

Kapağa Bağlı Olmayan Atriyal Fibrilasyonlu Hastalarda Trombosit/Lenfosit Oranı ile CHA2DS2-VASc Skoru Arasındaki İlişki



Faysal Şaylık¹, Murat Selçuk¹, Mustafa Etli²

¹ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Van, Türkiye

² Niğde Devlet Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Niğde, Türkiye

ÖZET

Giriş: Atriyal fibrilasyonlu hastalarda tromboemboli riskini belirlemede en yaygın kullanılan skorlama sistemi CHA2DS2-VASc skorudur. Trombosit/lenfosit oranı (TLO) özellikle kanser hastalarında tanımlanan inflamasyonun önemli bir belirteçidir. Bizim bu çalışmamızın amacı kapağa bağlı olmayan atriyal fibrilasyonlu (KBOAF) hastalarda, TLO ile CHA2DS2-VASc skoru arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Hastalar ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, kliniğimize 2010 ve 2016 yılları arasında başvuran 184 kapağa bağlı olmayan atriyal fibrilasyonlu hastanın (ortalama yaş 68 ± 11.4 ve % 51.6 erkek) medikal kayıtları retrospektif olarak tarandı.

Bulgular: CHA2DS2-VASc skoruna göre yüksek riskli grubun düşük-orta olan gruba oranla daha yüksek TLO, daha düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ve daha düşük beyaz küre sayısı (BK)'na sahip olduğu saptanmıştır. İstatistiksel önemi düşük olsa da glomerüler filtrasyon hızı (GFH), yüksek risk grubunda daha düşük saptanmıştır. Korelasyon analizinde, CHA2DS2-VASc skoru TLO ile orta pozitif korelasyon ($r=0.3, p<0.01$), SVEF ile orta negatif korelasyon ($r=-0.383, p<0.01$), GFH ($r=0.235, p=0.01$) ve BK ($r=0.235, p=0.01$) ile zayıf negatif korelasyona sahip olduğu görüldü. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, trombosit/lenfosit oranı ve SVEF CHA2DS2-VASc skorunun bağımsız belirleyicileri oldukları saptandı. ROC analizinde eğri altında kalan alan TLO için 0.61 (0.53-0.7, $p<0.05$) ve SVEF için 0.69 (0.61-0.77, $p<0.001$) olarak saptanmıştır. TLO için %65 duyarlılık ve %61 özgüllük ile yüksek CHA2DS2-VASc skorunu saptamada eşik değer 112.5 olarak tespit edildi.

Sonuç: KBOAF'li hastalarda TLO'nun yüksek CHA2DS2-VASc skoruyla korelasyon gösterdiği ve bu hasta grubunda tromboemboli açısından yüksek riski belirlemede skorlama sistemine ek ve yardımcı bir parametre olarak kullanılabileceğini ortaya koyduk.

Anahtar Kelimeler: Atriyal fibrilasyon, trombosit/lenfosit oranı; CHA2DS2-VASc skoru; tromboemboli riski

Association Between Platelet/Lymphocyte Ratio and CHA2DS2-VASc Score in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation

ABSTRACT

Introduction: The most commonly used scoring system in determining the risk of thromboembolism in atrial fibrillation (AF) patients is CHA2DS2-VASc score. Platelet/lymphocyte ratio (PLR) is recently reported as an important indicator of inflammation especially in patients with malignancy. In this study, our aim was to investigate the association between PLR and CHA2DS2-VASc scores in patients with nonvalvular AF.

Patients and Methods: In this retrospective study, medical records of 184 patients (Mean age 68 ± 11.4 years and 51.6% men) admitted to our clinic with nonvalvular AF between the years 2010 and 2016 were examined.

Results: Patients with high risk of stroke according to CHA2DS2-VASc score had greater PLR, less left ventricular ejection fraction (LVEF), and less white blood cell counts compared to those of low and moderate risk groups combined. Glomerular filtration rate (GFR) values were also found lower in high risk group, albeit with a borderline statistical significance. In correlation analysis, CHA2DS2-VASc score demonstrated moderate positive correlation with PLR ($r=0.3, p<0.01$), moderate negative correlation with LVEF ($r=-0.383, p<0.01$), and a weak negative correlation with GFR ($r=-0.235, p=0.01$) and WBC ($r=-0.235, p=0.01$). In multivariate logistic regression analysis, PLR and LVEF were shown to be independent predictors of CHA2DS2-VASc score. Area under the curve (AUC) was 0.61 (0.53-0.7, $p<0.05$) for PLR and 0.69 (0.61-0.77, $p<0.001$) for LVEF. The PLR value 112.5 predicted high CHA2DS2-VASc scores with a sensitivity of 65% and specificity of 61%.

Conclusion: Our findings suggest PLR as a predictor of CHA2DS2-VASc scores in patients with nonvalvular AF.

Key Words: Atrial fibrillation; platelet to lymphocyte ratio; CHA2DS2-VASc score; thromboembolism risk

Yazışma Adresi

Faysal Şaylık

E-posta: faysalsaylik@gmail.com

Geliş Tarihi: 28.09.2016

Kabul Tarihi: 11.12.2016

©Telif Hakkı 2017 Koşuyolu Heart Journal metnine www.kosuyoluheartjournal.com web adresinden ulaşılabilir.

GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF) en yaygın saptanan aritmidir ve artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkilidir^(1,2). AF yaygınlığı yaşla birlikte artış göstermektedir ve 80 yaş üstünde sıklığı %8 civarındadır. İnflamasyon AF'nin sadece patogenezinde rol oynamaz aynı zamanda bu hasta grubunda oluşabilecek trombozda da rol oynamaktadır. İnflamasyonun miyokardite neden olarak atriyumlarda elektriksel ve yapısal değişikliklere yol açtığı ve AF gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir⁽³⁻⁵⁾. Trombosit/lenfosit oranı (TLO) özellikle kanser hastalarında olmak üzere son zamanlarda inflamasyonun önemli bir göstergesi olduğu kanıtlanmış bir belirteçtir⁽⁶⁾. Yine kardiyovasküler hastalıklarda artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmuştur^(7,8). AF'li hastalarda iskemik inme gelişme riski %2-10 arasında değişmektedir⁽⁹⁾. AF'li hastalarda tromboemboli riskini belirlemede en yaygın kullanılan skorlama sistemi CHA2DS2-VASc skorudur⁽¹⁰⁾. Bildiğimiz kadarıyla literatürde TLO oranı ile CHA2DS2-VASc skoru arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir çalışma yapılmamıştır. Bizim bu çalışmamızdaki amacımız kapağa bağlı olmayan atriyal fibrilasyon (KBOAF)'lu hastalarda TLO ile CHA2DS2-VASc skoru arasında ilişkinin ortaya konulmasıdır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif olarak yapılmış ve 2010 ile 2016 yılları arasında kardiyoloji kliniğine ayaktan başvuran ya da yatırılan 398 AF'li hastanın kayıtları incelenmiştir. Verilerine tam ulaşılamayan ya da eksik olan 135 hasta çalışma dışında bırakılmıştır. Geriye kalan 263 hastanın içinden prostetik kalp kapağına sahip 43 hasta, romatizmal kalp hastalığına sahip 22 hasta, başvuru esnasında infeksiyon nedeniyle antibiyoterapi alan 12 hasta ve son üç ay içinde kan transfüzyonuna maruz kalan iki hasta çalışmaya alınmamıştır. Çalışma kriterlerine uyan geriye kalan 184 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmanın etik kurul onayı Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan alınmıştır.

Yüzeysel elektrokardiyografi (EKG)'sinde AF tanımı, P dalgalarının yokluğu ve düzensiz R-R mesafesinin varlığı ile konuldu. CHA2DS2-VASc skoru her hasta için ayrı ayrı Tablo 1'deki kriterler ve puanlamalar göz önüne alınarak hesaplandı. Bu skora göre "0" olanlar düşük riskli grup, "1" olanlar orta riskli grup ve "2 veya 2'den yüksek" olanlar yüksek riskli grup olarak değerlendirildi. Hastaların bazal karakterleri yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, tiroid hastalığı, kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı, kalp kapak hastalığı, iskemik inme, geçici iskemik atak ve sistemik emboli şeklinde kaydedildi. Kalp yetmezliği tanımı daha önceden kalp yetmezliği tanısı almış ve tedavi alan ya da ekokardiyografi (EKO)'sinde ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında olan hastalar olarak tanımlanmıştır. Hipertansiyon tanımı sistolik kan basıncının 140 mmHg'dan, diyastolik kan basıncının 90 mmHg'dan yük-

Tablo 1. CHA2DS2-VASc skorlama sistemi

CHA2DS2-VASc	Skor
Konjestif kalp yetmezliği	1
Hipertansiyon	1
Yaş ≥ 75	2
Diabetes mellitus	1
İnme/GİA/TE	2
Damar hastalığı (Geçirilmiş Mİ, PAH ya da aortik plak)	1
Yaş 65-74	1
Kadın cinsiyet	1
Maksimum skor	9

GİA: Geçici iskemik atak, TE: Tromboemboli,
Mİ: Miyokart infarktüsü, PAH: Periferik arter hastalığı.

sek olması ya da antihipertansiyon ilaç kullanım hikayesi olması şeklinde tanımlandı. Diabetes mellitus tanımı iki ayrı ölçümde açlık plazma glukoz seviyesinin 126 mg/dL'nin üstünde saptanması ya da hastanın antidiyabetik ilaç kullanıyor olması şeklinde değerlendirildi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), sol atriyum volümü ve kalp kapaklarındaki yapısal değişiklikler (protez, romatizmal, dejeneratif) EKO kayıtlarından ulaşılmıştır. Sol atriyum volümü parasternal uzun eksen ve apikal 4 boşluktan prolate ellips metodu ile hesaplanmıştır. Sol atriyum volüm indeksi Dubois formülü ile sol atriyumun tahmini vücut yüzey alanına oranı ile hesaplanmıştır. SVEF biplane Simpson yöntemi ile hesaplanmıştır. Beyaz küre sayısı, hemoglobin seviyesi, trombosit, lenfosit sayısı ve kreatin değerleri hastaların laboratuvar verilerinden kayıt altına alınmıştır. TLO, trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilmiştir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanmıştır [(140-yaş) x (ağırlık kg cinsinden) x (0.85 eğer kadın cinsiyet ise)/72 x kreatinin]

İstatistiksel Analiz

Bütün istatistiksel analizler Windows için SPSS versiyon 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapılmıştır. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ve standart deviasyon olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenleri içeren grupları karşılaştırırken Ki-kare testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenleri içeren grupların karşılaştırılmasında Student's t testi kullanılmıştır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi yüksek CHA2DS2-VASc skorunun bağımsız belirleyicilerini ortaya çıkarmak için kullanılmıştır. Korelasyon analizi Pearson ve Sperman's rank test kullanılarak yapılmıştır. Roc analizinde eğri altında kalan alan (EAA) CHA2DS2-VASc skorunu belirlemede TLO'nun eşik değerini belirlemek için kullanılmıştır. p değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ortalama yaş çalışma grubu için 68 ± 11.4 yaş idi ve çoğunluğunu erkek cinsiyet oluşturmaktaydı (%51.6). Ortalama CHA2DS2-VASc skoru 2.2 (ortanca değer 2)'di ve bu dağılıma göre olguların 102 (%55.4) tanesi yüksek risk grubunda idi. Çalışma grubunun diğer temel karakterleri ve önceden kullandıkları ilaçları Tablo 2'de belirtilmiştir.

CHA2DS2-VASc skoruna göre yüksek inme riski taşıyan gruptaki hastalarda düşük ve orta riskteki gruba göre daha yüksek TLO, daha düşük SVEF ve beyaz küre sayısı saptanmıştır. GFH, yüksek risk grubunda düşük-orta risk grubuna göre istatistiksel olarak sınırdan anlamlı olmakla birlikte daha düşük bulunmuştur. Korelasyon analizinde CHA2DS2-VASc skorunun TLO ile orta pozitif ilişkili ($r= 0.3$, $p< 0.01$), SVEF ile orta negatif ilişkili ($r= -0.383$, $p< 0.01$), GFH ($r= -0.235$, $p=$

0.01) ve BK ($r= -0.235$, $p= 0.01$) ile zayıf negatif ilişkili korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Şekil 1). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde TLO ve SVEF'nin CHA2DS2-VASc skorunun bağımsız belirleyicileri olduğu gösterilmiştir (Tablo 3). ROC analizinde eğri altındaki alan (EAA), TLO için 0.61 (0.53-0.7, $p< 0.05$) ve SVEF için 0.69 (0.61-0.77, $p< 0.001$) olarak saptanmıştır (Şekil 2). Yüksek CHA2DS2-VASc skorunu saptamada TLO için eşik değeri %65 duyarlılık ve %61 özgüllük ile 112.5 olarak saptanmıştır.

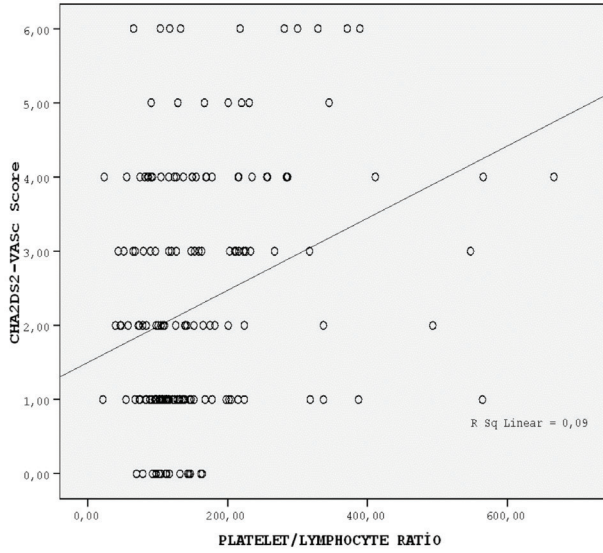
TARTIŞMA

Atriyal fibrilasyon (AF) yüzey EKG'de düzensiz R-R mesafesinin olduğu ve seçilebilen p dalgalarının olmaması ile karakterize bir ritim bozukluğudur⁽¹¹⁾. AF en yaygın görülen taşiaritmidir ve iskemik inmenin önlenebilen önemli bir nedenidir⁽¹²⁾. 2010 yılı itibarıyla tüm dünyada tahmin edilen

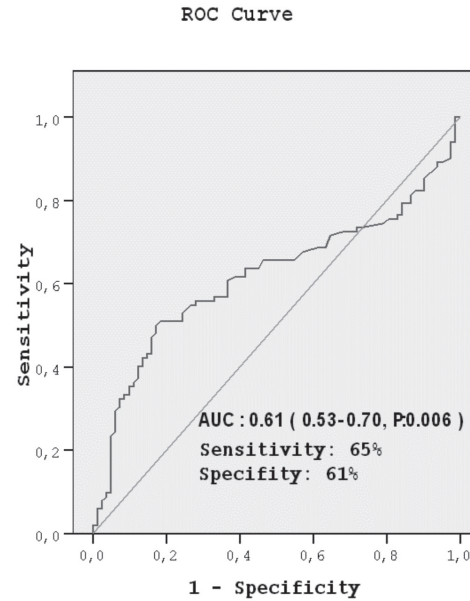
Tablo 2. CHA2DS2-VASc skoruna göre gruplanmış AF'li hastaların temel klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları

Değişkenler	Düşük-orta risk (n= 82)	Yüksek risk (n= 102)	p
Yaş, yıl	64.9 ± 12.4	71.2 ± 9.8	< 0.001
Cinsiyet, erkek, %	26	22.6	0.013
Hipertansiyon, %	12.5	29.3	< 0.001
Diyabet, %	4.3	12.5	.021
Sigara, %	25	15.7	< 0.001
Hipertiroidi, %	4.8	1	0.011
Geçirilmiş inme/GİA, %	0	1	< 0.202
KKY/SV disfonksiyon, %	4.3	32.6	< 0.001
Geçirilmiş Mİ/PAH,%	10.3	17.9	0.169
SA volüm indeksi, mL/m ²	29.5 ± 5	29.7 ± 5	0.808
SVEF, %	52.4 ± 8.6	44 ± 12.5	< 0.001
Beyaz küre sayısı/mm ³	12.8 ± 3.9	10 ± 4.3	< 0.001
Hemoglobin, g/dL	13.2 ± 1.6	13.5 ± 1.8	0.218
Trombosit sayısı/mm ³	225 ± 59	225 ± 81	0.938
Trombosit/lenfosit oranı	131 ± 73	176 ± 116	0.002
Tahmini GFH	70 ± 38	60 ± 29	0.063
Kullandığı ilaçlar, %			
Aspirin	24.4	42.3	0.002
ACE inhibitörü/ARB	11.4	19	0.202
B-blokör	16.3	14.6	0.140
KKB	10.8	3.8	< 0.001
Statin	6.5	11.9	0.228
Diğoksin	1.6	6.5	0.045
Warfarin	3.8	7.6	0.271

AF: Atriyal fibrilasyon, Mİ: Miyokart infarktüsü, PAH: Periferik arter hastalığı, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, SV: Sol ventrikül, GİA: Geçici iskemik atak, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, SA: Sol atriyum, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, KKB: Kalsiyum kanal blokeri, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri.



Şekil 1. CHA2DS2-VASc skoru ile TLO arasındaki korelasyon eğrisi.



Şekil 2. Yüksek CHA2DS2-VASc skorunu belirlemede Trombosit/Lenfosit oranı için eğri altında kalan alan (ROC eğrisi).

Tablo 3. Yüksek CHA2DS2-VASc skorununun bağımsız belirleyicilerini saptamak için çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişkenler	Tek değişken OR, 95% GA	Tek değişken p	Çok değişken OR, 95% GA	Çok değişken p
Trombosit/lenfosit oranı	1.005 (1.002-1.009)	0.005	1.005 (1.001-1.009)	0.024
SA volüm indeksi, mL/m ²	1.00 (0.95-1.06)	0.806	0.95 (0.88-1.01)	0.149
SV-ejeksiyon fraksiyonu (%)	0.93 (0.90-0.96)	< 0.001	0.93 (0.90-0.96)	< 0.001
GFH	0.99 (0.98-1.00)	0.058	0.99 (0.98-1.00)	0.162

SA: Sol atriyum, SV: Sol ventrikül, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı.

AF'li hasta sayısı 30 milyon civarındadır^(13,14). Çalışmalar göstermiştir ki iskemik inme geçiren hastaların %20-30'u inmeden önce, inme esnasında ya da inme sonrasında AF tanısı almaktadır⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. AF'de inme oluşumuna neden olabilecek birçok klinik ve klinik olmayan parametre bulunmaktadır ve bu parametrelerin ölçümüne dayanan birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir^(18,19). CHA2DS2-VASc skoru bunlar içinde en yaygın kullanılanıdır^(10,20) (Tablo 1).

Biz çalışmamızda yüksek CHA2DS2-VASc skoru ile TLO arasında pozitif korelasyon olduğunu saptadık. Dahası biz bir inflamatuvar belirteç olan TLO'nun CHA2DS2-VASc skorunun bağımsız bir belirleyicisi olduğunu ortaya koyduk.

AF patogeneğinde inflamasyonun rolü olduğu daha önceden değişik çalışmalarda gösterilmiştir⁽²¹⁻²³⁾. Artmış fibroblast aktivasyonu, artan yapısal doku infiltrasyonu ve fibrozis sonucunda atriyal remodelling tetiklenmektedir⁽²⁴⁻²⁶⁾. AF'li hastalarda atriyal yağ infiltrasyonu, inflamasyon infiltrasyonu ve miyosit hipertrofisi AF oluşumunda katkı sağlamaktadır⁽²⁷⁻³⁰⁾. İnflamasyon belirteçleri olan interlökin (IL) 6, C-reaktif protein (CRP)'nin paroksizmal ve persistant AF'de arttığı saptan-

mıştır^(21,23). Hastalardaki kısa AF ataklarının bile artmış protrombotik faktörler ve inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ile protrombotik bir ortam oluşturduğu belirtilmektedir^(31,32). Yine yapılan çalışmalarda CRP ve diğer birçok inflamatuvar belirteçlerin atriyal fibrilasyondaki tromboza olan yakınlıkla ilişkili olduğu belirtilmiştir^(33,34). Conway ve arkadaşları altı yılı kapsayan retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada IL-6'nın iskemik inme gelişimi ile ilişkili olduğunu saptanmışlardır⁽³⁵⁾. Yine yapılan diğer bir çalışmada inflamasyonun artmış sol atriyum büyüklüğüyle azalmış sol atriyum fonksiyonuyla ve artmış spontan eko kontrast sıklığı ile birlikte olduğu saptanmıştır^(36,37). AF'de iskemik inme gelişiminde inflamasyonun rolünün açık olduğu belli olduğu için TLO'nda diğer inflamatuvar belirteçler gibi AF'de artmış inme riski ile ilişkili olması beklenmektedir.

TLO, özellikle kanser hastalarında olmak üzere değişik hasta popülasyonlarında artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu saptanan yeni bir inflamasyon belirteçidir^(6,38). Kardiyovasküler hastalıklarda da prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir^(7,8). Yapılan çalışmalarda TLO'nun CHA2DS2-

VASc skorunun komponentleri olan diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığının varlığı ile artış gösterdiği saptanmıştır^(7,12,39). Türkiye’den Uçar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada koroner arter hastalığı yaygınlığı ile TLO arasında ciddi bir ilişki olduğu saptanmıştır⁽⁴⁰⁾. Stent trombozu gelişen hastalarda stenti açık olan hasta grubuna kıyasla TLO’nun daha yüksek olduğu saptanmıştır⁽⁴¹⁾. Yine yapılan çalışmada koroner arter hastalığı grubunda artmış TLO ile uzun dönem artmış mortalite arasında ilişki olduğu saptanmıştır⁽⁷⁾. Prostetik mitral kapaklı hastalarda artmış TLO’nun kapak trombozunda artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır⁽⁴²⁾. Altıntaş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada paroksizmal AF’li hastalarda meydana gelen sessiz beyin infarktlarında CHA2DS2-VASc skoru düşük bile olsa TLO oranının daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur⁽⁴³⁾. Burada AF’li hastalarda skorlama sisteminin yanında tromboemboli riskini belirlemede, takip ve tedaviyi yönlendirmede inflamatuvar belirteçlerin de önemli olabileceği ortaya konulmuştur.

Biz bu çalışmamızda AF’li hastalarda tromboemboli riskini belirlemede CHA2DS2-VASc skoru ile yeni bir inflamatuvar belirteç olan TLO arasında orta derecede pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koyduk. TLO, ucuz ve rutin laboratuvar verilerinden kolayca hesaplanabilecek bir parametredir. TLO, AF’li hastalarda tromboemboli riskini belirlemede CHA2DS2-VASc skoruna ek olarak kullanılacak ucuz ve basit bir parametredir. Yine CHA2DS2-VASc skorunun sağlıklı hesaplanmadığı durumlarda tromboemboli riskini belirlemede diğer inflamatuvar belirteçlerle birlikte fikir verebilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı olgu sayısının az olmasıdır. Diğer sınırlılığı ise çalışmanın retrospektif çalışmanın genel kısıtlılıklarına sahip olmasıdır. Bulguların ve sonuçların desteklenmesi için daha geniş olgu sayısı yapılmış prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: FŞ

Analiz/Yorum: FŞ

Veri sağlama: FŞ, MS

Yazım: FŞ, MS

Gözden Geçirme ve Düzeltme: FŞ, EE

Onaylama: Tüm yazarlar

KAYNAKLAR

1. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415:219-26.
2. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Goudevenos JA, Siogas K. Errors and pitfalls in the non-invasive management of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2005;104:125-30.
3. 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.
4. Ommen SR, Odell JA, Stanton MS. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *New N Engl J Med* 1997;336:1429-34.
5. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
6. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Campbell F, et al. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg* 2009;197:466-72.
7. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn Jr JT. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2012;34:326-34.
8. Demirağ MK, Bedir A. Evaluation of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in patients undergoing major vascular surgery. *Türk Gogus Kalp Dama* 2013;21:930-5.
9. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.
10. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.
11. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2016;ezw313.
12. Griffin BP. *Manual of Cardiovascular Medicine*. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins 2013:424-4.
13. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837-47.
14. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the US adult population. *Am J Cardiol* 2013;112:1142-7.
15. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2014;45:520-6.
16. Henriksson KM, Farahmand B, Asberg S, Edvardsson N, Terent A. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int J Stroke* 2012;7:276-81.
17. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke* 2013;44:3357-64.
18. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2014;36:217-21.
19. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.

20. Camm A, Lip G, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser S, et al. CPG; Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation-developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14:1385-413.
21. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108:3006-10.
22. Dernelis 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.
23. 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.
24. Anne W, Willems R, Roskams T, Sergeant P, Herijgers P, Holemans P, et al. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2005;67:655-66.
25. Chimenti C, Russo MA, Carpi A, Frustaci A. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother* 2010;64:177-83.
26. Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS, Masroor S. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm* 2009;6:454-60.
27. 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.
28. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *Eur Heart J* 2015;36:795-805a.
29. Röcken C, Peters B, Juenemann G, Saeger W, Klein HU, Huth C, et al. Atrial amyloidosis an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106:2091-7.
30. Schotten U, Ausma J, Stellbrink C, Sabatschus I, Vogel M, Frechen D, et al. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103:691-8.
31. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Gan C, Alasady M, Lau DH, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:852-60.
32. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J* 2013;34:1475-80.
33. Madrid AH. C-reactive protein and atrial fibrillation. An old marker looking for a new target. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:94-8.
34. Engelman MD, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2083-92.
35. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2075-82.
36. Dernelis J, Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004;25:1100-7.
37. Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, Hamodraka E, Liakos G, Kremastinos DT. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005;95:764-7.
38. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int* 2013;17:391-6.
39. Akbas EM, Hamur H, Demirtas L, Bakirci EM, Ozcicek A, Ozcicek F, et al. Predictors of epicardial adipose tissue in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2014;6:55.
40. Uçar FM, Açar B, Gul M, Özeke Ö, Aydogdu S. The Association between platelet/lymphocyte ratio and coronary artery disease severity in asymptomatic low ejection fraction patients. *Korean Circ J* 2016;46:821-6.
41. Oylumlu M, Yıldız A, Yüksel M, Korkmaz A, Aydın M, Bilik MZ, et al. Usefulness of platelet-lymphocyte ratio to predict stent thrombosis in patients with ST elevation myocardial infarction. *Kosuyolu Heart J* 2014;17:81-5.
42. Gürsoy OM, Karakoyun S, Kalçık M, Gökdeniz T, Yesin M, Gündüz S, et al. Usefulness of novel hematologic inflammatory parameters to predict prosthetic mitral valve thrombosis. *The Am J Cardiol* 2014;113:860-4.
43. Altintas O, Tasal A, Niftaliyev E, Kucukdagli OT, Asil T. Association of platelet-to-lymphocyte ratio with silent brain infarcts in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Neurol Res* 2016;38:753-8.