

## Kalp cerrahisinde ameliyat sonrası atriyal fibrilasyonu belirlemede C-reaktif proteinin rolü: Sistemantik derleme ve meta-analiz

*The role of C-reactive protein on detection of postoperative atrial fibrillation in  
cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis*

Selen Öztürk,<sup>1</sup> İbrahim Öztürk,<sup>2</sup> Seher İlhan,<sup>3</sup> Alper Özgür<sup>1</sup>

*Araştırma yapılan kurum:*

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

*Yazar adresleri:*

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>1</sup>Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği,

<sup>2</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Bu derlemede, ameliyat öncesi dönemde ölçülen C-reaktif protein düzeylerinin kalp cerrahisinden sonra gelişen ameliyat sonrası atriyal fibrilasyonu belirlemedeki etkinliği incelendi.

**Çalışma planı:** Tarih sınırlaması olmaksızın Pubmed veritabanında literatür taraması yapıldı. Araştırmaların sonuçları heterojeniteye göre rastgele ya da sabit etki yöntemi ile değerlendirildi. İstatistik değerlendirme Comprehensive Meta Analysis versiyon 2 yazılımı kullanılarak yapıldı.

**Bulgular:** Dahil etme kriterlerini ve toplam 4058 hastayı kapsayan 25 makale meta-analize dahil edildi. Etki büyüklükleri heterojen (Q=135.80, df(Q)=24, p=0.00, I2=%82.32) idi. Rastgele etki yöntemine göre analiz sonuçları OR=1.52, %95 CI 1.11-2,06, Z=4.48 ve p<0.05 idi.

**Sonuç:** Analiz bulguları, ameliyat öncesi yüksek duyarlı C-reaktif protein değil, standart serum C-reaktif protein düzeylerinin kalp cerrahisinden sonra gelişen ameliyat sonrası atriyal fibrilasyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

**Anahtar sözcükler:** Atriyal fibrilasyon; C-reaktif protein; kalp cerrahisi; ameliyat sonrası.

### ABSTRACT

**Background:** In this review, we aimed to analyze the efficacy of C-reactive protein levels measured in preoperative period on detection of postoperative atrial fibrillation developing after cardiac surgery.

**Methods:** Literature screening was performed at Pubmed database without date limitation. The results of trials were evaluated with random or fixed effect model according to the heterogeneity. The statistical evaluation was performed by using Comprehensive Meta Analysis version 2 software.

**Results:** Twenty-five articles containing the inclusion criteria and a total of 4,058 patients were included to the meta-analysis. Effect sizes were heterogeneous (Q=135.80, df(Q)=24, p=0.00, I2=82.32%). Results of analysis according to random effect model were OR=1.52, 95% CI 1.11-2.06, Z=4.48 and p<0.05.

**Conclusion:** The analysis results showed that levels of preoperative standard serum C-reactive protein, not high sensitivity C-reactive protein, were associated with postoperative atrial fibrillation developing after cardiac surgery.

**Keywords:** Atrial fibrillation; C-reactive protein; cardiac surgery; postoperative.

Atriyal fibrilasyon (AF), kardiyak cerrahi geçiren hastalarda ameliyat sonrası dönemde en sık gözlenen aritmidir.<sup>[1]</sup> Ameliyat sonrası AF, cerrahinin kardiyak

olup olmamasına ve kardiyak cerrahinin türüne bağlı olarak farklı oranlarda görülmektedir. Üç yüz yetmiş bin dört yüz kırk yedi hastadan oluşan güncel bir



Available online at  
www.tgkdc.dergisi.org  
doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2015.10082  
QR (Quick Response) Code

Geliş tarihi: 01 Mart 2014 Kabul tarihi: 12 Haziran 2014

Yazışma adresi: Dr. Selen Öztürk, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, 06330 Dışkapı, Ankara, Türkiye.

Tel: 0312 - 596 20 00 e-posta: drselen1980@gmail.com

retrospektif çalışmada, kardiyak olmayan majör cerrahide %3 sıklığında ameliyat sonrası AF görülmüştür.<sup>[2]</sup> Kardiyak cerrahide ise insidans, %9.8 ile %74 arasında değişmektedir.<sup>[3,4]</sup> İnsidansdaki farklılıklar kalp cerrahisinin türüne göre değişiklik göstermekte ve on-pump koroner arter greftleme cerrahisinde (KABG) %44,<sup>[4]</sup> atan kalpte KABG'de %38.5,<sup>[5]</sup> kombine KABG ve kapak cerrahisinde %21,<sup>[1]</sup> izole kapak cerrahisinde %74<sup>[4]</sup> ve kalp naklinde %6.5<sup>[6]</sup> oranına kadar yükselmektedir. Minimal invaziv cerrahi, median sternotomi ile gerçekleştirilen kapak cerrahisine oranla ameliyat sonrası AF sıklığını azaltmaktadır.<sup>[7]</sup>

Ameliyat sonrası AF, kardiyak cerrahiden sonra morbidite ve mortaliteyi etkileyebilmektedir. Villareal ve ark.<sup>[8]</sup> hastane içi mortalite, inme ve hastanede yatış süresinin ameliyat sonrası AF'ye bağlı olarak arttığını ve ameliyat sonrası AF'nin uzun dönem mortalitenin bağımsız bir belirteci olduğunu belirtmişlerdir. Ameliyat öncesinde muhtemel ameliyat sonrası AF'nin tahmin edilmesi ve önlenmesi amacıyla ameliyat sırası ve sonrası süreçte planlanacak tedavinin uygulanması olası komplikasyonların azaltılması açısından önemlidir. Bu noktada, klinik ve gözlemsel belirteçlerin dışında, biyokimyasal kan analizlerinin önemi artmaktadır. Bu amaçla biyokimyasal belirteçlerden; B tipi natriüretik peptid (BNP), N terminal proBNP, sistemik vasküler hücre adezyon molekülü-1, hemogloblin A1c, serbest triiodotironin, interlökin-6, interlökin-8, tümör nekrotizan faktör-alfa, anti-ısı şok protein 65 antikoru, serum resistin düzeyi ve C-reaktif protein (CRP) gibi birçok biyobelirteç incelenmiştir.<sup>[9-17]</sup>

Bu biyokimyasal belirteçler arasında, CRP sıklıkla çalışılmakta ve güncelliğini korumaktadır. Bu nedenle bu çalışmamızda, kardiyak cerrahi geçiren hastalarda ameliyat sonrası AF oluşumunun ameliyat sırası ve sonrası tahmininde serum CRP düzeyinin güvenilirliğini araştıran klinik çalışmaların kantitatif analizini yapmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Elektronik veritabanı sistematik araştırmasında metodoloji olarak Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement temel alındı ve makale PRISMA kontrol listesi (Tablo 1) ile gözden geçirildi.<sup>[18]</sup> Ameliyat öncesi CRP düzeylerinin, açık kalp ameliyatından sonra gelişen AF'yi belirlemedeki güvenilirliğini tespit etmek için elektronik literatür veritabanı taraması uygulandı. Tarama iki yazar tarafından 04.05.2014 tarihinde yapıldı. Makale taramasında tarih sınırlaması uygulanmadı. Veri tabanı olarak Pubmed, Science Direct, Wiley Interscience ve Ovid kullanıldı. Elektronik taramanın dışında bir Türkçe araştırma

makalesi Türk Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Dergisi veritabanından elde edildi.<sup>[19]</sup>

Tarama sırasında İngilizce anahtar kelime ya da kelime kombinasyonları kullanıldı (cardiac surgery, heart surgery, valve surgery, biomarker, C-reactive protein, coronary artery bypass grafting). Tarama sadece Türkçe ve İngilizce ile sınırlandırılıp diğer dillerdeki makaleler analiz dışı bırakıldı.

Analize dahil edilecek olan araştırma makalelerinde; örneklem büyüklüğüne bakılmaksızın klinik insan çalışması olması, retrospektif ya da prospektif olması, randomize kontrollü çalışma veya kohort ya da olgu-kontrol çalışması olması özellikleri arandı. Ayrıca çalışmalarda dahil etme kriterleri olarak (i) açık kalp cerrahisinde uygulanması, (ii) ameliyat öncesi CRP

**Tablo 1. Kontrol listesi**

Sıra	Bölüm	Sayfa
	<b>Başlık</b>	
1	Başlık	1
	<b>Özet</b>	
2	Yapılandırılmış özet	2-3
	<b>Giriş</b>	
3	Gereçe	4
4	Amaç	4
	<b>Gereç ve yöntemler</b>	
5	Protokol	6
6	Uygunluk kriterleri	6
7	Bilgi kaynakları	6
8	Tarama	6
9	Çalışma seçimi	7
10	Veri toplama süreci	6
11	Veri detayı	7
12	Bireysel çalışmalarda yanlılık riski	8
13	Özet ölçümler	7-8
14	Bulguların sentezi	7
15	Çalışmalar arasında yanlılık riski	8
16	Ek analizler	8
	<b>Bulgular</b>	
17	Çalışma seçimi	9
18	Çalışma özellikleri	9
19	Çalışmalar içinde yanlılık riski	9
20	Bireysel araştırmaların bulguları	9
21	Bulguların sentezi	9-10
22	Çalışmalar arasında yanlılık riski	9
23	Ek analizler	9-10
	<b>Tartışma</b>	
24	Kanıt özeti	12
25	Sınırlamalar	14
26	Sonuç	15
	<b>Finans</b>	
27	Finansal destek	Yok

ya da yüksek duyarlı CRP (high sensitive; hsCRP) düzeylerinin kaydedilmesi, (iii) serum CRP ya da hsCRP düzeylerine dair istatistiksel verilerin rakamsal olarak belirtilmesi, (iv) klinik araştırma olması, (v) makale tam metninin İngilizce ya da Türkçe olması benimsendi. Deneysel araştırmalar, diğer dillerdeki makaleler, ilgili verilerin rakamsal olarak ulaşılamadığı, ameliyat sonrası dönemde CRP ya da hsCRP tahlili yapılanlar, kalp dışı ameliyatlar ve serum dışında CRP ya da hsCRP tahlili yapılan çalışmalar analiz dışı bırakıldı. Konu ile ilgili olan ancak gerekli olan verilerin belirtilmediği araştırmaların yazarlarına e-posta ile ulaşıp veriler elde edilmeye çalışıldı. Yazarlardan geri dönüş olmayan makaleler araştırma dışı bırakıldı. Verilerin rakamsal veriler olmadan sadece şekil olarak sunulduğu çalışmalar değerlendirme dışı bırakıldı.

Veri ve makale seçiminde iki yazar değerlendirme yaptı. Uzlaşmazlık durumunda üçüncü araştırmacı karar verdi. Verilerden yayın bilgileri (araştırmanın ilk yazarının adı, araştırmanın yılı, araştırmanın türü), hastaların kişisel özellikleri (cinsiyet oranları, örneklem büyüklüğü) kaydedildi. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, hasta sayısı, odds oranı (OR), üst limit, alt limit, güven aralığı (GA), *p* değeri ve örneklem büyüklüğü olarak programa girildi. Medyan ve değişim aralığı (range) olarak ulaşılan veriler, ortalama  $\pm$  standart sapmaya dönüştürülerek kaydedildi. Bu veri dönüştürülmesinde Hozo ve ark.<sup>[20]</sup> tarafından geliştirilen yöntem kullanıldı. Değişim aralığı yerine kartillerarası fark (interquartile range) olarak rapor edilen verilerden değişim aralığı alt ve üst sınırlarını tahmin etmek için Liu ve ark.nın<sup>[21]</sup> yöntemleri uygulandı.

### İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için Comprehensive Meta Analysis (CMA) Version 2.0 (Biostat, Englewood, New Jersey, USA) meta-analiz paket programı kullanıldı. Analiz sonucu OR ve %95 GA olarak belirtildi. Tam etki Z testi ile analiz edildi ( $p < 0.05$  değerleri anlamlı olarak değerlendirildi). Araştırmalar arasındaki heterojenite  $I^2$  istatistiği ile değerlendirildi. Elde edilen değerlerin  $I^2 \geq 50\%$  olması durumunda, araştırmalar arasındaki heterojenitenin anlamlı olduğu sonucuna varıldı ve heterojenitenin nedeni altgrup analizi ile incelendi. Meta analiz sabit ya da rastgele etki kullanılarak uygulandı. Heterojenite varlığında ( $I^2 > 50\%$ ) rastgele etki modeli ve heterojenite yokluğunda ( $I^2 < 50\%$ ) sabit etki modeli kullanıldı. Yayın yanlılığı huni grafiği ve Begg testi ile değerlendirildi.

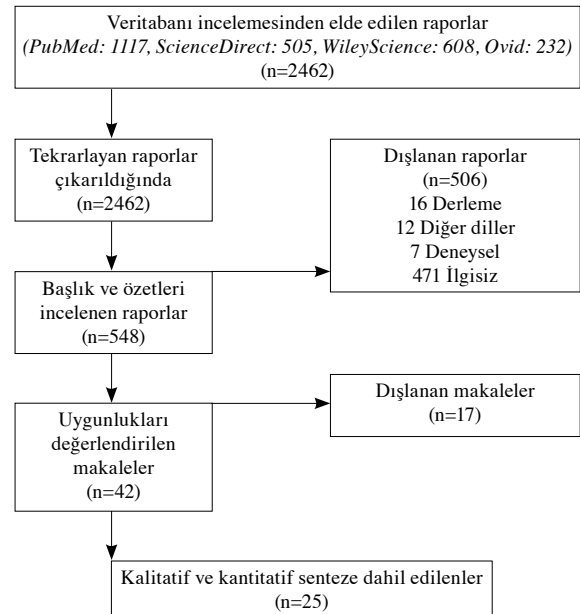
### BULGULAR

Veritabanı taramasına ilişkin akış diyagramı Şekil 1'de verilmiştir. Tarama sonucunda toplam 2462

rapora ulaşıldı. Tekrarlayan yayınlar (n=1914) çıkarıldıktan sonra 548 rapor kaldı. Başlıkları ve özet bölümleri incelendikten sonra 506 rapor araştırma dışı bırakıldı. Bunlardan 16'sı derleme, 12'si deneysel araştırma, yedisi İngilizce ve Türkçe dışındaki dillerde yazılan raporlar idi. Dört yüz yetmiş bir rapor ise araştırma konusu ile ilgili değildi. Belirlenen kriterlere göre uygunlukları değerlendirilen 42 makalenin 17'si değerlendirme dışı bırakıldı. İki makalenin verileri (ortalama, standart sapma ve ameliyat sonrası AF gelişen hasta sayısı) için yazarlara e-posta gönderildi. Fakat gerekli veriler elde edilemedi. Sonuçta 25 araştırma makalesi kalitatif ve kantitatif analize dahil edildi.<sup>[15,17,19,22-43]</sup> Bu makalelerin demografik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Araştırmaların kalite değerlendirmeleri Tablo 3'te sunulmuştur. Kalite değerlendirme skalası Jiang ve ark. na<sup>[44]</sup> göre yapıldı. Toplamda 4058 hastanın 1165'inde (%28.7) ameliyat sonrası AF gelişmiştir.

Değerlendirilen 25 araştırmanın analiz sonuçlarında OR=1.52, %95 GA 1.11-2.06, Z=4.48, ve  $p=0.008$  idi. Random etki modeline göre analizdeki etki ağırlığı en büyük olan araştırma (%4.98) Ahlsson ve ark.nın<sup>[34]</sup> en düşük olan (%2.19) ise Oc ve ark.nın<sup>[29]</sup> çalışmasıydı. Araştırmaların etki büyüklüklerinin homojen dağıldığı gözlemlendi (Q: 135.80, df(Q): 24,  $p=0.00$ ,  $I^2$ : %82.32). Analiz sonucu Tablo 4'de verilmiştir.

Olası yayın yanlılığı sonuçları Begg testine göre anlamlı değildi (tau b=0.26). Veritabanı taramasında gözden kaçırılması olası araştırmaların sayısı 167



Şekil 1. Literatür taraması akış şeması.

**Tablo 2. Araştırmaların demografik özellikleri**

Araştırma adı	Yıl	KPB türü	Ameliyat	Ameliyat sonrası AF olan (n)	Ameliyat sonrası AF olmayan (n)	Ölçüm yöntemi
Antoniades ve ark. <sup>[22]</sup>	2009	-	KABG	43	101	hsCRP
Gibson ve ark. <sup>[23]</sup>	2010	+/-	KABG	107	168	hsCRP
Choi ve ark. <sup>[24]</sup>	2009	-	KABG	66	249	hsCRP
Kaireviciute ve ark. <sup>[25]</sup>	2010	+	KABG	30	70	hsCRP
Fontes ve ark. <sup>[26]</sup>	2005	+	KABG/kapak	26	46	hsCRP
Garcia ve ark. <sup>[27]</sup>	2012	+	KABG	38	142	hsCRP
Tabari ve ark. <sup>[28]</sup>	2008	+	KABG	11	43	hsCRP
Fontes ve ark. <sup>[17]</sup>	2009	+	KABG	17	43	hsCRP
Mandal ve ark. <sup>[15]</sup>	2004	+/-	KABG	62	267	hsCRP
Mandal ve ark. <sup>[30]</sup>	2005	+/-	KABG	15	15	hsCRP
Oc ve ark. <sup>[29]</sup>	2008	+	KABG	10	10	hsCRP
Ucar ve ark. <sup>[31]</sup>	2007	+	KABG	14	35	hsCRP
Sezai ve ark. <sup>[32]</sup>	2009	+	KABG	73	161	CRP
Canbaz ve ark. <sup>[33]</sup>	2008	+	KABG	13	58	CRP
Ahlsson ve ark. <sup>[34]</sup>	2007	+/-	KABG/kapak	182	342	CRP
Erdem ve ark. <sup>[35]</sup>	2013	+	KABG	43	92	CRP
Hogue ve ark. <sup>[37]</sup>	2006	+/-	KABG/kapak	46	84	CRP
Polat ve ark. <sup>[19]</sup>	2013	+	KABG	23	61	CRP
Lo ve ark. <sup>[38]</sup>	2005	+/-	KABG	34	122	CRP
Gasparovic ve ark. <sup>[39]</sup>	2010	+	KABG	55	160	CRP
Cosgrave ve ark. <sup>[40]</sup>	2005	+	KABG	55	94	CRP
Girerd ve ark. <sup>[36]</sup>	2009	+/-	KABG	147	147	CRP
Erdem ve ark. <sup>[41]</sup>	2014	+	KABG	38	170	CRP
Bidar ve ark. <sup>[42]</sup>	2014	+	KABG/kapak	73	75	CRP
Pilatis ve ark. <sup>[43]</sup>	2013	+/-	KABG	44	81	hsCRP

KPB: Kardiyopulmoner baypas; AF: Atriyal fibrilasyon; KABG: Koroner arter baypas greftleme; CRP: C-reaktif protein; hsCRP: Yüksek duyarlı CRP.

(classic fail-safe N) olarak bulundu. Fakat yapılan araştırmaların bu sayıda olmasının mümkün olmadığı gözlemlendi. Elde edilen huni grafiği Şekil 2'de verilmiştir.

Analiz, CRP ve hsCRP'nin moderatör olarak seçilmesi sonucunda: çalışmalar her ikisinde de heterojendi (CRP'yi değerlendirenlerde %86.4 iken hsCRP'yi değerlendirenlerde %77.7 idi); CRP'nin incelendiği araştırmalarda OR=1.78, %95 GA=1.11-2.87, p=0.01 iken hsCRP'nin incelendiği araştırmalarda OR=1.31, %95 GA=0.87-1.98 ve p=0.19 idi; analizdeki ağırlıkları ise CRP'yi içerenler arasında en büyük olan Ahlsson ve ark.nın<sup>[34]</sup> (%10.45) çalışması iken hsCRP'yi içerenlerde Gibson ve ark.nın<sup>[23]</sup> çalışması (%9.06) idi.

Uygulanan ameliyat türünün moderatör olarak seçilmesi durumunda heterojenite gözlenmiştir. İzole KABG araştırmalarında I<sup>2</sup>=%83.2 iken combine KABG+kapak cerrahisi araştırmalarında I<sup>2</sup>=%81.2 idi.

Kardiyopulmoner baypas (KPB) kullanımının heterojeniteye etkisi incelendiğinde: her iki tekniği

uygulayanlar (KPB ya da atan kalpte) ve KPB uygulamayı tercih eden araştırmalarda I<sup>2</sup> >%50 iken, atan kalpte yapılan araştırmaların heterojenite testi sonucu I<sup>2</sup>=0.00 idi.

## TARTIŞMA

Kalp cerrahisinden sonra gelişen AF patogenezinde enflamasyonun rolüne dair gerek klinik gerekse histolojik araştırmalar bulunmaktadır. Frustaci ve ark.nın<sup>[45]</sup> yapmış oldukları çalışmada AF'li hastaların atriyal biyopsilerinde enflamatuvar hücre infiltrasyonlarına rastlanmıştır. Diğer yandan Chung ve ark.nın<sup>[46]</sup> klinik araştırması, AF ile CRP düzeyindeki artış arasında bağlantı olduğunu göstermiştir. Mathew ve ark.nın<sup>[47]</sup> 70 merkezde yaptıkları ve KABG cerrahisi geçiren toplam 4657 hastayı içeren prospektif gözlemsel çalışmalarında, non-steroid antiinflamatuvar ilaçların yeni başlangıçlı ameliyat sonrası AF riskini azalttığı sonucu elde edilmiştir.

Elde edilen tüm bu bulgular, araştırmacıları kalp cerrahisinde ameliyat sonrası AF'nin ameliyat öncesi tahmininde, enflamasyonla ilişkili biyobelirteçlere

**Tablo 3. Araştırmaların kalite değerlendirilmesi**

	1	2	3	4	5	6
Antoniades ve ark. <sup>[22]</sup>	+	+	+	+	+	+
Gibson ve ark. <sup>[23]</sup>	+	+	+	-	+	+
Choi ve ark. <sup>[24]</sup>	+	+	+	-	+	+
Kaireviciute ve ark. <sup>[25]</sup>	+	+	+	-	+	+
Fontes ve ark. <sup>[26]</sup>	+	-	-	-	+	-
Garcia ve ark. <sup>[27]</sup>	+	-	+	-	+	+
Tabari ve ark. <sup>[28]</sup>	+	-	-	-	+	+
Fontes ve ark. <sup>[17]</sup>	+	+	-	-	+	-
Mandal ve ark. <sup>[15]</sup>	+	+	+	-	+	+
Mandal ve ark. <sup>[30]</sup>	+	+	-	-	-	+
Oc ve ark. <sup>[29]</sup>	+	-	-	-	+	+
Ucar ve ark. <sup>[31]</sup>	+	-	+	-	+	+
Sezai ve ark. <sup>[32]</sup>	+	+	+	-	+	+
Canbaz ve ark. <sup>[33]</sup>	+	-	-	-	+	-
Ahlsson ve ark. <sup>[34]</sup>	+	+	+	-	-	+
Erdem ve ark. <sup>[35]</sup>	+	+	+	-	+	+
Hogue ve ark. <sup>[37]</sup>	+	+	+	-	+	+
Polat ve ark. <sup>[19]</sup>	+	-	+	-	+	+
Lo ve ark. <sup>[38]</sup>	+	+	+	-	+	+
Gasparovic ve ark. <sup>[39]</sup>	+	-	+	-	-	+
Cosgrave ve ark. <sup>[40]</sup>	+	+	+	-	-	-
Girerd ve ark. <sup>[36]</sup>	+	-	-	-	-	+
Erdem ve ark. <sup>[41]</sup>	+	+	+	-	-	+
Bidar ve ark. <sup>[42]</sup>	+	+	+	+	-	+
Pilatis ve ark. <sup>[43]</sup>	+	-	-	-	+	-

1 Çalışma popülasyonunun açık tanımı?; 2 Sonuçların ve sonuç değerlendirmesinin açık tanımı?; 3 Sonuç parametrelerinin bağımsız değerlendirilmesi?; 4 Yeterli takip süresi?; 5 Takip sırasında selektif olmayan kayıp olmaması?; 6 Önemli karışıklık ve prognostik etkenler belirlenmiş mi?

yöneltmiştir. Bu noktada en fazla çalışılan biyobelirteçlerden biri CRP'dir. C reaktif protein özellikle karaciğerde üretilen ve spesifik olmayan, birçok pro-aterojenik ve proinflatuvar yolağı etkileyen proinflatuvar belirteç ve akut faz reaktanıdır.<sup>[48]</sup> C reaktif proteinin aritmojenik özelliğinin altında yatan teori, hasar görmüş hücre membranlarındaki fosfokoline bağlanmasıdır.<sup>[49-51]</sup>

Analize dahil ettiğimiz araştırmalarda CRP iki farklı yöntem ile tetkik edilmiştir. Birincisi standart teknik, ikincisi yüksek duyarlı tekniktir. Yüksek duyarlı ölçüm yöntemi daha düşük düzeylerde CRP artışını da tespit edebilmektedir.<sup>[52]</sup> Helal ve ark.nın<sup>[52]</sup> araştırmalarında hemodiyaliz hastalarındaki CRP ve hsCRP düzeylerindeki artışlar birbiri ile ilişkili bulunmuştur. Aynı araştırmada CRP ve hsCRP değerleri arasında elde edilen eşitliğe göre  $hs\text{-CRP} = 1.583 \times \text{CRP} - 0.736$ 'dır. Yüksek duyarlı CRP'nin alt sınırı  $1.49 \times \text{CRP} - 1.53$ 'e ve üst sınırı ise  $1.58 \times \text{CRP} - 0.06$ 'ya eşittir.

Sağlıklı kişilerde CRP düzeyleri, bireysel özelliklere bağlı olarak değişebilmektedir. 2005 yılın-

da yayınlanmış Amerikan ulusal sağlık ve beslenme değerlendirme taraması sonuçları cinsiyet, yaş ve ırkın CRP düzeylerinde değişikliğe yol açtığını göstermektedir.<sup>[53]</sup> Toplumun çoğunluğunda (%48) CRP düzeyi  $0-0.2 \text{ mg.dL}^{-1}$  arasında iken bu oran erkeklerde %56 kadınlarda %40'tır. Kadınlarda ikinci sıklıktaki (%33) değer aralığı  $0.3-1 \text{ mg.dL}^{-1}$ 'dir. C reaktif protein düzeyi 20-29 yaş arasındaki kişilerde büyük çoğunlukta (%59)  $0-0.2 \text{ mg.dL}^{-1}$  iken 70 yaş üzerindeki kişilerde %36 oranda  $0-0.2 \text{ mg.dL}^{-1}$  ve %34 oranında  $0.3-1 \text{ mg.dL}^{-1}$  arasındadır.

Bununla birlikte Wener ve ark.<sup>[54]</sup> 25-70 yaş arasındaki kişiler için CRP'nin üst referans sınırının cinsiyete bağlı farklılık gösterdiğini (erkeklerde  $\text{CRP} = \text{yaş}/50$ , kadınlarda  $\text{CRP} = \text{yaş}/50 + 0.6$ ) bildirmiştir. Analize dahil ettiğimiz hiçbir araştırma, CRP düzeylerinde bireysel değişkenlere göre düzeltme formülü uygulamamıştır.

Serum CRP düzeyleri birçok faktörden etkilenmektedir.<sup>[55]</sup> Bu etkenlerin başında bakteriyel, viral veya fungal enfeksiyonlar gelmektedir. Enfeksiyonların dışında enflamatuvar hastalıklar (Crohn hastalığı, psöriyatik artrit, sistemik vaskülit), nekroz (miyokardiyal enfarktüs, akut pankreatit) ve travma (cerrahi, kırık ve yanık) CRP düzeyinde artışa yol açmaktadır.<sup>[55]</sup> Meta-analize dahil edilen araştırmalarda genellikle ameliyat sonrası AF grubunun daha yaşlı olduğu<sup>[23,24,26,27,32,34-36,38-40]</sup> gözlenmektedir. Cinsiyet açısından ise sadece iki çalışmada diğerlerinden farklılık göstermektedir.<sup>[36,37]</sup>

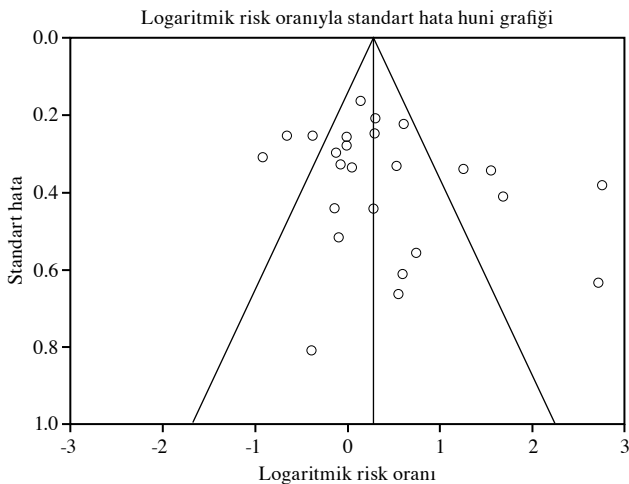
Ameliyat öncesi dönemde ölçülen serum CRP düzeylerinin ameliyat sonrası AF'yi belirlemedeki rolünü inceleyen güncel bir meta-analizde toplam 17 araştırma dahil edilmiştir.<sup>[56]</sup> Bu meta-analiz sonucunda ameliyat öncesi CRP ameliyat sonrası AF ile ilişkili bulunmuştur. Bizim yapmış olduğumuz meta-analizde ise toplam 22 araştırma analize dahil edildi ve tam etki olarak ameliyat öncesi CRP ameliyat sonrası AF ile ilişkili bulundu ( $p=0.01$ ). Fakat ölçüm teknikleri farklı olan araştırmalar (CRP ve hsCRP) ayrı ayrı incelendiğinde klasik teknikle ölçülen CRP ameliyat sonrası AF ile ilişkili iken ( $p=0.02$ ), hsCRP ameliyat sonrası AF ile ilişkili değildi ( $p=0.19$ ). Wu ve ark.nın<sup>[56]</sup> yaptıkları meta-analizde heterojenite kaynağı hasta takip süresi olarak düşünülmüştür ancak analiz sonucunda takip süresi ile heterojenite azalmamıştır. Bizim incelememizde ise moderatör olarak CRP ölçüm teknikleri ve KPB uygulaması analiz edildi. C-reaktif protein düzeyi ölçüm teknikleri ile heterojenite mevcut iken ( $I^2 > \%50$ ) atan kalpte gerçekleştirilen araştırmalarda homojenlik olduğu gözlemlendi. Her iki

**Tablo 4. Araştırmaların analiz sonuçları**

Kaynaklar	Her bir çalışma için istatistik veriler					Odds ratio ve %95 GA	Rölatif ağırlık
	Odds ratio	Alt sınır	Üst sınır	Z değeri	p değeri		
Antoniades ve ark. <sup>[22]</sup>	1.000	0.600	1.665	0.000	1.000		4.61
Gibson ve ark. <sup>[23]</sup>	1.858	1.193	2.892	2.741	0.006		4.76
Choi ve ark. <sup>[24]</sup>	1.343	0.821	2.198	1.173	0.241		4.65
Kaireviciute ve ark. <sup>[25]</sup>	5.433	2.416	12.218	4.093	0.000		3.87
Fontes ve ark. <sup>[26]</sup>	1.329	0.555	3.184	0.639	0.523		3.71
Fontes ve ark. <sup>[17]</sup>	0.910	0.329	2.520	-0.182	0.856		3.35
Garcia ve ark. <sup>[27]</sup>	0.933	0.487	1.786	-0.209	0.835		4.28
Tabari ve ark. <sup>[28]</sup>	1.826	0.546	6.101	0.978	0.328		2.92
Oc ve ark. <sup>[29]</sup>	0.683	0.139	3.363	-0.469	0.639		2.19
Mandal ve ark. <sup>[15]</sup>	0.524	0.316	0.866	-2.518	0.012		4.63
Mandal ve ark. <sup>[30]</sup>	1.744	0.473	6.438	0.835	0.404		2.71
Uçar ve ark. <sup>[31]</sup>	15.191	4.367	52.840	4.278	0.000		2.83
Sezai ve ark. <sup>[32]</sup>	0.697	0.422	1.152	-1.408	0.159		4.63
Canbaz ve ark. <sup>[33]</sup>	2.111	0.704	6.328	1.334	0.182		3.16
Ahlsson ve ark. <sup>[34]</sup>	1.157	0.835	1.604	0.878	0.380		4.98
Erdem ve ark. <sup>[35]</sup>	3.529	1.799	6.922	3.668	0.000		4.21
Girerd ve ark. <sup>[36]</sup>	1.361	0.899	2.062	1.455	0.146		4.82
Hogue ve ark. <sup>[37]</sup>	4.751	2.409	9.368	4.498	0.000		4.20
Polat ve ark. <sup>[19]</sup>	0.876	0.367	2.091	-0.298	0.765		3.72
Lo ve ark. <sup>[38]</sup>	15.892	7.472	33.800	7.183	0.000		4.01
Gasparovic ve ark. <sup>[39]</sup>	1.000	0.574	1.743	0.000	1.000		4.50
Cosgrave ve ark. <sup>[40]</sup>	0.402	0.218	0.742	-2.916	0.004		4.37
Erdem ve ark. <sup>[41]</sup>	1.718	0.888	3.323	1.607	0.108		4.25
Pilatis ve ark. <sup>[43]</sup>	1.062	0.546	2.066	0.177	0.860		4.23
Bidar ve ark. <sup>[42]</sup>	0.883	0.489	1.595	-0.412	0.681		4.42
	1.520	1.116	2.068	2.660	0.008		

GA: Güven aralığı

tekniki ya da sadece KPB'yi içeren araştırmalarda heterojenlik var idi ( $I^2 > 50$ ). Fakat bu araştırmalar sadece iki tane idi.<sup>[22,24]</sup>

**Şekil 2.** Yayın yanlılığı huni grafiği.

Yapılan çalışmalarda araştırmacılar, kalp cerrahisinden sonra AF gelişiminde risk etkeni olarak ileri yaş, erkek cinsiyet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kapak cerrahisi, ameliyat sonrası dönemde beta-bloker ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörünün kesilmesini tespit etmişlerdir.<sup>[47,57]</sup>

Hastaların cinsiyetleri araştırmalar arasında anlamlı olarak farklı değildi. Fakat iki çalışma hasta nüfusu açısından diğerlerinden farklı olarak tasarlanmıştı.<sup>[36,37]</sup> Hogue ve ark.<sup>[37]</sup> sadece kadınlardan oluşan, Girerd ve ark.<sup>[36]</sup> ise sadece erkeklerden oluşan bir grup hastayı incelemişlerdir. Bu iki araştırmada Hogue ve ark.<sup>[37]</sup> ameliyat sonrası AF ve normal sinus ritmi için hastalar arasında yaş açısından fark gözlemediklerini bildirirken, Girerd ve ark.<sup>[36]</sup> ameliyat sonrası AF'si olan hastaların daha yaşlı olduğunu bildirmişlerdir. Ameliyat sonrası AF ve CRP ilişkisine dair tam sonuç, bu iki çalışmanın analizden çıkarılması ile de değişmedi ( $p < 0.05$ ).

İncelememize dahil ettiğimiz çalışmaların birçoğunda ameliyat sonrası AF gelişen hastalar normal sinus

ritmindeki hastalardan daha yaşlı idi.<sup>[23,24,26,27,32,34-36,38-40]</sup> Yaş açısından fark gözlenen ve fark gözlenmeyen araştırmalar ayrı ayrı incelendiğinde, gruplar arasında yaş farkı gözlenenlerde ameliyat sonrası AF ile CRP arasında ilişki anlamlı bulunmazken yaş farkı gözlenmeyenlerde ameliyat sonrası AF ile CRP arasında ilişki anlamlı bulundu. Bu durum yaşın risk etkeni olması elimine edildiğinde ameliyat öncesi serum CRP düzeyleri ile ameliyat sonrası AF gelişimi arasında bağlantı olduğunu göstermektedir.

Araştırmaları Mathew ve ark.nın<sup>[47]</sup> belirlediği diğer bir risk etkenine göre (kapak cerrahisi) incelediğimizde ameliyat sonrası AF ve ameliyat öncesi serum CRP düzeyleri arasında ilişki izole KABG'yi içeren çalışmalarda anlamlı ( $p=0.03$ ) iken kombine KABG ve kapak cerrahisini kapsayan araştırmalarda bu ilişki ortadan kalkmaktadır ( $p=0.16$ ).

Meta-analize dahil ettiğimiz araştırmalarda, genellikle kullanılan ilaçlar ameliyat sonrası AF gelişen ve gelişmeyen gruplarda irdelenmiştir. Ancak bazı araştırmalarda beta-blokerler,<sup>[19,26,28,29,40]</sup> bazılarında ise ADE inhibitörleri<sup>[15,17,19,26,28,29,33,34,38,40]</sup> hakkında bilgi sunulmamıştır. Diğer araştırmalarda ameliyat öncesi dönemde hastaların ilaç (beta-blokerler ve ADE inhibitörleri) kullanımları açısından genellikle anlamlı bir fark gözlenirse de Garcia ve ark.<sup>[27]</sup> ile Erdem ve ark.<sup>[35]</sup> beta-bloker kullanımının ameliyat sonrası AF gelişen grupta daha az olduğunu gözlemişler; diğer yandan Garcia ve ark.<sup>[27]</sup> ile Girerd ve ark.<sup>[36]</sup> ADE inhibitörü kullanımının ameliyat sonrası AF oluşun grupta daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Her iki ilacın uygulanmasını değişkenler arasında sunmayan araştırmalar meta-analizden çıkarıldığında dahi ameliyat öncesi CRP'nin ameliyat sonrası AF'yi belirlemedeki etkinliği değişmemiştir ( $p<0.05$ ). Ancak hiçbir araştırmada ameliyat sonrası dönemde beta-blokerlerin ya da ADE inhibitörlerinin devam ettiğine ya da kesildiğine dair bir istatistiksel analiz sonucu sunulmamıştır.

Wu ve ark.<sup>[56]</sup> yaptıkları meta-analizde hastaların takip edildiği süre üzerine odaklanılmıştır. Bizim analizimizde ise KPB uygulanması, izole KABG ameliyatı olup olmaması ve CRP düzeylerinin ölçüm teknikleri üzerine odaklanıldı. Ayrıca beta-bloker ya da ADE inhibitörü uygulanmasını da analize etkisi irdelendi. Bu inceleme sonucunda araştırmalardaki heterojenliğin KPB uygulanmasına bağlı olduğu görüldü. Ayrıca Wu ve ark.nın<sup>[56]</sup> meta-analizine toplam 17 araştırma dahil edildiğinde heterojenite, bizim 25 araştırmadan oluşan meta-analizimizdeki heterojeniteden daha yüksek idi ( $I^2=\%87$ 'ye karşı  $I^2=\%82$ ). Her iki meta-analiz de ameliyat öncesi CRP düzeylerinin, kalp cerrahisinden sonra gelişebilecek AF'yi belirlemede etkili olduğunu göstermiştir (OR=1.52).

Yapmış olduğumuz meta-analizin bazı sınırlamaları vardı. Birincisi, veritabanı taramasının İngilizce ve Türkçe olması ve diğer dillerdeki makalelerin dışlanmasıdır. İkincisi, analizin makalelerdeki verilere bağlı olarak CRP düzeylerini etkileyen faktörlerin etkilerinin göz ardı edilmesi ve sağlanması yapılmış gerçek değerler hesaplanmadan veri girişinin yapılmasıdır.

Sonuç olarak, yapmış olduğumuz meta-analizde, açık kalp ameliyatı geçiren hastalarda ameliyat sonrası AF'yi belirlemek için, ameliyat öncesi dönemde ölçülen serum CRP düzeylerinin ilişkili olduğu ancak altgrup olarak hsCRP ölçüm tekniğinin kalp cerrahisi sonucu gelişen ameliyat sonrası AF ile ilişkili olmadığı sonucuna vardık. Bu nedenle, muhtemel ameliyat sonrası AF ve AF'nin neden olabileceği artmış tedavi maliyeti göz önüne alındığında, yüksek riskli hastalarda ameliyat öncesi dönemde standart CRP düzeylerine bakılmasını önermekteyiz. Bununla birlikte, araştırmalarda gözlenen heterojenliğin varlığı, bu konuda daha büyük araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

#### **Çıkar çakışması beyanı**

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

#### **Finansman**

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

#### **KAYNAKLAR**

1. Weidinger F, Schachner T, Bonaros N, Hofauer B, Lehr EJ, Vesely M, et al. Predictors and consequences of postoperative atrial fibrillation following robotic totally endoscopic coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:318-22.
2. Bhav PD, Goldman LE, Vittinghoff E, Maselli J, Auerbach A. Incidence, predictors, and outcomes associated with postoperative atrial fibrillation after major noncardiac surgery. *Am Heart J* 2012 ;164:918-24.
3. Siebert J, Anisimowicz L, Lango R, Rogowski J, Pawlaczyk R, Brzezinski M, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: does the type of procedure influence the early postoperative incidence? *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:455-9.
4. Helgadottir S, Sigurdsson MI, Ingvarsdottir IL, Arnar DO, Gudbjartsson T. Atrial fibrillation following cardiac surgery: risk analysis and long-term survival. *J Cardiothorac Surg* 2012;7:87.
5. Sá MP, Soares EF, Santos CA, Figueiredo OJ, Lima RO, Escobar RR, et al. Mitral valve replacement combined with coronary artery bypass graft surgery in patients with moderate-to-severe ischemic mitral regurgitation. *Rev Port Cardiol* 2013 ;32:131-7.

6. Noheria A, Patel SM, Mirzoyev S, Madhavan M, Friedman PA, Packer DL, et al. Decreased postoperative atrial fibrillation following cardiac transplantation: the significance of autonomic denervation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36:741-7.
7. Mihos CG, Santana O, Lamas GA, Lamelas J. Incidence of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing minimally invasive versus median sternotomy valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:1436-41.
8. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elayda M, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:742-8.
9. Filsoofi F, Rahmanian PB, Salzberg S, von Harbou K, Bodian CA, Adams DH. B-type natriuretic peptide (BNP) in patients undergoing mitral valve surgery. *J Card Surg* 2008;23:600-5.
10. Samy K, Anouar J, Mnif E, Imed F, Fatma A, Abdelhamid K. N-terminal pro-brain natriuretic peptide identifies patients at risk for occurrence of postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Ann Card Anaesth* 2012;15:199-205.
11. Verdejo H, Roldan J, Garcia L, Del Campo A, Becerra E, Chiong M, et al. Systemic vascular cell adhesion molecule-1 predicts the occurrence of post-operative atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2011;150:270-6.
12. Kinoshita T, Asai T, Suzuki T, Kambara A, Matsubayashi K. Preoperative hemoglobin A1c predicts atrial fibrillation after off-pump coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:102-7.
13. Cerillo AG, Bevilacqua S, Storti S, Mariani M, Kallushi E, Ripoli A, et al. Free triiodothyronine: a novel predictor of postoperative atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:487-92.
14. Ishida K, Kimura F, Imamaki M, Ishida A, Shimura H, Kohno H, et al. Relation of inflammatory cytokines to atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:501-5.
15. Mandal K, Jahangiri M, Mukhin M, Poloniecki J, Camm AJ, Xu Q. Association of anti-heat shock protein 65 antibodies with development of postoperative atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:2588-90.
16. Gungor H, Ayik MF, Kirilmaz B, Ertugay S, Gul I, Yildiz BS, et al. Serum resistin level: as a predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Coron Artery Dis* 2011;22:484-90.
17. Fontes ML, Amar D, Kulak A, Koval K, Zhang H, Shi W, Thaler H. Increased preoperative white blood cell count predicts postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;23:484-7.
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:2535.
19. Polat A, Şahin İ, Yücel C, Öner İ, Dinçkal H, Erentuğ V. Coronary vasculature and postoperative atrial fibrillation: a risk factor analysis. *Turk Gogus Kalp Dama* 2013;21:567-73.
20. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol* 2005;5:13.
21. Liu T, Li G, Li L, Korantzopoulos P. Association between C-reactive protein and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1642-8.
22. Antoniadis C, Van-Assche T, Shirodaria C, Diesch J, Antonopoulos AS, Lee J, et al. Preoperative sCD40L levels predict risk of atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2009;120:S170-6.
23. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010;105:186-91.
24. Choi YS, Shim JK, Hong SW, Kim DH, Kim JC, Kwak YL. Risk factors of atrial fibrillation following off-pump coronary artery bypass graft surgery: predictive value of C-reactive protein and transfusion requirement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:838-43.
25. Kaireviciute D, Blann AD, Balakrishnan B, Lane DA, Patel JV, Uzdavinyas G, et al. Characterisation and validity of inflammatory biomarkers in the prediction of post-operative atrial fibrillation in coronary artery disease patients. *Thromb Haemost* 2010;104:122-7.
26. Fontes ML, Mathew JP, Rinder HM, Zelterman D, Smith BR, Rinder CS, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery/cardiopulmonary bypass is associated with monocyte activation. *Anesth Analg* 2005;101:17-23.
27. Garcia L, Verdejo HE, Kuzmicic J, Zalaquett R, Gonzalez S, Lavandero S, et al. Impaired cardiac autophagy in patients developing postoperative atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:451-9.
28. Ziabakhsh-Tabari S. Can perioperative C-reactive protein and interleukin-6 levels predict atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery? *Saudi Med J* 2008;29:1429-31.
29. Oc M, Ucar HI, Pinar A, Akbulut B, Oc B, Akyon Y, et al. Heat shock protein70: a new marker for subsequent atrial fibrillation development? *Artif Organs* 2008;32:846-50.
30. Mandal K, Torsney E, Poloniecki J, Camm AJ, Xu Q, Jahangiri M. Association of high intracellular, but not serum, heat shock protein 70 with postoperative atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2005;79:865-71.
31. Ucar HI, Tok M, Atalar E, Dogan OF, Oc M, Farsak B, et al. Predictive significance of plasma levels of interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein in atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Heart Surg Forum* 2007;10:E131-5.
32. Sezai A, Hata M, Niino T, Kasamaki Y, Nakai T, Hirayama A, Minami K. Study of the factors related to atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a search for a marker to predict the occurrence of atrial fibrillation before surgical intervention. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:895-900.
33. Canbaz S, Erbas H, Huseyin S, Duran E. The role of inflammation in atrial fibrillation following open heart surgery. *J Int Med Res* 2008;36:1070-6.
34. Ahlsson AJ, Bodin L, Lundblad OH, Englund AG. Postoperative atrial fibrillation is not correlated to C-reactive protein. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1332-7.
35. Erdem K, Oztürk S, Ayhan S, Buğra O, Bozoğlan O,



- Tekelioğlu UY, et al. Predictive value of aortic knob width for postoperative atrial fibrillation in coronary artery bypass surgery. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014;14:68-72.
36. Girerd N, Pibarot P, Fournier D, Daleau P, Voisine P, O'Hara G, et al. Middle-aged men with increased waist circumference and elevated C-reactive protein level are at higher risk for postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting surgery. *Eur Heart J* 2009;30:1270-8.
  37. Hogue CW Jr, Palin CA, Kailasam R, Lawton JS, Nassief A, Dávila-Román VG, et al. C-reactive protein levels and atrial fibrillation after cardiac surgery in women. *Ann Thorac Surg* 2006;82:97-102.
  38. Lo B, Fijnheer R, Nierich AP, Bruins P, Kalkman CJ. C-reactive protein is a risk indicator for atrial fibrillation after myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1530-5.
  39. Gasparovic H, Burcar I, Kopjar T, Vojkovic J, Gabelica R, Biocina B, et al. NT-pro-BNP, but not C-reactive protein, is predictive of atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:100-5.
  40. Cosgrave J, Foley JB, Kelly R, McGovern E, Bennett K, Young V, et al. Perioperative serum inflammatory response and the development of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Heart* 2005;91:1475-6.
  41. Erdem K, Ayhan S, Ozturk S, Bugra O, Bozoglan O, Dursin H, et al. Usefulness of the mean platelet volume for predicting new-onset atrial fibrillation after isolated coronary artery bypass grafting. *Platelets* 2014;25:23-6.
  42. Bidar E, Maesen B, Nieman F, Verheule S, Schotten U, Maessen JG. A prospective randomized controlled trial on the incidence and predictors of late-phase postoperative atrial fibrillation up to 30 days and the preventive value of biatrial pacing. *Heart Rhythm* 2014;11:1156-62.
  43. Pilatis ND, Anyfantakis ZA, Spiliopoulos K, Degiannis D, Chaidaroglou A, Vergou G, et al. The Role of BNP and CRP in Predicting the Development of Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Isolated Coronary Artery Bypass Surgery. *ISRN Cardiol* 2013;2013:235018.
  44. Jiang Z, Dai L, Song Z, Li H, Shu M. Association between C-reactive protein and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a meta-analysis. *Clin Cardiol* 2013;36:548-54.
  45. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180-4.
  46. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2886-91.
  47. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004;291:1720-9.
  48. Campbell CY, Musunuru K, Mora S, Blumenthal RS. Use of high-sensitivity C-reactive protein for risk assessment. In: Ballantyne CM, editor. *Clinical Lipidology: A Companion To Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia: Saunders; 2009. p.158-66.
  49. Dernellis J, Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004;25:1100-7.
  50. Engelmann MD, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2083-92.
  51. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, 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.
  52. Helal I, Zerelli L, Krid M, ElYounsi F, Ben Maiz H, Zouari B, et al. Comparison of C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients on hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012;23:477-83.
  53. Woloshin S, Schwartz LM. Distribution of C-reactive protein values in the United States. *N Engl J Med* 2005;352:1611-3.
  54. Wener MH, Daum PR, McQuillan GM. The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. *J Rheumatol* 2000 ;27:2351-9.
  55. Salazar J, Martínez MS, Chávez M, Toledo A, Añez R, Torres Y, et al. C-reactive protein: clinical and epidemiological perspectives. *Cardiol Res Pract* 2014;2014:605810.
  56. Wu N, Xu B, Xiang Y, Wu L, Zhang Y, Ma X, et al. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;169:62-72.
  57. Zaman AG, Archbold RA, Helft G, Paul EA, Curzen NP, Mills PG. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a model for preoperative risk stratification. *Circulation* 2000;101:1403-8.