

Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Paklitaxel Salınlımlı Stentlerin Erken ve Geç Dönem Sonuçları

Dr. Oben DÖVEN, Dr. İ. Türkay ÖZCAN, Dr. Dilek ÇİÇEK,
Dr. Ahmet ÇAMSARI, Dr. Eda TOKUÇCU, Dr. Mustafa YURTDAS
Dr. Necdet AKKUS, Dr. Burak AKÇAY, Dr. Sabri SEYİS, Dr. Gökhan CİN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Mersin

ÖZET

Amaç: Akut koroner sendrom (AKS), bir koroner arterin kan akımında, arterin beslediği miyokard bölgesinde ani iskekiye yol açan tüm durumları içerir. Gelişmiş ülkelerde hastaneye başvuruların majör nedenlerinden biridir. Biz çalışmamızda Taxus stent uygulanan akut koroner sendromlu hastaların sonuçlarını inceledik. Daha önce yapılan çalışmalarda Taxus stentlerin AKS'da güvenliği net olarak belirtilmemiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Mart 2003 ile Mayıs 2005 arası akut koroner sendromu olup Taxus stent uygulanan 90 hasta (117 stent) alındı. Kararsız angina pectoris, ST elevasyonu olmayan miyokard enfarktüsü veya ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü olanlar ve anjiyografide ≥ 2 mm ve $>70\%$ tek veya multipl damarda lezyonu olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Kontrol koroner anjiyografi ortalama 12 ± 3.2 ay sonra uygulandı. Hastalar ortalama 15.7 ± 6.4 ay takip edildi.

Bulgular: Stent implantasyonundan sonra tüm hastalar yaşadı fakat 2 (%2.2) hastada akut miyokard enfarktüsü (AMI) gelişti. 3 (%3.3) hastada kararlı angina pectoris gözlemlendi. Toplam 5 (%5.6) hastada anjiyografik restenoz belirlendi. 3 hastaya restenoz nedeni ile anjiyoplasti uygulanırken 2 hastaya by-pass uygulandı.

Sonuç: Polimer bazlı paklitaksel salınlımlı stentlerin AKS'lu hasta grubunda restenozda etkin, güvenilir ve klinik sonuçlarının başarılı olduğunu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Paklitaxel salınlımlı stentler, Akut koroner sendrom

Results of Paclitaxel Eluting Stents in Acute Coronary Syndrome

SUMMARY

Aim: Acute coronary syndrome (ACS) is defined as all situations that cause ischemia in the myocardial area which is shed by the coronary artery blood flow. ACS is one of the major causes of hospitalization in developed countries. In this study we investigate the results of patients with acute coronary syndrome and were implanted paclitaxel eluting stent. Previous studies could not show the safety of Taxus stents in ACS clearly.

Material and Method: 90 patients (117 stents) implanted paclitaxel eluting stent between March 2003 and May 2005 were included in our study. Patients with unstable angina pectoris (USAP), non ST elevated myocardial infarction (NSTEMI) or ST elevated myocardial infarction (STEMI) and patients who have >2 mm and $>70\%$ (focal or multiple) lesions were included. Control coronary angiography was performed after 12 ± 3.2 months. Patients were followed up 15.7 ± 6.4 months.

Results: After stent implantation all patients live but 2 patients (%2.2) had acute myocardial infarction during follow-up. 3 patients (%3.3) had stable angina pectoris. Angiographic restenosis was detected in a total of 5 patients (%5.6) of these, 2 patients undergone to CABG and 2 patients had repeat angioplasty. As a result it was seen that polymer based paclitaxel eluting stent are effective in reducing stent restenosis.

Conclusion: In our study we found that Taxus stents may be implanted with a high success rate to the patients with ACS and the long term angiographic and clinical result are successful.

Key Words: Paclitaxel eluting stents, Acute coronary syndrome

GİRİŞ

Akut koroner sendrom (AKS) geniş bir yelpazeyi oluşturur ve hastaneye başvuruların önemli bir nedenidir.¹ AKS hasta gruplarında yapılan randomize çalışmalarda, erken girişimsel tedavi ile yaşam süresi uzamakta ve ölüm belirgin olarak azalmaktadır.^{2,3} Bunun sonucu, perkütan koroner girişim, akut koroner sendrom ile başvuran hasta grubunda en önemli tedavi haline gelmiştir. Ancak bu grup hastalarda restenoz konusunda yeterli veriler yoktur. AKS'lu koroner işlem uygulanan hasta grubunda restenozu önlemede yoğun antiplatelet tedavi ile klinik sonuçlar daha da iyi hale gelmiştir.⁴ İlaç kaplı stent grubuna üye paklitaksel salımlı stentlerde, işlem başarısını kısa ve uzun dönemde artırmak ve komplikasyonları azaltmak üzere geliştirilmiştir. Son yıllarda ilaç kaplı stentlerin kullanıma girmesi ile stent içi restenozdaki en önemli anahtar olan neointimal hiperplazi belirgin olarak azaltılmıştır.⁵⁻⁹ İlaç salımlı stentlerin özellikleri oluşan restenozda belirleyicidir.⁵ Kullanıma giren ilaç kaplı stentler ile ilgili hala etkinlik ve güvenlikleri ile ilgili net bilgiler edinilememiştir. AKS'da olaya sıklıkla trombus veya plak rüptürüde eşlik ettiği için biz kararsız angina pectoris ve ST elevasyonu olan-olmayan miyokard enfarktüsü (MI) hasta gruplarında, kliniğimizde uygulanan paklitaksel salımlı stentlerin etkinlik ve güvenliğini araştırdık. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda AKS grubunda ilaç kaplı stent restenozu normal gruba göre daha yüksek oranlarda olduğu belirtilmektedir.^{10,11}

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD.'da Mart 2003-Mayıs 2005 tarihleri arası akut koroner sendrom tanısı alıp Taxus stent uygulanan 90 hasta (117 stent) alındı. Hastaların %74.4'ü (67 hasta) erkek ve ortalama yaşları 55.4±10.5 idi. Yapılan değerlendirmede hastaların %48.9 (44 hasta)'da kararsız angina pectoris ve %51.1 (46 hasta)'da ST yüksekliği olan-olmayan MI mevcuttu. Semptomatik koroner arter hastalığı belirti ve bulguları, pozitif efor testi olan ve çapı ≥ 2.0 mm, %70 ve ü-

zerinde anjiyografik lezyonu olan hastalara stent uygulandı. Kontrol koroner anjiyografi (KAG)'ler stent uygulanmasından 12±3.2 ay sonra tekrarlandı. Hastalar ortalama 15.7±6.4 ay takip edildi.

Koroner anjiyografi femoral yaklaşımla standart Judkins tekniği ile yapıldı. Koroner arterler sol ve sağ oblik planlar, kranial ve kaudal açılar ile görüntülendi. Koroner anjiyografi sırasında Iomemprol (Iomeron-400, Bracco s.p.a.) ve iopramid (Ultravist-370, Schering AG) kontrast madde olarak kullanıldı ve her pozisyonda 6-8 cc kontrast ajan manuel olarak verildi. Stent boyu anjiyografik arteriyel çap göz önüne alınarak seçildi. 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.5 mm çapta ve 8, 12, 16, 20, 24, 28 ve 32 mm uzunlukta stentler kullanıldı. Dilatasyonda yüksek basınç tekniği kullanıldı, girişimcinin vizüel deneyimi ve B2, C klas lezyonların ağırlığına bağlı olarak predilatasyon veya direk stentleme teknikleri seçildi. Stentlemeden önce ya da sonra rotablatör, lazer veya diğer debulking cihazları yada intrakoroner radyasyon terapisi gibi ek alternatif teknikler kullanılmadı. Hedef lezyonun tüm uzunluğunca açılması için veya diseksion gelişmesi halinde multipl stentler uygulandı. Prosedürel başarı rezidüel stenozun %30'dan az olduğu ve TIMI akım ≥ 2 olması durumunda başarılı olarak kabul edildi.

Girişim sırasında hastalara intraarteriyel 10.000 Ünite fraksiyone olmayan heparin (Liquemine flakon, Roche) uygulandı. Prosedürden 24 saat önce 300 mg klopidoğrel ile yükleme yapılmasından sonra (plavix 75 mg, Sanofi) hastalar en az 9 ay 75 mg/gün klopidoğrel kullandılar. Tüm hastalar çalışma süresince 300 mg aspirin (coraspin-bayer) aldılar. Akut koroner sendromlu ve koroner anjiyografide intrakoroner trombusu olan hastalara rutin Gp 2b/3a blokör (tirofiban-agrastat) uygulandı. Ayrıca hastalara endikasyonuna göre β blokör, ACE inhibitörü, kalsiyum kanal blokörü, nitratlar ve statinlerde uygun dozlarda ve endikasyonda uygulandı.

Akut stent oklüzyonu ilk 48 h içinde oluşan, subakut stent oklüzyonu 48 h- 30 gün arası, geç stent oklüzyonu ilk 30 gün sonrası oluşan oklüzyonlar olarak tanımlandı. Kanti-

tatif Koroner Analiz (QCA) anjiyografik ölçümlere Medcon Telemedicine Teknoloji (Version 1900, İsrail) kullanılarak prosedürlerle ilişkili olmayan 2 deneyimli girişimci kardiyo-log tarafından yapıldı. Tüm hastalara maksimum dilatasyonu sağlanması için ihtiyaç görüldüğü durumlarda intrakoroner isosorbit dinitrat uygulandı. Minimal Lümen Çapı (MLD), referans çap ve % çap stenozu ölçüldü. QCA analizleri her hasta için tekrarlandı. Stent içi restenoz (ISR) takipteki stent veya stentlerde %50'den fazla çap stenozu olarak tanımlandı. Akut kazanım stent implantasyonu sonrası MLD ile PTCA öncesi MLD'nin farkı olarak tanımlandı.

Majör kardiyak olay (MACE); akut miyokard enfarktüsü (AMI), ölüm ve yeniden girişim (damar ve/veya lezyon) olarak belirlendi. Tekrar girişim kararsız angina pectoris, kararlı angina pectoris, aritmi, konjestif kalp yetersizliği (KKY) ve akut miyokard enfarktüsü (AMI) nedeni ile PTCA ve by-pass uygulanan hastaları kapsadı. AMI; serum CK aktivitesinde normalin 2 katı artış ve yeni ST elevasyonu ve patolojik Q dalgasının ortaya çıkması olarak tanımlandı. Hedef damar revaskülarizasyonu (TVR) ise restenotik lezyona tekrar girişim (stent uygulanan hedef bölge veya majör koroner arterin proximal yada distal yanında) olarak tanımlandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

SPSS 10.0 istatistik software package programı ile yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde ve sayı ile, devamlı değişkenlerde ort. $\pm$ SD ile ifade edildi. Risk faktörü olan ve olmayan hastalarda MACE riskinin hesaplanmasında lojistik regresyon analizleri kullanıldı. Kovaryantlar diabetes mellitus, multidamar hastalıkları, yaş, bozulmuş sol ventrikül fonksiyonu, AKS, 2cm'den uzun veya eşit stent uzunluğu, safen ven grefti, hipertansiyon (HT), hiperkolesterolemi ve erkek cinsiyet olarak belirlendi. Tüm hipotez testleri 2 yönlüydü ve p değerinin <0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya aldığımız toplam hasta sayısı 90 hasta (117 stent) ve. hastaların %74.4 (67 hasta)'ü erkektir. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı 55.4 ± 10.5 dir. Hastaların bazal klinik karakteristik özellikleri Tablo 1'de listelenmiştir. Hastaların %47.8'inde (43 hasta) HT, %18.9'unda (17

hasta) diabetes mellitus, %36.7'sinde (33 hasta) hiperkolesterolemi ve %60'ında (54 hasta) sigara kullanımı mevcuttu. Hastaların hastanemize başvuru klinik şikayetleri %48.9'unda (44 hasta) kararsız angina pectoris ve %51.1'inde (46 hasta) ST yüksekliği olan-olmayan MI nedeni ile idi.

Tablo 1. Hastaların bazal karakterleri

Yaş (yıl)	55.4 ± 10.5
Cinsiyet (Erkek)	%74.4 (67)
Hipertansiyon (n,%)	%47.8 (43)
Diabetes mellitus (n,%)	%18.9 (17)
Hiperkolesterolemi (n,%)	%36.7 (33)
Sigara kullanımı (n,%)	%60 (54)
Aile öyküsü (n,%)	%46.1 (41)
By pass öyküsü (n,%)	%7.8 (7)
Önceki anjiyoplasti (n,%)	%11.1 (10)
Klinik tanı	
Kararsız angina (n,%)	%48.9 (44)
AMI (n,%)	%51.1 (46)

AMI: Akut miyokard enfarktüsü

Tablo 2. Hastaların anjiyografik özellikleri

Lezyon özellikleri	
Kalsifik	%14 (13)
Trombotik	%63 (57)
Bifurkasyon	%10 (9)
Proksimal	%43.3 (39)
Hedef koroner arter	
LAD	%47.8
CX	%31.1
RCA	%43.3
Lezyon uzunluğu (mm)	18.4 ± 5.4
Stent çapı (mm)	2.9 ± 0.35
Stent uzunluğu (mm)	20.5 ± 5.3
Stent sayısı (n)	117
Kantitatif ölçümler	
İşlem öncesi referans çap (mm)	2.8 ± 0.3
İşlem öncesi darlık (%)	$\%87.6 \pm 10.0$
İşlem öncesi MLÇ	0.44 ± 0.38
İşlem sonrası MLÇ	2.8 ± 0.38

MLÇ: minimal lümen çapı

İşlem yapılan toplam 90 hastaya 117 adet paklitaksel salınlı ilaç kaplı stent yerleştirilmiştir. Kontrol koroner anjiyografiler stent uygulanmasından 12 ± 3.2 ay sonra tekrarlandı. Hastaların %44.4'ne (40 hasta) kontrol KAG, hastaların %27.8'ne (25 hasta) kontrol egzersiz testi yapıldı ve geri kalan hasta grubuna telefon ile ulaşılarak MACE sorgulandı. Hastalar ortalama 15.7 ± 6.4 ay takip edildi.

Lezyon karakteristiklerinin kantitatif ölçümleri ve stent ölçümleri Tablo 2'de listelenmiştir. Tutulan arter yüzdeleri sırası ile sol ön inen arter (LAD) %47.8, sirkumfleks arter (CX) %31.1, sağ koroner arter (RCA) %43.3 şeklindedir. Lezyonların özelliklerine bağlı olarak bazı lezyonlara uzun stent, bazı lezyonlara 2 veya 3 stent yerleştirilmiştir. Ortala-

ma lezyon uzunluğu 18.4 ± 5.4 mm, işlem öncesi çap stenozu $\%87.6 \pm 10.0$ 'dır. Ortalama stent uzunluğu 20.5 ± 5.3 mm, ortalama stent çapı 2.9 ± 0.35 mm, minimal lümen çapı işlem öncesi 0.44 ± 0.38 mm iken stentleme sonrası 2.8 ± 0.38 mm olarak ölçülmüştür.

Stent implantasyonundan sonraki takibimizde mortalite olmadı, düzensiz antiagregan ilaç kullanımı olan 2 ($\%2.2$) hastada anjioplastiden 3. ve 9. aylarda akut miyokard enfarktüsü (AMI) gelişti. Takip süresince 3 ($\%3.3$) hastada kararlı angina pectoris gelişti. Toplam 5 ($\%5.6$) hastada anjiografik restenozis belirlendi. 3 hastaya restenozis nedeni ile anjioplasti uygulanırken 2 hastaya bypass uygulandı. MACE oranları Tablo 3'de sunulmuştur. MACE oranı sigara içenlerde daha fazlaydı, sayı azlığından dolayı istatistiksel anlam elde edilemedi ancak klinik bir anlam taşımaktaydı ($p=0.11$). Lezyonun trombotik olmasının da MACE oranlarını arttırdığı gözlemlendi ancak istatistiksel anlam elde edilemedi ($p=0.07$).

Tablo 3. Majör kardiyak olaylar

Majör kardiyak olay (%)	$\%5.6$
Hedef damar revaskülarizasyonu (%)	$\%5.6$
Miyokard enfarktüsü (%)	$\%2.2$
Ölüm (%)	$\%0$

TARTIŞMA

Paklitaksel, taxane grubu üyesidir ve güçlü bir antineoplastik ajandır. Kemoterapotik olarak meme ve over kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Paklitaksel hücre dönüşümünde G2 fazından Mitoz fazına geçiş için gerekli olan mikrotübüllerin alfa ve beta tübülün proteinlerini polimerize ederek stabilize eder.¹² Paklitaksel salınlı modem ilaç kaplı stentler koroner işlem başarısını kısa ve uzun dönemde artırmak ve komplikasyonları azaltmak üzere geliştirilmiştir.¹³ Pek çok teknik ve medikal gelişme perkütan koroner girişimin sonuçlarının iyileşmesine katkıda bulunmaktadır. Biz de çalışmamızda akut koroner sendromu olan yüksek riskli hastalarda paklitaksel salınlı stentlerin etkinliğini ve güvenilirliğini inceledik.

Taxus IV çalışmasında kararlı iskemik sendromu olan hastalara benzer şekilde AKS'lu hasta grubunda paklitaksel salınlı stent kullanımı ile 9 aylık restenozda belirgin azalma elde edilmiştir. Paklitaksel salınlı stentlerin res-

tenozu azaltıcı etkisi lokal antiproliferatif ve antiinflamatuar etkisinden kaynaklanmaktadır.¹⁴

Teorik olarak ilaç kaplı stentlerde koagülasyon artışına yatkınlık, hipersensitivite ve gecikmiş reendotelizasyon mevcuttur. Kararsız angina pectorisli hasta grubunda da trombojeniteye yatkınlık mevcuttur. Doğal olarak her iki durumun birlikteliği ile AKS'lu hastalarda ilaç kaplı stent kullanımında artmış bir tromboz riski beklenebilir.¹⁵⁻¹⁷ Çalışmamızda 2 ($\%2.2$) hastada anjioplastiden 3. ve 9. ayda olmak üzere AMI ve 3 ($\%3.3$) hastada kararlı angina pectoris gelişti. Takip süresince toplam 5 ($\%5.6$) hastada anjiografik restenoz belirlendi. Bu sonuçlar ile AKS'lu hastalarda paklitaksel salınlı stentin güvenilir ve etkin olduğu söylenebilir ancak net çıkarımlar elde etmek için daha büyük çapta çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca klopidogrelinde AKS'lu hastalarda kullanımının bu sonuçlara katkısı tam olarak bilinmemektedir.^{18,19}

AKS'lu olgularda MACE oranı yapılan randomize çalışmalarda kararlı angina pectorisli hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.²⁰ Perkütan koroner girişimin AKS'lu olgularda istenmeyen olay riskini azalttığı gösterilmiştir.^{21,22} Taxus IV çalışmasında AKS hastalarında 1 yıllık ölüm oranı ($\%2.5$), MI ($\%3.8$), hedef damar revaskülarizasyonu ($\%6.5$) ve MACE ($\%11.1$) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda AKS'lu vakalarda AMI oranı ($\%2.2$), hedef damar revaskülarizasyonu $\%5.6$ ve MACE oranı $\%5.6$ olarak tespit edilmiştir.

Üç hastada ($\%3.3$) no-reflow fenomeni (TIMI akım <3) oluşmuştur. Antoniucci ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ilaç kaplı stentlerde no-reflow fenomenini $\%5.6$ oranında bulmuşlardır.²³ No-reflow fenomeninin altta yatan nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Kapiller spazm, serbest O₂ radikallerine bağlı hasar, lokal ödem, anjioplasti sırasında mekanik travma, stent implantasyonunun kendisi no-reflow fenomeni patofizyolojisinde rol oynayabilir.^{24,25}

Sonuç olarak; Akut koroner sendromlu hastalarda paklitaksel salınlı stentlerin klinik restenozda, MACE oranında ve anjiografik restenozda belirgin azalma sağladığı ve güvenilir olduğu bulunmuştur. Fakat daha net sonuçlar elde edebilmek için büyük hasta popülasyonu ile daha uzun süreli takiplere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. American College of Cardiology; American Heart Association. Committee on the Management of Patients with Unstable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). J Am Coll Cardiol 2002; 40:1366-74.
2. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)-Thrombolysis In Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. N Engl J Med 2001; 344:1879-87.
3. Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ, et al. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting Investigators. N Engl J Med 1999; 341:319-27.
4. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. Circulation 1999; 100:2045-8.
5. Edelman ER, Rogers C. Boops dreams: Stents without restenosis. Circulation 1996; 94:1199-202.
6. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 350:221-31.
7. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. N Engl J Med 2003; 349:1315-23.
8. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. RAVEL Study Group. Randomized study with the sirolimus-coated bx velocity balloon expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med 2002; 346:1773-80.
9. Schofer J, Sehluter M, Gershlick AH, et al. E-SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). Lancet 2003; 362:1093-9.
10. Odell A, Gudnason T, Andersson T, Jidbratt H, Grip L. One-year outcome after percutaneous coronary intervention for stable and unstable angina pectoris with or without application of general usage of stents in unselected European patient groups. Am J Cardiol 2002; 90:112-8.
11. de Groote P, Bauters C, McFadden EP, Labianche JM, Leroy F, Bertrand ME. Local lesion-related factors and restenosis after coronary angioplasty. Evidence from a quantitative angiographic study in patients with unstable angina undergoing double-vessel angioplasty. Circulation 1995; 91:968-72.
12. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). N Engl J Med 1995; 332:1004-14.
13. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, et al. Taxus: six and twelve month results from a randomized, double-blind trial on a slow release paclitaxel eluting stent for de novo coronary lesions. Circulation 2003; 107:38-42.
14. Axel DI, Kunert W, Goggelmann C, et al. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. Circulation 1997; 96:636-45.
15. Clarkson PB, Halim M, Ray KK, et al. Coronary artery stenting in unstable angina pectoris: a comparison with stable angina pectoris. Heart 1999; 81:393-7.
16. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. Circulation 2000; 102:118-22.
17. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the unstable plaque. Prog Cardiovasc Dis 2002; 44:349-56.
18. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. Circulation 2003; 108:1682-7.
19. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002; 288:2411-20.
20. Stone GW, Moliterno DJ, Bertrand M, et al. Impact of clinical syndrome acuity on the differential response to 2 glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing coronary stenting: the TARGET trial. Circulation 2002; 105:2347-54.
21. Lagerqvist B, Husted S, Kornrød F, et al. A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease: two-year follow-up of the FRISC-II invasive study. J Am Coll Cardiol 2002; 40:1902-14.
22. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 349:733-42.
23. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, et al. Direct infarct artery stenting without predilatation and no-reflow in patient with acute myocardial infarction. Am Heart J 2001; 142:684-90.
24. Kloner RA, Dai W. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and no-reflow. J Am Coll Cardiol 2004; 43:284-6.
25. Abbo KM, Dooris M, Glazier S, et al. Features and outcome of no-reflow after percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 1995; 75:778-82.

Geliş Tarihi: 03.08.2005

Kabul Tarihi: 24.09.2005

Yazışma Adresi: Oben Döven, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Zeytinlibahçe, Mersin