

Romatizmal mitral kapak darlığı olan hastalarda atriyal fibrilasyon öngördürücüleri

The predictors of atrial fibrillation in patients with rheumatic mitral stenosis

Nihat Polat, Mesut Aydın, Abdulkadir Yıldız, Murat Yüksel, Yahya İslamoğlu, Tuba Kurt, Sait Alan, Nizamettin Toprak

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada romatizmal mitral darlığı (RMD) olan hastalarda negatif akut faz proteini olan serum albümin değerinin atriyal fibrilasyon (AF) varlığı ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Tek merkezli, geriye dönük 2011-2014 tarihleri arasında RMD teşhisi konulmuş olup serum albümin değeri olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Daha sonra hastalar AF olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı. Bu iki grubun klinik ve laboratuvar verileri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 74 hasta çalışmaya alındı. Hastaların %77'si bayan olup, yaş ortalaması 44±12 yıl saptandı. Hastaların %34'ünde AF olduğu görüldü. Atriyal fibrilasyonu olan grupta hipertansiyon varlığı, yaş, sol atriyum çapı, kreatinin, C-reaktif protein yüksek; albümin, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve ortalama transmitral basınç farkı belirgin olarak düşük bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yaş, albümin düşüklüğü ve anemi varlığı (sırasıyla, odds oranı [OO]:1.124, %95 güven aralığı [GA] ; [1.049-1.205], OO: 0.022, %95 GA; [0.002-0.268] ve OO: 5.941, %95 GA; [1.031-34.222]) AF varlığının bağımsız belirteçleri olduğu saptandı.

Sonuç: Serum albümin düşüklüğü ile birlikte artan yaş ve anemi varlığı RMD hastalarında AF varlığıyla ilişkilidir. Albümin düşüklüğü bu hasta grubunda artmış inflamasyonun negatif belirteci olarak AF gelişimi için risk faktörü olabilir.

Anahtar kelimeler: Mitral darlığı, atriyal fibrilasyon, albümin, anemi, öngördürücü

GİRİŞ

Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen gelişmekte olan ülkelerde romatizmal kalp hastalığı (RKH) özellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde kardiyak morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir [1,2]. Ro-

ABSTRACT

Objective: In this study we aimed to investigate the relationship between the presence of atrial fibrillation (AF) and serum albumin levels which is a negative acute phase protein.

Methods: This study is single-center and has a retrospective design. We included patients with a diagnosis of rheumatic mitral stenosis (RMS) and having serum albumin levels between 2011 and 2014. Then the patients were divided into two groups according to presence of AF. Clinical and laboratory data of these two groups were compared.

Results: The study included 74 patients having the inclusion criteria. Seventy seven percent of patients were female, mean age was 44±12 years. Atrial fibrillation was detected in 34% of the patients. Hypertension presence, age, left atrial diameter, creatinine, C-reactive protein were higher in AF group while serum albumin, left ventricular ejection fraction and mean transmitral gradient was significantly lower. Multivariate logistic regression analysis showed that aging, lower albumin and anemia (respectively, odds ratio [OR]: 1.124, 95% confidence interval [CI], [1.049-1.205], OR: 0.022, 95% CI; [0.002-0.268] and OR: 5.941, 95% CI; [1.031-34.222]) were found to be independent predictors of AF presence.

Conclusion: Lower serum albumin levels, aging and anemia were associated with the presence of AF in patients with RMD. Low albumin levels can be a surrogate marker of increased inflammation and may serve as a risk factor for AF development. *J Clin Exp Invest* 2014; 5 (3): 435-440

Key words: Mitral stenosis, atrial fibrillation, albumin, anemia, predictor

matizmal kalp hastalığına bağlı gelişen romatizmal mitral darlığı (RMD), RKH'nin önemli bir sonucudur ve gelişmiş ülkelerde azalmakla birlikte gelişmekte olan ülkelerde RMD belirgin morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır [3]. Bu hasta grubunda atriyal fibrilasyon (AF) sık görülmektedir [4,5]. Atriyal fibrilasyon varlığı başta serebral olmak üzere

belirgin olarak artmış tromboemboli riski ile ilişkilidir [4,6]. Bu yüzden AF gelişme riski yüksek olan hastaların belirlenmesi hem fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunacak, hem de yüksek riskli hastalarda tedavinin düzenlenmesi açısından yol gösterici olacaktır.

Albümin en önemli plazma proteini olup birçok kronik hastalıkta ve inflamatuvar durumlarda serum seviyesinin düştüğü bilinmektedir [7,8]. Daha önce yapılmış olan birçok çalışmada da RKH olan hastalarda artmış devamlı subklinik kronik inflamasyon olduğu bilinmektedir [9-14]. Biz bu çalışmamızda RMD olan hastalarda serum albümin seviyesi ile AF varlığı arasındaki ilişkiyi araştırdık.

YÖNTEMLER

Bu çalışmada, hastanemize Ocak 2011 ile Mayıs 2014 tarihleri arasında başvuran hastalar geriye dönük olarak araştırıldı. Çalışma için yerel etik kurul onayı alındıktan sonra romatizmal mitral darlığı teşhisi konulmuş olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Böbrek yetersizliği, nefrotik sendrom, karaciğer fonksiyon bozukluğu, beslenme sorunu olanlar, enteropatisi, malignitesi, aktif enfeksiyonu ve gebeliği olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Bu hastaların yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve AF gibi klinik özellikleri hasta dosyalarından ve hastane kayıtlarından elde edildi. Atriyal fibrilasyon tanısı 12 derivasyonlu elektrokardiyografiye göre; düzensiz kalp ritim varlığıyla birlikte P dalgalarının olmadığı, fibrilasyon f dalgalarının varlığına göre konuldu. Hipertansiyon sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzerinde; diyastolik kan basıncının 90 mmHg veya üzerinde ya da hastaların antihipertansif tedavi alıyor olması olarak tanımlandı. Diyabetes mellitus açlık kan şekerinin 126 mg/dl veya üzerinde olması veya hastanın oral antidiyabetik veya insülin tedavisi alıyor olması olarak tanımlandı. Anemi hemoglobin değerinin bayanlarda <12 g/dl, erkeklerde <13 g/dl olarak tanımlandı. Vücut kitle indeksi: ağırlık (kg) / boy (m²) formülü ile hesaplandı.

Transtorasik ekokardiyografi

Çalışmaya alınan tüm hastaların transtorasik ekokardiyografi sonuçları hastane dosyalarından ve hastane kayıtlarından elde edildi. Kliniğimizde ekokardiyografik inceleme Doppler özelliği de olan ultrasonografi cihazı (GE Vivid S5, VingMed System Five, Horton, Norway) ile hastalara sol yana yatar pozisyon verilerek yapılmaktadır. Parasternal uzun ve kısa aks, apikal pencere kullanılarak sol ventrikül

diyastol ve sistol sonu çap, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), interventriküler ve posteriyor duvar kalınlığı ve sol atriyum çapı, kapak yapısı ve fonksiyonları, kapak darlığı ve yetersizlikleri gibi standart ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği kılavuzu dikkate alınarak yapılmaktadır [15]. Romatizmal mitral kapak darlığının teşhisi ekokardiyografide; komisural füzyon, leafletlerde kalınlaşma, kapak ve kapak altı yapılarında fibrotik değişiklikler olması ve mitral kapak alanının <2 cm² olması olarak tanımlandı [16].

Biyokimyasal analiz

Kliniğimizde albümin ölçümü Beckman Coulter CX 9 (Beckman Coulter Inc, Brea, California) cihazı ile yapılmaktadır. Diğer biyokimyasal tetkikler standart yöntemlere göre yapılmaktadır.

İstatiksel analiz

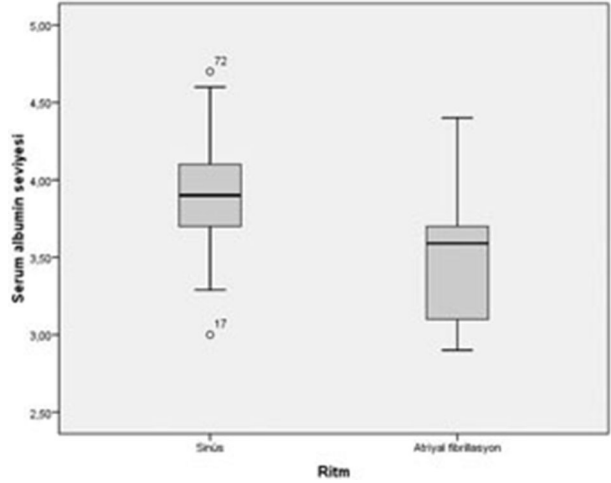
Verilerin analizi SPSS 15 paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak belirlendi. Normal dağılım paterni gösteren sayısal verilerin istatistiksel analizi Student-T testi ile normal dağılım göstermeyen sayısal verilerin istatistiksel analizi ise Mann-Whitney U testi ile araştırıldı. Kategorik değişkenlerin analizi için Ki-kare veya Fischer exact testlerinden uygun olanı kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyenler ortanca (çeyrekler arası fark) şeklinde belirtildi. Kategorik veriler yüzde olarak ifade edildi. Tüm hastalarda olmayan verilerde; verisi olan hasta sayısı sayı ile belirtildi. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkinin kontrolü için Pearson ve Spearman korelasyon katsayılarından uygun olan kullanıldı. AF'yi öngörmede bağımsız belirteçlerin tespiti için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edilmek için belirlenen belirteçlerden gruplar arasında farklılık gösterenlerin seçiminde p≤0,25 kuralı ve eksik olmayan (bütün hastalarda bilinen) veriler kullanıldı. Tüm istatistiksel hesaplamalar için p<0,05 olması anlamlı değer olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması 44±12 olan 74 hasta dahil edildi (%77 kadın). Hastaların %34'ünde (25 hasta) AF saptandı. Hipertansiyon varlığı AF'si olan grupta belirgin olarak yüksek, diyabet ve hiperlipidemi varlığı iki grupta benzer bulundu. Atriyal fibrilasyonu olan hastaların AF'si olmayanlara oranla

serum albümin seviyesi belirgin olarak düşük saptandı (Resim1). Bunun yanında AF'si olan hastalarda yaş ortalaması, kreatinin, C-reaktif protein (CRP) ve sol atriyum çapı belirgin olarak yüksek; albümin, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, transmitral ortalama basınç belirgin olarak düşük olduğu görüldü. Hastaların almakta olduğu tedaviler açısından AF'si olan grupta warfarin ve beta bloker kullanımını belirgin olarak yüksek saptandı. Hastaların klinik ve laboratuvar verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Korelasyon analizinde albümin serum albümin seviyesi ile; yaş ve CRP arasında negatif yönde (Resim 2), SVEF ile pozitif yönde belirgin korelasyon mevcuttu. Albümin değeri ile kolesterol ve vücut kitle indeksi arasında anlamlı korelasyon izlenmedi (Tablo 2).



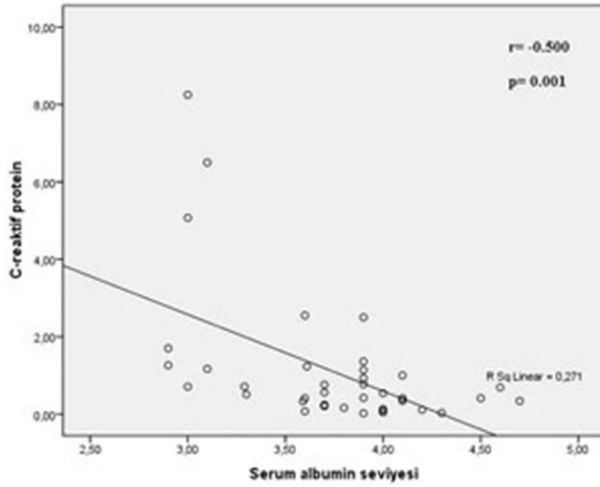
Resim 1. Sinüs ritmi ve atriyal fibrilasyon gruplarında serum albümin düzeyleri

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar verileri

Parametre	Sinüs ritmi (n= 49)		Atriyal fibrilasyon (n=25)		p
	Mean±SD		Mean±SD		
	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)	
Yaş, yıl	39,7±11		52±8,3		<0.001*
Kadın cinsiyet, %	78		76		0.881#
Hipertansiyon, %	2		28		0.002‡
Diabetes mellitus, %	6		16		0.169‡
Hiperlipidemi, %	16		16		0.625‡
VKİ, kilo/boy(m ²)	27	25,4±4,2	12	25,1±4,1	0.806*
Albümin,g/dl	3,9±0,33		3,48±0,38		<0.001†
Kreatinin, mg/dl	0,71 (0,14)		0,78 (0,17)		<0.001†
CRP, mg/dl	27	0,40 (0,55)	14	1,15 (2,72)	0.011†
Anemi, n (%)	11 (22)		11 (44)		0.055#
Hemoglobin, g/dl	13,3 (1,7)		12,5(2,3)		0.051†
SVEF, %	60 (2)		60 (0)		0.030†
SVDSÇ, cm	4,5 (0,75)		4,60 (0,60)		0.663†
Sol atriyum çapı, cm	4,6 (0,55)		4,9 (1,05)		0.010†
MKOBf, mmHg	11 (6)		8 (3)		0.017†
MKPBF, mmHg	22,7±7,7		19,5±6,53		0.08*
Planimetrik MKA, cm ²	1,2 (1,3)		1,30 (0,35)		0.620†
PHT ile MKA, cm ²	1,3 (0,35)		1,20 (0,45)		0.959†
PABs, mmHg	43	40 (15)	24	45 (10)	0.373†
Aspirin, %	18		32		0.187 #
Beta bloker, %	49		88		0.001 #
Warfarin, %	22		92		<0.001#

*Student t test, †Mann-Whitney U test, #Ki-kare, ‡Fischer's exact test

VKİ; Vücut kitle indeksi, CRP; C reaktif protein, SVEF; Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SVDSÇ; Sol ventrikül diyastol sonu çap, MKOBf; Mitral kapak ortalama basınç farkı, MKPBF; Mitral kapak pik basınç farkı, MKA;Mitral kapak alanı, PABs; Pulmoner arter sistolik basıncı.



Resim 2. Serum albümin düzeyi ile C-reaktif protein düzeyi arasında korelasyon

Tablo 2. Serum albümin seviyesi ile ekokardiyografik parametre ve diğer laboratuvar ve klinik parametrelerin korelasyonu

	r	p
Yaş, yıl	-0,237	0,042
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, %	0,332	0,004
Sol atriyum çapı, cm	-0,187	0,110
Sol ventrikül diyastol sonu çap, cm	0,229	0,049
Ortalama mitral kapak basınç farkı, mmHg	0,113	0,336
Tepe mitral kapak basınç farkı, mmHg	0,027	0,818
Tahmini sistolik pulmoner arter basıncı, mmHg*	-0,119	0,338
Mitral kapak alanı, cm ²	-0,055	0,639
C-reaktif protein mg/dl [†]	-0,500	0,001
Total kolesterol, mg/dl [‡]	0,174	0,236
Kreatinin, mg/dl	-0,078	0,511
Vücut kitle indeksi, kg/m ^{2#}	0,040	0,804

Açıklamalar: * 67 hasta, † 41 hasta, ‡ 48 hasta, # 42 hasta ile analiz yapıldı.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizine yaş, hipertansiyon, diyabet, albümin, kreatinin, SVEF, sol atriyum çapı, anemi, mitral kapak ortalama ve pik gradient dahil edildi. Hastaların almakta olduğu aspirin, beta bloker ve warfarin tedavisi anlamlı olarak farklı olmasına rağmen bu tedaviler AF varlığının sebebi değil sonucu olduğu için analize dahil edilmedi. Ayrıca sadece 41 hastanın CRP ile ilgili

veri olduğu için CRP'de analize dahil edilmedi. Analiz sonucunda yaş artışı, serum albüminin düşmesi ve anemi varlığı AF'nin bağımsız öngördürücüleri olduğu saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Romatizmal mitral darlığı olan hastalarda atriyal fibrilasyon varlığı bağımsız öngördürücüleri için çok değişkenli regresyon analizi

	P	OR	GA-Alt	GA-Üst
Yaş, (yıl)	0.001	1.124	1.049	1.205
Serum albümin, (g/dl)	0.003	0.220	0.002	0.268
Anemi varlığı	0.046	5.941	1.031	34.222
Mitral basınç farkı, mmHg	0.084	0.861	0.726	1.020

Çok değişkenli Backward lojistik regresyon analizine; Yaş, hipertansiyon, diyabet mellitus ve anemi varlığı ile serum albümin, kreatinin, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol atriyum çapı, ortalama ve pik mitral kapak basınç farkı dahil edildi. RO; Risk oranı, GA; Güven aralığı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda RMD olan hastalarda AF'nin sık olduğu ve bu hasta grubunda albümin düşüklüğü, yaş artışı ve anemi mevcudiyeti AF varlığının bağımsız belirteçleri olduğunu tespit ettik.

Romatizmal mitral kapak darlığı RKH sonucunda meydana gelen önemli bir kapak sorunudur. Mitral darlığı olan hastalarda AF sık gözlenmektedir. Hastada atriyal fibrilasyon varlığı başta serebral olmak üzere artmış tromboemboli riski ile yakından ilişkilidir [4,6]. Atriyal fibrilasyon sıklığı yaş ile birlikte, hipertansiyon, diyabet, miyokard enfarktüsü, kalp yetersizliği, obezite, kapak hastalığı, hipertiroidizm [17] ve böbrek fonksiyon bozukluğu gibi durumlarda artar [18,19]. Bizim çalışmamızda buna paralel olarak AF'si olan grupta yaş ortalaması, hipertansiyon ve böbrek fonksiyon bozukluğunun göstergesi olan kreatinin değeri anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit ettik. Özellikle yaş artışının AF varlığının bağımsız ön gördürücüsü olduğunu saptadık. Bunun yanında AF'nin patofizyolojisinde inflamasyonun rolü olduğu bilinmektedir [18-20]. Benzer şekilde romatizmal kapak hastalığında artmış kronik inflamasyon ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [8-13]. Dolayısıyla RMD olan hastalarda mevcut olan kronik inflamasyon bu hasta grubunda AF sıklığının artışına katkıda bulunabilir. Bununla ilişkili bir çalışmada RMD olan AF'li hastalarda AF'si olmayanlara göre hsCRP değerinin belirgin olarak yüksek olduğunu tespit edilmiştir [21,22]. Çalışmamızda CRP verisi olan hastalar karşılaştırıldığında

AF'si olan grupta CRP değerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık. Bizim çalışmamızda AF grubunda albümin değerinin belirgin olarak düşük olması RMD olan hastalarda AF gelişiminin inflamasyon ile ilişkili olduğu fikrini destekliyor. Çünkü albümin negatif akut faz reaktanı olup başta böbrek yetersizliği hastaları başta olmak üzere çeşitli kronik hastalıklarda ve inflamatuvar durumlarda serum seviyesi düşmektedir [7,8]. Bu hastalarda albümin düşüklüğünün malnütrisyon, albümin üretiminin azalması veya artmış yıkım ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [7,8]. Kronik hastalığa bağlı albümin düşüklüğünün TNF-alfa ilişkili olduğu tespit edilmiştir [8]. Çalışmamızda serum albümin değerinin CRP ile negatif yönde anlamlı korelasyon göstermesi ve hastaların vücut kitle indeksi ile herhangi bir korelasyon göstermemesi ve hiperlipidemi varlığının iki grupta benzer olması; hasta grubumuzda albümin düşüklüğünün malnütrisyondan daha ziyade inflamasyon ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bunu destekler şekilde kronik hastalıkta albümin düşüklüğüne neden olan TNF-alfa'nın RMD olan hastalarda artmış olduğu bilinmektedir [9,14]. Bu durum RMD olan hastalarda serum albümin değeri CRP bakılmadığı durumlarda bu hasta hasta grubunda AF varlığını ön görmede yararlı bir biyokimyasal parametre olarak kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

Anemi varlığının AF ile olan ilişkisi hakkında literatürde tatmin edici bilgi olmamakla birlikte bu hasta grubunda AF gelişimini kolaylaştıracağı konusunda bazı bilgilere ulaşabiliriz. Anemi varlığı sol ventrikül ve arteriyollerde remodeling, fibrozis, sol ventrikül volüm yükünde artış, artmış iskemi ve sempatik aktivite ile ilişkilidir [23]. Bunun yanında anemi sol ventrikül kitle artışı [24] artmış sol ventrikül doluş basıncı [25] ve sol atriyum çap artışı ile ilişkili olduğu biliniyor [26]. Ayrıca AF gelişimi ile ilişkili olduğu tespit edilmiş olan elektrokardiyografi ile belirlenen P dalga süresi ve amplitüdünün [27] anemik olan hastalarda arttığı tespit edilmiş [28]. Dolayısıyla bizim hasta grubumuzda da anemiye bağlı olarak mitral darlığının da etkisiyle sol ventrikülden artmış iskemi, bozulmuş sol ventrikül doluş basınçları ve buna bağlı olarak sol atriyumda meydana gelen yapısal değişiklikler sonucunda AF oluşmuş olabilir. Bu konuda yapılacak ayrıntılı çalışmalar ihtiyaç olduğu söylenebilir. Ayrıca birçok kronik hastalıkta artmış kronik inflamasyona bağlı olarak aneminin geliştiği bilinmektedir [29]. RMD olan AF'li hastalarda da benzer şekilde artmış kronik inflamasyonun sonucu olarak anemi meydana gelmiş olabilir.

Atriyal fibrilasyon prediktörü olarak çeşitli biyobelirteçler ve ekokardiyografik ölçümler tespit edil-

miştir [18,19,30]. Bunun yanında çok sayıda RMD olan hastayı kapsayan ve AF prediktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada çalışmamıza benzer şekilde AF sıklığı %33 bulunmuş. Bu çalışmada çalışmamıza benzer şekilde mitral kapak alanı ve sol atriyal basınçları her iki grupta benzer bulunmuş. Yaş, SVEF düşüklüğü, sol atrial strain ve sağ atriyal basınç AF'nin bağımsız öngördürücüleri olarak tespit edilmiş [5]. İlginç şekilde bu çalışma da sol atriyum çapı AF'si olan grupta belirgin olarak yüksek olması rağmen çok değişkenli analizde AF'nin bağımsız öngördürücüsü olmadığı tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda da yaşın AF'nin bağımsız öngördürücüsü olduğunu tespit ettik. Bu çalışmaya benzer şekilde AF'si olan grupta istatistiksel olarak SVEF belirgin olarak düşük olmasına rağmen multivariyate analizde bu verinin AF'nin bağımsız öngördürücüsü olmadığı görüldü. Bunun sebebi muhtemelen hasta sayımızın az olması ve iki çalışmada multivariyate analize dahil edilen verilerin farklı olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çalışma kısıtlılıkları

Bu çalışmanın tek merkezli, retrospektif çalışma olması ve hasta sayısının belirgin olarak az olması en büyük kısıtlılığı olduğu düşünüldü. Bu yüzden burada elde edilen sonuçlar RMD olan hastalar için genellenemez. Ayrıca sinüs ritmi olan hastalarda bile paroksizmal atriyal fibrilasyon atakları sık olmaktadır [31]. Bu hastaların net bilinmemesi çalışmanın diğer kısıtlılığıdır. Bunun yanında anemi varlığı yaşa bağlı AF'ye eşlik eden komorbid bir durum [17] olabileceği gibi AF tedavisinin (antikoagülan, asetilsalisilik asit) veya AF'de artmış kronik inflamasyonun bir sonucu da olabilir. Dolayısıyla çalışmamız anemi ile AF arasında sebep sonuç ilişkisi üzerine bir sonuca varmak için yeterince kapsamlı değildi. Bu konuda yapılacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak RMD olan hastalarda AF sık gözlenmektedir. Bu hastalarda albümin düşüklüğü ve anemi varlığı ile AF varlığı arasında bağımsız bir ilişki vardır. Albümin düşüklüğü bu hasta grubunda AF gelişimini kolaylaştırıcı bir etken olabilir. Bununla ilişkili geniş kapsamlı araştırmalar ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet* 2012; 379: 953–964.
2. Rajamannan NM, Antonini-Canterin F, Moura L, et al. Medical therapy for rheumatic heart disease: is it time to be proactive rather than reactive? *Indian Heart J* 2009;61:14–23.

3. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of C, European Association for Cardio-Thoracic S Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451-2496.
4. Chandrashekar Y, Westaby S, Narula J. Mitral stenosis. *Lancet* 2009;374:1271-1283.
5. Pourafkari L, Ghaffari S, Bancroft GR, Tajlil A, Nader ND. Factors associated with atrial fibrillation in rheumatic mitral stenosis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2014. DOI: 10.1177/0218492314530134.
6. Whitlock RP, Sun JC, Fremes SE, et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:576-600.
7. Don BR, Kaysen G. Serum Albumin: Relationship to Inflammation and nutrition. *Seminars in Dialysis* 2004;17: 432-437
8. Chojkier M. Inhibition of albumin synthesis in chronic diseases: molecular mechanisms. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:143-146.
9. Chang CJ, Hsu LA, Chiang CW, et al. Percutaneous transvenous mitral valvulotomy normalizes elevated circulating levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in mitral stenosis with heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91:1018-1020.
10. Guilherme L, Cury P, Demarchi LM, et al. Rheumatic heart disease: proinflammatory cytokines play a role in the progression and maintenance of valvular lesions. *Am J Pathol* 2004;165:1583-1591.
11. Golbasi Z, Ucar O, Keles T, 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;4:593-595.
12. Davutoglu V, Celik A, Aksoy M. Contribution of selected serum inflammatory mediators to the progression of chronic rheumatic valve disease, subsequent valve calcification and NYHA functional class. *J Heart Valve Dis* 2005;14:251-256.
13. Polat N, Yıldız A, Yuksel M, et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with the presence and severity of rheumatic mitral valve stenosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013. DOI: 10.1177/1076029613514131
14. Cagli KE, Aras D, Topaloglu S, et al. Plasma levels of tumor necrosis factor- α and its receptors in patients with mitral stenosis and sinus rhythm undergoing percutaneous balloon valvuloplasty. *Heart Vessels* 2010; 25:131-137.
15. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, et al. 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;15:167-184.
16. Horstkotte D, Niehues R, Strauer BE. Pathomorphological aspects, aetiology and natural history of acquired mitral valve stenosis. *Eur Heart J* 1991;12:55-60.
17. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014 Mar 28. pii: S0735-1097(14)01740-9. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
18. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, et al. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J* 2013;34:1475-1480.
19. Kornej J, Apostolakis S, Bollmann A, Lip GY. The emerging role of biomarkers in atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2013;29:1181-1193.
20. Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2263-2270.
21. Selcuk MT, Selcuk H, Maden O, et al. Relationship between inflammation and atrial fibrillation in patients with isolated rheumatic mitral stenosis. *J Heart Valve Dis* 2007;16:468-474.
22. Ozaydin M, Turker Y, Varol E, et al. Factors associated with the development of atrial fibrillation in patients with rheumatic mitral stenosis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010;26:547-552.
23. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, et al. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:14-18.
24. Amin MG, Tighiouart H, Weiner DE, et al. Hematocrit and left ventricular mass: the Framingham Heart study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1276-1282.
25. Cho IJ, Mun YC, Kwon KH, Shin GJ. Effect of anemia correction on left ventricular structure and filling pressure in anemic patients without overt heart disease. *Korean J Intern Med* 2014;29:445-453.
26. Katayama T, Fujiwara N, Tsuruya Y. Factors contributing to left atrial enlargement in adults with normal left ventricular systolic function. *J Cardiol* 2010;55:196-204.
27. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998;135:733-738.
28. Simsek H, Gunes Y, Demir C, et al. The effects of iron deficiency anemia on p wave duration and dispersion. *Clinics* 2010;65:1067-1071.
29. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev* 2002;16:87-96.
30. Kurt M, İbrahim Halil Tanboğa Hİ, Aksakal E, Karakoyun S. Relation between epicardial fat tissue and atrial fibrillation. *J Clin Exp Invest* 2012;3:13-17.
31. Karthikeyan G, Ananthkrishnan R, Devasenapathy N, et al. Transient, subclinical atrial fibrillation and risk of systemic embolism in patients with rheumatic mitral stenosis in sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2014 doi:10.1016/j.amjcard.2014.06.016.