

Mitral Darlığı Olan Hastalarda Atriyal Fibrilasyon Gelişiminde C-Reaktif Proteinin Rolü

Dr. Bahar PİRAT, Doç. Dr. Bülent ÖZİN, Dr. Serpil EROĞLU, Doç. Dr. Aylin YILDIRIR,
Prof. Dr. Haldun MÜDERRİSOĞLU

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Özet

Atriyumlarda gelişen yapısal değişikliklerin atriyal fibrilasyon (AF) fizyopatolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. Kronik inflamasyon bu yapısal değişikliklere neden olan faktörlerden birisidir. Romatizmal kapak hastalıkları, AF'un çok yüksek oranda gözleendiği, kronik inflamasyonla seyreden hastalıklardır. Bu çalışmada mitral darlıklı hastalarda, bir inflamasyon göstergesi olan C-reaktif protein (CRP) ile AF ilişkisi değerlendirilerek inflamatuvar sürecin AF gelişimindeki rolü araştırıldı.

Merkezimizde 1996-2003 yılları arasında mitral darlığı tanısıyla izlenen 120 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar sinüs ritminde veya AF'da olmalarına göre iki gruba ayrıldı. Hastaların beyaz küre, sedimentasyon ve CRP değerleri, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik bulguları kaydedildi. Bu verilerin AF ile ilişkileri araştırıldı.

Araştırmaya dahil edilen 120 hastanın 64'ü normal sinüs (Grup NSR), 56'sı AF (Grup AF) ritmindeydi. AF grubundaki hastaların ortalama yaşı NSR grubundan anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla 53.5 ± 11.1 ve 44.0 ± 11.9 yıl, $p < 0.001$). AF grubunda NSR grubuna göre erkek hastaların sayısı daha fazla idi (AF grubunda 34 kadın, 22 erkek; NSR grubunda 54 kadın, 10 erkek; $p = 0.003$). İki grup arasında beyaz küre sayıları ve eritrosit sedimentasyon hızları arasında fark yokken ($p > 0.05$), serum CRP değerleri AF grubunda NSR grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla 14.3 ± 12.1 ve 8.1 ± 12.7 mg/l, $p = 0.007$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile AF gelişme riskini sadece yaş, sol atriyum boyutu ve mitral kapak alanının belirlediği saptandı ($p < 0.05$).

AF ritminde olan mitral darlıklı hastalarda CRP düzeylerinin sinüs ritminde olanlara göre belirgin yüksekliğin bulunması, CRP yüksekliğine eşlik eden yaş ve diğer faktörlerle ilişkili olup, CRP'nin bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilememiştir. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 350-355)

Anahtar kelimeler: Atriyal fibrilasyon, C-reaktif protein, inflamasyon, mitral darlığı

Summary

Role of C-Reactive Protein for Atrial Fibrillation in Patients with Mitral Stenosis

Structural changes in the atria play an important role in the pathogenesis of AF. Chronic inflammatory processes might cause such changes in the atria of patients with valvular heart diseases and facilitate the occurrence of AF. In this study, we tried to find out whether C-Reactive Protein (CRP), a classical marker for inflammation, is associated with a higher incidence of AF in patients with mitral stenosis.

A total of 120 patients with mitral stenosis who were admitted to our institution between years 1996 and 2003 were studied, retrospectively. The rhythm at the time of CRP evaluation was noted for each patient. White blood

cell count, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and CRP values, risk factors for development of AF, electrocardiographic and echocardiographic findings were recorded as well.

Fifty-four of 120 patients were in normal sinus rhythm (Group NSR) and 56 had atrial fibrillation (Group AF). Mean ages of the patients in Group AF were higher than Group NSR (53 ± 11 versus 44 ± 12 yrs, $p < 0.001$). Compared with the Group NSR, Group AF included more men (34 women and 22 men in Group AF vs 54 women and 10 men in Group NSR, $p = 0.003$). White blood cell count and ESR were not different between the groups, while serum CRP levels in Group AF were significantly higher than Group NSR (14.3 ± 12.1 versus 8.1 ± 12.7 mg/l, $p = 0.007$). In multivariate logistic regression only advanced age, left atrium diameter and mitral valve area were independent predictors of AF ($p < 0.05$).

Increased serum CRP levels in patients with AF compared to patients with sinus rhythm, appears to be mediated by age and other correlates and CRP does not seem to be an independent risk factor. (*Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32: 350-355)

Key words: Atrial fibrillation, C-reactive protein, inflammation, mitral stenosis

Atriyal fibrilasyon (AF) klinik uygulamada en sık karşılaşılan sürekli ritm bozukluğudur. Amerika'da yaklaşık 2.3 milyon, Avrupa'da ise 1.5 milyon AF olgusunun bulunduğu sanılmaktadır (1). Framingham kalp çalışmasına göre genel popülasyonda ölüm oranı AF'lu hastalarda yaklaşık iki kat daha fazladır (2,3). Atriyal fibrilasyon gelişimi için ileri yaş, erkek cinsiyet, kalp kapak hastalığı, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kalp yetersizliği, sol ventrikül hipertrofisi gibi birçok risk faktörü tanımlanmıştır (2,4,5). Sol atriyal dilatasyon da artmış AF sıklığı ile birliktelik gösterir (6,7). Bunların yanında kalp cerrahisi sonrası, perikardit ve miyokarditlerin seyrinde de AF sıklığının artmış olması, inflamasyonun da AF gelişiminde rolü olabileceği görüşünü doğurmuştur. Atriyal fibrilasyon fizyopatolojisinde atriyumlarda gelişen elektiriksel, kontraktıl ve yapısal yeniden biçimlenme rol oynamaktadır. Atriyumlardaki yapısal değişikliklere inflamasyonun katkısı olduğu ve AF'un gelişimi ve/veya kalıcı olmasında etkili olduğu öne sürülmektedir (8,9). Antiaritmik tedaviye dirençli (lone) AF olgularının atriyal biyopsilerinde inflamatuvar infiltratlar, miyosit nekrozu ve fibrosis saptanmıştır (10). Bu bulgular da inflamasyonla AF ilişkisini desteklemektedir. İnflamasyonun bir göstergesi olan C-reaktif proteinin (CRP) miyokard infarktüsü, inme gibi kardiyovasküler hastalıkların bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (11-13). Az sa-

yıda çalışmada AF'ü olan hastalarda da CRP düzeyi artmış olarak saptanmıştır (8,14,15).

Romatizmal kapak hastalıklarına, özellikle mitral darlığına, AF çok yüksek oranda eşlik etmektedir. Kronik bir inflamasyon sürecinin olduğu romatizmal kapak hastalığı olanlarda CRP düzeylerinin, sağlıklı bireylere ve protez kapak hastalarına göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (16). Mitral darlığı olup AF'da veya sinus ritminde olan hastaların CRP düzeyleri arasındaki fark ise araştırılmamıştır.

Bu çalışmada mitral darlıklı hastalarda, CRP ile AF ilişkisi değerlendirilerek inflamatuvar sürecin AF gelişimindeki rolü araştırıldı.

MATERYAL ve METOD

Merkezimizde 1996-2003 yılları arasında mitral darlığı tanısıyla izlenen ve ritim tayini sırasında serum CRP değeri bilinen 120 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Ortalama yaşları 48 ± 12 olan hastaların, 88'i kadın, 32'si erkekti. Kronik inflamatuvar hastalığı, kronik böbrek yetersizliği, kronik karaciğer hastalığı, malign hastalığı, verilerin kaydedildiği dönemde akut enfeksiyonu olan hastalar ve bu dönemde CRP ölçümü bulunmayan hastalar incelemenin dışında tutuldu. Hastalar sinus ritminde veya AF'de olmalarına göre iki gruba ayrıldı. AF tanısı elektrokardiyografik olarak kondu. Tüm hastalar koroner kalp hastalığı risk faktörleri, koroner kalp hastalığı varlığı, serebrovasküler olay veya geçici iskemik atak öyküsü yönünden incelendi. Hastaların kan

beyaz küre, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değerleri kaydedildi. Ekokardiyografik bulgulardan sol ventrikül hipertrofisi varlığı, ejeksiyon fraksiyonu, sol atriyum boyutu, mitral kapaktaki ortalama basınç gradiyenti ve mitral kapak alanı kaydedildi.

CRP ölçümleri immuniturbidimetrik yöntem ile Roche Diagnostics'in PP modüler analizöründe yapıldı. Bu yöntemle göre 0-10 mg/l arasındaki değerler normal sınırlarda kabul edildi.

İstatistiksel analizler için Windows SPSS 11.0 programı kullanıldı. Gruplar arası ortalamaların karşılaştırılması için t-testi, oranların karşılaştırılması için ise ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda ortalama veya oranlarında anlamlı farklılık saptanan değişkenler ile lojistik regresyon modeli oluşturularak bu değişkenler ile AF riski arasındaki ilişki araştırıldı. Değişkenlerin seçiminde "forward selection" yöntemi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen 120 hastanın 64'ü normal sinüs (Grup NSR), 56'sı AF (Grup AF) ritmindeydi. AF grubundaki hastaların ortalama yaşı NSR grubundan anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla 53.5 ± 11.1 ve 44.0 ± 11.9 yıl, $p < 0.001$). AF grubunda NSR grubuna göre erkek hastaların sayısı anlamlı olarak fazla idi (AF grubunda 34 kadın, 22 erkek; NSR grubunda 54 kadın 10 erkek, $p = 0.003$). AF grubundaki hastaların %42.9'unun, NSR grubundaki hastaların ise %21.9'unun hipertansiyonu vardı ($p = 0.012$). Serebrovasküler olay veya geçici iskemik atak geçiren hastaların sayısı AF grubunda daha fazla idi ($p = 0.004$). Her iki gruptaki hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de karşılaştırılmıştır.

Ekokardiyografik olarak AF grubunda %66.0, NSR grubunda %37.1 oranında sol ventrikül konsantrik hipertrofisi saptandı ($p = 0.002$). AF grubundaki hastaların ortalama sol atriyum boyutu 5.6 ± 1.0 cm, NSR grubunda 4.8 ± 0.6 cm

Tablo 1. Gruplara göre hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin dağılımı

	Grup AF (n(56))	Grup NSR (n(64))	P değeri
Yaş (yıl)	53 ± 11	44 ± 11	(0.001)
Kadın / Erkek (n)	34/22	54/10	0.004
HT (n)	24	14	0.012
DM (n)	4	5	AD
SVO/TİA (n)	9	1	0.004
Sigara (n)	13	16	AD
Mİ öyküsü (n)	4	5	AD
DKMP (n)	1	2	AD
CRP (mg/l)	14.3 ± 12.1	8.1 ± 12.7	0.007
ESH (cm/sa)	18.2 ± 13.2	18.2 ± 13.1	AD

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, SVO: Serebrovasküler olay, TİA: Geçici iskemik atak, Mİ: Miyokard infarktüsü, DKMP: Dilate kardiyomyopati, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, AD: Anlamlı değil

olarak bulundu ($p < 0.001$). Ortalama mitral kapak alanı AF grubunda 1.4 ± 0.4 cm² iken NSR grubunda 1.6 ± 0.5 cm² olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0.02$). İki grup arasında ortalama mitral gradientler açısından fark yoktu (AF grubunda 10.5 ± 4.7 mmHg ve NSR grubunda 11.3 ± 5.0 mmHg, $p < 0.05$).

AF grubundaki hastaların 27'sinin (% 48), NSR grubunda ise 52'sinin (% 81) CRP değerleri normal sınırlar içerisindeydi. İki grup arasında kan beyaz küre sayıları ve eritrosit sedimentasyon hızları açısından fark yokken (NSR grubunda sırasıyla 7544 ± 2298 /cm³ ve 18.2 ± 13.2 cm/saat, AF grubunda 7692 ± 2144 /cm³ ve 18.2 ± 13.1 cm/saat, $p > 0.05$), serum CRP değerleri AF grubunda NSR grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla 14.3 ± 12.1 ve 8.1 ± 12.7 mg/l, $p = 0.007$). Yaş, cinsiyet, hipertansiyonun sıklığı, mitral kapak alanı, sol atriyum boyutu ve CRP düzeyi kullanılarak oluşturulan çok değişkenli lojistik regresyon analizi modelinde ise sadece yaş, hipertansiyon sıklığı sol atriyum boyutu ve mitral kapak alanı ile AF riski arasında anlamlı ilişki saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Atriyal fibrilasyon gelişme riski açısından çok değişkenli lojistik regresyon analizinin sonuçları

	P değeri	OR	%95 Güven Aralığı	
			Alt	Üst
Yaş	0.002	1.077	1.027	1.128
Cinsiyet	0.572	1.428	0.415	4.912
HT	0.97	2.667	1.027	8.488
SA boyutu	0.007	2.582	1.296	5.141
MKA	0.005	0.2	0.065	0.609
CRP	0.272	1.021	0.984	1.06

HT: Hipertansiyon, SA: Sol atriyum, MKA: Mitral kapak alanı, CRP: C reaktif protein

TARTIŞMA

Bu çalışmada, mitral darlığı olan hastalarda sistemik inflamasyonun bir göstergesi olan artmış serum CRP düzeyinin AF'la ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Ancak çok değişkenli regresyon analizinde CRP yüksekliğinin belirleyici bulunmamış olması, AF'lu hastalarda CRP düzeyinin anlamlı olarak yüksek olmasının, AF gelişimine katkısı olan yaş, cinsiyet, hipertansiyon sıklığı gibi faktörlerin etkisiyle olabileceğini de akla getirmektedir.

Atriyal fibrilasyonla inflamasyon ilişkisi, kardiyopulmoner by-pass cerrahisi sonrası izlenimlerle dayanarak ilk defa 1997'de Bruins ve ark. tarafından ortaya atılmıştır (17). Araştırmacılar, AF görülme sıklığının en yüksek olduğu postoperatif 2-3. günlerde, CRP değerlerinin de en yüksek seviyeye ulaştığını bildirmişlerdir. Ancak bu dönemde görülen AF patofizyolojisi çok karmaşık olup; atriyal kesi, atriyal iskemi, eşlik eden kalp hastalıkları, perikardit, artmış sempatik aktivite ve kardiyopleji sırasında atriyal elektriksel aktivitenin devam etmesi gibi birçok faktörle ilişkilidir. Bununla beraber aynı yıl yapılan bir çalışmada idiyopatik (lone) AF tanısı olan hastaların atriyal dokularından alınan biyopsi örneklerinde inflamatuvar değişiklikler saptanmıştır (10).

Chung ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (8), atriyal aritmi hikayesi olmayan kontrol grubuyla karşılaştırıldığına, AF hastalarında, CRP'nin iki kattan fazla artmış olduğu izlenmiştir. Bu çalışmanın alt grup analizlerinde paroksizmal AF'u olanlara göre persistan AF'u olanlarda CRP düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. İleri yaş, hipertansiyon sıklığının daha fazla oluşu, yapısal kalp hastalıkları, se-rebrovasküler olay veya geçici iskemik atak gibi AF gelişimi için bilinen risk faktörleri, atriyal aritmi grubunda kontrol grubuna göre daha sık olarak izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da erkek cinsiyet, ileri yaş, hipertansiyon sıklığının daha fazla oluşu gibi risk faktörleri AF grubunda anlamlı olarak fazla idi.

Yukarıdaki çalışmayla eş zamanlı yayınlanan Dernellis ve Panaretou'nun yaptığı bir çalışmada (14) kontrol grubuna göre paroksizmal AF'u olan hastalarda CRP düzeyi yüksek saptanmıştır. Paroksizmal AF olup başarılı kardiyoversiyon yapılan hastaların CRP düzeyi, yapılamayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Sol atriyum boyutu ve CRP düzeyinin diğer faktörlerden bağımsız olarak başarılı kardiyoversiyon ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Yüksek CRP düzeyi olan hastalarda sinüs ritminin sağlanmasındaki başarısızlık, CRP'nin AF'un kalıcı olmasında oynadığı rolü göstermektedir.

AF ile CRP ilişkisini ortaya koyan en kapsamlı çalışma Aviles ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (15). Bu çalışma "Cardiovascular Health Study" çalışmasına dahil edilen 5806 hastanın verilerinin retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirilmiştir. Atmış beş yaş üstü hastaların değerlendirildiği çalışmada, başlangıçta AF'u olan hastaların olmayanlara göre ve takipte AF gelişen hastaların gelişmeyenlere göre daha yüksek CRP değerlerine sahip olduğu izlenmiştir.

AF'u gelişimiyle inflamatuvar bir sürecin mi başladığı, yoksa önceden varolan sistemik inflamatuvar durumun AF gelişimini ve devamlılığını mı kolaylaştırdığı konusu hala aydınlanmamıştır. AF'da görülen yüksek ventriküler hız miyositlerde kalsiyum yüklenmesine neden olabilir. Artmış hücre içi kalsiyum da apoptozu başlatarak atriyal miyositlerin kaybına sebep olabilir. C-reaktif proteinin en önemli işlevi fosfolipid bağlanabilmesi; böylece yabancı patojenleri ve hasarlı hücrelerin fosfolipid içeriğini tanıyabilmesidir (18). C-reaktif protein, yüksek ventrikül hızına bağlı hasarlanmış miyositin membranındaki fosfatidilkoline bağlanır (19). Bu da klasik kompleman yolunu aktive eder. Fagositik hücrelere de bağlanabilen CRP hem hücresel, hem humoral yolla hedef hücrelerin eliminasyonunu başlatır. Miyosit kaybının yeri fibrosis gelişimiyle doldurulur ve bu yapısal yeniden şekillenme AF'un kalıcı olmasını kolaylaştırabilir. Alternatif olarak temelde var olan sistemik inflamasyon sonucu, CRP miyosit membranına bağlanır. Hücre zarının işlevini yitirmesi sonucu kalsiyum sodyum değişimi bozulur ve bu da AF gelişimine neden olabilir.

Epidemiyolojik çalışmalarda yüksek CRP düzeyinin kardiyovasküler hastalık ve tromboembolik inme riskini artırdığı gösterilmiştir (11-13,20-22). C-reaktif protein ile tromboemboli riski arasındaki ilişki, CRP ile AF gelişimi arasındaki ilişkiye bağlı olabilir. Parakh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (23) transözefageal eko ile saptanan emboli kaynağının CRP düzeyi yüksek olan AF hastalarında daha fazla olduğu saptanmıştır.

İnflamasyonla AF birlikteliği, bazı yeni tedavi modalitelerini gündeme getirmiştir. C-reaktif protein düzeyini düşürdüğü bilinen statinler ve bir antioksidan olan C vitamini bu konuda üzerinde çalışılan maddelerdir (24-26). Ancak CRP düzeyini düşürücü tedavinin AF'un görülme sıklığı veya devamlılığında etkisi olup olmadığı bilinmemektedir.

Çalışmamızda çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yaş, mitral kapak alanı ve sol atriyum boyutu AF gelişimini belirleyen faktörler olarak saptandı. AF gelişiminde rolü olduğu bilinen cinsiyet, hipertansiyon sıklığı gibi parametrelerin baskılanmasının nedeni hasta sayısının yetersiz olması olabilir. Benzer şekilde iki grup arasında CRP düzeylerinin anlamlı olarak farklı olmasına karşın ($p=0.007$), çok değişkenli regresyon analizinde belirleyici olarak yer almamasının, hasta sayısının azlığıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmanın kısıtlılıkları: Çalışmamızda, AF ile yüksek CRP düzeyinin birlikteliği gösterilmiş olmakla beraber neden-sonuç ilişkisi ortaya konulamamıştır. Bu konuda ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır. Veriler retrospektif olarak elde edildiğinden bazı hastalarda ekokardiyografik parametrelerin kaydı, CRP ölçümü için örnekleme yapılmasıyla eş zamanlı değildir. Mitral darlığı tanısıyla izlenen hasta sayısı çalışmaya dahil edilen hasta sayısından çok daha fazladır. Ancak elektrokardiyografik olarak ritim tayini yapıldığı sırada CRP değeri ölçülmüş olan hastalar çalışmaya dahil edildiği için hasta sayısı sınırlı kalmıştır.

Sonuç

İleri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon varlığı ve sol atriyum büyüklüğü AF sıklığının artışı ile birliktelik gösterir. AF ritminde olan mitral darlıklı hastalarda CRP düzeylerinin sinüs ritminde olanlara göre belirgin yüksekliğinin bulunması eşlik eder yaş ve diğer faktörler aracılığıyla olup, CRP bağımsız belirleyicilik göstermemiştir.

KAYNAKLAR

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al: Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTI-coagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001;285:2370-5
2. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al: Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based co-

- hort: the Framingham Heart Study. JAMA 1994; 271: 840-4
3. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al: Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. N Eng J Med 1982; 306: 1018-22
 4. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al: Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. Circulation 1997; 96: 2455-61
 5. Friberg J, Scharling H, Gadsboll N, Jensen GB. Sex-specific increase in the prevalence of atrial fibrillation. Am J Cardiol 2003; 92: 1419-23
 6. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, et al: Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation 1994; 89:724-30
 7. Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, et al: Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. Mayo Clin Proc. 2001; 76: 467-75
 8. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al: C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias, inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. Circulation 2001; 104: 2886-91
 9. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. Cardiovasc Res. 2002; 54: 230-46
 10. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al: Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. Circulation. 1997; 96: 1180-4
 11. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. Circulation. 2003; 108: 2993-9
 12. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med. 2000; 342: 836-43
 13. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. Circulation. 1998; 97: 425-8
 14. Dernellis J, Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. Acta Cardiol 2001; 56: 375-80
 15. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al: Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. Circulation 2003; 108: 3006-10
 16. Gölbasi Z, Uçar Ö, Keles T, Sahin A, et al: Increased levels of high sensitive C-reactive protein in patients with chronic rheumatic valve disease: evidence of ongoing inflammation. Eur J Heart Fail. 2002; 5: 593-5
 17. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, et al: Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. Circulation. 1997; 96: 3542-8
 18. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med. 1999; 340: 448-54
 19. Mevorach D. Opsonization of apoptotic cells: implications for uptake and autoimmunity. Ann N Y Acad Sci. 2000; 926: 226-35
 20. Ridker PM, Haughie P. Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease. J Invest Med. 1998; 46: 391-5
 21. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. Circulation. 1998; 98: 731-3
 22. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. Circulation. 1998; 97: 2007-11
 23. Parakh K, Murray RD, Thaöbodorai SK et al: C-reactive protein is associated with transesophageal markers of thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation. Circulation 2002; 106 (Suppl.II):II-560, 2767
 24. Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R, et al: Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol. 2003; 92: 1379-83
 25. Siu CW, Lau CP, Tse HF. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. Am J Cardiol. 2003; 92: 1343-5
 26. Carnes CA, Chung MK, Nakayama T, et al: Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation. Circ Res 2001; 89: e32-8