

Tip-2 Diabetes Mellitus, Kardiyak Otonom Dîsfonksiyon ve Sessiz Miyokard İskemisi

TYPE-2 DIABETES MELLITUS, CARDIAC AUTONOMIC DYSFUNCTION AND SILENT MYOCARDIAL ISCHEMIA

H. Asuman KAFTAN*, Osman KAFTAN**, İrfan SABAH***

* Yrd.Doç.Dr.,Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, DENİZLİ

** Uzm.Dr.,Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye AD,

*** Prof.Dr.,S.B.Acil Yardım ve Tavmatoloji Hastanesi Kardiyoloji AD, ANKARA

Özet

Kardiyak yakınması olmayan 60 tip-2 diabetik hastada, sessiz miyokard iskemisi ve onun otonom disfonksiyonla ilişkisi araştırıldı. Tüm hastalara otonom fonksiyon testlerinden sonra, egzersiz testi ve talyum miyokardperfüzyon sintigrafisi yapıldı. Sessiz iske mi grubu olarak, egzersiz testinde ST segmenti > 1mm depresyonu olan ve talyum miyokard perfüzyon sintigrafisinde bunun reversible defektlerle desteklendiği olgular kabul edildi. Kardiyak otonomik disfonksiyon olarak, aşağıdaki testlerden iki ya da daha fazlasının anormal bulunması kabul edildi. Bu testler şunlardı:1)istirahat kalp hızının (15 dakikalık dinlenme sonrası) 100 atım/dakika, ya da üzerinde olması, 2) elektrokardiyografik olarak, derin soluk alıp vermekle atımlar arası hız farkının olmaması, ya da 10 atım/dakikadan az olması, 3) valsalva manevrası sırasındaki en uzun RR süresinin, en kısaya oranının 1,1 ya da altında olması, 4) hemen ayağa kalktıktan sonra 30. atım sıralarındaki RR süresinin, 15. atımdaki RR süresine oranının 1 ya da altında olması, 5) bir dakikalık ayakta durmayı takiben alınan sistolik kan basıncında, 30mmHg'ya da üzerinde düşüş olması. Diabetik 60 hastanın 21'inde (%35) kardiyak otonom disfonksiyon bulundu. Sessiz miyokard iskemisi 10 hastada (*i)16,7) tesbit edildi ve sessiz miyokard iskemisi otonom disfonksiyonu olan hastalarda olmayanlara göre daha sıkı (%36'ya karşılık %5, p=0,0003). Sonuç olarak, sessiz miyokard iskemisinin, kardiyak otonom disfonksiyonu olmayan diabetiklerde o kadar da sık olmadığı, kardiyak otonom disfonksiyon varlığında sıklığının arttığı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Sessiz miyokard iskemisi,
Diabetes mellitus,
Kardiyak otonom nöropati,
Talyum-201 miyokard sintigrafisi

T Klin Kardiyoloji 1999, 12:80-84

Geliş Tarihi: 12.11.1998

Yazışma Adresi: Dr. H. Asuman KAFTAN
Delikliçınar Mah.
890 Sok. No: 5/3
20100, DENİZLİ

Summary

The prevalence of silent myocardial ischemia and its relation to autonomic dysfunction was studied in 60 subjects with diabetes mellitus and without cardiac symptoms. All patients underwent exercise testing and tomographic thallium-201 myocardial scintigraphy after assessment of their autonomic function. Silent myocardial ischemia defined as > 1mm of ST segment depression on exercise testing was corroborated by exercise induced reversible defect(s) on tomographic thallium scintigraphy. Cardiac autonomic dysfunction was diagnosed by abnormalities in two or more of the following: 1) resting heart rate (after 15 minute rest) of 100 beats/min or more, 2) lack of beat to beat variability in response to deep breathing on electrocardiographic recording < 10 beats/min, 3) a ratio of the longest RR interval to the shortest of 1,1 or less during valsalva maneuver and 4) a ratio of the RR interval of the 30th beat to 15th beat after standing of 1 or less, 5) a fall in systolic blood pressure of 30 mmHg or more after 1 minute of standing. Of the 60 type-2 diabetic patients, 21 were found to have autonomic dysfunction (35%). Silent myocardial ischemia was detected in 10 patients (16,7%), and significantly more frequent in patients with, than without cardiac autonomic dysfunction (36% versus 5%, p=0,0003). It is concluded that, silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetics occurs more frequently and in association with autonomic dysfunction, suggesting that diabetic neuropathy.

Key Words: Silent myocardial ischemia,
Diabetes mellitus,
Cardiac autonomic neuropathy,
Thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy

T Klin J Cardiol 1999, 12:80-84

Erişkin diabetik hastalarda koroner kalp hastalığı önde gelen ölüm nedenlerindedir ve bu grupta koroner kalp hastalığı olanlarda mortalité, diabetik olmayanlara göre yaklaşık 3 kez daha fazladır (1). Uzun yıllar sessiz miyokard infark-

tüsünün diyabetiklerde genel popülasyona göre daha sık görüldüğü kabul gördü. Son zamanlarda bu görüşte bazı değişiklikler oldu. Framingham çalışmasının 30 yıllık izlemleri, diyabetiklerde sessiz miyokard infarktüsünün o kadar da artmış oranda olmadığını gösterdi (2). Dahası, bazı çalışmalar otonom disfonksiyon ile sessiz miyokard iskemisi arasında bir bağlantı olabileceğini gösterdi (3-7). Otonom disfonksiyonun kalbi etkileyen tipine kardiyak otonom disfonksiyon adı verilir (2). Diabetik otonom nöropati, miyokardiyal ağrı reseptörlerinden serebral kortekse bağlantı sağlayan kardiyak afferent sempatik sistemi etkiler. Bu tarz nöropatisi olan hastalarda, sessiz miyokard iskemisinin oluşması daha beklenen bir durumdur (5). Burada otonom nöropatinin rolü de henüz tam açıklanamamıştır. Çünkü bazı araştırmacılar diabetle sessiz iske mi arasında bir bağlantı bulurken (5), bazıları bunu gösterememişlerdir (8). Biz de bu çalışmada diyabetik hastalarda otonom nöropatinin sessiz miyokard iskemisi üzerine etkisini, kardiyak otonom fonksiyonları klinik olarak gösteren ve subklinik nöropatik değişikliklerin tesbitinde hassas olabilecek testleri kullanarak incelemeyi planladık. Çalışmada daha öncesinde doküman te edilmiş koroner ya da kardiyak hastalığı olmayan asemptomatik diyabetik olgular kullanıldı.

Materyal ve Metod

Çalışma S. B. Acil Yardım Hastanesi Kardiyoloji ve Dahiliye polikliniğine koroner arter hastalığı ile uyumlu olmayan yakınmalarla başvuran 26'sı kadın, 60 seçilmiş tip-2 diabetes mellituslu hasta üzerinde yapıldı. Vakaların yaşları 40 ile 80 arasında değişiyor ve yaş ortalamaları $57,52 \pm 9,76$ idi. Olguların hiçbirinde anjina ya da koroner kalp hastalığının diğer klinik belirtileri yoktu. Tüm vakaların istirahat 12 kanallı elektrokardiyogramları normaldi. Eğer hastalarda impotans, postural hipotansiyon ya da diğer mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati ya da mikroalbuminüri) varsa çalışmaya alınmadılar. Periferik nöropati ya da bilinen diğer nörolojik rahatsızlıkları bulunanlar, alkol kullanımı ve hipertansiyon öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldılar. Tüm vakalarda renal, hepatic fonksiyonların ve hemoglobin seviyesinin normal sınırlarda olmasına dikkat edildi. Olguların hepsinde de HbA1C düzeyleri ölçüldü. İstirahat elektrokardiyogramlarında (EKG) sağ dal bloğu,

sol dal bloğu, wolf parkinson white sendromu bulguları, intraventriküler ileti defekti olanlar, egzersiz testinde anginal göğüs ağrısı hissedenler çalışmaya alınmadılar. Hastaların hepsine de treadmill egzersiz testi, otonom fonksiyon testleri, talyum-201 miyokard perfüzyon sintigrafisi yapıldı, istirahat EKG'leri çekildi.

Egzersiz testi: Vakaların hepsine de Bruce protokolüne göre Quinton 5000 treadmill egzersiz EKG aletiyle egzersiz testi uygulandı. Egzersizi sonlandırma kriterleri, amaçlanan kalp hızının %85'ine ya da üzerine ulaşma, ST segmentinde J noktasından 60-80 milisaniye sonra > 1mm horizontal ya da downsloping ST segment depresyonu olması, komplike ventriküler ektopilerin görülmesi, nefes darlığı, aşırı yorgunluk ve bacak ağrısıdır.

Otonom fonksiyon testleri: Aşağıdaki testlerden iki ya da daha fazlasının anormal bulunması kardiyak otonomik disfonksiyon olarak kabul edildi (2,5):

- 1) İstirahat kalp hızının (15 dakika dinlenme sonrası) 100 atım/dak ya da üzerinde olması,
- 2) Elektrokardiyografik olarak, derin soluk alıp vermekle atımlar arası hız farkının olmaması ya da 10 atım/dak'dan az olması,
- 3) Valsalva manevrası sırasındaki, en uzun RR süresinin en kısaya oranının 1 ya da altında olması,
- 4) Hemen ayağa kalktıktan sonra 30. Atım sıralarındaki RR süresinin 15. Atımdaki RR süresine oranının 1 ya da altında olması,
- 5) Bir dakikalık ayakta durmayı takiben alınan sistolik kan basıncında 30 mmHg ya da üzerinde düşüş olması.

Egzersiz talyum-201 miyokard perfüzyon sintigrafisi: Tüm hastalara bağımsız ve duyarlı bir test olmasından dolayı bu test yapıldı. Egzersizin 3. aşaması sonlanmadan, hastalar yürütülürken 3 milicüri dozunda talyum-201 intravenöz olarak verildi ve egzersize 60 saniye daha devam edildi. Sonrasında hastalar gamma kameranın spect masasına yatırılarak, kollimatör 45 derece sağ anterior oblik pozisyona ayarlandı. Bu pozisyondan başlamak üzere, her 6 derecede bir 40 saniye süre ile görüntüleme yapılarak, 45 derece sol posterior oblik pozisyona kadar 180 derecelik tarama yapıldı. Üç saat sonra aynı işlem tekrarlanarak istirahat görüntüleri elde edildi. Daha sonra imajlar, bilgis-

yar yardımı ile işlenerek, kısa eksen, horizontal uzun eksen, vertikal uzun eksen ve transkraniyal sagittal ve koronal kesitlerden yararlanılarak, bull's eye görüntüleri elde edildi. Eğer anormal segmentteki aktivite oranı, geç görüntüleme açısında, başlangıçtaki en yüksek aktivite gösteren segmentin < %25'i kadar aktivite gösteriyorsa anormal kabul edildi.

Egzersiz EKG ve talyum-201 (Tl-201) miyokard perfüzyon sintigrafisi ile miyokard iskemisi saptanan olgular, sessiz miyokard iskemisi grubunda toplandı.

İstatiksel analiz

Tüm değerler, ortalama \pm standart sapma (SS) şeklinde verilmiştir. Otonom disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılmaları ki-kare ve Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Kullanılan program SPSS for window's dur. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Sonuçlar

Sessiz miyokard iskemisi olan ve olmayan grup arasında kan biyokimyası, elektrolit, HbA1C değerleri, hemoglobin ve hematokrit değerleri açısından bir fark yoktu. Çalışmaya alınan 60 tip-2 diabetik hastanın 10'unda (%16,7) egzersiz Tl-201 miyokard sintigrafisinde reversible perfüzyon de-

fekti olmasına göre sessiz iskemi tesbit edildi. Tablo 1'de sessiz iskemi tesbit edilen ve edilmeyen diyabetik hastalar arasındaki karşılaştırma verilmiştir.

Bizim hasta grubumuzda sessiz iskemi tesbit edilenlerde yaş ($58,74 \pm 9,71$) ve sigara içme oranı (%50), sessiz iskemisi bulunmayanlara göre (yaş: $51,40 \pm 7,79$; sigara içme oranı %20; $p=0,04$) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Egzersiz testi pozitif olan olguların (33 olgu) %30'unda (10 olgu) talyum miyokard perfüzyon sintigrafisi ile reversible perfüzyon defektleri tesbit edilmiştir. Bu grup sessiz miyokard iskemisi olan grup olarak kabul edilmiştir.

Hastalarımızın ($n=60$) 14'ünde (%25) otonom fonksiyon testleri normal bulunmuştur. Tüm hastaların 25'inde (%40) testlerden birisi, 7'sinde (%10) ikisi, 10'unda (%17)'de üçü, 4'ünde (%7) dördü anormal bulunmuştur.

Otonom disfonksiyonu olan 21 diabetik hastanın 8'inde (%36) sessiz iskemi mevcutken, otonom disfonksiyonu olmayan 39 hastanın 2'sinde (%5) sessiz iskemi bulunmuştur, ($p=0,0003$). Sessiz iskemili 10 diabetik hastada, otonom disfonksiyon %80, sessiz iskemisi bulunmayan 50 diabetik hastada ise %26 olarak bulunmuştur.

Tablo 1. Sessiz iskemi tesbit edilen ve edilmeyen tip-2 diabetik olgulara ait veriler

Klinik veri	Sessiz iskemisi olmayan (n=50)	Sessiz iskemisi olan (n=10)	P
Cinsiyet (%erkek)	56	60	AD
Yaş (yıl)	$58,74 \pm 9,74$	<u>$51,40 \pm 7,79$</u>	<0.05
Boy (cm)	$166,6 \pm 8,46$	<u>$165,90 \pm 9,34$</u>	AD
Ağırlık (kg)	<u>$73,74 \pm 12,38$</u>	$71,20 \pm 8,75$	AD
Diabet yaşı (yıl)	$7,74 \pm 2,90$	$8,3 \pm 2,2$	AD
İnsülin kullanım oranı (%)	20	20	AD
Ailede KA H öyküsü (%)	34	20	AD
Sigara (%)	20	50	<<104
Total serum kolesterolü (mg/dl)	$232,76 \pm 54,5$	<u>$232,20 \pm 32,57$</u>	AD
Serum trigliseridi (mg/dl)	$202,86 \pm 54,5$	$173,00 \pm 52,73$	AD
HbA1C (%)	$6,1 \pm 0,6$	$6,7 \pm 1,3$	AD
Egzersiz süresi (dk)	$8,06 \pm 1,56$	$7,56 \pm 0,65$	AD
İstirahat kalp hızı (atım/dk)	<u>$76,46 \pm 7,27$</u>	$77,70 \pm 4,76$	AD
İstirahat sistolik kan basıncı (mmHg)	$122,33 \pm 7,52$	$120,76 \pm 8,70$	AD
Maksimum kalp hızı (atım/dk)	$156,20 \pm 13,52$	$157,00 \pm 14,02$	AD
Maksimum sistolik kan basıncı (mmHg)	<u>$194,20 \pm 14,44$</u>	<u>$198,18 \pm 18,14$</u>	AD
Egzersiz testi (+)	23	10	<<1001
Otonom disfonksiyon (%)	26	80	<<1001

Tartışma

Sessiz iskemi için iki ana teori öne sürülmüştür. Birincisi semptomların oluşması için miyokardın belli bir miktardan fazlasının iskekiye uğraması gerektiğini öne süren kütle teorisi; buna göre eğer koroner arterlerin miyokardın küçük bir bölümünü besleyen kısmı lezyonlu ise ağrı hissedilmeyebilecektir. İkinci teori ise, ağrı yolları ile ilgili sinir ileti sisteminde bir problem olması nedeniyle, iskemik ağrıların algılanamamasını savunur (10,11). Bizim çalışmamızın ana sonuçları;

- 1) Kardiyak yakınması olmayan diabetli hastalarda, sessiz iskeminin % 16,7 oranında görülmesi,
- 2) Sessiz iskeminin, otonom disfonksiyonu olan diabetlilerde, otonom disfonksiyonu olmayanlara göre daha sıklıkla oluşması (%36'ya %5),
- 3) Sessiz iskeminin yaşla ve sigara kullanımıyla artış göstermesidir.

Marchant ve arkadaşlarının (10) 1933 yılında yaptıkları bir çalışmada, mikrovasküler komplikasyonları henüz gelişmemiş olan homojen diabetik bir hasta grubuyla, diabetik olmayan hasta grubunda, egzersiz testi ve talyum miyokard perfüzyon sintigrafisi ile sessiz iskemi sıklığı ve sonra da tüm hastalara koroner anjiyografi yapılarak koroner arter hastalığının derecesi tesbit edilmiştir. İki hasta grubunda da koroner arter hastalığının derecesi aynı iken, yapılan kardiyak otonom testler, diabetik grupta daha bozuk çıkmıştır. Sessiz iskemi sıklığı da kardiyak otonom testleri bozuk olan hastalarda daha fazla bulunmuştur. Bu da sessiz iskekiye açıklamakta kullanılan kütle teorisini bir miktar gözardı ederek, kardiyak otonom nöropatinin sessiz iskemide daha fazla rol oynadığını bize düşündürmektedir. Langer ve arkadaşları da (5), otonom disfonksiyonlu diabetik hastalarda sessiz iskemi sıklığını, otonom disfonksiyonu olmayan diabetik hastalara göre daha yüksek bir oranda bulmuşlardır (%36'ya karşılık, %5). Bizim çalışmamızın sonuçları da bunlarla ve diğer bazı klinik ve otopsi çalışmalarının sonuçları ile benzerlik göstermektedir (12,13). Birkaç çalışmanın sonuçları, sessiz iskemide ağrı eşiğinin yükseldiğini göstermekle birlikte (14,15), Langer ve arkadaşları (5) ağrı eşiğinin, sessiz iskemisi olan ve olmayan grupta benzer olduğunu tesbit etmişlerdir.

Callaham ve arkadaşları (16), sessiz iskemi prevalansının yaşla birlikte arttığını göstermişlerdir. Bu sonuç bizimki ile de uyumludur. Fakat onlar sessiz iskeminin yalnızca yaşla bağlantı gösterdiğini, önceden geçirilmiş miyokard Enfarktüsünün ya da diabet varlığının bunda bir etkisi olmadığı sonucuna varmışlar ve hiçbir hastaya da kardiyak otonom fonksiyon testlerini uygulamamışlardır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, diabetiklerde sessiz iskeminin kronik komplikasyonlarla ilgili araştırılmış, egzersiz testi ve bazı hastalara Tl-201 miyokard perfüzyon sintigrafisi yapılarak, sessiz iskemi oranı %41,8 gibi yüksek bir oranda bulunmuş ve bu hastalarda, kronik komplikasyonlardan peri ferik nöropati ve retinopati diğerlerine göre fazla saptanmıştır (17). Yine 1992'de yapılan bir çalışmada (18), tip-1 diabetiklerde efor testi ve Tc99m MIBI (SPECT) ile sessiz iskemi araştırılmış ve mikroalbuminürik hastalarda sessiz iskemi %48 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur. Fakat yukarıdaki iki çalışmada da, hastalara otonom fonksiyon testleri yapılmamış ve her hastaya da Tl-201 miyokard perfüzyon sintigrafisi ya da SPECT uygulanmamıştır; bazılarında sonuca yalnızca egzersiz testi ile ulaşılmış ve çalışmalara koroner arter hastalığı önceden bilinen hastalar da dahil edilmiştir ve oran o nedenle bu kadar yüksek bulunmuş olabilir. Bizim çalışmamızda koroner anjiyografi yapılmamış olmasına rağmen, anormal elektrokardiyografik görüntüye sahip, asemptomatik hastalarda önceden yapılan çalışmalarla, talyum miyokard sintigrafisinin koroner arter hastalığı olup olmadığını %97 oranında gösterdiği bulunmuştur (19). Dahası, asemptomatik popülasyonda, egzersizle oluşan talyum defektlerinin bulunması, gelecekteki koroner olaylar için yüksek risk taşıyan olguları belirlemekte oldukça faydalıdır (20). İdeali bu bulguların koroner anjiyografi ile de desteklenmesidir.

Earle ve arkadaşları (21) da, mikroalbuminürik tip-1 diabetik hastalarda, sessiz iskekiye mikroalbuminürik olmayanlara göre daha yüksek bir oranda bulmuşlardır (%25'e %6,3). Biz çalışmamıza mikroalbuminürisi olan hastaları almamıştık.

Sonuçta bu çalışmada, belirgin mikrovasküler komplikasyonu olmayan tip-2 diabetik hastalarda, eğer kardiyak otonom nöropati yoksa sessiz iskemi

oranının pek yüksek olmadığını, kardiyak otonom nöropati gelişiminin, sessiz miyokard iskemisi için bir risk olduğunu tesbit ettik. Uygulamaları çok basit olan bu testlerin, diabetik ya da otonom nöropati görülebilecek diğer hasta gruplarında, mümkün olduğunca uygulanıp, sessiz miyokard iskemi riski altındaki hastaların tesbiti ile bu hastaların daha erken tetkik ve tedavi şansına kavuşup, survive ve yaşam kalitelerinin arttırılabileceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Aranson D, Rayfield EJ. Diabetes and obesity. In: Fuster V, Ross R, and Topol E.J (eds):Atherosclerosis and coronary artery disease. Philadelphia, Lippincot-Raven 1996: 327-62.
2. Williams GH, Lilly LS, Scely EW. The heart in endocrine and nutritional disorders. Braunwald E (ed). Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular medicine, Philadelphia, WB Saunders Company, 1997: 1900.
3. Murray DP, O'Brien T, Mulrooney R, O'Sullivan DJ. Autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia on exercise testing in diabetes mellitus. Diabetic Med 1990; 7: 580-4.
4. Ambepityia G, Kopelman PG, Ingram D, Swash M, Millis PG, Timmis AD. Exertional myocardial ischemia in diabetes: a quantitative analysis of anginal perceptual threshold and the influence of autonomic function. J Am Coll Cardio! 1990; 15: 72-7.
5. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Stciner G, Armstrong PW. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. Am J Cardiol 1991; 67: 1073-8.
6. Umachandran V, Ranjadayalan K, Ambepityia G, Marchant B, Kopelman PG, Timmis AD. The perception of angina in diabetes: relation to somatic pain threshold and autonomic function. Am Heart J 1991; 121: 1649-54.
7. Hikita H, Kurita A, Takase B, Nagayoshi H, Uehata A, Toshihiko N, Mitani H, Mizuno K, Nakamura H. Usefulness of plasma beta endorphine level, pain threshold and autonomic function in assessing silent myocardial ischemia in patients with and without diabetes mellitus. Am J Cardiol 1993; 72: 140-3.
8. Hume L, Oakley GD, Boulton JM, Hardisty C, Ward JD. Asymptomatic myocardial ischemia in diabetes and its relationship to diabetic neuropathy: an exercise electrocardiography study in middle aged diabetic men. Diabetes Care 1986; 9: 384-7.
9. Lishner M, Akselrod S, Avi M, Oz O, Pivon M. Spectral analysis of heart rate fluctuations. A noninvasive, sensitive method for the early diagnosis of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. J Auton Nerve Syst 1987; 19: 119-25.
10. Marchant B, Umachandran V, Stevenson R, Kopelman PG, Timmis AD. Silent myocardial ischemia: Role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1433-7.
11. Droste C, Roskamm H. Experimental measurements in patients with asymptomatic myocardial ischemia.
12. O'Brien JAD, O'Hare JP, Lewin IG, Corral RJM. The prevalence of autonomic neuropathy in insulin dependent diabetes mellitus. a controlled study based on heart rate variability. Q J Med 1986; 61: 957-67.
13. Faerman I, Faccio E, Milei J, Nunez R, Jadzinsky M, Fox D, Rapaport M. Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients. Diabetes 1977; 26: 1147-58.
14. Droste C, Roskamm H, Experimental pain measurement in patients with asymptomatic myocardial ischemia. J Am Coll Cardiol 1983; 940-5.
15. Giasier JJ, Chierchia S, Brown MJ, Maşeri A. Importance of generalized defective perception of painful stimuli as a cause of silent myocardial ischemia in chronic stable angina pectoris. Am J Cardiol 1986; 58: 667-72.
16. Callahan PR, Froelicher F, Klein J, Risch M, Dubah P, Friis R. Exercise induced silent ischemia: Age, diabetes mellitus, previous myocardial infarction and prognosis. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 1175-80.
17. tnal V. Diabetik olgularda miyokard iskemisi ve kronik komplikasyonlarla ilişkisinin araştırılması: Uzmanlık Tezi; Bornova/ İzmir 1990.
18. Türkmen A. Tip-I diabetes mellituslu hastalarda sessiz miyokard iskemisinin araştırılması: Uzmanlık Tezi; İstanbul 1992.
19. Uhl GS, Kay TN, Hickman JR. Detection of coronary artery disease in asymptomatic aircrew members with computer enhanced thallium-201 scintigraphy. Am J Cardiol 1981; 48: 1037-43.
20. Fleg JL, Gerstenblith G, Zonderman AB, Becker LC, Weisfeldt ML, Costa PT Jr, Lakatta ED. Prevalance and prognostic significance of exercise induced silent myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy and electrocardiography in asymptomatic volunteers. Circulation 1990; 81: 428-36.
21. Earle KA, Morocutti A, Barnes D, Stephen SE, Chambers J, Viberti GC. Microalbuminuria as a marker of silent myocardial ischemia in IDDM patients. Diabetologia 1996; 39: 854-6.