



Patent Foramen Ovale (PFO) Hastalarında Tinnitus Değerlendirmesi

Mehmet Şahin Adıyaman¹, Kübranur Dönel²

1 SBÜ Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

2 SBÜ Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 19.12.2022; Revizyon: 13.02.2023; Kabul Tarihi: 01.03.2023

Öz

Amaç: Patent foramen ovale, erişkin dönemde sık görülen konjenital kalp hastalığıdır. Patofizyolojisinde sağdan sola şant ve paradoksal emboliler sebebiyle, başta beyin olmak üzere birçok sistemde ilişkili klinik durumlar oluşturmaktadır. Tinnitus, işitme ve denge sisteminin sık karşılaşılan bir semptomudur. Anket çalışması olarak planladığımız çalışmamızda PFO hastalarında tinnitus sıklığını araştırmayı ve bu konuda yapılacak çalışmalara ışık tutmayı amaçladık.

Yöntemler: Kardiyoloji polikliniğimizde kesin izole PFO tanısı almış, 18-60 yaş aralığındaki 30 birey bilgilendirildikten ve Bilgilendirilmiş Onam Formu doldurulduktan sonra çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubuna 30 sağlıklı birey dahil edildi. Katılımcılara Kulak Burun Boğaz kliniğimizde tinnitus değerlendirilmesi için tinnitus derece indeksi ile tinnitus handicap anketi (tinnitus engellilik anketi) uygulandı. Çalışmadan elde edilen verilerin analizi SPSS 24.0 ile yapıldı.

Bulgular: Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. Tinnitus engellilik dizini ve tinnitus derece dizini verilerinin kontrol grubuna göre PFO grubunda, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda elde edilen veriler PFO ile tinnitus arasında ilişki olabileceğini göstermektedir. PFO'nun tinnitusun potansiyel sebepleri arasında varsayılabileceğini desteklemiştir.

Anahtar kelimeler: Patent foramen ovale, Tinnitus, İşitme, Konjenital

DOI: 10.5798/dicletip.1267178

Yazışma Adresi / Correspondence: Mehmet Şahin Adıyaman, SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye
e_mail: drsahinadiyaman@hotmail.com

Tinnitus Evaluation in Patients with Patent Foramen Ovale (PFO)

Abstract

Aim: Patent foramen ovale is a common congenital heart disease in adulthood. Due to right-to-left shunts and paradoxical emboli in its pathophysiology, it causes clinical conditions related to many systems, especially the brain. Tinnitus is a common symptom of the hearing and balance system. In our study, which we planned as a survey study, we aimed to investigate the frequency of tinnitus in PFO patients and to shed light on the studies to be done on this subject.

Method: Thirty individuals aged 18-60 years who were diagnosed with definitive isolated PFO in our cardiology outpatient clinic were included in the study after they were informed and filled in the Informed Consent Form. Thirty healthy individuals were included in the control group. Tinnitus grade index and tinnitus handicap questionnaire (tinnitus disability questionnaire) were applied to the participants in our Ear Nose and Throat clinic for the evaluation of tinnitus. The analysis of the data obtained in the study was performed with SPSS 24.0.

Results: There was no significant difference between the groups in terms of age and gender. Tinnitus handicap index and tinnitus degree index data were found to be statistically significantly higher in the PFO group compared to the control group.

Conclusion: The data obtained in our study show that there may be a relationship between PFO and tinnitus. It supported that PFO could be assumed among the potential causes of tinnitus.

Keywords: Patent foramen ovale, Tinnitus, Hearing, Congenital.

GİRİŞ

Fetal dolaşımında, atrial septum üzerindeki bir açıklık olan foramen ovale sağ atriumdan sol atriuma kan geçişine olanak veren fetal dönemdeki fizyolojik açıklıklardan biridir. Doğum sırasındaki fizyolojik değişimlerle kapanması öngörülen foramen ovale, erişkinlerin yaklaşık %25'inde kapanmaz ve patent foramen ovale (PFO) olarak kalır¹. Foramen ovalenin patent kalmasının nedenleri bilinmemekle birlikte, multifaktöriyel kalıtsal nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir². PFO, erişkin yaş döneminin sıklıkla görülen konjenital kalp hastalıklarındandır. Artan yaşla birlikte insanlarda koagülasyona olan yatkınlık, mobilitede azalma, PFO çapında ve fizyolojik sağdan sola şantta artış olması nedeniyle, yetişkinlik dönemindeki serebrovasküler olayların önemli bir kısmının sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır³. PFO ve mevcut şantın tanısı, ajite salin kontrast enjeksiyonu ve renkli doppler görüntüleme eşliğinde transtorasik ekokardiyografi (TTE), transözefagial ekokardiyografi (TÖE), intrakardiyak

ekokardiyografi ile konulabilmektedir. Atrial basınç değişiklikleri ile birlikte PFO kanalı içinde oluşan trombus ve şant nedeniyle gelişen paradoksal emboliler, kardiyembolik trombus nedenlerinden biridir⁴. Kardiyembolik trombus nedeniyle başta iskemik serebrovasküler olaylar (SVO) olmak üzere platipne-ortodeoksi sendromu (POS), dekompresyon hastalığı ve hava embolisi, migren, sistemik embolizasyon, akut miyokard infarktüsü, yağ embolisi, karsinoid sendromda sol taraflı kapak hastalığı olması, sağ taraflı kardiyak tümör embolizasyonu görülebilen klinik durumlardır⁵⁻⁷. Kardiyembolik trombus nedeniyle merkezi sinir sisteminde meydana gelen klinik durumlarda baş ağrısı, baş dönmesi, görme sorunları, işitme ve denge problemleri beklenen şikayetlerdendir. Kulak Burun Boğaz (KBB) polikliniklerine başvuran hastaların önemli bir kısmını tinnitus (kulak çınlaması) şikayeti olan hastalar oluşturmaktadır. Tinnitus, genellikle lokalize olan ve başkaları tarafından nadiren duyulan istenmeyen bir işitsel algı olarak tanımlanır. Epidemiyolojik

çalışmalarda elde edilmiş olan veriler, tinnitus şikayeti olan hastaların %25'nin bundan ciddi düzeyde rahatsızlık duyduğunu göstermiştir⁸. Birçok sınıflandırma olmasıyla birlikte tinnitus, temel olarak objektif tinnitus ve subjektif tinnitus olarak sınıflandırılmaktadır. Subjektif tinnitus yalnızca hasta tarafından duyulurken, objektif tinnitus hem hasta hem de muayene eden kişi tarafından duyulabilir⁹. Subjektif tinnitus daha sık görülmektedir. Odyolojik tanıda Tinnitus Frekans Eşleme, Tinnitus Şiddet Eşleme, Minimal Maskeleye Seviyesi ve Rezidüel İnhibisyon gibi akustik testler kullanılmaktadır. Tinnitusun etiyolojisine ilişkin birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Dış uyaran olmadan ses üretiminin, işitsel yol boyunca herhangi bir noktada oluşan anormal sinirsel aktiviteden kaynaklandığı düşünülmektedir¹⁰. Düzensiz akışın olduğu hasarlı tüy hücreleri, aşırı uyarılmış işitme sinirleri ve periferik işitsel sinir aktivitesinin baskılanmaması patofizyolojiyi açıklayacak olası teoriler olarak görülmektedir¹¹.

Bir anket çalışması olarak yaptığımız araştırmamızda PFO hastalarında tinnitus şikayetini sorgulayarak, tinnitusun olası nedenlerine ve patofizyolojisine yönelik yapılacak araştırmalara yol gösterebilmeyi amaçladık.

YÖNTEMLER

Çalışma için, Helsinki Deklarasyonu doğrultusunda, Araştırma ve Yayın Etiğine uygun olarak etik onayı alındı (Tarih-Karar No:10.03.2022-03). Hastalar bilgilendirildi ve Bilgilendirilmiş Onam Formları alındı.

Çalışmaya katılan katılımcılar: Hasta Grubuna, Kardiyoloji polikliniğimizde değerlendirilen hastalardan PFO şüphesi ile rutin olarak bakılan ekokardiyografi ve transözefagial ekokardiyografi ile kesin tanı konulmuş, 18-60 yaş aralığındaki 30 PFO tanılı birey bilgilendirildikten ve Bilgilendirilmiş Onam Formu doldurulduktan sonra çalışmaya dahil edildi. Kontrol Grubuna, PFO şüphesiyle yapılan ekokardiyografi ve transözefagial ekokardiyografide interatriyal septumu intakt görülen, herhangi bir hastalık öyküsü olmayan ve herhangi bir medikal tedavi almayan 30 sağlıklı birey dahil edildi. Katılımcılara KBB kliniğimizde tinnitus değerlendirilmesi için tinnitus derece indeksi ile tinnitus handikap anketi (tinnitus engellilik anketi) uygulandı. Tinnitus handikap anketi ve değerlendirilmesi Tablo I ve Tablo II'de gösterilmiştir¹². Tinnitus derece indeksi form ve skorları Tablo III'te gösterilmiştir¹³. Herhangi bir KBB hastalık patolojisi, PFO dışında herhangi bir kardiyovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık, diabetes mellitus, derin ven trombozu, unilateral veya bilateral karotis arter stenozu, hipertansiyon ve takipli nörolojik hastalık tespit edilmiş olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kronolojik yaş sınıflandırmasındaki 65-75 yaş arası erken yaşlılık döneminde yaşa bağlı görülen işitme kaybı (presbiakuzi) ve beraberinde en çok gözlenen tinnitus faktörü, çalışma verilerinin objektifliğini etkileyeceğinden bu yaş grubu hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tablo I: Tinnitus Engellilik Anketi (Tinnitus Handikap Anketi, THI).

No	Soru	Yanıt		
1	Çınlamanız nedeniyle dikkatinizi toplamada güçlük çekiyor musunuz?	Evet	Bazen	Hayır
2	Çınlama sesinin yüksekliği nedeniyle insanları duymada güçlük çekiyor musunuz?	Evet	Bazen	Hayır
3	Çınlamanız sizi sinirlendiriyor mu?	Evet	Bazen	Hayır
4	Çınlamanız kafanızın karışması hissi uyandırıyor mu?	Evet	Bazen	Hayır
5	Çınlamanız nedeniyle umutsuzluk hissediyor musunuz?	Evet	Bazen	Hayır
6	Çınlamanızdan büyük oranda şikayetçi misiniz?	Evet	Bazen	Hayır
7	Çınlamanız nedeniyle gece uykuya dalmakta güçlük çekiyor musunuz?	Evet	Bazen	Hayır
8	Çınlamanızdan kurtulamayacağınız hissine kapılıyor musunuz?	Evet	Bazen	Hayır
9	Çınlamanız sosyal aktivitelerden keyif almanızı engelliyor mu?	Evet	Bazen	Hayır
10	Çınlamanız nedeniyle kendiniz engellenmiş hissediyor musunuz?	Evet	Bazen	Hayır
11	Çınlamanız nedeniyle felaket bir hastalığa yakalanmış hissine kapılıyor musunuz?	Evet	Bazen	Hayır
12	Çınlamanız hayattan zevk almanızı güçleştiriyor mu?	Evet	Bazen	Hayır
13	Çınlamanız işinize veya evinizle ilgili sorumluluklarınızı yerine getirmenizi engelliyor mu?	Evet	Bazen	Hayır
14	Çınlamanız nedeniyle kendinizi sıklıkla alıngan bulduğunuz oluyor mu?	Evet	Bazen	Hayır
15	Çınlamanız nedeniyle sizin için okumak güç oluyor mu?	Evet	Bazen	Hayır
16	Çınlamanız sizi üzüyor mu?	Evet	Bazen	Hayır
17	Çınlama probleminiz ailenizdeki bireylerle ve arkadaşlarınızla olan ilişkilerinizde baskıya yol açtığını hissediyor musunuz?	Evet	Bazen	Hayır
18	Dikkatinizi, kulak çınlamasından uzaklaştırıp diğer şeylere odaklamayı güç buluyor musunuz?	Evet	Bazen	Hayır
19	Çınlamanız üzerinde hiçbir kontrolünüzün olmadığını hissediyor musunuz?	Evet	Bazen	Hayır
20	Çınlamanız nedeniyle sık sık kendinizi yorgun hissediyor musunuz?	Evet	Bazen	Hayır
21	Çınlamanız nedeniyle kendinizi çökkün hissediyor musunuz?	Evet	Bazen	Hayır
22	Çınlamanız sizi sınırlı hissettiriyor mu?	Evet	Bazen	Hayır
23	Çınlamanızla artık başa çıkamadığınızı düşünüyor musunuz?	Evet	Bazen	Hayır
24	Çınlamanız sıkıntılıken daha kötü oluyor mu?	Evet	Bazen	Hayır
25	Çınlamanız sizde güvensizlik hissi uyandırıyor mu?	Evet	Bazen	Hayır

Tablo II: Tinnitus Handikap Anketinin değerlendirilmesi

Derece	Puan	Sınıf ve yorum
1	0-16	Zayıf- (Sadece sessiz ortamda duyulur)
2	18-36	Orta- (Çevredeki gürültü ile kolayca maskelenebilir ve aktivite ile kolayca unutulabilir)
3	38-56	İlımlı- (Arkadan gelen gürültüde fark edilmesine rağmen günlük aktiviteler hala yapılabilir)
4	58-76	Şiddetli- (Hemen hemen her zaman duyulur, uykuyu böler ve günlük aktivitelere engel olabilir)
5	78-100	Felaket- (Her zaman duyulur, uykuyu böler ve günlük aktivitelerde güçlük yaratır)

Tablo III: Tinnitus Derece Endeksi (TDI, form ve skorları)

TİNNİTUS	ASLA	NADİREN	BAZEN	SIKLIKLA	DÂİMA
1.Sizi rahatsız veya sinirli hissettiriyor mu?	1	2	3	4	5
2.Sizi yorgun veya stresli hissettiriyor mu?	1	2	3	4	5
3.Rahatlamanızı güçleştiriyor mu?	1	2	3	4	5
4.Sessizlikte sizi rahatsız hissettiriyor mu?	1	2	3	4	5
5.Konsantrasyonunuzu bozuyor mu?	1	2	3	4	5
6.Çevrenizdekilerle memnun edici ilişkilerinizi zorlaştırıyor mu?	1	2	3	4	5
7.Evde, işte ve diğer yerlerde yapmanız gerekli olan işlerde sizi etkiliyor mu?	1	2	3	4	5
8.Sosyal hayatınızda ve boş zamanlarınızdaki aktivitelerinizi yapmanızı etkiliyor mu?	1	2	3	4	5
9.Genel olarak hayattan zevk almanızı etkiliyor mu?	1	2	3	4	5
10.Uykuya dalmanızı etkiliyor mu?	1	2	3	4	5
11.Ne kadar sıklıkta tinnitusu umursamakta zorlanıyorsunuz?	1	2	3	4	5
12.Tinnitusdan rahatsız olma sıklığınız	1	2	3	4	5
Toplam Semptom Skoru (TSS)					

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda elde edilen verilerin analizi SPSS 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile yapılmıştır. Çalışmada elde edilen nicel veriler aritmetik ortalama±standart sapma (minimum-maksimum), kategorik veriler frekans ve yüzde olarak ifade edildi. Nicel verilerin istatistiksel analizinde Student-t testi, kategorik verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ alındı.

BULGULAR

Yapılan anketlerden elde edilen verilerin istatistiksel analizinden sonra elde edilen sonuçlar, demografik bilgiler ve p değerleri Tablo IV'te gösterilmiştir. Cinsiyet ve yaş açısından anlamlı farklılık görülmeyen gruplarımız arasında, tinnitus derece indeksi ve tinnitus handicap indekslerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar dikkati çekmektedir. Th1'de orta düzeyde ve Td1'de hafif düzeyde daha belirgin olmak üzere önemli düzeyde anlamlı fark vardı ($p:0,004$ - $p:0,005$). Td1 skorunda çok önemli düzeyde fark ($p:0,001$) ve

Th1 skorunda önemli düzeyde fark ($p:0,022$) tespit edildi.

Tablo IV: PFO Hastalarının ve Sağlıklı Bireylerin Demografik Bilgileri ile Tinnitus Skor ve Derecelerinin Karşılaştırılması

	Kontrol (n:30)	Hasta (n:30)	p
Cinsiyet (kadın %)	16 (53,3)	15 (50,0)	0,990
Yaş (yıl)	30,4±8,7 (18-53)	32,5±10,9	0,415
Th1 skoru	10,7±15,9	21,3±10,1	0,022
Td1 skoru	16,5±3,19	22,7±7,5	0,001
Th1 derece			0,004
Zayıf (%)	23 (76,7)	11 (36,7)	
Orta (%)	4 (13,3)	17 (56,7)	
İlmlı (%)	2 (6,7)	2 (6,7)	
Şiddetli (%)	1 (3,3)	0	
Td1 derece			
Çok hafif (%)	12 (40)	1 (3,3)	
Hafif (%)	14 (46,7)	19 (63,3)	0,005
Orta (%)	4 (13,3)	9 (30)	
Ciddi (%)	0	1 (3,3)	

Th1: Tinnitus handicap indeksi, Td1: Tinnitus derece indeksi

TARTIŞMA

PFO ilişkili klinik durumların patofizyolojisini açıklayan mekanizmaların başında paradoksal emboliler gelmektedir³. Paradoks embolilerde şant miktarı çok önemlidir ve şant miktarını belirleyen en önemli faktör ise PFO'nun

boyutudur¹⁴. Çalışmalarda gösterilen ortalama PFO çapının 4,9 mm olması nedeniyle bu çaptaki genişlikten, başta cerebral arterler olmak üzere sistemik dolaşıma kolaylıkla emboli geçişleri olmaktadır. Bu embolizm serebral, koroner, renal, splenik, spinal ve periferik ekstremite arterlere doğru olabilir¹⁵. Atriyumlar arasındaki basınç gradiyentinin çok az olması ve foramen ovalenin anatomik yapısı, PFO tüneli içerisinde staz ve buna bağlı prokoagülan bir çevre oluşturur. Bu faktörlerin de yardımı ile PFO içerisinde trombüs gelişebilir ve emboliye neden olabilir^{14,15}. PFO ilişkili klinik durumlarda baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, şuur değişikliği, görsel semptomlar, işitme ve denge ile ilgili semptomlar beklenen şikayetlerdir. Overell JR ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada kriptojenik inmesi olan olgularda yaklaşık olarak %31 ile %77 arasında PFO saptanmıştır³. Sztajzel R. ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada tekrarlayan baş ağrısı, bulantı, kusma ve diğer nörolojik semptomlarla birlikte seyreden Migren tipi baş ağrısı ile PFO ilişkisi ortaya konulmuştur¹⁶. Merkezi sinir sisteminde görülen bu bulgulara benzer şekilde çalışmamızda da PFO-tinnitus ilişkisine bakıldığında, hasta grubunun Tinnitus derece indeksi (Tdı) skoru ve Tinnitus handicap indeksi (Thı) skoru değerleri kontrol grubundan yüksek bulunmuş olup hasta grubunda Thı'de orta düzeyde ve Tdı'de hafif düzeyde olmak üzere kontrol grubuna göre anlamlı yüksek değerler görülmüştür. Belirtilen çalışmalarda elde edilen veriler, PFO'su olan kişilerde, özellikle paradoksal emboli mekanizması ve sağdan sola şant sebepli etkilenen merkezi sinir sistemi bölgesine göre klinik durumlar ve semptomlar ortaya çıkabileceğini göstermektedir. KBB polikliniklerine başvuran hastaların sık şikayetlerinden olan tinnitus, işitsel yol boyunca herhangi bir yerden kaynaklanabilir. Korti organı, spiral laminanın periferik lifleri, çoklu afferent ve efferent yollar ve santral sinir sisteminin kompleks integrasyonunu oluşturan

birçok santral nükleusu işitme yolunu oluşturan öğelerdir¹⁷. Andre Ciorba ve ark.'nın yaptığı çalışmada, kliniğe başvuran ani sensörinöral işitme kaybı ve baş dönmesi atağı şikayeti olan hastalarda nörolojik incelemeler sonucunda PFO keşfetmişlerdir¹⁸. Çalışmamızda tespit ettiğimiz hasta grubundaki Thı ve Tdı verilerindeki yüksek değerler, işitme kaybı ve baş dönmesiyle birlikte benzer şekilde tinnitusun da oluşabileceğini göstermiştir. Bu düşünceler doğrultusunda tinnitus ve PFO ilişkisine ışık tutmayı amaçladığımız çalışmamızda, yapmış olduğumuz anketten elde edilen verilerde, PFO hastalarında anlamlı düzeyde tinnitus ilişkili şikayetler olduğu tespit edilmiştir. Tinnitus engellilik dizini ve tinnitus derece dizini verilerinin kontrol grubuna göre PFO grubunda, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olması, PFO ile tinnitus arasında ilişki olabileceğini göstermektedir. Tinnitus etyolojisi araştırılırken olası sebepler arasında PFO'nun da sorgulanması gerektiğini; PFO tespit edilen hastalarda işitme ve denge sistemiyle ilişkili semptomların daha detaylı irdelenmesi gerektiğini düşündürmüştür.

Çalışmanın kısıtlamaları: Çalışmaya, her iki grupta değerlendirilen kişi sayısından daha fazlasının dahil edilmiş olması durumunda elde edilen verilerin bilimsel açıdan daha güvenilir olacağı aşıkardır. PFO ve tinnitus arasında literatürde yeterli düzeyde çalışma yoktur. Çalışmamız bir anket çalışması olup patofizyolojiyi açıklayacak mekanizmalardan ziyade, PFO hastalarında tinnitus varlığını sorgulamayı hedeflemiştir. Olası patofizyolojik mekanizma olan trombo-embolik olaylar için tıbbi tetkik yapılmamıştır. Ancak çalışmanın, bu konuda yapılacak araştırmalara anlam katması amaçlanmıştır.

SONUÇ

PFO ile tinnitus arasında ilişki olabileceğini ve başta PFO olmak üzere erişkin dönemde atrial septal bölgede görülen konjenital kalp defektlerinin, tinnitusun sebepleri arasında

olma ihtimalinin olduğunu öngörmekte ve desteklemektedir. Anket çalışmamız, PFO ve tinnitus ilişkisini ortaya koyacak diğer çalışmalara yol gösterici olmuştur.

Etik Kurul Onayı: Çalışma için, Helsinki Deklarasyonu doğrultusunda, Araştırma ve Yayın Etiğine uygun olarak etik onayı alındı (Tarih-Karar No:10.03.2022-03). Hastalar bilgilendirildi ve Bilgilendirilmiş Onam Formları alındı.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Karakaş MS, Özbek SC, Er A, et al. Right heart thrombus entrapped in patent foramen ovale with pulmonary embolism in a patient with primary hypercoagulable state. *Dicle Medical Journal/Dicle Tıp Dergisi*. 2012; 3(3): 440-44.
2. Hara H, Virmani R, Ladich E et al. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(9): 1768-76.
3. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000; 55(8): 1172-9.
4. Norrving B. Common Causes of Ischemic Stroke. In: Brainin M, Heiss WD, editors. *Textbook of Stroke Medicine*. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2019; 38-43.
5. Sun Q, Gao G. Decompression sickness. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1568.
6. Godden DJ, Currie G, Denison D, et al. British Thoracic Society guidelines on respiratory aspects of fitness for diving. *Thorax*. 2003; 58(1): 3-13.

7. Cartoni D, De Castro S, Valente G, et al. Identification of professional scuba divers with patent foramen ovale at risk for decompression illness. *Am J Cardiol*. 2004; 94(2): 270-3.
8. Crummer RW, Hassan GA. Diagnostic approach to tinnitus. *Am Fam Physician*. 2004; 69(1): 120-6.
9. Heller AJ. Classification and epidemiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am*. 2003; 36(2): 239-48.
10. Baguley D, McFerran D, Hall D. Tinnitus. *Lancet*. 2013; 382(9904): 1600-67.
11. Seidman MD, Standring RT, Dornhoffer JL. Tinnitus: Current understanding and contemporary management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 18(5): 363-8.
12. Aksoy S, Fırat Y, Alpar R. The tinnitus handicap inventory: a study of validity and reliability. *Int Tinnitus*. 2007; 13: 94-8.
13. Folmer RL. Long-term reductions in tinnitus severity. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders*. 2002; 2: 1-9.
14. Horton SC, Bunch TJ. Patent foramen ovale and stroke. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79(1): 79-88.
15. Landzberg MJ, Khairy P. Indications for the closure of patent foramen ovale. *Heart*. 2004. 90(2): 219-24.
16. Sztajzel R, Genoud D, Roth S, et al. Patent foramen ovale, a possible cause of symptomatic migraine: a study of 74 patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2002; 13(2): 102-6.
17. Eggermont JJ, Roberts LE. The neuroscience of tinnitus. *Trends Neurosci*. 2004; 27(11): 676-82.
18. Ciorba A, Corazzi V, Cerritelli L, et al. Patent foramen ovale as possible cause of sudden sensorineural hearing loss: a case report. *Med Princ Pract*. 2017; 26: 491-4.