

Kardiyopulmoner Bypassın C-Reaktif Protein Üzerine Etkisi

Effect of Cardiopulmonary Bypass on C-Reactive Protein

Ertuğrul Ertuğrul¹

¹Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi, Malatya, Türkiye
<https://orcid.org/0009-0006-9147-8422>

Özet

Giriş: KPB eşliğinde gerçekleştirilen kardiyak cerrahi operasyonları günümüzde çoğu zaman alternatifi olmayan operasyonlardır. KPB eşliğinde gerçekleştirilen kalp cerrahisi operasyonları, sistemik bir inflamatuvar yanıtı aktive edebilmektedir.

Amaç: Bu çalışmada KPB eşliğinde gerçekleştirilen kardiyak cerrahi operasyonlarında, erken dönem postoperatif CRP düzeyindeki değişikliğin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya KPB eşliğinde izole koroner arter bypass greft replasmanı yapılan toplam 30 hasta dışlanma kriterleri (Sistemik inflamatuvar hastalığı olanlar) uygulandıktan sonra retrospektif olarak dahil edildi. Çalışmada CRP düzeyleri preoperatif ve postoperatif olarak gruplandırılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak veriler değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 60,93±9,93 yıl idi, ortalama boyları 164,57±11,32 cm, ortalama kiloları 77,96±14,45 kg, ortalama vücut yüzey alanları 1,86±0,19 m², ortalama flow değerleri 4,36±0,61 ml/dk/m², ortalama ejeksiyon fraksiyon yüzdeleri 51,43±9,40, ortalama aortik kross klemp süreleri 52,43±22,72 dakika, ortalama total perfüzyon süreleri 95,86±42,76 dakika olarak bulundu. Çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif CRP düzeyleri 4,27±0,73 idi, postoperatif 1. gün CRP düzeyleri ise 9,77±0,59 idi ve postoperatif CRP düzeyleri preoperatif CRP düzeylerinden daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,05).

Sonuç: KPB eşliğinde yapılan kalp cerrahisi operasyonlarında CRP düzeyinin postoperatif 1. günde anlamlı olarak yükseldiğini saptadık. KPB eşliğinde yapılan kalp cerrahisi operasyonlarında postoperatif CRP düzeyindeki yükselmenin komplikasyonlar için prediktör olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca KPB'nin CRP düzeyi üzerinde artışa neden olduğu da görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyopulmoner Bypass, C-Reaktif Protein, KPB, CRP.

Abstract

Introduction: Cardiac surgical operations performed with CPB are mostly operations that have no alternative today. Cardiac surgery operations performed with CPB can activate a systemic inflammatory response.

Objective: In this study, it was aimed to investigate the change in early postoperative CRP level in cardiac surgery operations performed with CPB.

Method: A total of 30 patients who underwent CPB-guided isolated coronary artery bypass graft replacement were included in the study retrospectively after the exclusion criteria (systemic inflammatory disease). In the study, CRP levels were grouped as preoperative and postoperative and compared. The data were evaluated statistically.

Results: The mean age of the patients included in the study was 60.93±9.93 years, their average height was 164.57±11.32 cm, their mean weight was 77.96±14.45 kg, and their mean body surface area was 1.86±0.19 m²,

Sorumlu Yazar: Ertuğrul Ertuğrul, e-mail: eertugrul23@hotmail.com

Geliş Tarihi: 05.02.2023, **Kabul Tarihi:** 08.03.2023, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 31.03.2023

Referans: Ertuğrul E. Kardiyopulmoner Bypassın C-Reaktif Protein Üzerine Etkisi. Acta Medica Ruha. 2023;1(1):1-7. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7708776>



mean flow values 4.36 ± 0.61 ml/min/m², mean ejection fraction percentages 51.43 ± 9.40 , mean aortic cross clamp times 52.43 ± 22.72 minutes, mean total perfusion times 95.86 ± 42.76 minutes. It was found to be ± 42.76 minutes. The preoperative CRP levels of the patients included in the study were 4.27 ± 0.73 , the CRP levels on the postoperative 1st day were 9.77 ± 0.59 , and the postoperative CRP levels were higher than the preoperative CRP levels and there was a statistically significant difference ($p < 0.05$).

Conclusion: We found that CRP level increased significantly on the 1st postoperative day in cardiac surgery operations performed with CPB. We think that the increase in postoperative CRP level in cardiac surgery operations performed with CPB may be a predictor for complications. It is also seen that CPB causes an increase in the CRP level.

Keywords: Cardiopulmonary Bypass, C-Reactive Protein, CPB, CRP.

GİRİŞ

Kardiyopulmoner bypass (KPB) eşliğinde gerçekleştirilen kardiyak cerrahi operasyonları günümüzde çoğu zaman alternatifi olmayan operasyonlardır (1). Ekstrakorporeal dolaşım tekniklerinin gelişimi, bu tekniklerin kardiyovasküler cerrahideki temel rolü, hemoliz ve inflamasyon dahil olmak üzere kullanımlarıyla ilişkili komplikasyonlar halen araştırma konusudur (2).

Ekstrakorporeal dolaşım tekniklerinin ilerlemesi, çeşitli derecelerde doku yaralanmasından çoklu organ disfonksiyonuna kadar değişebilen KPB komplikasyonlarının en aza indirilmesinde önemli bir rol oynamıştır. Araştırmalar, KPB'nin insan vücuduna nasıl zarar verebileceğini uzun süredir araştırmaktadırlar (2).

KPB eşliğinde gerçekleştirilen kalp cerrahisi operasyonları, pro ve anti-inflamatuar sitokinlerin üretimine yol açan sistemik bir inflamatuvar yanıtı aktive etmektedir. KPB sırasında interlökin-6, interlökin-8, interlökin-10, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interlökin-1 β (IL-1 β) gibi inflamatuvar moleküllerin salınmasına, vasküler geçirgenliğin artmasına, tromboza ve laktat artışına neden olur (3).

Kardiyak cerrahiye takiben sistemik inflamasyon, zaman zaman klinik olarak anlamlı hale gelen sık görülen bir durumdur. Spesifik genomik farklılıklar, yaş ve diğer ameliyat öncesi faktörler, yanıtın büyüklüğünü etkilemekte; bu unsurların, ayrıca tek hedefi temsil edemeyeceği de belirtilmektedir (4).

C-reaktif protein (CRP), enflamasyona karşı sistemik tepkiye katılan, omurgalılarda ve birçok omurgasızda homologları olan, filogenetik olarak yüksek düzeyde korunmuş bir plazma proteindir (5,6). Plazma konsantrasyonu, uzun süredir klinik amaçlar için kullanılan bir özellik olan inflamatuvar durumlar sırasında artar. CRP, tipik olarak hücre ölümü sırasında açığa çıkan veya patojenlerin yüzeylerinde bulunan spesifik moleküler konfigürasyonlara bağlanan bir model tanıma molekülüdür. Doku hasarı veya enfeksiyondan sonraki saatler içinde sentezdeki hızlı artışı, konak savunmasına katkıda bulunduğunu ve doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin bir parçası olduğunu düşündürür. Son zamanlarda, minör CRP yüksekliği ile gelecekteki majör kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki olduğu fark edilmiştir. Koroner kalp hastalığı riski taşıyan hastaların CRP ölçümünden fayda görebileceği belirtilmektedir (5). Postoperatif CRP seviyesinin yükselmesinin, KPB cerrahisini takiben komplikasyonlarla ilişkili olduğu da belirtilmektedir (7,8,9).

Bu çalışmada KPB eşliğinde gerçekleştirilen kardiyak cerrahi operasyonlarında erken dönem postoperatif CRP düzeyindeki değişikliğin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif tipte bir araştırmadır. Çalışmaya KPB eşliğinde izole koroner arter bypass greft replasmanı yapılan toplam 30 hasta dışlanma kriterleri (Sistemik inflamatuvar hastalığı olanlar) uygulandıktan sonra retrospektif olarak dahil edildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen ilkelere uygun olarak yapıldı. Çalışma verileri hasta dosyalarından ve hastane kayıtlarından elde edildi. Çalışmada, CRP düzeyleri preoperatif ve postoperatif olarak gruplandırılarak karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS Versiyon 11.5 (SPSS Inc. Chicago USA) bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli ve sıralı veriler için ortalama ve standart sapmalar hesaplandı. Normallik dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Sırasıyla normal ve normal dağılmayan verileri değerlendirmek için Compare Means (Paired-Samples T Test) ve Nonparametric Test (2 Related Samples > Willcoxon) testleri kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ 'den küçük değerler anlamlı kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $60,93 \pm 9,93$ yıl idi, ortalama boyları $164,57 \pm 11,32$ cm, ortalama kiloları $77,96 \pm 14,45$ kg, ortalama vücut yüzey alanları $1,86 \pm 0,19$ m², ortalama flow değerleri $4,36 \pm 0,61$ ml/dk/m², ortalama ejeksiyon fraksiyon yüzdeleri $51,43 \pm 9,40$, ortalama aortik kross klemp süreleri $52,43 \pm 22,72$ dakika, ortalama total perfüzyon süreleri $95,86 \pm 42,76$ dakika olarak bulundu (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların Demografik ve İntraoperatif Verileri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Yaş (Yıl)	30	38,00	76,00	60,93	9,93
Boy (cm)	30	145,00	184,00	164,57	11,32
Kilo (Kg)	30	48,00	120,00	77,96	14,45
BSA (m²)	30	1,39	2,23	1,86	0,19
Flow (ml/dk/m²)	30	2,10	5,28	4,36	0,61
EF (%)	30	20,00	60,00	51,43	9,40
AKK Süresi (Dk)	30	19,00	134,00	52,43	22,72
Total Perfüzyon Süresi (Dk)	30	38,00	268,00	95,86	42,76

BSA: Vücut Yüzey Alanı (Body Surface Area); EF: Ejeksiyon Fraksiyonu; AKK: Aortik Kross Klemp.

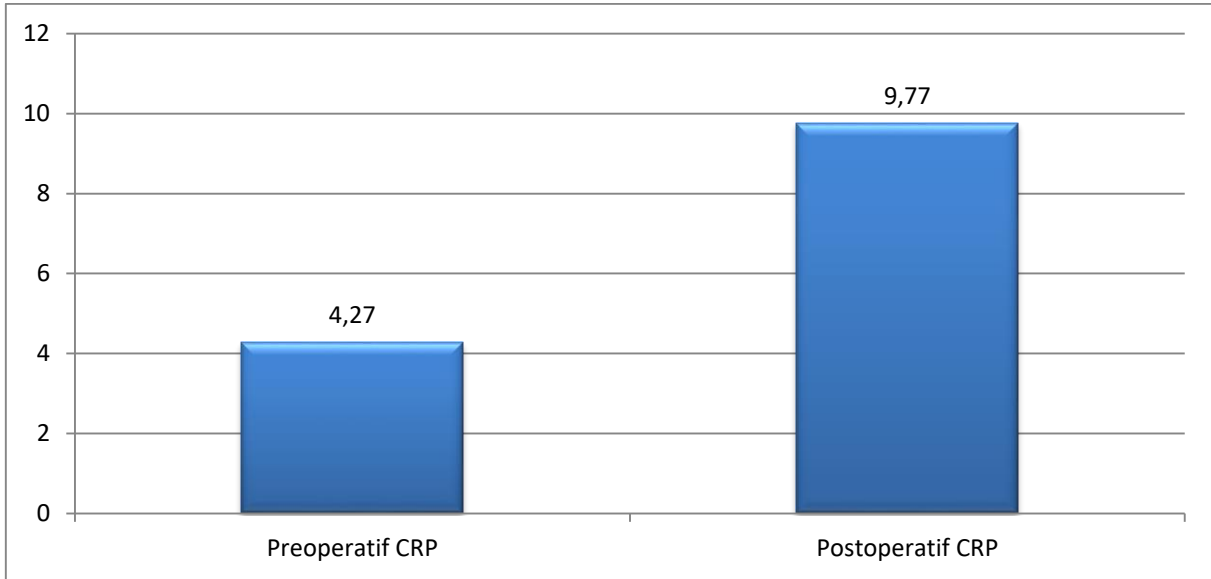
* Descriptive Statistics.

Çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif CRP düzeyleri $4,27 \pm 0,73$ idi, postoperatif 1. gün CRP düzeyleri ise $9,77 \pm 0,59$ idi ve postoperatif CRP düzeyleri preoperatif CRP düzeylerinden daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0,05$) (Tablo 2) (Şekil 1).

Tablo 2. Preoperatif İle Postoperatif CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması

	N	Ortalama	Standart Sapma	P
Preoperatif CRP	30	4,27	0,73	0,000
Postoperatif CRP	30	9,77	0,59	

* Compare Means (Paired-Samples T Test).



Şekil 1. Preoperatif İle Postoperatif CRP Düzeyleri

TARTIŞMA

KPB eşliğinde yapılan kardiyak cerrahisi operasyonlarında CRP düzeyinde, erken postoperatif dönemde yükselme görülmektedir. Yapılan bu çalışmada KPB'nin CRP düzeyi üzerine etkisini saptamak amaçlandı. Yaptığımız çalışmada KPB sonrası postoperatif 1. gün CRP düzeyinde yükselme olduğu görülmektedir. Bu sonuç yaptığımız çalışmanın üstünlükleri arasında bulunmaktadır.

KPB sonrası CRP düzeyindeki yüksekliğin birçok komplikasyonla ilişkili olduğu ve bazı problemlere işaret ettiği belirtilmektedir. Ayrıca KPB'nin CRP düzeyinde yüksekliğe neden olduğu da belirtilmektedir (8,10).

He Y. ve ark. (10) yaptıkları çalışmada KPB ameliyatı geçiren hastalarda postoperatif CRP düzeyi ile postoperatif atriyal fibrilasyon oluşumu arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışmalarında sonuç olarak erken postoperatif CRP düzeyindeki yükselmenin, KPB cerrahisini takiben atriyal fibrilasyonun ortaya çıkması ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (10). Santonocito C. ve ark. (8) yaptıkları çalışmada kardiyak cerrahi sonrası postoperatif enfeksiyonun tanınmasında, biyobelirteçleri araştırmışlardır. Çalışmalarında kalp cerrahisi sonrası 1. haftada CRP düzeyinin, postoperatif enfeksiyon gelişen hastalarda lökosit'ten (WBC=white blood cell=beyaz kan hücresi) bir gün önce yükseldiğini ve bu farkın postoperatif 2. günde anlamlı hale geldiğini belirtmişlerdir (8). Yapılan bu çalışmada da görüldüğü gibi erken postoperatif dönemde CRP düzeyi, enfeksiyonu tanımlamada prediktör niteliğindedir.

Abrantes RD. ve ark. (11) KPB eşliğinde yapılan kalp cerrahi ile KPB'siz yapılan kalp cerrahisinde CRP düzeyini karşılaştırmışlardır. Çalışmalarının sonucunda iki kardiyak cerrahi yöntemi arasında CRP düzeyinde anlamlı değişim saptamamışlardır (11). Bu da akla kalp cerrahisinin başlı başına CRP düzeyini etkilediğini, KPB ekipmanlarından (Ekstrakorporeal dolaşım ekipmanları/Kalp akciğer makinesi ekipmanları) bağımsız olduğunu düşündürmektedir. Ancak Chowdhury UK. ve ark. (12) ise on pump (KPB eşliğinde) ile yapılan koroner arter bypass greftlemesinden sonra CRP düzeyinin perioperatif miyokardiyal hasarın üstün tanısal ayırıcıları olarak görev yaptığını belirtmişlerdir (12).

Aoufi A. ve ark. (9) KPB'nin serum prokalsitonin ve CRP düzeyleri üzerine etkisini araştırmışlardır. Çalışmalarında üç grubu karşılaştırmışlardır. Bunlar; Grup 1, KPB ile koroner arter bypass greftleme (n=12); grup 2, KPB'siz koroner arter bypass greftleme (n=12); ve grup 3, KPB ile kalp kapak cerrahisi (n=12) yapılanlar. Sistemik inflamatuvar yanıtın (Systemic Inflammatory Response Syndrome=SIRS) konsantrasyonlar üzerindeki etkisini belirlemeye çalışmışlardır. Prokalsitonin konsantrasyonları, kardiyak cerrahinin tipinden bağımsız olarak, 1. günde maksimum konsantrasyonlarla arttığını ve konsantrasyonların tüm gruplarda 5. günde normale döndüğünü belirtmişlerdir. Serum CRP konsantrasyonları, gruplar arasında fark olmaksızın tüm hastalarda arttığını ve CRP'deki postoperatif artışın prokalsitoninden daha uzun sürdüğünü belirtmişlerdir. SIRS'nin kalp cerrahisi tarafından indüklendiği sonucuna vardıklarını ve postoperatif bir komplikasyona işaret ettiğini belirtmişlerdir (9).

KPB eşliğinde gerçekleştirilen elektif kalp cerrahisi operasyonlarında, inflamatuvar belirteç olan CRP ile ameliyat öncesi serum ve kalp dokusundaki magnezyum konsantrasyonunun ters orantılı olduğu belirtilmektedir (13). Bu durumun olumlu yönde sonuçlanması için KPB öncesi ve sırasında magnezyum yönetiminin iyi yapılması gerektiğini de düşünmekteyiz. Bazı çalışmalarda ise neopterin'in CRP düzeyi üzerinde olumsuz etkisi olduğunu ve CRP düzeyinde artışa neden olduğu belirtilmektedir (14)

Song J. ve ark. (15) yaptıkları çalışmalarında kalsifik aort kapak hastalığı olan hastalarda CRP düzeyinin prediktif rolünü araştırmışlardır. Çalışmalarının sonucunda CRP'nin kalsifik aort kapak hastalığı olan hastalarda yeni ve faydalı prediktif faktörler olduğunu ve bu faktörün farklı patolojik tiplerin öngörülmesinde yol gösterici öneme sahip olduğunu belirtmişlerdir (15). Yaptığımız çalışmada ise yalnızca izole koroner arter bypass greft hastalarındaki CRP düzeyleri incelenmiştir.

CRP, dolaşımda bir pentamer olarak veya dokularda çözünmeyen monomerler CRP (mCRP) olarak bulunan ve farklı işlevler uygulayan kısa bir pentraksindir. CRP, hümmoral doğuştan gelen bağışıklık tepkisindeki rolünün yanı sıra, çoklu içsel ligandları tanıyarak ve bağlayarak kardiyovasküler hastalık ilerlemesine katkıda bulunur. mCRP sağlıklı damar duvarında mevcut değildir, ancak aterosklerozun ilerlemesi sırasında aterogenezin erken evrelerinde saptanabilir hale gelir ve birikir. CRP, endotelial nitrik oksit üretimini inhibe eder ve endotelial hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak, ateromatöz plak içine monosit alımını teşvik ederek ve modifiye edilmiş düşük yoğunluklu lipoproteine enzimatik olarak bağlanarak plak instabilitesine katkıda bulunur. CRP ayrıca tromboza katkıda bulunur, ancak şekline bağlı olarak farklı etkilere neden olur. Pentamerik CRP'nin trombogenezde hiçbir rolü yoktur, oysa mCRP trombosit aktivasyonunu ve trombüs büyümesini indükler. Ek olarak, mCRP'nin aterosklerotik plakta ve enfarktüsli dokularda doku yeniden şekillenmesini belirleyen görünüşte çelişkili pro-anjiyojenik ve anti-anjiyojenik etkileri vardır. Genel olarak, CRP, çeşitli mekanizmalarla kardiyovasküler hastalığa katkıda bulunur (16).

CRP, enfeksiyon veya iltihaplanma bölgelerinde bin kata kadar artan akut bir enflamatuvar proteindir. CRP, doğal CRP (nCRP) olarak adlandırılan homopentamerik bir protein olarak üretilir ve iltihaplanma ve enfeksiyon bölgelerinde monomerik CRP (mCRP) olarak adlandırılan beş ayrı monomere geri dönüşümsüz olarak ayrışabilir. CRP öncelikle karaciğer

hepatositlerinde ve ayrıca düz kas hücreleri, makrofajlar, endotel hücreleri, lenfositler ve adipositlerde sentezlenir. Geleneksel olarak enfeksiyon ve kardiyovasküler olayların bir belirteci olarak kullanılan CRP'nin, enflamatuar süreçleri ve tamamlayıcıları, apoptoz, fagositoz, nitrik oksit (NO) salınımı ve sitokinlerin, özellikle interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü- α 'nın üretimidir (17).

Çalışmanın Sınırlılıkları

Yapılan bu çalışmanın sınırlılıkları arasında retrospektif olması, tek merkezli tek tip bir kardiyak cerrahi hasta grubunun dahil edilmiş olması bulunmaktadır. Daha çok hasta verisi ile çok merkezli çalışmaların daha kapsamlı sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

KPB eşliğinde yapılan kalp cerrahisi operasyonlarında CRP düzeyinin postoperatif 1. günde anlamlı olarak yükseldiğini saptadık. KPB eşliğinde yapılan kalp cerrahisi operasyonlarında postoperatif CRP düzeyindeki yükselmenin komplikasyonlar için prediktör olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca KPB'nin CRP düzeyi üzerinde artışı neden olduğu da görülmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Finansal destek yoktur.

KAYNAKLAR

1. Erdolu B, As AK, Engin M. The Relationship between the HATCH Score, Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Postoperative Atrial Fibrillation After Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Heart Surg Forum*. 2020;23(1):E088-E092. doi:10.1532/hsf.2771
2. Passaroni AC, Silva MA, Yoshida WB. Cardiopulmonary bypass: development of John Gibbon's heart-lung machine. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2015;30(2):235-245. doi:10.5935/1678-9741.20150021
3. Naruka V, Salmasi MY, Arjomandi Rad A, et al. Use of Cytokine Filters During Cardiopulmonary Bypass: Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ*. 2022;31(11):1493-1503. doi:10.1016/j.hlc.2022.07.015
4. Squicciarro E, Stasi A, Lorusso R, Paparella D. Narrative review of the systemic inflammatory reaction to cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. *Artif Organs*. 2022;46(4):568-577. doi:10.1111/aor.14171
5. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem*. 2004;279(47):48487-48490. doi:10.1074/jbc.R400025200
6. Pathak A, Agrawal A. Evolution of C-Reactive Protein. *Front Immunol*. 2019;10:943. Published 2019 Apr 30. doi:10.3389/fimmu.2019.00943
7. He Y, Liu S, Luo Y, Wu H, Yu Y, Chen H. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2022;42(3):443-447. doi:10.12122/j.issn.1673-4254.2022.03.19
8. Santonocito C, Sanfilippo F, De Locker I, et al. C-Reactive protein kinetics after cardiac surgery: A retrospective multicenter study. *Ann Card Anaesth*. 2022;25(4):498-504. doi:10.4103/aca.aca_141_21
9. Aouifi A, Piriou V, Blanc P, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth*. 1999;83(4):602-607. doi:10.1093/bja/83.4.602
10. He Y, Liu S, Luo Y, Wu H, Yu Y, Chen H. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2022;42(3):443-447. doi:10.12122/j.issn.1673-4254.2022.03.19

11. Abrantes RD, Hueb AC, Hueb W, Jatene FB. Behavior of Ultrasensitive C-Reactive Protein in Myocardial Revascularization with and without Cardiopulmonary Bypass. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2018;33(6):535-541. doi:10.21470/1678-9741-2018-0235
12. Chowdhury UK, Malik V, Yadav R, et al. Myocardial injury in coronary artery bypass grafting: on-pump versus off-pump comparison by measuring high-sensitivity C-reactive protein, cardiac troponin I, heart-type fatty acid-binding protein, creatine kinase-MB, and myoglobin release. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(5):. doi:10.1016/j.jtcvs.2007.12.029
13. Švagždienė M, Širvinskas E, Baranauskienė D, Adukauskienė D. Correlation of magnesium deficiency with C-reactive protein in elective cardiac surgery with cardiopulmonary bypass for ischemic heart disease. *Medicina (Kaunas).* 2015;51(2):100-106. doi:10.1016/j.medic.2015.03.003
14. Ayaz L, Unlu A, Sucu N, Tamer L, Atik U, Sungur MA. Role of neopterin, C-reactive protein and myeloperoxidase in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Med Princ Pract.* 2010;19(6):479-484. doi:10.1159/000320308
15. Song J, Zheng Q, Ma X, et al. Predictive Roles of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and C-Reactive Protein in Patients with Calcific Aortic Valve Disease. *Int Heart J.* 2019;60(2):345-351. doi:10.1536/ihj.18-196
16. Badimon L, Peña E, Arderiu G, et al. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Front Immunol.* 2018;9:430. Published 2018 Mar 2. doi:10.3389/fimmu.2018.00430
17. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018;9:754. Published 2018 Apr 13. doi:10.3389/fimmu.2018.00754