

TGKD Cilt:11 Sayı:1Şubat 2007

## **MİTRAL BALON VALVULOPLASTİ SİNÜS RİTMİNDEKİ MİTRAL DARLIKLILI HASTALARDA PLAZMA E-SELEKTİN DÜZEYİNİ NASIL ETKİLER?**

Dr. Serkan Topaloğlu, Dr. Dursun Aras, Dr. Kumral Ergün, Dr. Bilal Geyik, \*Dr. Selime Ayaz, Dr. Kazım Baser, Dr. Özcan Özeke, Dr. Halil Kısacık, Dr. Şule Korkmaz

T. Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, \*T. Yüksek İhtisas Hastanesi, Hematoloji Laboratuvarı, Ankara

Sinüs ritimli mitral darlığı (MD) bulunan hastalarda inflamasyonun bir göstergesi olan plazma sE-selektin düzeylerinin ölçülerek sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılması ve mitral balon valvuloplastinin (MBVP) sE-selektin düzeyine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya MBVP yapılan sinüs ritmindeki 26 romatizmal MD hastası ile 21 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Tüm hastalara MBVP işleminden hemen önce transtorakik ekokardiyografi ve transözefagiyal ekokardiyografi yapıldı. Mitral balon valvuloplasti öncesi ve sonrası (24.saat ve 4. hafta) tüm hastalardan sE-selektin düzeylerini karşılaştırmak amacı ile kan örnekleri alındı. Çalışma grubunda periferik ve sol atriyal kan, ayrıca çalışma ve kontrol grubunda periferik kan sE-selektin düzeyleri karşılaştırıldı.

Mitral balon valvuloplasti sonrası, mitral kapak alanında artma, sol atriyum (SA) çapında, ortalama SA basıncında ve transmitral basınç gradiyentinde azalma görüldü. Bazal periferik kan sE-selektin

seviyeleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti ( $p<0.0001$ ). Çalışma grubunda SA ve periferik kandaki sE-selektin düzeyleri benzerdi. Mitral balon valvuloplasti sonrası sE-selektin düzeyi progresif bir azalma göstererek 24. saatte  $92.26\pm 24.76$  ng/ml'den  $72.27\pm 21.70$  ng/ml'ye ( $p<0.0001$ ) ve 4. haftada  $56.19\pm 21.28$  ng/ml'ye ( $p<0.0001$ ) geriledi. Korelasyon analizi ile bazal periferik sE-selektin düzeyi ile MBVP öncesi transmitral basınç gradiyenti ve SA basıncı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Sinüs ritmindeki MD'li hastalarda inflamatuvar bir gösterge olan sE-selektin düzeyi normal popülasyona göre belirgin yüksektir ve MBVP'den sonra mitral kapak alanındaki artış ile korele olacak şekilde sE-selektin düzeyleri azalır.

**Anahtar kelimeler.** sE-selektin, Mitral darlık, Sinüs ritmi, Mitral balon valvuloplasti

*(Türk Girişimsel Kard. Der. 2007;11: 7-11)*

### **GİRİŞ**

Hücrel adezyon moleküllerinin immunolojik ve inflamatuvar hastalıklardaki rolü son yıllarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir<sup>1,2</sup>. Adezyon molekülleri mononükleer hücrelerin endotele tutunmalarında ve bu hücrelerin inflamasyon alanına ulaşmasında rol oynarlar<sup>1</sup>. Adezyon moleküllerinin çözünebilir formları seruma damlama mekanizması ile salınır ve bu formları plazmada tespit edilebilir<sup>3</sup>. Daha önceki çalışmalar

da romatizmal mitral darıklı (MD) hastalarda E-selektin, interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi adezyon moleküllerinin dolaşımdaki seviyesinin arttığı gösterilmiş<sup>4</sup> ve bu durum büyük oranda inflamasyona bağlı doku hasarına sekonder kabul edildiğinden hastalığın yaygınlığının bir ölçütü olarak kullanılabilceği öne sürülmüştür<sup>5</sup>. Ancak E-selektinin sadece inflame kalp kapaklarında değil, inflamasyonun morfolojik bulgularının olmadığı dejeneratif kapaklarda da eksprese olması kapak hastalıklarında adezyon moleküllerinde izlenen değişimin sadece inflamasyona bağlı olmadığını da düşündürmüştür<sup>6</sup>.

Başarılı mitral balon valvuloplastinin (MBVP)

Yazışma adresi: Uzm.Dr. Serkan TOPALOĞLU  
Akpınar Mah. 23. Cad. 10/22 06450  
Dikmen-Çankaya/Ankara  
Tel: 0312 476 74 49  
Cep: 05053344565  
e-mail: topaloglus@yahoo.com

**Tablo 1:** Heriki grubun klinik karakteristikleri ve doppler parametreleri

Karakteristik	Çalışma Grubu (n=26)	Kontrol Grubu (n=21)	p değeri
Yaş (yıl)	33±8	35±6	NS
Kadın	20 (77%)	15 (71%)	NS
SVDSç(cm)	4.82±0.55	4.68±0.62	NS
SVEF(%)	68.2±4.2	67.1±5.3	NS
SA(cm)	4.63±0.68	3.3±0.3	p <0.0001
Pulmoner arter basıncı (mmHg)	41.2±8.5	22±5.5	p <0.0001
Mitral kapak alanı (cm <sup>2</sup> )	1.07±0.12		
Ortalama transmitral gradiyent (mmHg)	12.92±1.89		
Aspirin	18 (69%)	0	
β-bloker	10 (38%)	0	
Ca-bloker	3 (12%)	0	
Diüretik	19 (73%)	0	
Lökosit miktarı (/μl)	6600±1800	6500±1500	NS
Trombosit miktarı (/μl)	216000±56000	228000±48000	NS
Hemoglobin düzeyi (g/dl)	12.9±2.1	13.2±2.3	NS
sE-selektin (ng/ml)	92.26±24.76	48.09±20.07	p <0.0001

Veriler ortalama ± standart sapma veya hasta sayısı olarak verilmiştir. SVDSç= sol ventrikül diyastol sonu çapı; SVEF= sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; SA= sol atriyal çap. NS: İstatistiksel olarak önemsiz p değeri

hücrel adezyon molekülleri üzerine olan etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda MBVP sonrası adezyon molekülleri azalmış olarak izlenirken bazılarında artış tespit edilmiştir. Atriyal fibrilasyon (AF) tek başına inflamasyon göstergelerinde artışa neden olduğundan ve önceki çalışmalarda hasta popülasyonunu çoğunlukla atriyal fibrilasyonu olan MD hastaları oluşturduğundan, sadece sinüs ritmindeki hastaların değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada sinüs ritmindeki mitral darlıklı hastalarda inflamasyonun bir göstergesi olan plazma E-selektin düzeyinin ölçülerek sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılması ve başarılı MBVP'nin E-selektin düzeyine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Mart 2003-Ekim 2006 tarihleri arasında kliniğimizde MBVP yapılan sinüs ritmindeki 26 romatizmal MD hastası (20 kadın, ortalama yaş 33±8 yıl) ile 21 sağlıklı gönüllü (15 kadın, ortalama yaş 35±6 yıl) dahil edildi. Orta ve ciddi mitral yetmezliği, diğer kapak patolojisi, sol atriyal trombüsü, devam eden romatizmal aktivasyonu, koroner arter hastalığı, diabetes mellitusu, venöz tromboz öyküsü, malignitesi, sigara öyküsü, inflamatuvar veya enfeksiyöz hastalığı, kollajen doku hastalığı, hipertansiyonu olan veya antikoagülan tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yirmi hasta New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıflamasına göre sınıf III ve 6 hasta sınıf II idi. On sekiz hasta (%69) aspirin kullanmakta idi.

Tüm hastalara MBVP işleminden hemen önce transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve transözefagiyal ekokardiyografi (TEE) yapıldı. Diyastol sonu ve sistol sonu sol ventrikül çapları ile sol atriyum (SA) çapı parasternal uzun aks görüntülerden 2-D ekokardiyografi (GE, VingMed System Five, Horton, Norway) kullanılarak ölçüldü. Mitral kapak alanı transtorasik ekokardiyografi ile kısa aks görüntülerde planimetrik metod kullanılarak belirlendi. Transmitral gradiyent CW Doppler ile Bernoulli denklemi kullanılarak apikal dört boşluk görüntülerden hesaplandı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu biplan metod kullanılarak belirlendi. Mitral, triküspit ve aort yetmezliği varlığı renkli Doppler görüntülerle değerlendirildi. Sistolik pulmoner arter basıncı triküspit yetmezlik akımı aracılığı ile hesaplandı. Sol atriyal kavite veya appendikste (SAA) trombüs varlığının tespit edilmesi amacı ile kan örnekleri alınmadan önce tüm hastalara TEE (Aloka, ProSound SSD-5500, Tokyo, Japan) yapıldı. Mitral balon valvuloplasti işleminden 24 saat sonra TTE yapılarak kapak alanı "pressure half-time" metodu ile, transmitral gradiyent ise CW Doppler ile değerlendirildi. Bütün ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin kriterlerine göre yapıldı<sup>8</sup>.

Mitral balon valvuloplasti işlemi Inoue balon kateter (Toray Medical Industries, Houston, TX) kullanılarak transseptal yaklaşım ile yapıldı. Prosedürün detayları daha önce tanımlanmıştır<sup>9</sup>. Basınç ölçümleri işleminden hemen önce ve sonra gerçekleştirildi. Mitral balon valvuloplasti işlemi sırasında ve sonrasında hiçbir hastada tromboembolik olay gözlenmedi.

Kontrol grubunda periferik venöz kan örnekleri,

**Tablo 2:** Çalışma grubunda, mitral balon valvuloplasti öncesi ve sonrası ekokardiyografik ve kataterizasyon parametrelerinde oluşan değişim

	MBVP öncesi	MBVP sonrası	p değeri
SVDSç (cm)	4.82±0.55	4.86±0.67	NS
SVEF(%)	68.2±4.2	69.6±5.1	NS
SA çap (cm)	4.63±0.68cm	4.59±0.66cm	p <0.001
Ortalama sol atriyal basınç (mmHg)	21.38±4.55	14.15±4.11	p <0.0001
Transmitral basınç gradiyenti (mmHg)	12.92±1.89	4.23±1.47	p <0.0001
Mitral kapak alanı (cm <sup>2</sup> )	1.07±0.12	1.61±0.11	p <0.0001

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. SVDSç= sol ventrikül diyastol sonu çap; SVEF= sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; SA= sol atriyal çap. NS: İstatistiksel olarak önemsiz p değeri.

zamansal değişimlerden etkilenmemek amacı ile sabah saat 08.00-10.00 arasında aç durumda ve 21 G iğne ile antekübital venden, hafif turnike basıncı altında alındı<sup>10</sup>.

Çalışma grubunda kan örnekleri alınmadan 7 gün önce aspirin tedavisi kesildi. Kan örnekleri femoral venden ponksiyon sonrası yerleştirilen kılıf yoluyla alındı. Transseptal delme işlemi sonrası, sol atriyuma yerleştirilen kateter aracılığı ile sol atriyumdan santral kan örnekleri alındı. Tüm hastalarda MBVP işleminden 24 saat ve 4 hafta sonra periferik venöz kan örnekleri, antekübital ven aracılığı ile ve yukarıda bahsedilen metod kullanılarak tekrar alındı.

Bütün kan örnekleri bekletilmeden %3.8 sodyum sitrat ile tamponize edilmiş tüplere konularak oda sıcaklığında 2000 rpm'de 10 dk süreyle santrifüj edildi. Elde edilen plazma örnekleri analiz edilinceye kadar -20 °C'de saklandı. Çözünebilir E-selectinin (soluble (s) E-selectin) plazma düzeyi ticari olarak mevcut ELISA kiti (Bender Med Systems, Vienna, Austria) kullanılarak ölçüldü.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama ± SD, sınıflandırılmış değişkenler frekans ve yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler Student t-testi, normal dağılım göstermeyenler Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. E-selectin düzeylerinin değişik zamanlarda yapılan ölçümlerinin kıyaslaması tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile yapıldı. E-selectin düzeyleri ile mitral kapak alanı, sol atriyum çapı ve transmitral basınç gradiyenti arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Tüm hesaplamalarda p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Her iki grubun bazal karakteristikleri ve ekokardiyografik değişkenleri Tablo 1'de özetlen-

miştir. İki grup arasında yaş, cinsiyet, trombosit ve lökosit sayısı ve hemoglobin seviyesi açısından fark yoktu. Çalışma grubunda β-bloker, kalsiyum kanal blokeri ve diüretik kullanan hasta sayısı sırasıyla 10, 3 ve 19 idi. Hiçbir hastada SA kavite veya SAA trombusü izlenmemesine rağmen, 5 hastada spontan eko kontrast tespit edildi. Bazal periferik kan sE-selectin seviyeleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti (92.26±24.76ng/ml'ye karşı 48.09±20.07ng/ml, p<0.0001).

Mitral balon valvuloplasti işlemi sonrası, mitral kapak alanında istatistiksel olarak anlamlı artış izlenirken (1.07±0.12cm<sup>2</sup>'ye karşı 1.61±0.11cm<sup>2</sup>, p<0.0001), SA çapında (4.63±0.68 cm'ye karşı 4.59±0.66 cm, p<0.001), ortalama sol atriyum basıncında (21.38±4.55 mmHg'ya karşı 14.15±4.11 mmHg, p<0.0001) ve transmitral basınç gradiyentinin de (12.92±1.89mmHg'ya karşı 4.23±1.47mmHg, p<0.0001) anlamlı azalma görüldü. Sol ventrikül diyastol sonu çapları ve ejeksiyon fraksiyonunda ise belirgin bir değişiklik saptanmadı (Tablo 2).

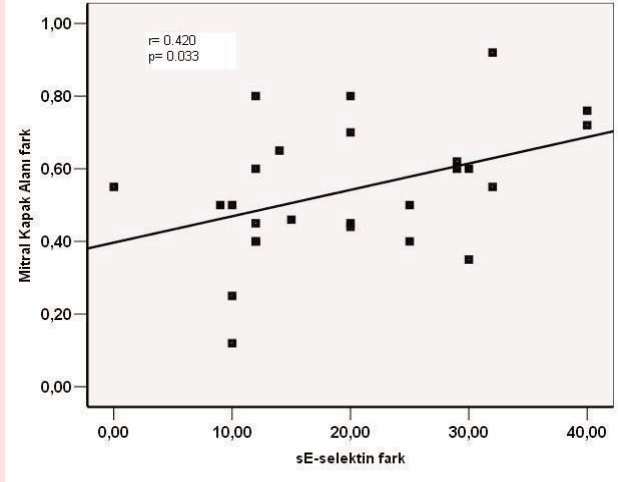
Çalışma grubunda sol atriyal ve periferik kandaki sE-selectin düzeyleri benzer bulundu (92.26±24.76 ng/ml'ye karşı 90.36±26.85, p=0.33). Mitral balon valvuloplasti sonrası sE-selectin düzeyi progresif bir azalma göstererek 24. saatte 92.26±24.76 ng/ml'den 72.27±21.70ng/ml'ye (p<0.0001) ve 4. haftada 56.19±21.28ng/ml'ye (p<0.0001) geriledi.

Korelasyon analizi ile bazal periferik sE-selectin düzeyi ile valvuloplasti öncesi transmitral basınç gradiyenti (r = 0.718, p= 0.0001) ve SA basıncı (r= 0.490, p= 0.011) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. İşlem öncesi kapak alanına göre MBVP'den 24 saat sonra kapak alanında oluşan fark ile MBVP öncesi ve 24 saat sonrası sE-selectin düzeyinde izlenen farkın analizinde belirgin direk korelasyon saptandı (r= 0.420, p= 0.033) (Şekil 1).

## TARTIŞMA

Bu çalışma sinus ritmindeki mitral darlıklı hastalarda plazma sE-selectin düzeylerinin normal popu-

**Şekil 1:** Mitral balon valvuloplasti işlemi öncesi ve 24 saat sonrası mitral kapak alanı farkı ile MBVP işlemi öncesi ve 24 saat sonrası sE-selectin düzeyleri farkı arasında yapılan korelasyon analizinde önemli direk korelasyon izlenmekte.



lasyona göre belirgin yüksek olduğunu ve başarılı MBVP'den sonra mitral kapak alanındaki artış ile korele olacak şekilde sE-selectin düzeyinin azaldığını göstermiştir.

Bu çalışmada sE-selectin düzeyi, işlem öncesi sol atriyal basınçla ve ortalama transmitral gradiyent ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgu, sE-selectin düzeyindeki artışın stenotik kapak endotelinde ve sol atriyum endokardında artmış olan makaslama kuvvetine ek olarak stenotik kapakta izlenen anormal kan akımına bağlı olduğu görüşünü desteklemektedir<sup>5</sup>. Bu nedenle mitral kapağın balon ile dilatasyonu mitral kapak alanını artırıp kan akım paternini düzelterek sE-selectin düzeyini azaltmış olabilir.

Çözünebilir adezyon molekülleri düşük seviyelerde sağlıklı insanlarda da tespit edilebilir fakat özellikle inflamatuvar ve vasküler hastalıklarda kandaki seviyelerinde belirgin artış gözlenir<sup>11</sup>. Selektin ailesinin 3 üyesi mevcuttur ve salgılandıkları bölgeye göre adlandırılır: L- selektin lökositlerden salgılanır, E- selektin endotel hücreleri için spesifiktir ve P- selektin çok az miktarlarda endotel hücrelerinden salınır da asıl salınım yeri trombositlerdir<sup>3</sup>. E-selectin bazal şartlarda endotelde bulunmaz ancak bazı inflamatuvar sitokinlere cevap olarak indüklenen transkripsiyon sonucu sentezlenir. Bir transkripsiyon faktörü olan NF- $\kappa$ B'nin E-selectin geninin aktivasyonunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. E-selectinin sentezlenmesi birkaç saat alır ve pik yaptıktan sonra hızla seviyesi azalır<sup>3</sup>. İnflamatuvar sürecin sonlanması/sınırlanması için selektinlerin aktive olan hücre yüzeyinden uzaklaştırılması zorunludur. Selektin

tin moleküllerinin hücre yüzeyinden uzaklaştırılmasında internalizasyon, lizozom aracılı veya proteolitik enzim aracılı yıkım rol oynar<sup>3</sup>. Bütün selektinler gibi E-selectin de lökositlerin endotel yüzeyinde birikimine aracılık eder. E-selectinin dolaşımdaki seviyesi inflamasyona bağlı doku hasarı, inflamatuvar hastalığın yaygınlığı, endotel hasarı ve endotel aktivasyonu ile ilişkilidir<sup>11,12</sup>.

Mitral darlığı ile hücresel adezyon molekülleri arasındaki ilişkinin ve MBVP'nin bu faktörlere olan etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda<sup>4,5</sup> sinus ritmindeki hasta sayısı kısıtlıdır. Klinik çalışmalar eşlik eden diğer faktörler ekarte edildikten sonra bile atriyal fibrilasyonun bilinen inflamasyon göstergeleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir<sup>13-18</sup>. Bu çalışmada hastaların tamamının sinus ritminde olması E-selectin düzeyinde kontrol grubuna oranla izlenen artışın mitral darlığına sekonder oluşan hemodinamik değişikliklere bağlı gelişen inflamasyona bağlı olduğunu düşündürmektedir. Altta yatan kapak hastalığının romatizmal kökenli olması akla inflamasyona romatizmanın katkısını düşündürmektedir ancak aynı hasta grubunda MBVP ile E-selectin düzeyinin progresif azalma göstermesi ve kapak alanında izlenen artışla E-selectin düzeyinde izlenen azalmanın korele olması E-selectin üzerinde hemodinamik faktörlerin kapak hastalığının etyolojisinden daha önemli etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir.

Chiang ve arkadaşları<sup>19</sup> prospektif bir çalışmada MBVP'nin sistemik embolizm riskini azalttığını göstermişlerdir. Atriyal fibrilasyonun tromboemboli riskini artıran önemli bir faktör olduğu ve inflamasyonun AF etyolojisinde önemli rol oynadığı dikkate alınır, bizim çalışmamızda görüldüğü üzere MBVP sonrasında sol atriyum çapında ve inflamatuvar göstergelerde izlenen azalma AF riskini azaltarak buna bağlı komplikasyonları azaltabilir. Bu konu büyük prospektif çalışmalarla değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature*. 1990 Aug 2;346:425-34.
2. Patey N, Lesavre P, Halbwachs-Mecarelli L, Noel LH. Adhesion molecules in human crescentic glomerulonephritis. *J Pathol*. 1996 Aug;179:414-20.
3. Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2003 Oct;170:191-203.
4. Yetkin E, Erbay AR, Ileri M et al. Levels of circulating adhesion molecules in rheumatic mitral stenosis. *Am J Cardiol* 2001;88:1209-11.

5. Chen MC, Chang HW, Juang SS, Yip HK, Wu CJ, Yu TH, Cheng CI. Percutaneous transluminal mitral valvuloplasty reduces circulating vascular cell adhesion molecule-1 in rheumatic mitral stenosis. *Chest*. 2004;125:1213-17.
6. Muller AM, Cronen C, Kupferwasser LI, Oelert H, Muller KM, Kirkpatrick CJ. Expression of endothelial cell adhesion molecules on heart valves: up-regulation in degeneration as well as acute endocarditis. *J Pathol*. 2000;191:54-60.
7. Rowe JC, Bland F, Sprague HB, White PD. Course of mitral stenosis without surgery: 10 and 20 year perspectives. *Ann Intern Med* 1960;52:741-49.
8. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:167-84.
9. Hung JS. Atrial septal puncture technique in percutaneous transvenous mitral commissurotomy: mitral valvuloplasty using the Inoue balloon catheter technique. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1992;26:275-84.
10. Angleton P, Chandler WL, Schmer G. Diurnal variation of tissue-type plasminogen activator and its rapid inhibitor (PAI-1). *Circulation* 1989;79:101-106.
11. Gearing AJ, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today* 1993;14:506-12.
12. Rothlein R, Mainolfi EA, Czajkowski M, Marlin SD. A form of circulating ICAM-1 in human serum. *J Immunol* 1991;147:3788-93.
13. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Kountouris E. Inflammation and anti-inflammatory interventions in atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2005;104:361-62.
14. Acevedo M, Corbalan R, Braun S, Pereira J, Navarrete C, Gonzalez I. C-reactive protein and atrial fibrillation: "evidence for the presence of inflammation in the perpetuation of the arrhythmia". *Int J Cardiol* 2006;108:326-31.
15. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Predictive value of indexes of inflammation and hypercoagulability on success of cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;94:508-10.
16. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108:3006-10.
17. 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.
18. Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J* 2006;27:136-49.
19. Chiang CW, Lo SK, Ko YS, Cheng NJ, Lin PJ, Chang CH. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis: a prospective study. *Ann Intern Med* 1998;128:885-89.