:1740-6.
44. Mas JL. Patent foramen ovale, atrial septal aneurysm and ischaemic stroke in young adults. *Eur Heart J*. 1994;15:446-9.
45. Mojadidi MK, Zaman MO, Elgendy IY, Mahmoud AN, Patel NK, Agarwal N, et al. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1035-43.
46. Hanley PC, Tajik AJ, Hynes JK, Edwards WD, Reeder GS, Hagler DJ, et al. Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by two-dimensional echocardiography: report of 80 consecutive cases. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:1370-82.
47. Gupta A, Giambrone AE, Gialdini G, Finn C, Delgado D, Gutierrez J, et al. Silent Brain Infarction and Risk of Future Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47:719-25.
48. Fanning JP, Wong AA, Fraser JF. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts. *BMC Med*. 2014;12:119.
49. Cagdas M, Celik AI, Bezgin T, Baytugan NZ, Dagli M, Zengin A, et al. Predictive value of P wave parameters, indices, and a novel electrocardiographic marker for silent cerebral infarction and future cerebrovascular events. *J Electrocardiol*. 2023;81:186-92.
50. Fisher CM. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. 1965. *Neurology*. 1998;50:841 and 11 pages following.
51. Vermeer SE, Den Heijer T, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM, et al. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2003;34:392-6.

52. Hassell ME, Nijveldt R, Roos YB, Majoie CB, Hamon M, Piek JJ, et al. Silent cerebral infarcts associated with cardiac disease and procedures. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:696-706.
53. Deneke T, Jais P, Scaglione M, Schmitt R, L DIB, Christopoulos G, et al. Silent cerebral events/lesions related to atrial fibrillation ablation: a clinical review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:455-63.
54. Shinkawa A, Ueda K, Kiyohara Y, Kato I, Sueishi K, Tsuneyoshi M, et al. Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan. The Hisayama Study. *Stroke*. 1995;26:380-5.
55. Uehara T, Tabuchi M, Mori E. Risk factors for silent cerebral infarcts in subcortical white matter and basal ganglia. *Stroke*. 1999;30:378-82.
56. Norris JW, Zhu CZ. Silent stroke and carotid stenosis. *Stroke*. 1992;23:483-5.
57. Gupta SK, Shetkar SS, Ramakrishnan S, Kothari SS. Saline Contrast Echocardiography in the Era of Multimodality Imaging--Importance of "Bubbling It Right". *Echocardiography*. 2015;32:1707-19.
58. Soliman OI, Geleijnse ML, Meijboom FJ, Nemes A, Kamp O, Nihoyannopoulos P, et al. The use of contrast echocardiography for the detection of cardiac shunts. *Eur J Echocardiogr*. 2007;8:S2-12.
59. Soliman OI, De Jong N, Van Der Zwaan HB, Galema TW, Vletter WB, Van Dalen BM, et al. Contrast echocardiography: mechanism of action, safety and clinical applications. *Minerva Cardioangiol*. 2010;58:343-55.
60. Shah AH, Osten M, Benson L, Alnasser S, Bach Y, Vishwanath R, et al. Incidence and Outcomes of Positive Bubble Contrast Study Results After Transcatheter Closure of a Patent Foramen Ovale. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:1095-104.
61. Mulvagh SL, DeMaria AN, Feinstein SB, Burns PN, Kaul S, Miller JG, et al. Contrast echocardiography: current and future applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2000;13:331-42.
62. Lenci I, Alvior A, Manzia TM, Toti L, Neuberger J, Steeds R. Saline contrast echocardiography in patients with hepatopulmonary syndrome awaiting liver transplantation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:89-94.
63. Bommer WJ, Shah PM, Allen H, Meltzer R, Kisslo J. The safety of contrast echocardiography: report of the Committee on Contrast Echocardiography for the American Society of Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1984;3:6-13.
64. van Gent MW, Post MC, Luermans JG, Snijder RJ, Westermann CJ, Plokker HW, et al. Screening for pulmonary arteriovenous malformations using transthoracic contrast echocardiography: a prospective study. *Eur Respir J*. 2009;33:85-91.
65. Velthuis S, Buscarini E, Gossage JR, Snijder RJ, Mager JJ, Post MC. Clinical implications of pulmonary shunting on saline contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:255-63.
66. Moore BW, McGregor D. Chromatographic and Electrophoretic Fractionation of Soluble Proteins of Brain and Liver. *J Biol Chem*. 1965;240:1647-53.
67. Prinz RA, Marangos PJ. Use of neuron-specific enolase as a serum marker for neuroendocrine neoplasms. *Surgery*. 1982;92:887-9.
68. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Bouillon R, Lamberts SW. Chromogranin A: its clinical value as marker of neuroendocrine tumours. *Eur J Clin Invest*. 1998;28:431-40.

69. Korse CM, Taal BG, Vincent A, van Velthuysen ML, Baas P, Buning-Kager JC, et al. Choice of tumour markers in patients with neuroendocrine tumours is dependent on the histological grade. A marker study of Chromogranin A, Neuron specific enolase, Progastrin-releasing peptide and cytokeratin fragments. *Eur J Cancer*. 2012;48:662-71.
70. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Celio L, Procopio G, Artale S, et al. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer*. 1999;86:858-65.
71. Carney DN, Teeling M. Neuron-specific enolase: how useful as a cancer marker? *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1988;24:825-8.
72. Marangos PJ, Schmechel D, Parma AM, Clark RL, Goodwin FK. Measurement of neuron-specific and non-neuronal isoenzymes of enolase in rat, monkey and human nervous tissue. *J Neurochem*. 1979;33:319-29.
73. Takashi M, Haimoto H, Tanaka J, Murase T, Kato K. Evaluation of gamma-enolase as a tumor marker for renal cell carcinoma. *J Urol*. 1989;141:830-4.
74. Wibe E, Hannisdal E, Paus E, Aamdal S. Neuron-specific enolase as a prognostic factor in metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer*. 1992;28A:1692-5.
75. Guzel A, Er U, Tatli M, Aluclu U, Ozkan U, Duzenli Y, et al. Serum neuron-specific enolase as a predictor of short-term outcome and its correlation with Glasgow Coma Scale in traumatic brain injury. *Neurosurg Rev*. 2008;31:439-44.
76. Brea D, Sobrino T, Blanco M, Cristobo I, Rodriguez-Gonzalez R, Rodriguez-Yanez M, et al. Temporal profile and clinical significance of serum neuron-specific enolase and S100 in ischemic and hemorrhagic stroke. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47:1513-8.
77. Cotterill SJ, Pearson AD, Pritchard J, Foot AB, Roald B, Kohler JA, et al. Clinical prognostic factors in 1277 patients with neuroblastoma: results of The European Neuroblastoma Study Group 'Survey' 1982-1992. *Eur J Cancer*. 2000;36:901-8.
78. Giovanella L, Piantanida R, Ceriani L, Bandera M, Novario R, Bianchi L, et al. Immunoassay of neuron-specific enolase and serum fragments of cytokeratin 19 as tumor markers in small cell lung cancer: clinical evaluation and biological hypothesis. *Int J Biol Markers*. 1997;12:22-6.
79. Quoix E, Purohit A, Faller-Beau M, Moreau L, Oster JP, Pauli G. Comparative prognostic value of lactate dehydrogenase and neuron-specific enolase in small-cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer*. 2000;30:127-34.
80. Goksuluk H, Ozyuncu N, Duzen IV, Vurgun VK, Tan TS, Gulec S. Comparison of frequency of silent cerebral infarction as assessed by serum neuron specific enolase in patients with non-valvular atrial fibrillation: Warfarin versus direct oral anticoagulant. *Acta Cardiol*. 2023;78:320-6.
81. Anastasiades KD, Mullins RE, Conn RB. Neuron-specific enolase. Assessment by ELISA in patients with small cell carcinoma of the lung. *Am J Clin Pathol*. 1987;87:245-9.
82. Silvestry FE CM, Armsby LB, Burkule NJ, Fleishman CE, Hijazi ZM, Lang R, Rome J, Wang Y. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28.
83. Sarkulova Z, Tokshilykova A, Khamidulla A, Utepkaliyeva A, Ayaganov D, Sarkulov M, et al. Establishing prognostic significance of hypoxia predictors in patients with acute cerebral pathology. *Neurol Res*. 2022;44:362-70.

84. Liu Q, Fan J, Xu A, Yao L, Li Y, Wang W, et al. Distribution of serum neuron-specific enolase and the establishment of a population reference interval in healthy adults. *J Clin Lab Anal.* 2019;33:e22863.
85. Schaarschmidt H, Prange HW, Reiber H. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. *Stroke.* 1994;25:558-65.

