

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Diyabetik Hastalarda Titreşim ve Akım Aracılı Vazodilatör Cevapların Karşılaştırılması

Dr. Mehmet Aydoğan
Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Sabahattin Umman

İstanbul
2020

Önsöz

İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki eğitim sürecimde ilgi, destek ve deneyimlerinden yararlandığım, başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Aytaç Öncül'e olmak üzere, engin bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı verdikleri ve eğitim sürecimde göstermiş oldukları ilgi, destek, sabır ve hoşgörü için tüm hocalarım ve uzmanlarıma minnetlerimi ve saygılarımı sunarım.

İyi günde, kötü günde yanımda olan ve her konuda desteklerini unutamayacağım, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Tüm hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personelimize dostlukları, içtenlikleri ve emekleri için teşekkürü bir borç bilirim.

Tez sürecimin her aşamasında verdiği fikirler ve özverili yardımları ile bana büyük katkıları olan değerli hocam Prof. Dr. Murat Sezer'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimin başından itibaren her konuda yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgisi, yol göstericiliği, hoşgörüsüyle bana çok büyük katkıları olan, bir baba şefkatini her zaman hissettiğim, daima kendimi güvende hissetmemi sağlayan, tez çalışması yapma şansına sahip olduğum değerli hocam Sayın Prof. Dr. Sabahattin Umman'a tüm emekleri ve sabrı için sonsuz teşekkür ederim.

Hayatımın her anında ve her aşamasında yanımda olan, desteklerini hiç esirgemeyen ve varlıklarından güç aldığım değerli aileme sonsuz teşekkür ederim.

Varlıkları ile beni dünyanın en mutlu ve şanslı insanı yapan sevgili eşim Kevser Aydoğan'a ve biricik kızım Lorin'e sonsuz teşekkür ederim.

İçindekiler

1. Kısaltmalar.....	4
2. Özet.....	5
3. Abstract.....	6
4. Giriş ve Amaç.....	7
5. Genel bilgiler.....	8
6. Hastalar ve Yöntem.....	19
6.1. Hastalar.....	19
6.2. Yöntem.....	19
6.3. Verilerin analizi.....	23
7. Sonuçlar.....	24
8. Tartışma.....	43
8.1. Beklentiler.....	48
8.2. Çalışmanın sınırlılıkları.....	48
9. Sonuç.....	49
10. Kaynaklar.....	51

Kısaltmalar

CRP	: C-reaktif Protein
DM2	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
ED	: Diyastol sonu (End Diastolic)
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
FMD	: Akım temelli dilatasyon (Flow Mediated Dilatation)
GPCRs	: G protein kenetli reseptörler
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HR	: Kalp hızı (Heart Rate)
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LSS	: Laminer shear stress
MAPKs	: Mitojenle aktive olan protein kinazlar
NO	: Nitrik oksit
OSS	: Ossilatuar shear stress
PDGF-BB:	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü-BB
PECAM-1	: Trombosit endotel adezyon molekülü-1
PGI2	: Prostatiklin
PS	: Zirve sistolik (Peak Systolic)
PSS	: Pulsatil shear stress
SS	: Kan akımının damar duvarına sürtünme etkisi (Shear stress)
TAMEAN	: Zamana göre ortalama (Time Averaged Mean)
TGF	: Transform edici büyüme faktörü
TxA2	: Tromboxan A2
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VMD	: Titreşim temelli dilatasyon (Vibration Mediated Dilatation)

Özet

Amaç: Tüm dünyada ve ülkemizde diyabetik hastaların sayı ve yaşam beklentilerindeki artma diyabetik vasküler komplikasyonların kardiyoloji pratiği içindeki payını artırmaktadır. Bununla birlikte mevcut tedavi ve korunma yöntemleri bu hasta grubunda daha az etkin olduğundan bu alanda yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç vardır. Diyabete bağlı metabolik ve vasküler sorunları azaltan egzersiz ihtiyacı en fazla olan ileri evre hastalarda nadir olmayarak yapılamaz. Egzersiz ve akım temelli dilatasyon (FMD) endotelden başlayan mekanotransdüksiyon mekanizmalarını uyararak etkili olduğundan aynı mekanizmaların direkt titreşim ile de uyarılabileceği düşünülebilir.

Yöntem: Bu hipotezi test etmek amacıyla, sunulan çalışmada tip 2 diyabetli 20 hasta (11'i erkek, yaş $56,80 \pm 11,05$, diyabet tanı yaşı $15,35 \pm 8,61$ yıl) usulüne göre FMD ve aynı taraf ön kola 5 dakika süre, 20 Hz frekans, 3 mm genlik ile vertikal vibrasyon (VMD) uygulanarak incelendi. Uygulamalardan önce ve sonraki on dakika boyunca ikişer dakikalık aralar ile brakial arter (BA) çapı ve akım hızları 10 MHz Lineer eko probu kullanarak kaydedildi. Daha sonra her evre için BA akım ve dirençleri hesaplandı.

Bulgular: FMD ve VMD uygulamalarından sonraki ilk dakikada BA çapı ve akım hızları belirgin ve ileri derecede anlamlı olarak artarken benzer şekilde vasküler direnç azaldı. Tüm parametrelerin FMD ve VMD sonrası ilk dakika değerleri istatistiksel olarak farklı değildi. FMD ve VMD sonrası brakial arter çapı bazal değere göre sırayla $\%6,04 \pm 5,29$ ve $5,49 \pm 5,21$ arttı. Onuncu dakikada farklar $\%1,73 \pm 3,21$ ve $\%2,05 \pm 3,31$ 'e indi. Her iki seriye ait ortalamalar bazal değerden farklı iken iki seri farklı bulunmadı. FMD sonrasında çap dışındaki tüm parametreler 4. Dakikadan sonra bazal düzeylerine indi. VMD sonrasında da bu parametreler ilk dakikadan sonra azaldı. Ancak azalma hızı çok daha yavaş ve 10. Dakikada bile ortalamalar bazal değerler ve FMD karşılıklarından anlamlı olarak yüksekti.

Sonuç: Çalışma sonuçları diyabetik makro ve mikrovasküler komplikasyonlara bağlı periferik perfüzyon yetersizliği olan hastalarda vibrasyonun güçlü, uzun etkili ve uygulanabilir bir tedavi seçeneği olabileceğini işaret ettiği düşündürmektedir.

Abstract

Objective: Growing frequency and life expectancy of the diabetic patients' population in all over the world and in our country increases the share of diabetic vascular complications in cardiology practice. As current treatment and prevention methods are less effective in this patient group, there is a need to for new treatment methods in that area. Exercise, which reduces metabolic and vascular problems associated with diabetes, often becomes impossible especially in advanced stage patients who need treatment the most. Since exercise and flow mediated dilation (FMD) are effective by stimulating mechanotransduction mechanisms on the endothelium, it can be expected that the same mechanisms can also be stimulated by direct vibration.

Methods: In order to test this hypothesis, in the presented study, a group of 20 type-2 diabetic patients (11 males, age 56.80 ± 11.05 and diagnosed for 15.35 ± 8.61 years) were examined via application of a duly FMD and VMD (by performing vibration for 5 minutes with 20 Hz frequency and 3 mm vertical amplitude) to the same side forearm, with a 30 minutes interval. Using a 10 MHz linear echo probe, brachial artery diameter and flow velocities were recorded before and later of FMD and VMD applications at 2-minute intervals for 10 minutes. Then brachial artery flow and resistances has been calculated for each stage.

Results: In the first minute after FMD and VMD applications, BA diameter and flow velocities increased evidently and significantly and vascular resistance decreased in a similar way. None of the corresponding FMD or VMD parameters in the first minute was different. The artery diameters after FMD and VMD, in the first minute, were increased by 6.04 ± 5.29 and 5.49 ± 5.21 % respectively. At the tenth minute, these figures decreased to 1.73 ± 3.21 and 2.05 ± 3.31 %. In the FMD series, all parameters except artery diameter returned to their baseline values after the fourth minute. After VMD, all parameters also tended to approach their baseline values after the first minute, but the recovery was much slower. At each stage after the first minute, the VMD averages were higher than the baseline value and their corresponding FMD values.

Conclusion: The results of the study indicate that vibration may be a powerful, long-lasting and feasible treatment option in patients with peripheral perfusion failure developed due to diabetic macro and microvascular complications.

Giriş ve Amaç

Diyabetes mellitus ve özellikle Tip II formu kalp damar hastaları içinde giderek büyüyen ve tedavileri diyabetik olmayanlara göre güçlükler, sınırlılıklar gösteren bir hasta grubudur. Güncel tedaviler hastalığın neden olduğu akut metabolik krizleri önleme ve tedavide çoğu defa yeterli olsa da yıllar geçtikçe ortaya çıkan ve kronik tabloya hakim hale gelen vasküler komplikasyonlara karşı yapılabilenler aynı yeterliliğe sahip olmaktan uzaktır. Nadir olmayarak bu tedavilerin yetersiz kalması diyabetik hasta grubunda yeni tedavi araçlarına yönelik ihtiyaç ve arayışı sürekli canlı tutmaktadır.

Normal şahıslarda iskemi veya egzersiz ile uyarılabilen akut mikro ve makrovasküler dilatasyon ve bu uyarıların sürekli tekrarı halinde perfüzyonu kalıcı olarak iyileştiren yapısal ve fonksiyonel kalıcı değişikliklerin ortaya çıkması daha künt olsa da diyabetiklerde de görülür. Ancak yine nadir olmayarak diyabetiklerde özellikle bu değişikliğe ihtiyacı en fazla olan ileri evre vasküler komplikasyonlularda bu uygulamalar güç, çoğu defa olanaksız hale gelir.

Sunulan çalışmada, iskemi veya egzersiz sonrasında gelişen vasküler cevap, akımın sürtünme etkisi “shear stress” aracılı olarak ortaya çıktığı ve bu etkinin mekanik karakteri dikkate alınarak bir vasküler segmentin direkt mekanik uyarıya örneğin vibrasyona benzer yönde cevap verip vermediğinin görülmesi amaçlanmıştır. Alınacak cevabın aynı yönde ve kayda değer miktarda olması tedavisi güç bu hasta grubunda yeni olanaklara ulaşılacak anlamına gelecektir.

Genel Bilgiler

Diabetes Mellitus artan ve yaşlanan nüfus, artan ortalama boy kitle indeksi ve azalan fiziksel aktivite ve değişen beslenme alışkanlıkları ve olanakları nedeniyle dünyada ve ülkemizde sıklığı “epidemi” olarak tanımlanacak düzeyde artan ve gelecekte daha da artacağı görülen bir sorundur. Hastalık, ilerledikçe hemen tüm vasküler segmentleri ilgilendiren, ciddi mortalite ve morbidite kaynağı haline gelen vasküler sorunlara (komplikasyonlara) neden olur. Diyabetik vasküler sorunların tedavisi de diyabetik olmayanlardan zorludur; mevcut metotları nadir olmayarak daha az yarar sağlar^{1,2}.

Diyabetik kardiyovasküler hastalıklar bu nedenle kalp damar hastalıklarının büyüyen ve zorlu bir alt grubunu oluşturur. Bu nedenle anlaşılması ve tedavilerine yönelik çabaların artmasına, yeni çözümlere ihtiyaç vardır.

Güncel diyabet tedavisi akut metabolik krizleri önleme ve tedavi için yeterli olsa bile glisemik düzeyi sağlıklı bireyler ile karşılaştırılabilir düzeyde, normal sınırlarda ve kararlı bir şekilde gerçekleştirmekten uzaktır. Tedavilerini dikkatle uygulayan diyabetiklerde bile plazma glikozu sağlıklı bireylere göre büyük dalgalanmalar gösterir¹. Diyabet süresinin uzaması, diyet, yaşam tarzı ve tedavinin uygunsuz/yetersiz olması oranında organlar, dokular ve önemli biyolojik moleküller fizyolojik sınırları aşan düzey ve sürelerde sıklıkla hiper, bazen hipoglisemiye maruz kalır. Genel olarak tedaviye rağmen hücre dışı sıvılarda ortalama glikoz düzeyi, hücre içinde ise düşük seyrederek. Diyabet süresi uzadıkça metabolik sapmalar dokularda direkt veya dolaylı yapısal ve fonksiyonel sapmalara, bozukluklara neden olur. Bu nedenle diyabet süresinin uzaması hastalığın kronik etkileri biriktirir; hastalığın geç dönem komplikasyonlar ortaya çıkar^{2,3}.

Vasküler komplikasyonlar diyabetik hastalarda metabolik dalgalanmalar dışında mortalite ve morbiditenin başlıca belirleyicisidir. Diyabetik hastalarda ateroskleroz diyabetik olmayanlara göre hem 2-4 kat daha sık hem daha diffüz (damar boyunca yaygın) hem de daha hızlı seyirli olarak ortaya çıkar. Medikal, girişimsel veya cerrahi tedaviler ile tedavileri daha zordur. Sağlanan iyilik halinin korunması da daha güçtür⁴. Kronik diyabetiklerin 2/3’ü koroner arter hastalığı nedeni ile kaybedilir^{5,6}.

Diyabet henüz manifest hale gelmeden aterosklerotik süreci hızlandırmaya başlar. Manifest diyabet ortaya çıkmadan yıllar önce gelişen insülin direnci ve hiperglisemi serbest

oksijen radikalleri artışına, endotelial nitrik oksit sentezinde azalmaya, enflamasyona eğilim yaratmaya, trombosit aktivasyonuna ve protrombotik koşulların gelişmesine neden olarak ateroskleroz gelişimini kolaylaştırır⁷.

Bu nedenle manifest diyabet daha yeni ortaya çıktığında makrovasküler komplikasyonlarda mesafe alınmış olabilir⁸. Bazen de görelî olarak erken ortaya çıkan aterosklerozun nedeni araştırılırken diyabet fark edilir.

Diyabette serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı gibi kalp dışı organların da makro ve mikrovasküler sorunları artar. Diyabetiklerde periferik damar hastalıklarının sıklığı iki kat artar; daha hızlı seyreder⁹.

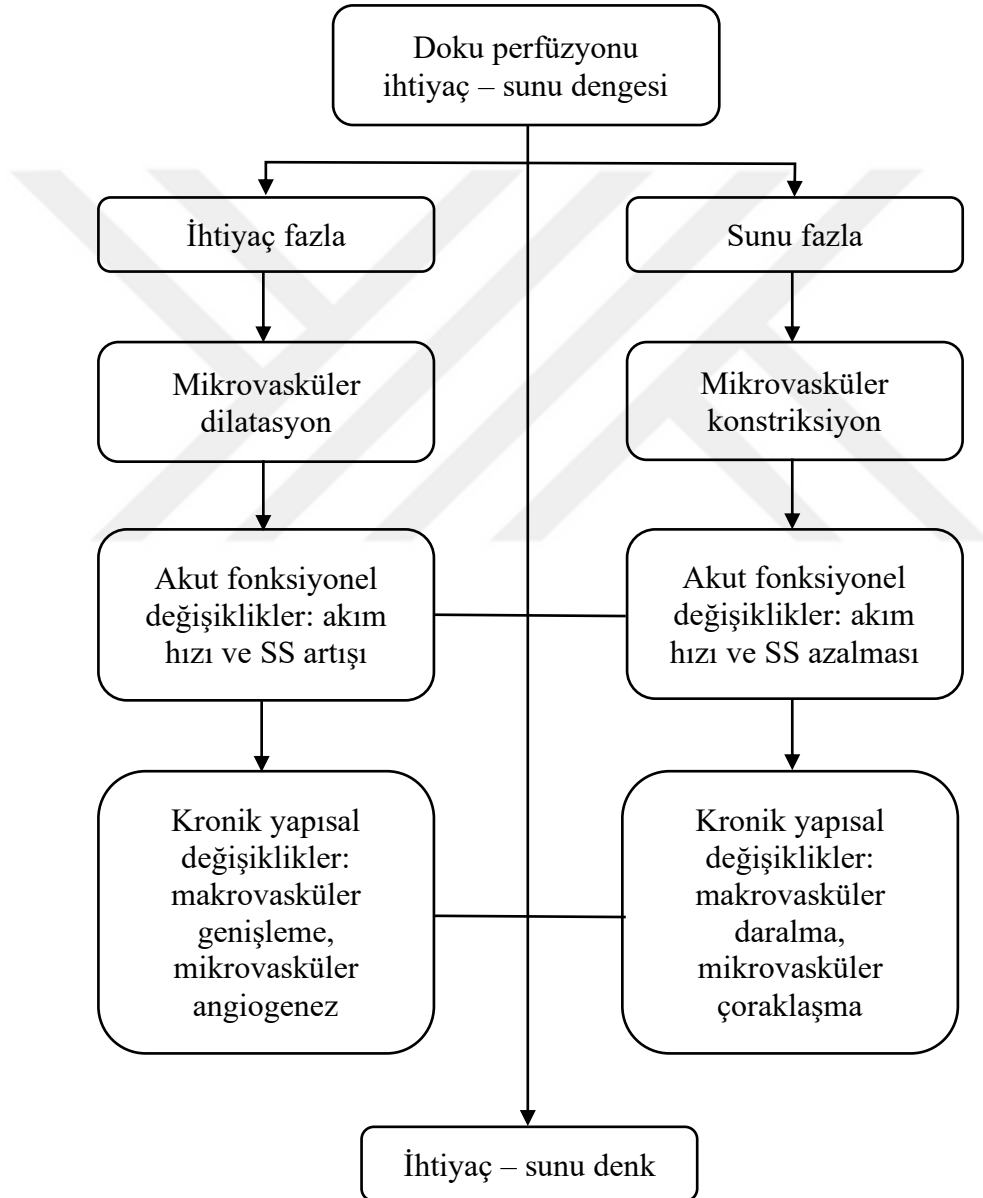
Diyabete diğer ateroskleroz risk faktörlerinin eşlik etmesi makrovasküler komplikasyonları daha da hızlandırır. Diyabetin aterosklerotik süreci uyaran renal ve vasküler mekanizmalar ile hipertansiyon, metabolik etkiler ile dislipidemi ve obezite, hareket güçlükleri nedeniyle düşük fiziksel aktivite vasküler komplikasyonları ağırlaştırır¹⁰.

Retinopati, kardiyomiyopati, nefropati, nöropati gibi diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar bazen makrovasküler değişikliklere eklenerek, bazen tek başlarına organ fonksiyon bozukluklarına neden olabilir. Bu tablolar yarattıkları özel sendromlar ile diyabetik morbidite ve mortaliteye katkıda bulunur¹¹.

Mikrovasküler komplikasyonun sonucu olarak gelişen otonom ve duyuşal nöropatiler ayak yaralanmalarını kolaylaştırır. Zemindeki makro ve mikrovasküler sorunlar perfüzyonu ve bu yaraların iyileşme hızını azaltır. Diyabetik yaralar kolay enfekte olurlar. Diyabetik ayak yaralanmalarının amputasyona neden olması veya sınırlandırıcı amputasyonu zorunlu kılması nadir değildir¹².

Sağlıklı bireylerde vasküler sistemdeki adaptif mekanizmalar genel olarak dokuların ihtiyaç duyduğu ve onlara sağlanan perfüzyonu uzun dönemde eşitler. İhtiyaçtaki akut artış mikro ve makrovasküler vazodilatasyonun sağladığı perfüzyon artışı ile karşılanır. İhtiyaç artışı kronik ise veya akut ihtiyaç artışları sık sık tekrarlanıyorsa mikrovaskülatürde angiogeneş uyarılır; kapiller damar ağı zenginleşir. Mikrovasküler alana kanı ileten makrovasküler segment damar çapları yapısal olarak genişler. Böylece hem kronik olarak artan perfüzyon ihtiyacı yeterli düzeyde karşılanır, hem de bu zeminde gelişen akut perfüzyon artışları daha yüksek düzeyde karşılanabilir hale gelir^{13,14}. Bütün bu değişiklikler sıralı olarak metabolik ihtiyaçların başlattığı mikrovasküler dilatasyon, vasküler direnç azalması, akım artışı, SS artışı, endotel yüzeyinden başlayan hücre içinde devam eden mekanokimyasal transdüksiyon

mekanizmaları ile gelişir. Sonuçta damar yapısına katılan tüm hücreler ve matris proteinlerinin katıldığı, öncelikli görevi madde değişimi olan mikrovasküler segmentlerde angiogenez, öncelikli görevi kanı bu alana iletmek olan makrovasküler segmentlerinde çap artarak perfüzyon ihtiyacı – sununu arasında bozulan dengenin yeniden oluşturulması mümkün olur¹⁵.



Şekil 1: Doku perfüzyonu ihtiyaç – sunu dengesi, fonksiyonel ve yapısal adaptasyon

Doku ihtiyacından fazla perfüze olduğunda bu defa dilatör mekanizmalar inhibe olur; uzun dönemde kapiller sayısı azalır. Vasküler direnç artar; perfüzyon azalarak ihtiyaç duyulan miktara yaklaşır¹⁶.

Dokuların gereğinden fazla perfüze olmaya verdikleri cevap pulmoner hiperperfüzyon ile örneklenebilir. Soldan sağa şant ile seyreden konjenital kalp hastalıklarında akciğer ihtiyacından fazla perfüze olur. Hiperperfüzyon zamanla pulmoner vasküler direnç artışını uyarır; kapiller ağ çoraklaşır, doku aşırı perfüzyonu sınırlandırır¹⁷. Ancak bu durumda pulmoner debi yüksekliği patolojik nedenlerle ortaya çıktığından ve artan dirence rağmen yüksek kalma eğiliminde olduğundan pulmoner arter basıncı sağ kalp yetersizliği yerleşinceye kadar yükselir.

Vasküler adaptasyonda kilit rol oynayan SS yalnızca fizyolojik süreçlerde rol oynamaz. Aterosklerotik plakların gelişiminde plak lümenine doğru kabarmaya başladığında luminal yüzünde SS artar. Plak üzerinde ortaya çıkan ve uzun süren SS artışı bu seviyede endotelden ve yapısal değişiklikler ile sonlanan süreçleri tetikler. Plak düzeyinde kronik SS artışı NO salımı dışında düz kas hücre apoptozunu uyarır¹⁸; vasküler interstisyel proteinlerin yıkan proteinlerin (matrix metalloproteinases) salımını artırır; bu enzimleri inhibe eden enzimlerin (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP-1, 2, 3, 4) salımını azaltır¹⁹. Sonuçta plak seviyesinde arter duvarının iç basınca (tensil strese) direnci azalır ve arter duvarı (plak) dışarıya doğru genişler (pozitif remodeling). Pozitif remodeling arterde plak nedeniyle ortaya çıkan (ve SS artışına neden olan) daralmayı azaltır. Hatta bazen ortadan kaldırabilir. Bu yönü ile olumlu olan sürecin bedeli plağın daha fragil olmasıdır. Bu nedenle pozitif remodeling plak vulnerabilite kriterleri arasında yer alır. Bu mekanizma ateroskleroz sürecinin dinamiklerinden biridir. Diğer faktörlerin de katkısı/katılımı ve etkileşimi ile süreç bu noktada kalmayabilir, negatif remodeling gelişebilir, akut rüptürler, erozyonlar ile ilerleyerek / komplike olarak çeşitli aşamalarda akut ve / veya kronik iskemik sendromlara yol açabilir.

Perfüzyon ihtiyaç – sunu dengesini en yaygın olarak dokuların oksijen ihtiyaç – sunu dengesi üzerinden de incelenir. Doku oksijen ihtiyacında akut veya kronik artış veya tekrarlayan akut artışlar vasküler adaptasyon mekanizmaları uyararak doku perfüzyonunun akut veya kronik adaptasyonunu sağlar²⁰. İhtiyacın azalması ise ters yönde etki yaparak perfüzyonu azaltan fonksiyonel ve/veya yapısal değişiklikleri uyarır.

Dokunun oksijen ihtiyacı ile perfüzyonu arasında ilişki o kadar güçlüdür ki akut veya kronik perfüzyon değişikliklerinde hemen doku oksijenasyonunu akla gelir. Bu güçlü ilişki perfüzyonu etkileyen diğer faktörlerin gözden kaçırılmasını kolaylaştırır.

Diyabetik hastaların ilk yıllarında doku ve organlarda hiperperfüzyon dikkati çeker. Erken diyabetiklerde renal hiperperfüzyon tipik örnektir²¹. Diyabetin ilk dekadında bazal koşullarda miyokardın da hiperperfüze olduğu gösterilmiştir²². Yıllar sonra mikrovasküler çoraklaşma, böbrekte glomerül kaybı, diğer dokularda prekapiller arteriyoller duvarlarda kalınlaşma, mikrovasküler direnç artışına, bazal perfüzyonun azalmasına, hiperperfüzyonun yerini mikrovasküler hipoperfüzyona bırakmasına yol açar. Bu evrede akut ihtiyaç artışlarına adaptasyon yeteneği de azalır. Bu durum kalpte CFR (coronary flow reserve) azalması olarak kendini belli eder²². Mikrovasküler değişiklikler retinopati, nefropati, nöropati ve kardiyomiyopati gibi önemli, organ fonksiyon kayıpları ile seyreden sorunlara yol açar. Eşlik eden makrovasküler sorunlar da eklenince klinik belirtiler ağırlaşır.

Diyabette oksijen transportunda sorun olmadığından doğal olarak erken dönemdeki hiperperfüzyonun nedeni hipoksi değildir. Ancak dolaşımın görevi sadece dokulardaki O₂ – CO₂ gaz değişimini sağlamak değildir. Yaşam için vaz geçilemez maddelerin de taşınması gerekir. Diyabette mutlak veya rölatif insülin yetersizliği hücrenin genellikle glikopenik olmasına yol açar. Büyük olasılıkla ilk dekat boyunca diyabette görülen hiperperfüzyonun nedeni hipoksinin yaptığı gibi intrasellüler glikopeninin perfüzyonu artıran mekanizmaları uyarmasıdır. Ancak sağlanan perfüzyon artışı glikozun trans-mebran transportundaki sorun nedeniyle ihtiyacın karşılanmasını sağlamadığından perfüzyonun stimülasyonu sonlanmaz. Ne var ki artan perfüzyon oksijen ve hücreye girişinde engel olmayan diğer taşınanların açısından dokunun “fazla” perfüze olmasına neden olur. Fazla perfüzyon algısı bu defa onu sınırlandıran mekanizmaları uyarmaya başlar. Hiperperfüzyonu sınırlandıran mekanizmaların yıllarca uyarılması sonuçta mikrovasküler çoraklaşma ve vasküler direnç artışı karakterize diyabetik mikrovasküler komplikasyonların zeminini oluşturur.

Gelişen mikrovasküler yetersizlik yaygın ve anatomik olarak giderilmesi güç diffüz darlıklar şeklinde ortaya çıkan makrovasküler komplikasyonlara eklenerek diyabete bağlı perfüzyon sorununu büyütür.

Egzersiz şiddeti ve süresi ile orantılı olarak yapılırken ve sırasında saatlerde çizgili kasın insüline bağımlı olan olmayan yollarla kan glikozunu alabilmesini kolaylaştırır. Ayrıca egzersiz sırasında çizgili kasta ve debisi artan diğer organlarda mikro ve makrovasküler direnci

düşer. Tekrarlanması oranında vasküler sistemin mikrove makrovasküler segmentlerinde yüksek debi ile uyumlu yapısal ve fonksiyonel değişiklikler gerçekleşmeye başlar. Egzersiz sırasındaki perfüzyon artışı ihtiyaç artışı ile birlikte hatta onun ardından geliştiğinden “fazla perfüzyon” uyarısı yapmaz. Egzersizle LDL/HDL kolesterol oranı, trigliserit düzeyi, fazla kilolar azalır. Bu çok yönlü etkiler nedeniyle egzersiz diyabetiklerde hem metabolik bozukluk azaltır hem de vasküler komplikasyonların kontrolünü kolaylaştırır²³. Egzersize cevap diyabeti olmayanlara göre daha künt olsa bile etkinin çok yönlülüğü ve alternatif tedavi seçeneklerin kısıtlılığı nedeniyle diyabetiklerde egzersiz önemle tavsiye edilir.

Ancak hastaların ilerleyen yaşları, azalan kas güçleri, eşlik eden periferik ve/veya koroner arter hastalıkları, tabloya eklenebilen kronik obezitenin kolaylaştırdığı mekanik ortopedik sorunlar, bazı hastalarda gelişen trofik alt ekstremitte ülserleri hastaların egzersiz kapasitelerini nadir olmayarak kısıtlayabilir hatta olanaksız hale getirebilir.

Bu nedenle diyabetik damar hastalığında tedavi olanaklarını artıracak yeni araçlara, uygulamalara diğer diyabetik olmayan hasta grubundan daha fazla ihtiyaç olduğu söylenebilir.

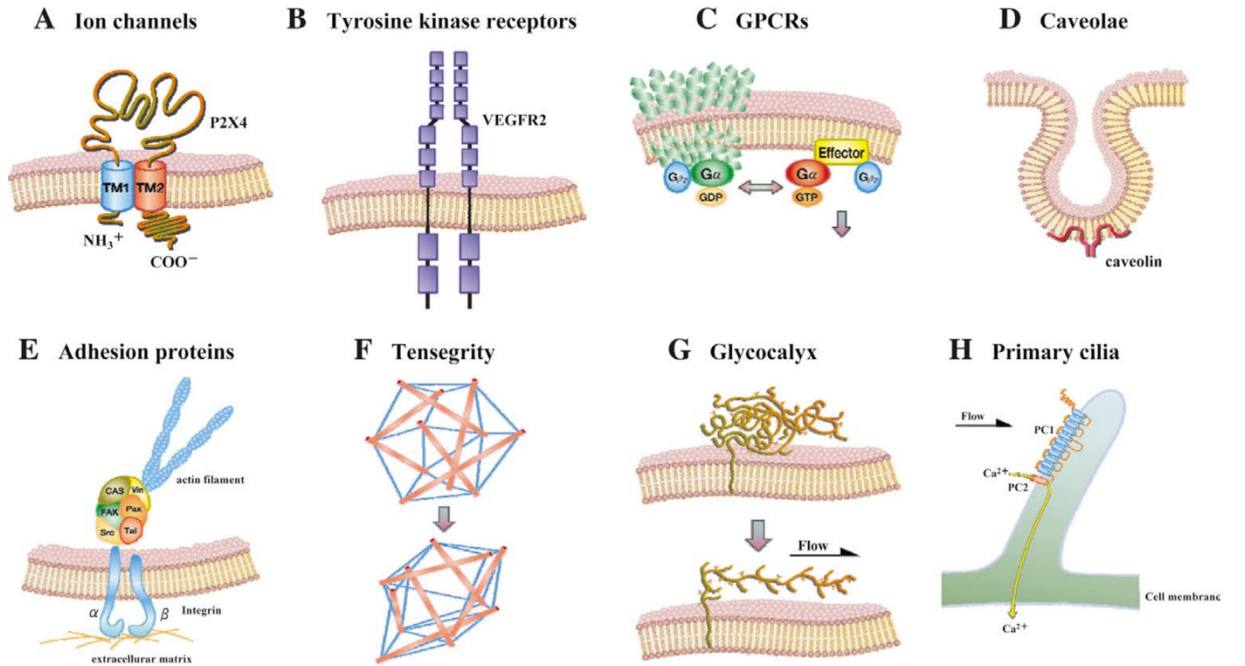
Egzersizin vasküler etkileri akım temelli dilatasyon (flow mediated dilatation, FMD) testi ile simüle edilebilir. Bu test sırasında ön kol dirsek altına sarılan tansiyon aleti manşonu 5 dakika süre ile sistolik arter basıncının üzerine çıkarılarak ön kol iskemisi yaratılır. İskemiye sekonder gelişen mikrovasküler dilatasyon mikrovasküler direnci düşürür; akıma izin verildiğinde akım hızları belirgin olarak artar. Artan akım hızı kanın damar duvarı sürtünmesini (shear stress, SS) artırır. Endotel yüzeyindeki özel yapılar SS artışını algılar. Hücre iskeletini oluşturan mikrotübüller ve aktin filamentlerinin de katıldığı bir etkileşim süreci ardından “mekanotransdüksiyon” olarak tanımlanan mekanokimyasal süreçler gelişir. Sonuçta nitrik oksit (NO) salınarak vazodilatasyon uyarılır. Dokunun perfüzyonu artar. Hiperperfüzyon dokudaki iskemiye dakikalar içinde ortadan kaldırır; akım artışı bazal değerlerine döner, dilatasyon sonlanır²⁴.

Diyabetiklerde sık ve tekrarlayan egzersiz ile iskemi indüksiyonu ve bu yolla metabolik ve fonksiyonel / vasküler olumlu değişiklikler her zaman uyarılamaz. Egzersiz yapmayı kısıtlayan nedenler ve periferik dokuların zaten iskemik halde olması nadir olmayarak bunu kısıtlar hatta engel olur.

Egzersiz yapılamıyor olsa bile, yapılması halinde uyaracağı mekanizmaların egzersiz dışında bir yolla uyarılması egzersiz ile sağlanması umulan değişiklikleri başlatabilir ve diyabetiklerde yeni tedavi olanakları yaratabilir.

Egzersize vasküler cevap başlangıçta iskemi ile uyarılsa bile etkinin damar sistemine yayılması, makro ve mikro segmentlerinin dilatasyonunda SS algısı ve algıya duyarlı mekanizmaların rolü önemlidir. Endotel SS düzeyini onu sürekli algılayan reseptörleri veya yapıları ile algılar²⁵. Bu algıdaki artış akut olarak vazodilatasyon, kronik olarak mikrovasküler zenginleşme ve makrovasküler çap artışı ile sonlanan mekanizmaları uyarır²⁶.

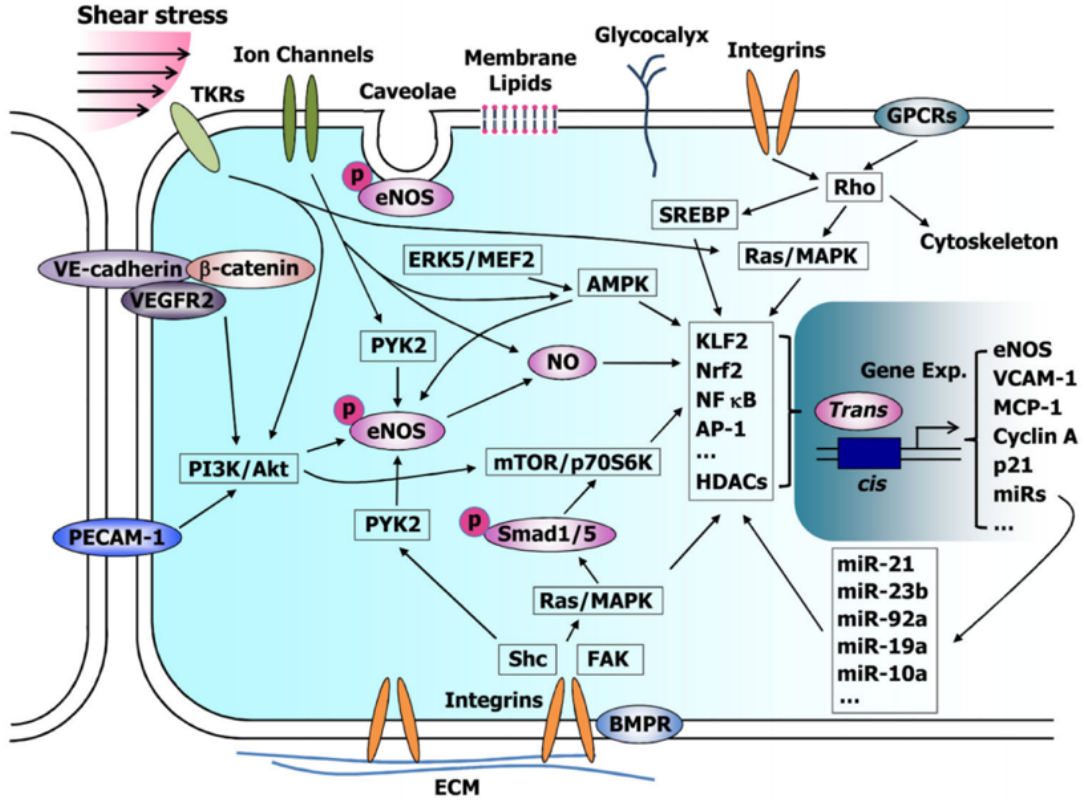
Endotelialin luminal yüzünde SS'i algılayan yapılar uyarının mekanik karakteri ile uyumludur ve bu yönleri nedeniyle “mekanosom” olarak da adlandırılır²⁷. Bu sensörler veya resöptörler üzerinden algılanan SS'e bağlı mekanik uyarı hücre iskeleti üzerinden intrasellüler “mechanotransduction” mekanizmaları üzerine aktarılacak NO ve sentezini ve diğer spesifik kimyasal cevapların ortaya çıkmasını sağlar^{28,29,30,31}. Şekil 2, 3 ve 4'te bu yapı ve mekanizmalar şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2: Olası “Shear Stress” (SS) sensörleri²⁵.

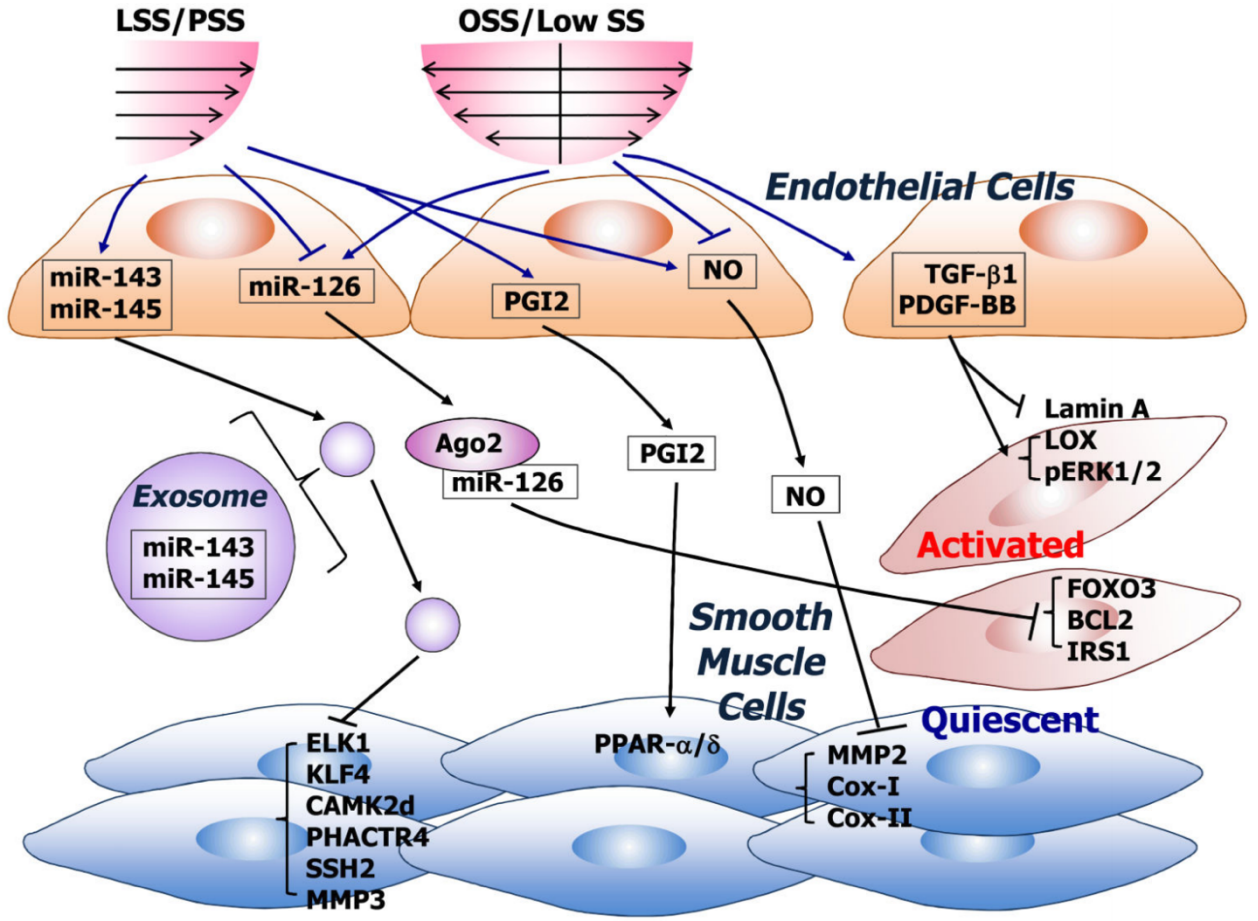
(A) İyon kanalları: K^+ , Cl^- ve Ca^{++} dahil çeşitli iyon kanallarının SS duyarlı olduğu gösterilmiştir.

- (B) Tirozin kinaz resöptörü: SS ligand-bağımlı olmaksızın vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü 2'nin (VEGFR2) hızlı fosforilizasyonuna neden olur.
- € GPCRs: G-protein-kenetli reseptörün ve G-proteinin kendisinin SS ile aktive olduğu gösterilmiştir.
- (D) Çukurcuk (Caveolae): Çeşitli reseptörler, iyon kanalları ve sinyal proteinleri ve bunlar ilgili proteinleri içeren mikro-membran çukurcuklarının SS algılama ve spesifik cevapların oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir.
- € Adhezyon proteinleri: Hücre-hücre ve hücre-matrix temas alanlarında çeşitli adhezyon molekülleri SS algı ve cevap süreçlerine katılır. İntegrinler bu adhezyon moleküllerinin bir grubudur.
- (F) Tensegrity: Hücreye şekil veren ve mekanik etkilere, gerilime karşı formunu koruyan hücre iskelet yapısı ve fonksiyonlarını ifade eder. Hücre iskeletini oluşturan mikrotubuller ve aktin filament örgüsü / çatısının hücre üzerine etki eden, onu deforme eden mekanik kuvvetleri direkt olarak algılıyor olması muhtemeldir.
- (G) Glikokaliks (Glycocalyx): Rastgele / karmaşık halde duran glikokaliks polimerlerinin akım altında düzenli / paralel duruma geçmesi iyonların, aminoasitlerin, büyüme faktörlerinin transportunu etkiler, bu polimerlerin intrasellüler bağlantılarını etkileyerek sinyal sürecini tetikler.
- (H) Birincil membran uzantısı (Primary cilia): Akım etkisi ile bükülerek polycystin-2 (PC2) aktivasyonunu başlatır. Bu da geçici reseptör potansiyeli iyon kanalı ailesinden polycystin-1'i (PC1) etkileyerek hücre içine Ca^{++} girişine neden olur.



Şekil 3: “Shear Stress” algısından endotelial yapı ve fonksiyonların değişimine uzanan mekanotransdüksiyon mekanizmalarının şematik gösterimi²⁶.

SS endotel yüzeyinde yer alan, aralarında integrinler, tirozin kinaz reseptörleri (tyrosine kinase receptors, TKRs) G proteinleri ve G protein kenetli reseptörler (G protein-coupled receptors, GPCRs), iyon kanalları, Vekaderin ve PECAM-1 gibi hücreler arası temas proteinleri (intercellular junction proteins, örn Vecadherin ve PECAM-1), kaveol (caveolae), membran lipidleri ve glikokaliks bulunan mekanosensörler üzerinden bu mekanizmaları başlatır. Bu mekanosensörler Sch gibi adaptör moleküller üzerinden etki ederek Ras, Rho, fosfatidilinositol-3-kinaz (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) ve mitojenle aktive olan protein kinaz (mitogenactivated protein kinases, MAPKs) gibi sinyal moleküllerinin aktivitesini tetikleyerek eNOS, Smad1/5, transkripsiyon faktör ve kofaktörlerinin (örn: KLF2, NF κB, ve AP-1) aktive olmasına ve sonuçta eNOS, VCAM-1, MCP-1 ve mikro RNA (microRNAs, miRs) gibi fonksiyonel mediatör genlerinin ekspresyonuna yol açar. Böylece endotelial yapı ve fonksiyonlar algılanan SS düzeyine uygun hale gelir.



Şekil 4: Şematik olarak “shear stress” (SS) etkisi ile endotel üzerinden damar düz kas hücrelerinin gen ekspresyonu ve fenotipik değişimi²⁶.

Yeterli büyüklükte ve yönü net laminer veya pulsatil akımın yarattığı SS (LSS ve PSS) ile hızı düşük ve yönü belirsiz gitgelli akımın yarattığı SS (ossilatuar shear stress, OSS) NO, prostasiklin (PGI2), PDGF_BB ve TGF-b1 ve miRs gibi moleküllerin salınımını farklı yönlerde etkilerler. Yüksek SS endotel hücrelerinden NO, PGI2 ve exosome-embedded miR-143/-145 salınmasına ve bu nedenle düz kas hücrelerinin gevşek fenotipe yönlenmesine neden olurken, düşük veya git-gelli SS (OSS) PDGF-BB, TGF-b1 ve Argonaute 2 (Ago2)-carried miR-126 endotelden salınmasına neden olarak düz kas hücrelerini aktif fenotipe sokar.

SS ve bu etki ile uyarılan mekanizmaların mekanik karakteri bu mekanizmaların egzersiz yapamayan hastalarda iskemi indüksiyonu yerine direkt mekanik uyaranlar ile uyarılabileceğini akla getirir. Bu amaçla dolaşımının artması istenen dokuları uyarmak için vibrasyon kullanılabilir. Üstelik böyle bir uyarı tüm vasküler segmentleri etkileyeceğinden iskemi indüksiyonuna benzer şekilde mikro ve makrovasküler tüm segmentlerde etkili olması umulabilir.

Vibrasyon fizik tedavi kliniklerinde uzun yıllardır çeşitli amaçlar ile kullanıldığından bu kliniklerde kullanılan cihazlar ile ve test edilmiş frekanslarda yapılacak vibrasyon uygulamasının güvenli güvenlik kaygıları da kayda değer olmayacaktır³².

Sunulan çalışmada bu düşünceler ile diyabetik hastalardan oluşan bir grupta vasküler sistemde ortaya çıkan vibrasyon temelli dilatasyon (vibration mediated dilatation, VMD) ve diğer lokal hemodinamik parametre değişimleri bazal değerler ile ve kıyaslanması amacıyla aynı hastalarda aynı kola uygulanan FMD uygulaması sonuçları ile karşılaştırılarak incelenmiştir.

Hastalar ve Yöntem

Hastalar

Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ve Diyabet Bilim Dalı Polikliniklerinden izlenen hastalardan 30 ile 80 arasında, en az bir yıldır Tip II diyabet tanısı ile izlenen, sinüs ritminde, yazılı bilgilendirilmiş onam veren, ekokardiyografik sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %35'in üzerinde olan 20 hasta alındı. Kesin veya kuşku subklaviyan arter darlığı olanlar, ultrasonografik kontrolde brakial arterinde aterom plağı veya duvar kalsifikasyonu görülenler, kooperasyonu yeterli olmayanlar, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıflamasına göre fonksiyonel kapasite III veya IV kalp yetersizliği olanlar, kararsız angina tarif edenler, atriyal fibrilasyon veya sık ekstrasistoller nedeniyle düzensiz kalp ritmi olanlar çalışmaya alınmadı.

Yöntem

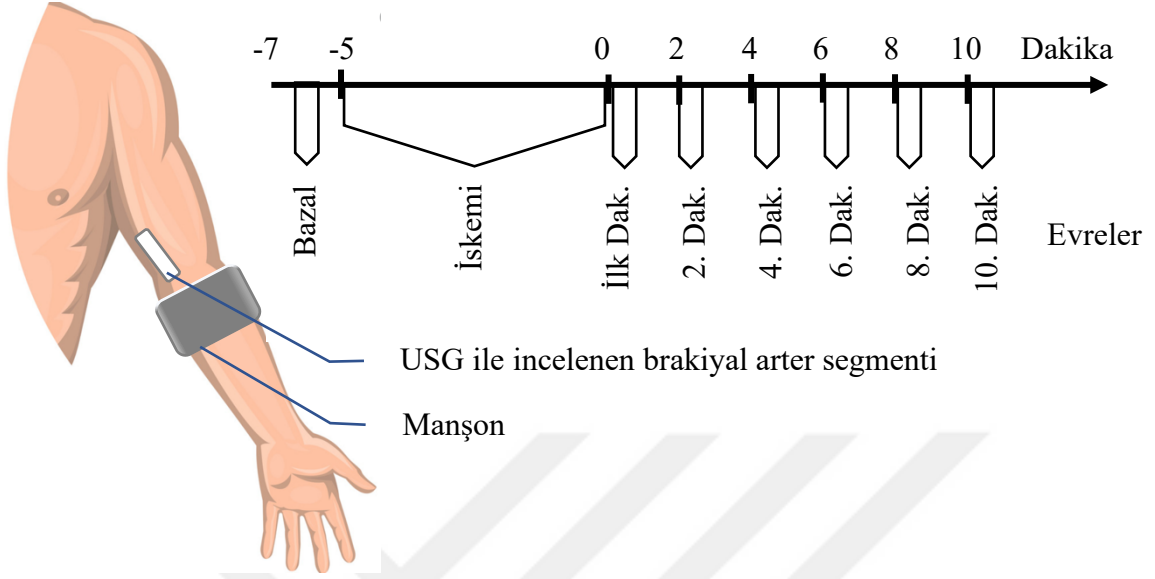
Fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ardından çalışmaya alınan hastalarda tetkikler günün 16:00 – 18:00 saatleri arasında yapıldı. Hastaların incelemeden önceki yarım saat içinde çay, kahve, sigara kullanmamış olmaları sağlandı. Tüm hastalarda EKG takibi altında GE Vingmed Vivid 7 ® ekokardiyografi cihazı ve 10 MHz lineer prob kullanılarak yatar pozisyonda sol kol brakial arter iki boyutlu ultrasonografik görüntüleme ve aynı arter akımlarını “pulsed” Doppler eko ile kaydedildi. Ölçüm yeri çizilerek işaretlendi.

Tüm hastalarda önce bazal kalp hızı, brakial arter çapı, en yüksek, en düşük ve ortalama akım hızları ölçülüp kaydedildi.

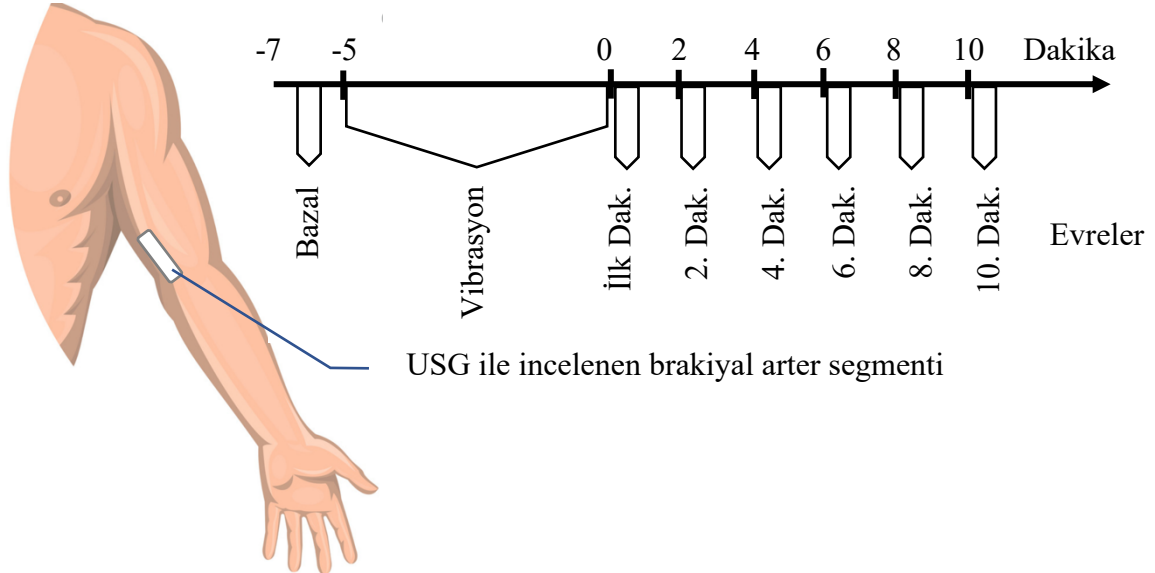
FMD ölçümü: Sol dirseğin hemen altına sarılan tansiyon aleti (sfigmomanometre) manşon basıncı hastanın daha önce ölçülen sistolik arter basıncının 50 mm Hg üzerine çıkarıldı. Radyal arter nabzının kaybolmasıyla kontrol edilerek beş dakika süre ön kol perfüzyonu durduruldu. Manşonun çözülmesinden hemen sonraki ilk dakikada ve 10. Dakikaya kadar 2 dakikalık aralar ile (2., 4., 6., 8. Ve 10. Dakikalarda) daha önce bazal ölçümlerin kaydedildiği noktadan aynı parametreler tekrar ölçülerek kaydedildi (Şekil 5).

VMD ölçümü: Hastanın aynı taraf ön kolu son FMD ölçümünden 30 dakika sonra “Power Plate” vibrasyon cihazı üzerine konarak 5 dakika süre ile 20 Hz frekans 3 mm vertikal genlik ile vibrasyona maruz bırakıldı. Vibrasyonun sonlandırılmasından hemen sonra ve 2

dakikalık aralar ile 10. Dakikaya kadar aynı noktadan aynı pozisyonda aynı ölçümler yapılarak kaydedildi. (Şekil 6, 7)



Şekil 5: FMD uygulama şeması



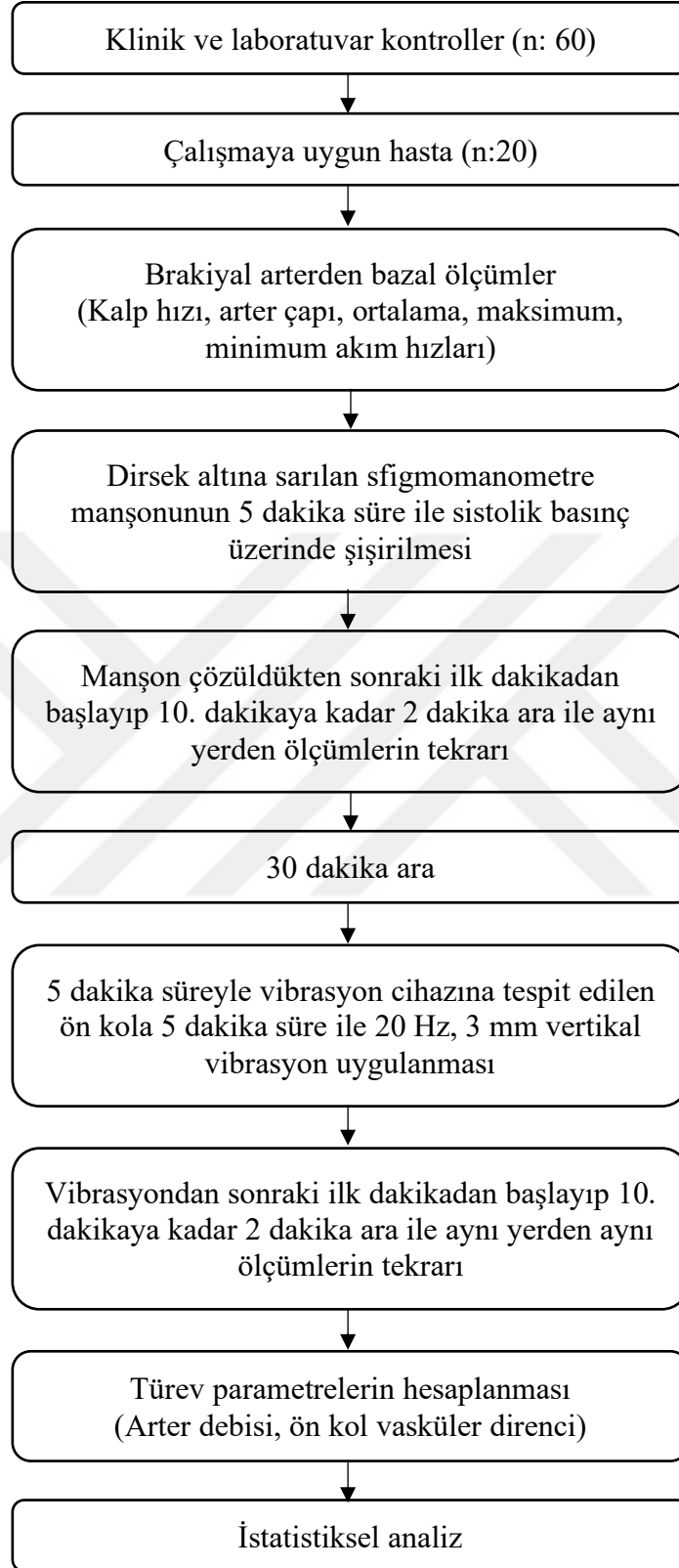
Şekil 6: VMD uygulama şeması



Şekil 7: Ön kola vibrasyon uygulanma.

Türev parametrelerin hesaplanması: Brakiyal arterin kısa eksen kesitinin dairesel olduğu dikkate alınarak her evreye ait çaplar ($2r$) üzerinden kesit alanları (πr^2) cm^2 cinsinden hesaplandı. Bu alan ve ortalama akım hızı (cm/sn) çarpılıp sonucun 60 katı alınarak arterin dakikalık debisi (ml/dak), ortalama arter basıncı bu debiye bölünüp sonuç 80 ile çarpılarak da ön kol vasküler direnci (dyn.sn.cm^{-5}) hesaplandı. Hesaplamalar bazal, FMD ve VMD sonrası tüm ölçüm evreleri için tekrarlandı.

FMD/VMD işlem sırası: VMD uygulamasına ilişkin literatür bilgisine rastlanmadığından yöntemin kararlaştırılması amacıyla yapılan pilot uygulamalarda vibrasyon sonrası ortaya çıkan vasküler değişikliklerin 30 dakika sonra bile –azalsa da– devam edebildi görüldü. Ancak FMD uygulamasından sonra tüm hastalarda arter çapının 10 – 12, akım hızlarının ise 3 – 4 dakikada bazal değerlerine döndüğü görüldüğünden her iki yöntemin benzer benzer bazal değerler ardından yapılabilmesi için önce FMD uygulaması yapılarak hastalardan 10 dakika boyunca ve ikişer dakika aralar ile kayıtlar alındı. Sonra 30 dakika ara verildi. Ardından VMD uygulaması yapıp aynı evrelerde aynı parametreler kaydedildi. (Şekil 8)



Şekil 8: Çalışma akış şeması

Verilerin analizi:

Sürekli (parametrik) değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik (non-parametrik) değişkenler sayı ve % ile gösterildi. Aynı yöntemle elde edilen farklı evrelerin veya farklı yöntemler elde edilen aynı evreye ait ortalamalar aynı hasta grubundan elde edildikleri için eş seriler için t-testi (paired t-test) ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık için sınır $p<0.05$ kabul edildi.



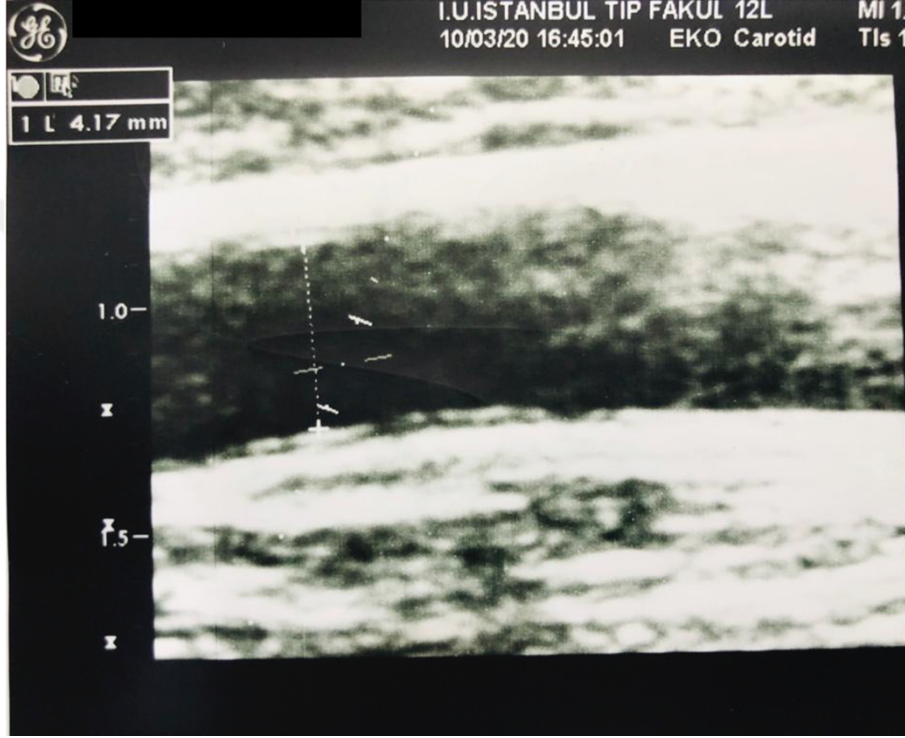
Sonuçlar

Çalışmaya alınan 20 diyabetik hastanın yaşı $56,80 \pm 11,05$ yıl; diyabet tanı yaşı $15,35 \pm 8,61$ yıl; Erkek kadın oranı 11/9 (%55/45) idi. Ortalama vücut kitle indeksi $29,31 \pm 6,64$ kg/m²; açlık kan şekeri $203,15 \pm 77,44$ mg/dl; HbA1C % $8,92 \pm 1,83$; kreatinin $0,90 \pm 0,35$ mg/dl; mikroalbuminüri $121,88 \pm 268,67$ mg/L; CRP $4,45 \pm 5,21$ mg/L; LDL kolesterol $118,55 \pm 36,31$ mg/dl bulundu. Ek olarak 6 hastada (%30) iskemik kalp hastalığı 2 hastada (%10) NYHA FK II kalp yetersizliği, 13 hastada (%65) hipertansiyon hikayesi vardı. On hasta (%50) vazodilatör ilaç (kalsiyum antagonisti ve/veya angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü), 12 hasta (%60) statin alıyordu. İncelemeden önce arter basıncı sistolik $127,00 \pm 14,82$; diyastolik $74,75 \pm 9,24$ mm Hg bulundu. (Tablo 1)

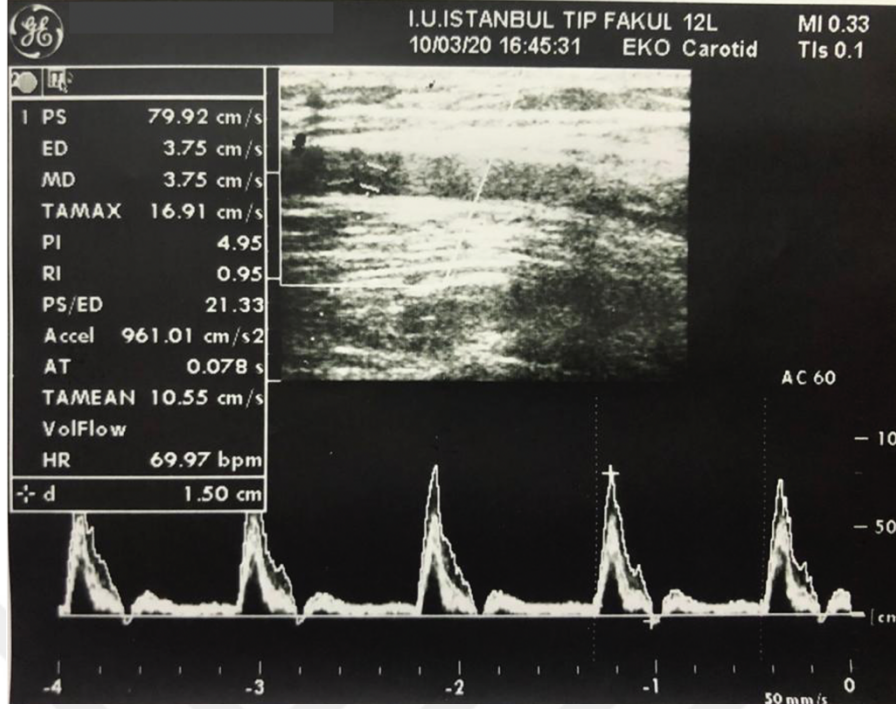
Tablo 1: Hasta grubunda demografik ve bazal parametreler

	N	Ortalama	Standart Sapma
Yaş yıl	20	56.80	11.05
Diabet süresi yıl	20	15.35	8.61
Cinsiyet n, E/K	20	11/9	
Ağırlık kg	20	81.95	18.97
Boy cm	20	167.20	7.77
Vücut kitle indeksi kg/m ²	20	29.31	6.64
Açlık kan şekeri mg/dl	20	203.15	77.44
HbA1C %	19	8.92	1.83
Kreatinin mg/dl	20	0.90	0.35
Mikroalbuminüri mg/L	17	121.88	268.67
CRP mg/L	20	4.45	5.21
LDL-Kolesetorol mg/dl	20	118.55	36.31
Arter Basıncı (Sist.) mmHg	20	127.00	14.82
Arter Basıncı (Diast.) mmHg	20	74.75	9.24
Arter Basıncı (Ort.) mmHg	20	92.20	9.81
İskemik Kalp Hastalığı n (%)	20	6 (30)	
Kalp Yetersizliği n (%)	20	2 (10)	
Hipertansiyon n (%)	20	13 (65)	
Vazodilatör kullanımı n (%)	20	10 (50)	
Statin kullanımı n (%)	20	12 (60)	

Brakiyal arter çap ve erken sistolik, geç diyastolik ve ortalama akım hızlarına ilişkin tipik vaka kayıt rnekleri Şekil 9 – 15’de, incelenen parametrelerin FMD ve VMD serilerindeki evre ortalamaları, bu ortalamalar ile bazal değerler ve serilerin eő evleri arasındaki farkların istatistiksel anlamlılıkları Şekil 16 – 22 ve Tablo 2-8’de sunulmuőtur.

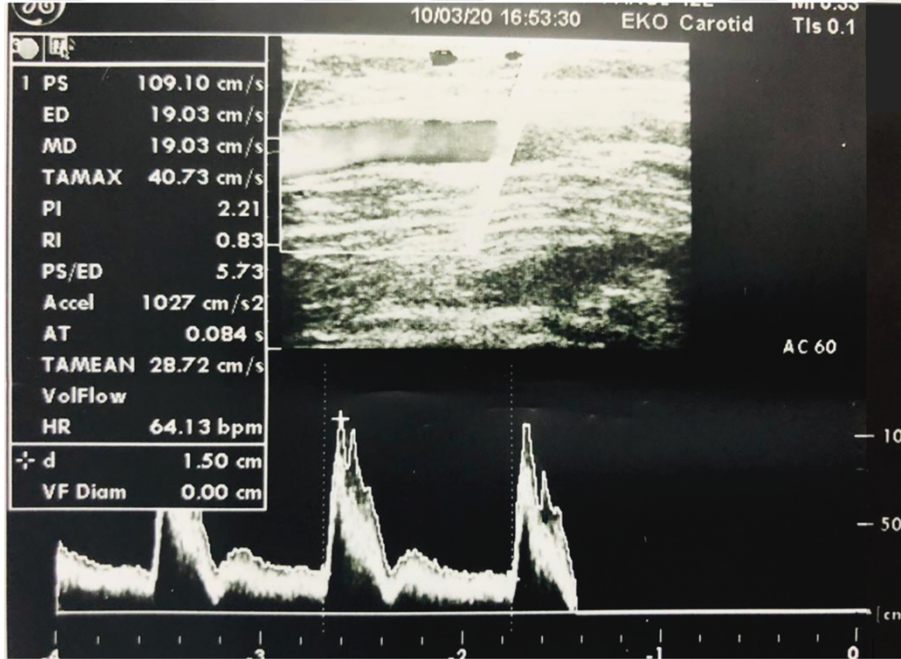


Şekil 9: Brakial arter bazal çap ölçümü



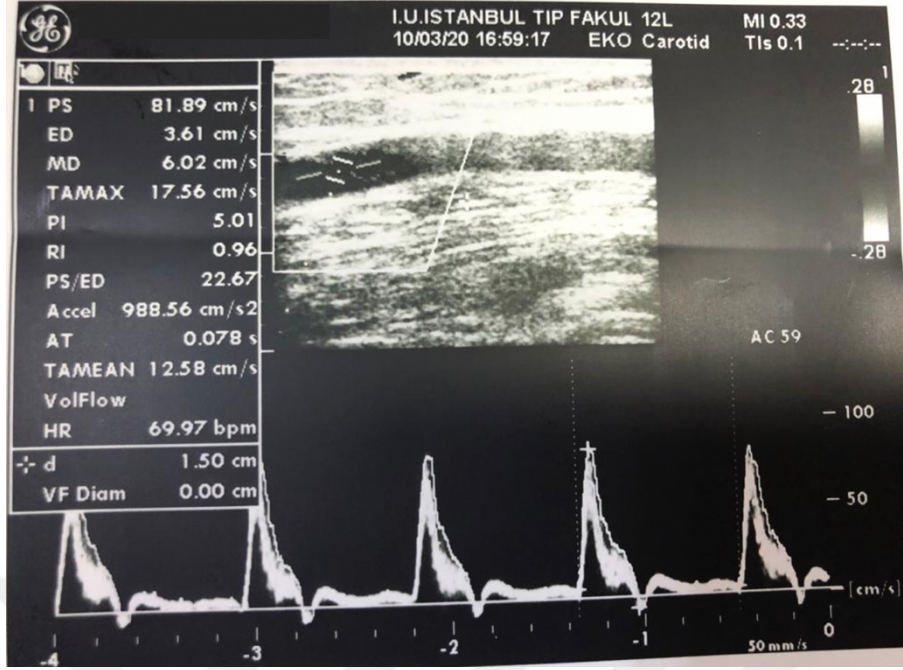
Şekil 10: Brakial arter bazal akım kaydı.

[PS: Maksimum akım hızı (Peak Systolic), ED: Diyastol sonu akım hızı (End Diastolic), TAMEAN: Ortalama akım hızı (Time averaged mean velocity), HR: Kalp hızı (Heart Rate)]



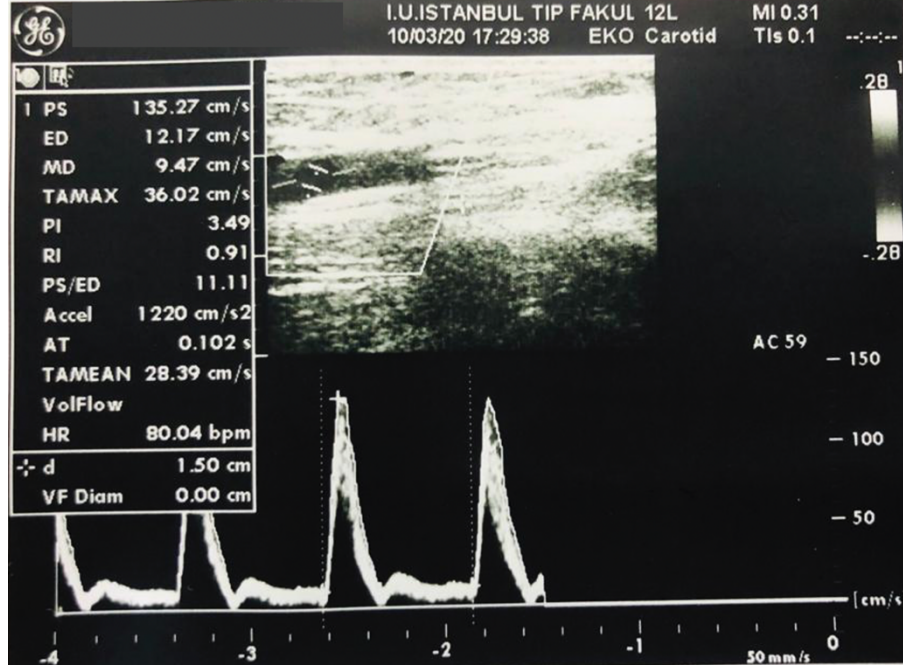
Şekil 11: FMD ilk dakika akım kaydı.

[PS: Maksimum akım hızı (Peak Systolic), ED: Diyastol sonu akım hızı (End Diastolic), TAMEAN: Ortalama akım hızı (Time averaged mean velocity), HR: Kalp hızı (Heart Rate)]



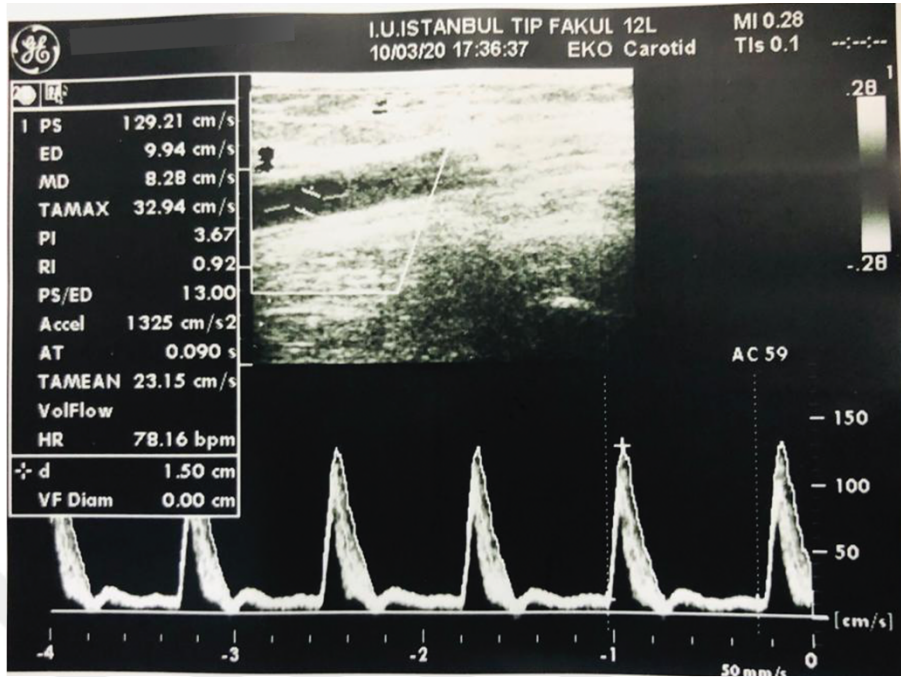
Şekil 12: FMD 6. Dakika akım kaydı.

[PS: Maksimum akım hızı (Peak Systolic), ED: Diyastol sonu akım hızı (End Diastolic), TAMEAN: Ortalama akım hızı (Time averaged mean velocity), HR: Kalp hızı (Heart Rate)]



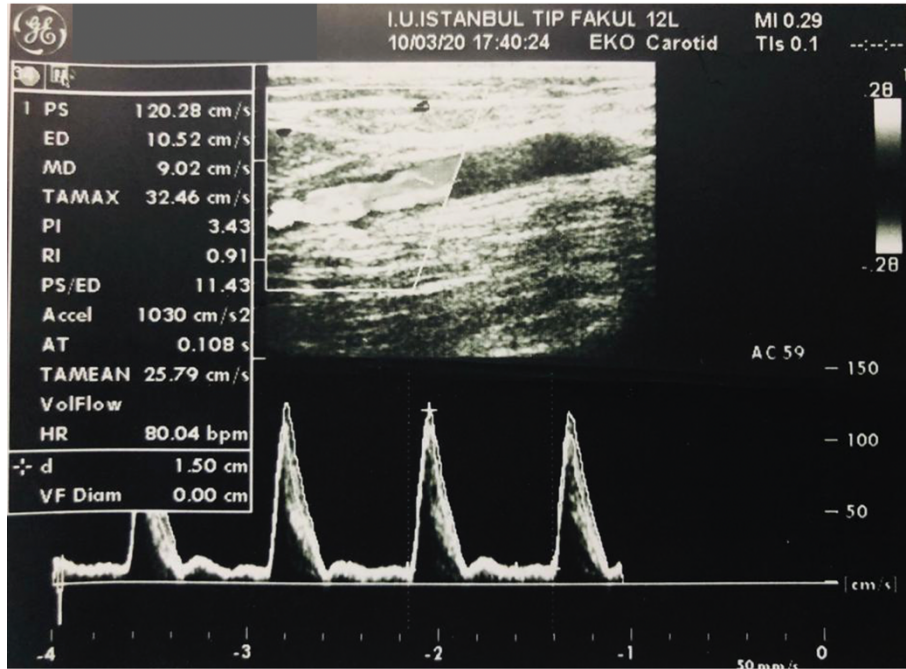
Şekil 13: VMD ilk dakika akım kaydı.

[PS: Maksimum akım hızı (Peak Systolic), ED: Diyastol sonu akım hızı (End Diastolic), TAMEAN: Ortalama akım hızı (Time averaged mean velocity), HR: Kalp hızı (Heart Rate)]



Şekil 14: VMD 6. Dakika akım kaydı.

[PS: Maksimum akım hızı (Peak Systolic), ED: Diyastol sonu akım hızı (End Diastolic), TAMEAN: Ortalama akım hızı (Time averaged mean velocity), HR: Kalp hızı (Heart Rate)]

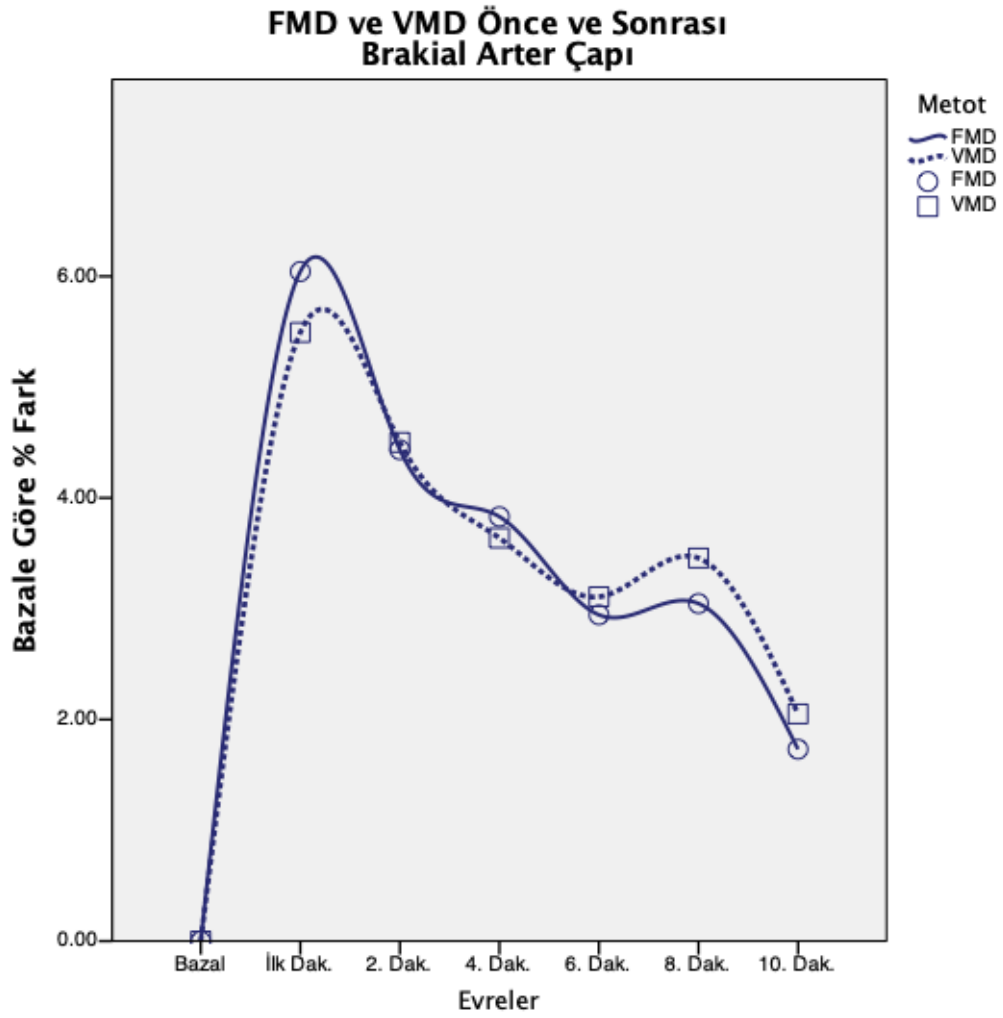


Şekil 15: VMD 10. Dakika akım kaydı.

[PS: Maksimum akım hızı (Peak Systolic), ED: Diyastol sonu akım hızı (End Diastolic), TAMEAN: Ortalama akım hızı (Time averaged mean velocity), HR: Kalp hızı (Heart Rate)]

Brakiyal arter çapı

Brakiyal arter çapı, her iki (FMD ve VMD) uygulamadan sonra, ilk dakikada maksimum dilatasyon gösterdi. Çaptaki artış, izleyen dakikalarda tedricen azaldı. Ancak ortalamalar 10. Dakikada bile hala bazal değerden yüksekti. Her iki seride de bazal ortalamalar ile ve ilk, 2., 4., 6. Ve 10. Dakika değerleri arasındaki farklar anlamlı bulundu. FMD ve VMD uygulamalarının brakiyal arter çapı üzerindeki etkileri benzerdi. Evrelerin tümünde seriler arasında anlamlı fark yoktu. (Şekil 16, Tablo 2)



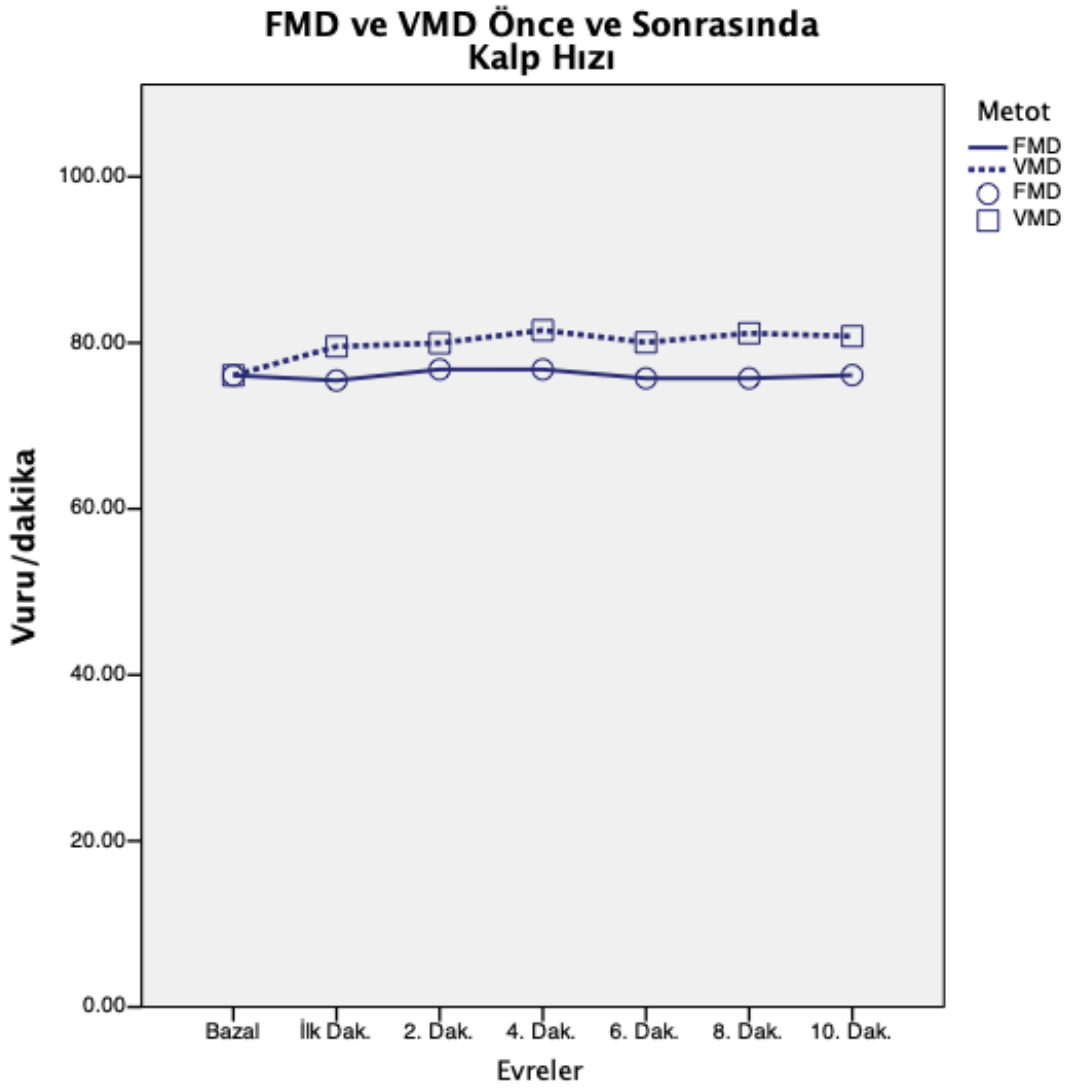
Şekil 16: FMD ve VMD önce ve sonrasında brakiyal arter çapı

Tablo 2: Brakiyal arter çapı (cm, diğer kısaltmalar için metne bakınız)

Metot	Evre	Ortalama	Std. Sapma	p
FMD	Bazal	0.378	0.054	<0.001
	İlk Dakika	0.399	0.052	
	Bazal	0.378	0.054	<0.001
	2. Dakika	0.394	0.054	
	Bazal	0.378	0.054	<0.001
	4. Dakika	0.391	0.052	
	Bazal	0.378	0.054	0.002
	6. Dakika	0.388	0.053	
	Bazal	0.378	0.054	0.250
	8. Dakika	0.387	0.052	
	Bazal	0.378	0.054	0.022
	10. Dakika	0.384	0.054	
VMD	Bazal	0.378	0.054	<0.001
	İlk Dakika	0.397	0.051	
	Bazal	0.378	0.054	<0.001
	2. Dakika	0.394	0.054	
	Bazal	0.378	0.054	0.001
	4. Dakika	0.391	0.052	
	Bazal	0.378	0.054	0.001
	6. Dakika	0.389	0.053	
	Bazal	0.378	0.054	0.181
	8. Dakika	0.389	0.052	
	Bazal	0.378	0.054	0.010
	10. Dakika	0.385	0.054	
FMD	Bazal	0.378	0.054	0.591
VMD		0.378	0.054	
FMD	İlk Dakika	0.399	0.052	0.181
VMD		0.397	0.051	
FMD	2. Dakika	0.394	0.054	0.481
VMD		0.394	0.054	
FMD	4. Dakika	0.391	0.052	0.192
VMD		0.391	0.052	
FMD	6. Dakika	0.388	0.053	0.330
VMD		0.389	0.053	
FMD	8. Dakika	0.387	0.052	0.193
VMD		0.389	0.052	
FMD	10. Dakika	0.384	0.054	0.353
VMD		0.385	0.054	

Kalp hızı

FMD uygulamasından sonra kalp hızında anlamlı değişiklik olmadı. FMD serisinde sonraki evre ortalamaları ile bazal değer arasındaki farklar anlamlı değildi. VMD sonrasında kalp hızı bazal ve FMD ortalamalarına göre hafif yüksekti. Bazale göre ilk dakika farkı anlamlılık sınırında 4. Dakikada hafif daha yüksek fark anlamlı idi. FMD ve VMD seri ortalamaları ortalama farkları 4. Ve 6. Dakikalarda anlamlı bulundu. (Şekil 17, Tablo 3)



Şekil 17: FMD ve VMD önce ve sonrasında kalp hızı (vuru/dakika)

Tablo 3: Kalp hızı
(vuru/dak)

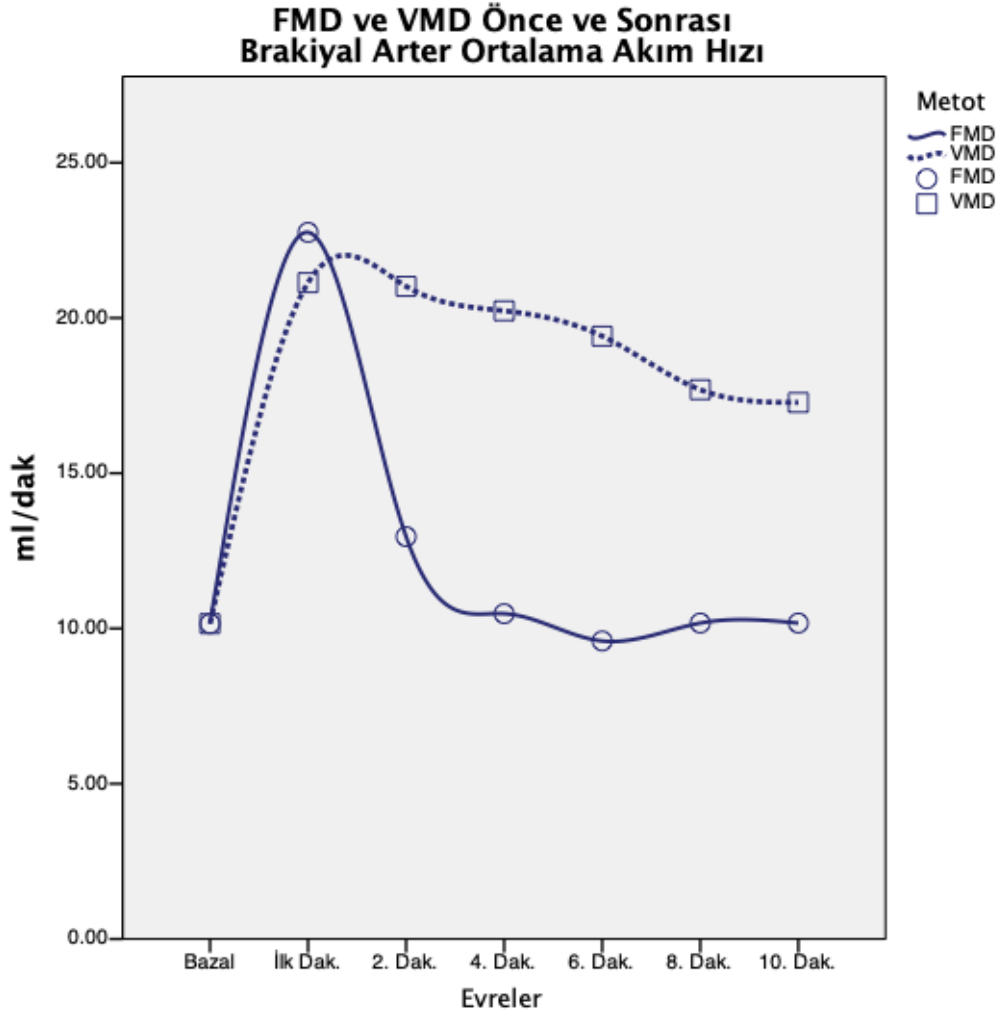
Metot	Evre	Ortalama	Std. Sapma	p
FMD	Bazal	76.08	12.95	0.741
	İlk Dakika	75.47	12.70	
	Bazal	76.08	12.95	0.561
	2. Dakika	76.80	11.64	
	Bazal	76.08	12.95	0.783
	4. Dakika	76.79	13.22	
	Bazal	76.08	12.95	0.822
	6. Dakika	75.72	11.41	
	Bazal	76.08	12.95	0.822
	8. Dakika	75.72	11.41	
	Bazal	76.08	12.95	0.340
	10. Dakika	76.11	13.00	
VMD	Bazal	76.08	12.95	0.050
	İlk Dakika	79.56	12.87	
	Bazal	76.08	12.95	0.103
	2. Dakika	79.97	13.71	
	Bazal	76.08	12.95	0.020
	4. Dakika	81.51	12.55	
	Bazal	76.08	12.95	0.065
	6. Dakika	80.05	11.24	
	Bazal	77.28	13.70	0.249
	8. Dakika	81.15	13.94	
	Bazal	75.79	13.61	0.149
	10. Dakika	80.79	12.90	
FMD	Bazal	76.08	12.95	0.330
VMD		76.08	12.95	
FMD	İlk Dakika	75.47	12.70	0.030
VMD		79.56	12.87	
FMD	2. Dakika	76.80	11.64	0.054
VMD		79.97	13.71	
FMD	4. Dakika	76.79	13.22	0.021
VMD		81.51	12.55	
FMD	6. Dakika	75.72	11.41	0.003
VMD		80.05	11.24	
FMD	8. Dakika	76.62	12.19	0.087
VMD		81.15	13.94	
FMD	10. Dakika	75.86	13.72	0.155
VMD		80.79	12.90	

Brakiyal arter ortalama akım hızı

Her iki seride de ortalama akım hızında bazal değere göre ilk dakika içinde maksimum sapma (yükselme) görüldü. FMD serisinde sonraki iki evrede artışın benzer hızla bazale geri döndü. Dördüncü dakikadan itibaren bazal değerler seviyesinde seyretti. Bu seride sadece ilk ve ikinci dakika ortalamalarının bazalden farkı anlamlıydı. (Şekil 18, Tablo 4)

VMD serisinde ilk dakika değerleri FMD ile benzer yükselme gösterdi. Ancak sonraki evrelerdeki normale geri dönüş daha yavaştı. Bu seride ilk dakikadan başlayarak onuncu dakika dahil tüm kayıt evrelerinde ortalamalar bazal değerden yüksek, farklar ileri derecede anlamlı bulundu.

İkinci dakikadan itibaren VMD ortalamaları FMD ortalamalarından yüksekti. Dördüncü dakikadan itibaren iki seri arasındaki farklar anlamlı idi. (Şekil 14, Tablo 4)



Şekil 18: Brakiyal arter ortalama akım hızı

Tablo 4: Brakiyal arter
ortalama akım hızı (cm/s)

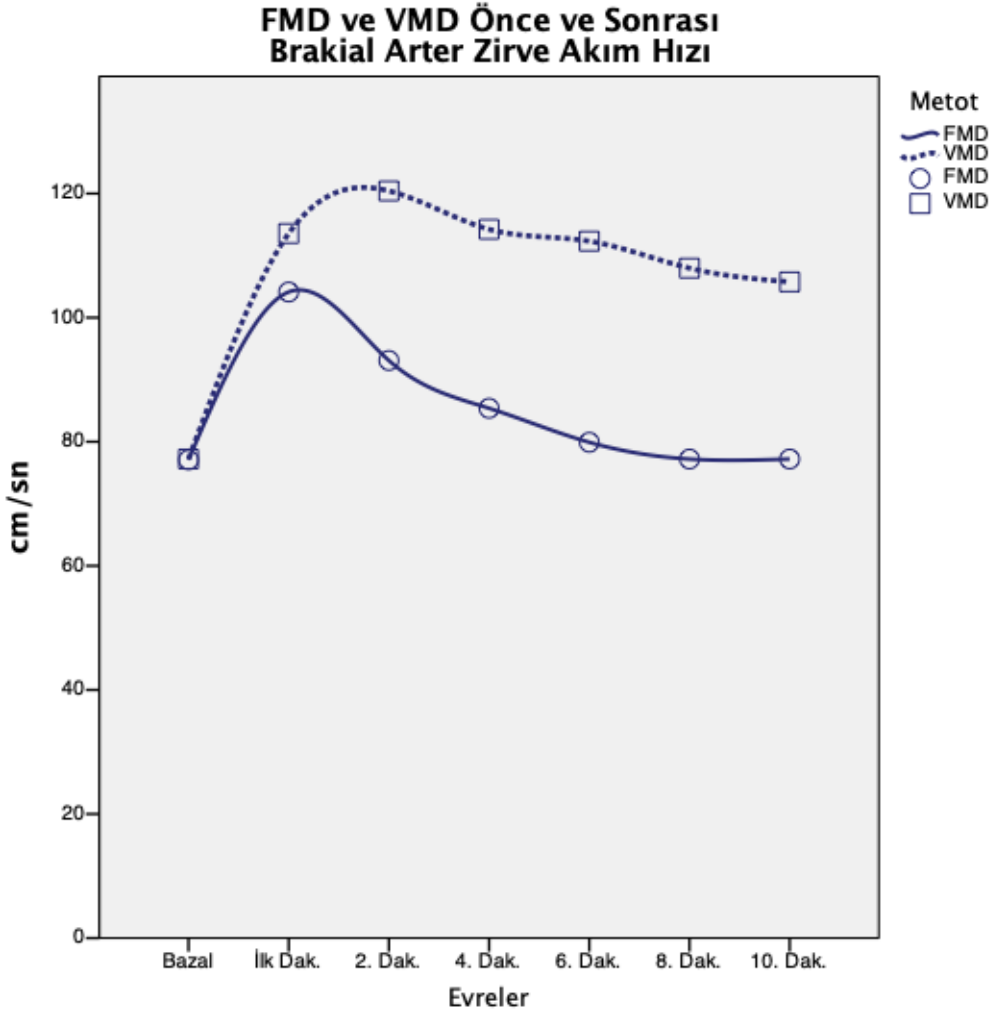
Metot	Evre	Ortalama	Std. Sapma	p
FMD	Bazal	10.15	4.29	<0.001
	İlk Dakika	22.76	5.96	
	Bazal	10.15	4.29	0.014
	2. Dakika	12.96	5.02	
	Bazal	10.15	4.29	0.730
	4. Dakika	10.48	3.88	
	Bazal	10.15	4.29	0.518
	6. Dakika	9.60	3.73	
	Bazal	10.15	4.29	0.494
	8. Dakika	10.17	4.28	
	Bazal	10.15	4.29	0.606
	10. Dakika	10.17	4.27	
VMD	Bazal	10.16	4.29	<0.001
	İlk Dakika	21.14	7.18	
	Bazal	10.16	4.29	<0.001
	2. Dakika	21.02	9.23	
	Bazal	10.16	4.29	<0.001
	4. Dakika	20.23	6.45	
	Bazal	10.16	4.29	<0.001
	6. Dakika	19.41	7.47	
	Bazal	10.52	3.55	<0.001
	8. Dakika	17.69	6.83	
	Bazal	10.76	3.77	<0.001
	10. Dakika	17.28	6.06	
FMD	Bazal	10.15	4.29	0.163
VMD		10.16	4.29	
FMD	İlk Dakika	22.76	5.96	0.355
VMD		21.14	7.18	
FMD	2. Dakika	12.96	5.02	<0.001
VMD		21.02	9.23	
FMD	4. Dakika	10.48	3.88	<0.001
VMD		20.23	6.45	
FMD	6. Dakika	9.60	3.73	<0.001
VMD		19.41	7.47	
FMD	8. Dakika	10.53	3.57	<0.001
VMD		17.69	6.83	
FMD	10. Dakika	10.79	3.75	<0.001
VMD		17.28	6.06	

Brakiyal arter zirve akım hızı

Brakiyal arter zirve (erken sistolik maksimum) akım hızı FMD serisinde ilk dakikada en yüksek bulundu. Daha sonra azalarak 6. Dakikada bazal değerine döndü. İlk, 2. Ve 4. Dakika ortalamaları ile bazal değer arasındaki farklar anlamlı idi.

VMD serisinde zirve akım hızı en yüksek değerine 2. Dakikada vardı. Daha sonra yavaş bir seyirle azaldığı görüldü. Yine de ilk dakikadan 10. Dakikaya kadar tüm evre ortalamaları bazal değerden yüksek, farklar ileri derecede anlamlı bulundu.

FMD serisine göre VMD ortalamaları tüm takip evrelerinde daha yüksek bulundu. Farklar ilk dakikadan başlayarak 10 dakika dahil tüm takip evrelerinde ileri derecede anlamlı farklılık gösterdi. (Şekil 19, Tablo 5)



Şekil 19: FMD ve VMD serilerinde brakiyal arter zirve akım hızı (cm/sn)

Tablo 5: Brakiyal arter zirve akım hızı (cm/s)

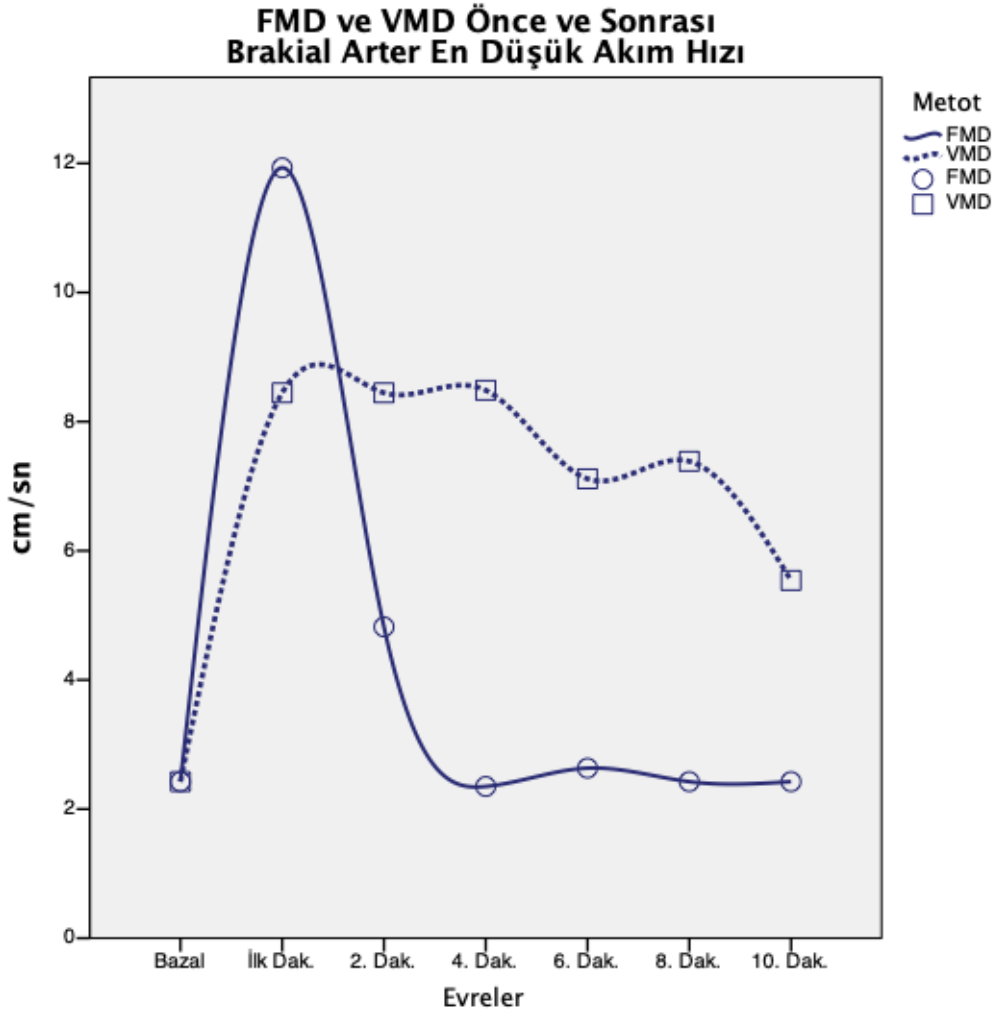
Metot	Evre	Ortalama	Std. Sapma	p
FMD	Bazal	77.08	14.09	<0.001
	İlk Dakika	104.14	13.36	
	Bazal	77.08	14.09	<0.001
	2. Dakika	93.09	16.97	
	Bazal	77.08	14.09	0.004
	4. Dakika	85.39	13.81	
	Bazal	77.08	14.09	0.067
	6. Dakika	79.91	13.62	
	Bazal	77.08	14.09	0.269
	8. Dakika	77.21	14.23	
	Bazal	77.08	14.09	0.253
	10. Dakika	77.21	14.23	
VMD	Bazal	77.21	14.22	<0.001
	İlk Dakika	113.56	20.33	
	Bazal	77.21	14.22	<0.001
	2. Dakika	120.42	20.43	
	Bazal	77.21	14.22	<0.001
	4. Dakika	114.24	19.97	
	Bazal	77.21	14.22	<0.001
	6. Dakika	112.32	22.39	
	Bazal	76.67	15.13	<0.001
	8. Dakika	107.97	19.94	
	Bazal	77.40	16.32	<0.001
	10. Dakika	105.76	25.93	
FMD	Bazal	77.08	14.09	0.250
VMD		77.21	14.22	
FMD	İlk Dakika	104.14	13.36	0.004
VMD		113.56	20.33	
FMD	2. Dakika	93.09	16.97	<0.001
VMD		120.42	20.43	
FMD	4. Dakika	85.39	13.81	<0.001
VMD		114.24	19.97	
FMD	6. Dakika	79.91	13.62	<0.001
VMD		112.32	22.39	
FMD	8. Dakika	76.66	15.14	<0.001
VMD		107.97	19.94	
FMD	10. Dakika	77.39	16.33	<0.001
VMD		105.76	25.93	

Brakiyal arter en düşük akım hızı

Brakiyal arter en düşük (minimum diyastol sonu) akım hızı FMD serisinde ilk dakikada bazale göre maksimum artış gösterdi. Sonraki evrelerde hızla azalarak 4. Dakikada bazal değere geri döndü. Bazale göre ilk dakika ortalaması ileri derecede farklı iken sonraki evreler anlamlı fark göstermedi.

VMD serisinde diyastol sonu hız ilk dakikada ulaştığı zirveyi 2. Dakikada da korudu. Sonraki evrelerde yavaş bir eğimle azaldı. İlk dakikadan başlayarak tüm evrelere ait ortalamalar bazale göre yüksek, farklar anlamlı idi.

İlk dakikada FMD ortalaması daha yüksek olsa da VMD ile farkı anlamlı değildi. Ancak ikinci dakikadan başlayarak 10 dakikaya kadar tüm evrelerde VMD ortalamaları daha yüksek, farklar anlamlı bulundu. (Şekil 20, Tablo: 6)



Şekil 20: Brakiyal arter en düşük akım hızı

Tablo 6: Brakiyal arter en düşük akım hızı (cm/s)

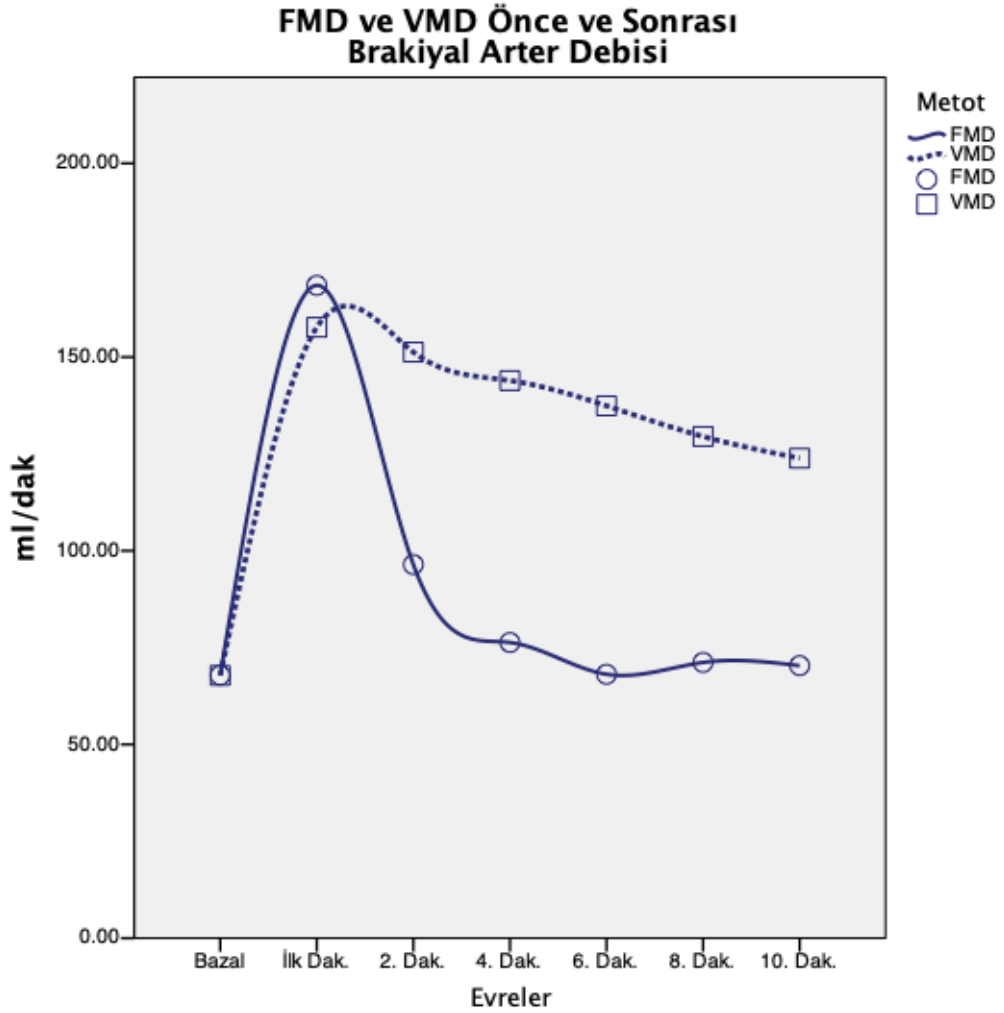
Metot	Evre	Ortalama	Std. Sapma	p
FMD	Bazal	2.42	3.04	<0.001
	İlk Dakika	11.93	9.56	
	Bazal	2.42	3.04	0.025
	2. Dakika	4.82	4.85	
	Bazal	2.42	3.04	0.806
	4. Dakika	2.35	2.67	
	Bazal	2.42	3.04	0.716
	6. Dakika	2.63	2.71	
	Bazal	2.42	3.04	1.000
	8. Dakika	2.42	3.04	
	Bazal	2.42	3.04	1.000
	10. Dakika	2.42	3.04	
VMD	Bazal	2.42	3.04	<0.001
	İlk Dakika	8.45	7.42	
	Bazal	2.42	3.04	<0.001
	2. Dakika	8.45	7.42	
	Bazal	2.42	3.04	0.001
	4. Dakika	8.49	8.47	
	Bazal	2.42	3.04	0.001
	6. Dakika	7.11	6.72	
	Bazal	2.42	3.04	<0.001
	8. Dakika	7.39	6.71	
	Bazal	1.86	2.42	0.002
	10. Dakika	5.54	4.60	
FMD	Bazal	2.42	3.04	1.000
VMD		2.42	3.04	
FMD	İlk Dakika	11.93	9.56	0.204
VMD		8.45	7.42	
FMD	2. Dakika	4.82	4.85	0.002
VMD		8.45	7.42	
FMD	4. Dakika	2.35	2.67	0.001
VMD		8.49	8.47	
FMD	6. Dakika	2.63	2.71	0.001
VMD		7.11	6.72	
FMD	8. Dakika	2.42	3.04	<0.001
VMD		7.39	6.71	
FMD	10. Dakika	1.86	2.42	0.002
VMD		5.54	4.60	

Brakiyal arter debisi

Her iki seride de ilk dakikada bazale göre brakiyal arter debisinde maksimum artış görüldü. FMD serisinde sonraki evrelerde artış hızla azalarak dördüncü dakikada bazal değerlerine döndü. Bazale göre FMD serisinin ilk ve 2. Dakika ortalamaları anlamlı farklılık göstermekteydi.

VMD serisinde bazale göre tüm evre ortalamaları daha yüksekti ve farklar ileri derecede anlamlı bulundu.

VMD ortalamaları 2. Dakikadan başlayarak 10. Dakika dahil tüm takip evrelerinde FMD seri ortalamalarından daha yüksekti. İkinci dakika ve sonraki evrelerde farklar anlamlı idi. (Şekil 21, Tablo 7)



Şekil 21: Brakiyal arter debisi

Tablo 7: Brakiyal arter debisi (ml/dak)

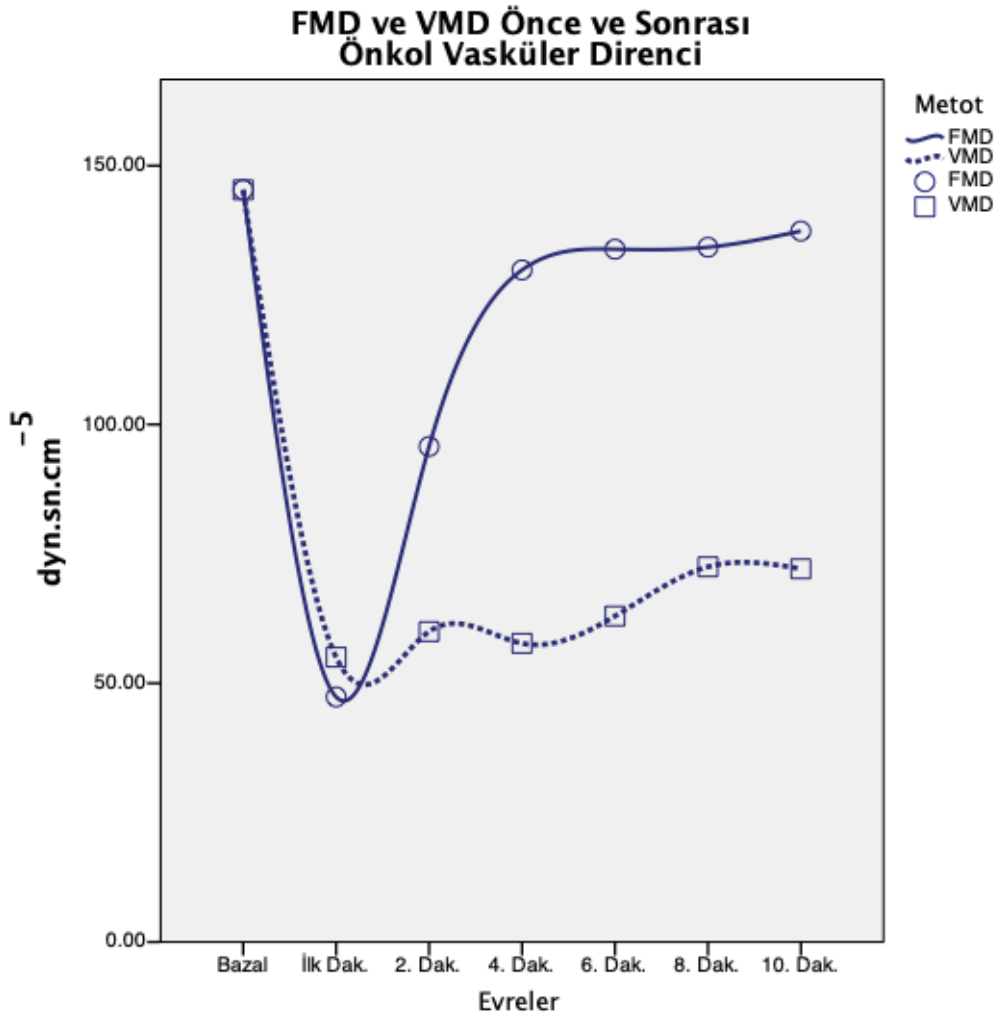
Metot	Evre	Ortalama	Std. Sapma	p
FMD	Bazal	67.87	33.21	<0.001
	İlk Dakika	168.50	45.46	
	Bazal	67.87	33.21	0.004
	2. Dakika	96.44	45.04	
	Bazal	67.87	33.21	0.246
	4. Dakika	76.32	29.10	
	Bazal	67.87	33.21	0.973
	6. Dakika	68.12	28.02	
	Bazal	67.87	33.21	0.353
	8. Dakika	71.17	35.12	
	Bazal	67.87	33.21	0.055
	10. Dakika	70.35	34.91	
VMD	Bazal	67.82	33.13	<0.001
	İlk Dakika	157.68	63.77	
	Bazal	67.82	33.13	<0.001
	2. Dakika	151.28	64.40	
	Bazal	67.82	33.13	<0.001
	4. Dakika	143.92	46.87	
	Bazal	67.82	33.13	<0.001
	6. Dakika	137.41	55.33	
	Bazal	72.86	31.63	0.001
	8. Dakika	129.50	59.31	
	Bazal	74.68	33.58	0.001
	10. Dakika	123.89	53.49	
FMD	Bazal	67.87	33.21	0.582
VMD		67.82	33.13	
FMD	İlk Dakika	168.50	45.46	0.361
VMD		157.68	63.77	
FMD	2. Dakika	96.44	45.04	<0.001
VMD		151.28	64.40	
FMD	4. Dakika	76.32	29.10	<0.001
VMD		143.92	46.87	
FMD	6. Dakika	68.12	28.02	<0.001
VMD		137.41	55.33	
FMD	8. Dakika	76.53	34.83	0.001
VMD		129.50	59.31	
FMD	10. Dakika	77.88	36.43	0.001
VMD		123.89	53.49	

Önkol vasküler direnci

Her iki seride ilk dakika içinde ön kol vasküler direnci bazal değere göre yarıdan fazla azaldı. Her iki seri ilk dakika ortalaması bazalden ileri derecede farklı idi. FMD serisinde dördüncü dakika ve sonrasındaki evre ortalamalarının bazal ile farkı anlamsız bulundu.

VMD serisinde ilk dakikada ortalamasında ortaya çıkan benzer azalma sonraki aşamalarda FMD serisinde olduğu gibi bazale yaklaştı. Ancak değişim hızı çok daha yavaştı. Bütün aşama ortalamaları ile bazal değerden düşüktü ve farklar ileri derecede anlamlı idi.

İlk dakikadan sonraki aşamalarda VMD seri ortalamaları FMD serisinden daha düşüktü. VMD ortalamaları ikinci dakikadan başlayarak sonraki tüm evrelerde FMD eş evre ortalamalarından anlamlı olarak daha düşük bulundu. (Şekil 22, Tablo 8)



Şekil 22: Brakiyal arter vasküler direnci (dyn.s.cm⁻⁵)

Tablo 8: Ön kol vasküler direnci (dyn.sn.cm⁻⁵)

Metot	Evre	Ortalama	Std. Sapma	p
FMD	Bazal	145.36	91.32	<0.001
	İlk Dakika	47.35	15.55	
	Bazal	145.36	91.32	0.012
	2. Dakika	95.75	50.25	
	Bazal	145.36	91.32	0.608
	4. Dakika	129.85	129.54	
	Bazal	145.36	91.32	0.567
	6. Dakika	133.87	73.96	
	Bazal	145.36	91.32	0.065
	8. Dakika	134.25	77.95	
	Bazal	145.36	91.32	0.056
	10. Dakika	137.37	78.93	
VMD	Bazal	145.33	91.18	<0.001
	İlk Dakika	55.03	24.31	
	Bazal	145.33	91.18	<0.001
	2. Dakika	59.98	31.67	
	Bazal	145.33	91.18	<0.001
	4. Dakika	57.70	24.23	
	Bazal	145.33	91.18	<0.001
	6. Dakika	62.98	28.28	
	Bazal	125.54	67.64	0.012
	8. Dakika	72.50	40.27	
	Bazal	124.75	73.01	0.003
	10. Dakika	72.11	37.55	
FMD	Bazal	145.36	91.32	0.842
VMD		145.33	91.18	
FMD	İlk Dakika	47.35	15.55	0.150
VMD		55.03	24.31	
FMD	2. Dakika	95.75	50.25	<0.001
VMD		59.98	31.67	
FMD	4. Dakika	129.85	129.54	0.008
VMD		57.70	24.23	
FMD	6. Dakika	133.87	73.96	<0.001
VMD		62.98	28.28	
FMD	8. Dakika	118.87	64.13	0.010
VMD		72.50	40.27	
FMD	10. Dakika	120.45	70.12	0.003
VMD		72.11	37.55	

Tartışma

Akım temelli dilatasyon (FMD) geçici iskemi ile uyarılan akım, dolayısıyla “shear stress” (SS) artışının neden olduğu endotele bağımlı, büyük oranda nitrik oksit (NO) salımı ile gerçekleşen makrovasküler dilatasyon olarak tanımlanır³³.

Tip 2 diyabetik hastalarda da akım temelli dilatasyon FMD görülür; ancak diyabetik olmayanlara göre miktarı daha düşüktür^{34,35}. Tip 1 diyabetiklerde bildirilen sonuçlar çelişkilidir^{36,37}. Mikroalbuminüri ve bozuk glisemik kontrolü olan tip 1 diyabetiklerde FMD cevabının diyabetik olmayanlardan daha künt olduğunda görüş birliği daha çoktur³⁸. FMD cevabının diyabetin yaşı ile de ilgili olması muhtemeldir. Manifest diyabetiklerde FMD cevabı azalırken bozuk açlık şekeri ve/veya bozuk glikoz toleransı gibi bu hastalığın erken evresi sayılabilecek evrelerde bulunanlarda cevap diyabeti olmayanlardaki gibidir³⁹.

Literatürde, diyabetiklerde vibrasyona vasküler cevabı kantitatif olarak FMD örneğinde olduğu gibi inceleyen çalışmaya tarafımızdan rastlanmamıştır.

Diyabetik olmayanlara göre daha düşük olsa da diyabetik hastalarda akım artışına makrovasküler alanda dilatasyon cevabının alınması SS artışına duyarlılığın bu hastalarda da bir ölçüde devam ettiğini işaret eder. FMD terapötik değil diyagnostik bir uygulamadır. Diyabet süresi uzadıkça ortaya çıkan makro ve mikrovasküler tedavisi güç sorunlara karşı kullanılması mümkün değildir. FMD ile uyarılan mekanizmaların uyarılmasına egzersiz yardımcı olabilir. Egzersiz FMD’deki kadar derin olmasa da dokuda relatif iskemi yaratır. Dolayısıyla perfüzyon ihtiyacı artar. Artan ihtiyaç akut fonksiyonel cevapları tetikler. Uyarının kronik olması – sık sık tekrarlanması – halinde kronik yapısal değişiklikler de uyarılır. Egzersiz ayrıca diyabetik metabolik regülasyonuna da yardımcı olur. Ne var ki özellikle de vasküler sorunları en fazla olan, dolayısıyla egzersizin yaratacağı olumlu etkilere en fazla ihtiyacı olan diyabetiklerde egzersiz daha fazla kısıtlanır. İleri evredeki hastaların çoğunda olanaksız hale gelir.

Makro ve mikrovasküler alanda SS algılayan endotel yüzey mekanoreseptörleri ve bunların uyarılması ile hücre içinde gelişen ve başta NO olmak üzere vazodilatör mediatörlerin salınmasına neden olan mekanokimyasal (mekanotransductive) süreçlerin karakteri bu yapıların SS dışındaki mekanik uyarılara da açık olabileceğini akla getirmektedir.

Bu mekanik uyarı yöntemi vibrasyon olabilir.

Vibrasyonun vasküler etkilerinin FMD'ye benzer şekilde incelendiği bir çalışmaya rastlanmasa da bu yönde etkileri olması gerektiğini işaret eden veriler mevcuttur. Günde yarım saat süre ile düşük yoğunlukta uygulanan vibrasyonun diyabetik farelerde deri yaralarının iyileşmesini hızlandırdığı, bu etkiyi granülasyon dokusu ve angiogenezi uyarak yapıtı⁴⁰, tüm vücut vibrasyonu ile insanda diyabete bağlı ağrılı ve refrakter nöropatik ağrıların büyük oranda gerilediği gösterilmiştir⁴¹.

Çalışma, akım ve vibrasyonun yarattığı vasküler etkilerin diyabet ile değişimini değerlendirmeye yönelik değil vibrasyonun diyabetik hasta grubunda etkili olup olmadığı araştırılmıştır. Bu nedenle uygulamanın etkinliği incelenen parametrelerinin bazal değerlerine göre değişimi ile kontrol edilmiş, diyabetik olmayan kontrol grubu çalışmaya katılmamıştır.

Literatüre uygun olarak FMD uygulamasından sonra brakial arter akım parametreleri ve çap artışının ilk dakikada zirve yaptığı, akım parametrelerinin (maksimum, minimum, ortalama hızlar, akım miktarı, vasküler direnç) çapa göre bazal değerlerine daha erken döndüğü görüldü. Dördüncü dakika ölçümünde akımın bazal değerlerine dönmüş olduğu görülürken çap 10. Dakikada bile hala bazal değerinden anlamlı olarak daha yüksekti. (Şekil 16 – 22, Tablo 2 – 8)

FMD sonrasında brakial arter ortalama, zirve ve diyastol sonu akım hızlarında bazal değerlerine göre en fazla ilk dakika içinde görülen artışın büyük ölçüde ilk dört dakika içinde tekrar bazal değerlerine döndüğü görüldü. Bu sonuçlar ile uyumlu olarak önkol vasküler direnci de ilk dakikada en düşük değere inerek dördüncü dakikada tekrar bazal değerler civarında yükseldi (Şekil 16 – 22, Tablo 2 – 8)

Kalp hızı dışında incelenen tüm parametrelerde ilk dakika FMD değerleri bazal değerlerden ileri derecede anlamlı farklılık göstermekteydi. (Tablo 2 – 8) Bu değişimler ortalama diyabet süresi 15.35 ± 8.61 yıl olan çalışma grubunda FMD uygulamasının lokal vasküler hemodinamik parametreler üzerine etkili olduğunu, beklenen büyüklük ve sürelerde çap, akım, direnç değişiklikleri yaptığını, söz konusu değişimlerin literatür ile uyumlu olduğunu göstermektedir²⁴.

FMD işlemi sırasında uygulanan iskemiye eşit süre boyunca (5 dakika) ön kola uygulanan vibrasyon ile brakial arterde dilatasyon geliştiği görüldü. Çap artışı FMD sonrasındaki değerlere çok yakındı. Benzer şekilde en fazla ilk dakikada ve %6 civarında arttı. İkişer dakika ara ile yapılan sonraki ölçümlerde çap tedricen bazal değerlerine yaklaştı. Ancak

10. dakika ölçümlerinde hala bazal değerden yüksekti ve fark anlamlıydı. (Şekil 16, Tablo 2). FMD ve vibrasyon uygulaması sonrası evre ortalamaları arasında hiçbir aşamada anlamlı fark yoktu.

Dilatasyonun miktar ve paternindeki benzerlik nedeniyle vibrasyon uygulaması ve alınan cevap yine FMD uygulamasına benzetilerek “vibration mediated dilatation” (VMD) olarak adlandırıldı

Kalp hızı FMD serisinde bazal ortalamalar civarında seyrederken VMD serisinde hafif yükselme dikkati çekti. VMD serisinde kalp hızının bazal ortalamalar ile farkı ilk dakikada anlamlılık sınırında, 4. Dakika anlamlı idi. İlk dakika, 2. Ve 6. Dakika VMD ortalama kalp hızları FMD serisinden hafif fakat anlamlı olarak yüksekti. VMD ve FMD uygulamalarını kör yapmak mümkün olmadığından, VMD uygulamasının alışılmamış ve gürültülü olmasının bu uygulama sırasındaki hafif kalp hızı artışından sorumlu olduğu düşünüldü. Ancak diğer sonuçları etkileyecek derecede aşırı semptomatik uyarılma gözlenmedi.

Makrovasküler dilatör etkisi FMD ile benzer olan VMD uygulamasının lokal hemodinamik parametrelerde ondan ayrıldığı görüldü.

FMD sonrasında brakial arter ortalama akım hızı ilk dakikada zirve yapıp 4. Dakikada bazal değerine geri döndü. Bazal ortalama ile bu seriye ait ilk ve ikinci dakika ortalamaları farklı iken bazal ve sonraki ortalamalar arasındaki fark anlamsızdı.

VMD sonrası ilk dakikadaki ortalama hız da FMD ile benzerdi. Aralarında anlamlı fark yoktu. VMD ilk dakika ortalaması bazal ortalamadan aynı şekilde ileri derecede anlamlı fark göstermekteydi. FMD serisinden farklı olarak ilk dakikadan sonra ortalama değerlerin bazal ortalama ya yaklaşması çok daha yavaş bir eğimle gerçekleşti. VMD sonrasındaki tüm evre ortalamaları ilk dakikada olduğu gibi bazal değerden yüksek, farklar ileri derecede anlamlı idi.

VMD ve FMD seri ortalamalarının ilk dakikadan sonra VMD yüksek kalacak şekilde ayrıldığı görüldü. İkinci dakika ve sonrasında VMD ortalamalarının FMD’den yüksekliği ileri derecede anlamlı bulundu. (Şekil 18, Tablo 4).

Brakial arter dilatasyonun FMD ile benzer olduğu halde ortalama hızın VMD serisinden daha uzun süre yüksek kalması ancak vibrasyonun mikrovasküler etki farkı ile açıklanabilir. Bulgu, bu uyarı türünün mikrovasküler alan üzerindeki etkisinin daha geç kaybolduğunu işaret etmektedir.

Diğer arterlerde olduğu gibi pulsatil karakterli olan brakial arter akımının erken sistolik (maksimum, zirve) hızı VMD serisinde ilk dakikada değil 2. dakika içinde ulaştığı görüldü. VMD serisinde zirve hız ortalamaları ikinci dakikadan sonra azalmaya başladı. FMD serisinde sadece ilk ve 2. dakika ortalamaları bazalden anlamlı farklılık gösterirken VMD serisinde tüm evrelere ait ortalamalar bazal ortalamadan ileri derecede anlamlı olarak yüksekti. (Şekil 19, Tablo 5). Bu bulgu zirve hızı belirleyen hücrel ve vasküler süreçlerin vibrasyon sonlandıktan sonra da bir süre devam ederek kümülatif etkiyi artırdığını, bu etkinin FMD sırasında ortaya çıkan ve hızla düzelen iskemiye bağlı değişikliklerden daha güçlü ve uzun süreli olduğunu düşündürdü.

Brakial arter en düşük (diyastol sonu) akım hızı FMD serisinde ilk ve ikinci dakikada bazale göre anlamlı olarak yüksek, sonraki evrelerde benzer değerler gösterdi. VMD serisinde tüm evrelere ait en düşük hız ortalamaları bu hızın bazal değerinden anlamlı olarak yüksekti. VMD ortalamaları ikinci dakikadan başlayarak sonraki tüm evrelerde FMD serisi ortalamalarından yüksek bulundu. VMD'nin en düşük (diyastol sonu) akım hızı üzerine olan etkisi de FMD'ye göre daha uzun sürdü (Şekil 20, Tablo 6).

Arter kesit alanı ve ortalama hız üzerinden ml/dak olarak hesaplanan brakial arter debisi de FMD serisinde akım hız parametrelerine benzer seyir gösterdi. Debi artışı ilk dakikada en fazla idi. İkinci dakikada hızla bazal değere doğru inişe geçtiği, dördüncü dakikada bazal değer düzeyine indiği görüldü. İlk ve ikinci dakika ortalaması bazalden farklı iken sonraki aşamalara ait farklar anlamsız bulundu. VMD serisinde ise ilk dakikadan onuncu dakikaya kadar tüm evre ortalamaları bazal değerden ileri derecede anlamlı olarak yüksekti. Ortalamalar ilk dakikadaki en yüksek değerinden sonraki evrelerde FMD serisine göre belirgin olarak yavaş seyirle azalma gösterdi. VMD serisinin tüm aşamaları bazal değerden yüksekti; farklar ileri derecede anlamlı kaldı. VMD ve FMD serileri ikinci dakikadan itibaren VMD ortalamaları yüksek olacak şekilde farklıydı. Farklar ileri derecede anlamlı idi. (Şekil 21, Tablo 7)

Ortalama arter basıncı noninvaziv (sfigmomanometrik) basınçlar kullanılarak

$$\text{Ortalama arter basıncı} = (2 \times \text{diyastolik basınç} + \text{sistolik basınç}) / 3$$

formülü ile hesaplandı. Ortalama arter basıncı hesap edilen brakiyal arter debisine bölünüp 80 ile çarpılarak önkol vasküler direnci hesap edildi.

Her iki seride de ön kol vasküler direncin ilk dakikada dip yaptığı, FMD serisinde hızla yeniden yükselerek dördüncü dakikada bazal değerinden farksız hale geldiği görüldü. VMD serisinde ise ilk dakikada benzer azalma gösteren vasküler direncin yeniden yükselmesi çok

daha yavaş oldu. FMD serisinde ilk ve ikinci dakika ortalamaları bazal değerden anlamlı fark gösterirken VMD serisinin tüm aşamaları bazal değerden ileri derecede farklı ve düşüktü. İki seri arasındaki farklar ikinci dakikadan itibaren VMD değerleri daha düşük olmak üzere yine anlamlı farklılık göstermekteydi. (Şekil 22, Tablo 8)

VMD uygulamasının diyabetik hastalarda vasküler direnci FMD'nin yaptığına benzer şekilde azaltması ancak ondan farklı olarak etkisinin daha uzun sürmesi makrovasküler dilatör etkileri aynı olduğuna göre mikrovasküler alandaki etkileri arasındaki farka bağlı olsa gerekir.

Çalışma sonuçlarına göre 5 dakika vibrasyon, aynı süre ile iskemiye göre önkol perfüzyonunu başlangıçta benzer miktarda artırmaktadır. İskemiden farklı olarak vibrasyonun tüm hız, akım ve direnç parametreleri üzerine etkisi daha uzun sürmektedir. Dördüncü dakikada iskemiye bağlı – çap artışı dışında kalan – akım parametreleri bazal değere dönerken vibrasyona bağlı etkinin onuncu dakikada hala devam etmesi ve VMD sırasında gelişen brakial arter çap artışı FMD ile aynı olmasına rağmen akım parametreleri arasındaki farklar bu farkın nedeninin mikrovasküler alanda aranması gerektiğini işaret etmektedir.

Mevcut verilerin ekstrapolasyonu ve çalışma öncesinde yapılan pilot uygulamalara ilişkin gözlemler etki süresinin FMD'den 4-5 kat daha uzun, 20-30 dakikaya kadar uzadığını işaret etmekle birlikte daha güvenilir bilgi için takip süresi yeterince uzun yeni serilere ihtiyaç vardır. Ancak vibrasyona bağlı değişikliklerin eğri altı alanının daha büyük olduğu (toplam etkinin daha fazla olduğu) sonucuna varmak için mevcut veriler de yeterlidir.

VMD sonrasında FMD uygulamasının aksine 4. dakikadan sonra da akım hızlarının (zirve, en düşük ve ortalama) belirgin olarak yüksek olması bu seride 4. dakikadan sonra da SS yüksekliği olduğunu gösterir. Buna rağmen FMD sonrası akım hızlarının bazale döndüğü evrelerde arter çaplarının neden fark göstermediği açık değildir.

Bu durum SS artışı ile gelişen makrovasküler dilatasyonun SS değişimine aynı süratle eşlik edememesine bağlı olabilir. Yani FMD serisinde 4. dakika sonrasında SS azalmasına rağmen bir ölçüde devam eden dilatasyon ilk dakikalardaki SS artışına verilen cevabın devamı olabilir. Bu durumda FMD – VMD serileri arasındaki çap farkı daha uzun takiplerde ortaya çıkacaktır.

Bir diğer olasılık ölçüm yönteminin çap ölçümünü etkilemiş olmasıdır. Çalışmada endotel sınırını kendi tayin eden ve bir segmetteki çok sayıdaki ölçümün ortalamasını alarak çapı veren özel “edge detection” programlarından biri kullanılamamıştır. Her iki ölçüm serisinde de aynı yöntemin kullanılması ölçüm yöntem seçiminin sonuçlar üzerindeki etkisini

azalrsa da incelenen hasta sayısının sınırlılığı bu olasılığın tümüyle göz ardı edilmesine engeldir. Gözlem büyüklüğüne bağılı olarak varılan sonuçların güvenilirliği de artacaktır.

Sonuçlar vibrasyonun egzersiz sırasında ortaya çıkan etkilere benzeyen ve uygulanan vibrasyon süresinin birkaç katı boyunca devam eden etkiler yapması bu uygulamanın terapötik amaçlar ile kullanılabileceğini işaret etmektedir. Tekrarlanan uygulamaların makro ve mikrovasküler alanda perfüzyonu artıracak yönde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olması muhtemeldir. Vibrasyonun egzersiz yapamayacak durumdaki hastalarda kolayca uygulanabilecek olması mikro ve makrovasküler komplikasyonlu diyabetik hastalar için ümit vericidir.

Beklentiler:

Periferik vasküler sorunlar nedeniyle perfüzyon yetersizliği yaşayan diyabetik olmayan hastalarda vibrasyonun perfüzyon artırıcı akut ve kronik etkiler yapması beklenebilir. Yöntemin ve uygulama araçlarının geliştirilmesi ekstremiteler dışında kronik visseral iskemiler için yöntemin kullanılmasını mümkün kılabilir. Diyabet yanında, aterosklerotik hastalarda, senil vasküler sorunlarda, atletlerde –kondüsyonun artırma amaçlı– ve sklerodermada tekrarlanan vibrasyondan yarar umulabilir, denenebilir.

Sınırlılıklar:

Hasta grubunun sınırlı olması alt grup analizleri yapılamamıştır. Vasküler direnç için dikkate alınan non-invaziv arter basıncı teorik olarak invaziv ve eş zamanlı brakial arter basıncından küçük de olsa farklılık gösterebilir. Ayrıca brakiyal arter çapının sınır tayini (edge detection) yaparak otomatik ölçen programlara sahip cihazlar ile değil manuel olarak yapılması hata kaynağı olarak görülebilir. Ancak bireysel ölçümler üzerinde etkili olsa da ortalamalar bu ölçümlerden daha az etkilenir ve çap ölçen programların kullanılmaması ölçümlerde titiz davranılarak giderilmeye çalışılmıştır.

Sonuç

Vibrasyonun diyabetik hastalarda uygulandığı ekstremitelerde büyük arter ve mikrovasküler alan üzerine olan etkileri ile pefüzyonu belirgin olarak artırdığı görülmektedir. Üstelik bu etkisi iskemi indüksiyonu ile etki eden ve egzersizi simüle ettiği kabul edilen FMD uygulamasından daha geri olmadığı gibi ondan çok daha uzun sürmektedir.

FMD terapötik amaçla kullanılamaz, egzersiz de ileri perfüzyon yetersizliği olanlarda – artan ihtiyaçlarına rağmen – kısıtlı yapılabilir veya yapılamaz iken vibrasyon tüm hastalara istenen sıklıkta ve kolayca uygulanabilir. Tekrarlanan vibrasyonun tekrarlanan egzersizde olduğu gibi makro ve mikrovasküler perfüzyon artırıcı yapısal değişiklikleri uyarması yüksek olasılıktır.

Makro ve mikrovasküler komplikasyonlara sahip diyabetik hastalarda tekrarlanan vibrasyon temelli dilatasyon (VMD) bu tedavisi zor hasta grubu için kolaylıkla uygulanabilir, yararlı etkili, güçlü bir tedavi yöntemi olmaya aday görünmektedir.

Kaynaklar

1. The International Expert Committee. International Expert Committee.: Report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.
2. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28:169-80.
3. Booth GL, Kapral MK, Fung K, et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006;368:29-36.
4. Jensen L. O., Maeng M., Thayssen P., et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes following primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 2012;109(5):629–635.
5. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al; ESC Scientific Document Group . 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
6. Morrish N. J., Wang S.-L., Stevens L. K., Fuller J. H., Keen H. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia*. 2001;44 (Supplement 2): S14–S21.
7. Dou Huang, Marwan Refaat, Kamel Mohammedi, Amin Jayyousi, Jassim Al Suwaidi, and Charbel Abi Khalil.: Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 7839101. Published online 2017 Nov 7.
8. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J.: Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Emerging Risk Factors Collaboration., Lancet*. 2010 Jun 26; 375(9733):2215-22.
9. Sarwar N., Gao P., Seshasai S. R., et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet*. 2010;375(9733):2215–2222.
10. Christos Kalofoutis, Christina Piperi, Anastasios Kalofoutis, Fred Harris, David Phoenix and Jaipaul Singh.: Type II diabetes mellitus and cardiovascular risk factors: Current therapeutic approaches. *Clinical Cardiology: Review. Exp Clin Cardiol*. 2007 Spring; 12(1): 17–28.

11. Bjerg, L., Hulman, A., Carstensen, B. et al. Effect of duration and burden of microvascular complications on mortality rate in type 1 diabetes: an observational clinical cohort study. *Diabetologia* 62, 633–643 (2019).
12. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S124–S138.
13. Ylva Hellsten, Michael Nyberg.: Cardiovascular Adaptations to Exercise Training. *Comprehensive Physiology*; 2016; 6(1):1-32
14. Malte Kelm: Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282: H1–H5, 2002.
15. Charles R. White, John A. Frangos.: The shear stress of it all: the cell membrane and mechanochemical transduction. *Phil. Trans. R. Soc. B* (2007) 362, 1459–1467
16. Barry W. Allen, Jonathan S. Stamler, Claude A. Piantadosi.: Hemoglobin, nitric oxide and molecular mechanisms of hypoxic vasodilation. *Trends in Molecular Medicine*; 15: 452-460
17. Michele D'Alto, Vaikom S. Mahadevan.: Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *European Respiratory Review* 2012 21: 328-337.
18. Qiang Ji, Yu Lin Wang, Li Min Xia, Ye Yang, Chun Sheng Wang, Yun Qing Mei.: High shear stress suppresses proliferation and migration but promotes apoptosis of endothelial cells co-cultured with vascular smooth muscle cells via down-regulating MAPK pathway. *J Cardiothorac Surg* 2019; 14: 216.
19. Rodrigo A da Silva, Célio Jr da C Fernandes, Geórgia da S Feltran, Anderson M Gomes, Amanda Fantini de Camargo Andrade, Denise C Andia, Maikel P Peppelenbosch, Willian F Zambuzzi.: Laminar shear stress-provoked cytoskeletal changes are mediated by epigenetic reprogramming of TIMP1 in human primary smooth muscle cells. *J Cell Physiol* 2019; 234: 6382-6396.
20. O Mathieu-Costello 1, P J Agey.: Chronic hypoxia affects capillary density and geometry in pigeon pectoralis muscle. *Respir Physiol.*; 1997;109: 39-52.
21. Volker Vallon and Radko Komers.: Pathophysiology of the Diabetic Kidney. *Compr Physiol.* 2011 Jul; 1(3): 1175–1232.
22. Murat Sezer, Mehmet Kocaaga, Emre Aslanger, Adem Atici, Ahmet Demirkiran, Zehra Bugra, Sabahattin Umman, and Berrin Umman.: Bimodal Pattern of Coronary Microvascular Involvement in Diabetes Mellitus *J Am Heart Assoc.* 2016 Nov; 5(11): e003995.
23. Sheri R. Colberg, Ronald J. Sigal, Bo Fernhall, Judith G. Regensteiner, Bryan J. Blissmer, Richard R. Rubin, Lisa Chasan-Taber, Ann L. Albright, Barry Braun.: Exercise and Type 2 Diabetes The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010; 33: e147– e167.

-
24. Dick H J Thijssen, Rosa Maria Bruno, Anke C C M van Mil, Sophie M Holder , Francesco Faita, Arno Greyling, Peter L Zock, Stefano Taddei, John E Deanfield, Thomas Luscher, Daniel J Green, Lorenzo Ghiadoni.: Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J*; 2019; 40: 2534-2547.
 25. Mirianas Chachisvilis, Yan-Liang Zhang, and John A. Frangos.: G protein-coupled receptors sense fluid shear stress in endothelial cells. *PNAS*; 2006; 103: 15463–15468 .
 26. Jaume Padilla, Grant H. Simmons, Shawn B. Bender, Arturo A. Arce-Esquivel, Jeffrey, J. Whyte, and M. Harold Laughlin.: Vascular Effects of Exercise: Endothelial Adaptations Beyond Active Muscle Beds. *Physiology (Bethesda)*. 2011 June ; 26(3): 132–145.
 27. Shampa Chatterjee and Aron B. Fisher.: Mechanotransduction in the Endothelium: Role of Membrane Proteins and Reactive Oxygen Species in Sensing, Transduction, and Transmission of the Signal with Altered Blood Flow Antioxid. Redox Signal. 20, 899–913.
 28. Joji Ando, Kimiko Yamamoto.: Vascular Mechanobiology Endothelial Cell Responses to Fluid Shear Stress. *Circulation Journal*, 2009; 73: 1983–1992.
 29. Heather L. Knudsen, John A Frangos.: Role of cytoskeleton in shear stress-induced endothelial nitric oxide production. *Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol.)* 1997; 273: H347-H355.
 30. Kuang-Den Chen, Yi-Shuan Li, Michael Kim, Song Li, Suli Yuan, Shu Chien, and John Y-J. Shyy.: Mechanotransduction in Response to Shear Stress. *The Journal of Biological Chemistry*; 1999; 274: 18393–18400.
 31. Jing Zhou, Yi-Shuan Li, Shu Chien.: Shear stress-initiated signaling and its regulation of endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34: 2191–2198.
 32. Nathan Kessler, Sylvia Kim, Michael McGeehan, Junggi Hong.: Applications of whole body vibration therapy in the clinical setting: a brief review. *International Journal of Therapy and Rehabilitation*, 2012; 19: 405-413.
 33. Dick H.J. Thijssen, Rosa Maria Bruno, Anke C.C.M. van Mil, Sophie M. Holder, Francesco Faita, Arno Greyling, Peter L. Zock, Stefano Taddei, John E. Deanfield, Thomas Luscher, Daniel J. Green, Lorenzo Ghiadoni.: Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *European Heart Journal* (2019) 40, 2534–2547
 34. M.F. Meyer, D. Lieps, H. Schatz, M. Pfohl.: Impaired flow-mediated vasodilation in type 2 diabetes: Lack of relation to microvascular dysfunction. *Microvascular Research* 2008; 76: 61–65.
 35. Hiroyuki Ito, Mina Nakashima, Kentaro Meguro, Haruki Furukawa, Hitomi Yamashita, Akifusa Takaki, Chizuko Yukawa, Takashi Omoto, Masahiro Shinozaki, Shinya Nishio, Mariko Abe, Shinichi Antoku, Mizuo Mifune, Michiko Togane.: Flow

-
- Mediated Dilatation Is Reduced with the Progressive Stages of Glomerular Filtration Rate and Albuminuria in Type 2 Diabetic Patients without Coronary Heart Disease. *Journal of Diabetes Research*, 2015, Article ID 728127, 9 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/728127>
36. Lúcia Helena Bonalume Tacito, Antonio Carlos Pires, Juan Carlos Yugar-Toledo.: Impaired flow-mediated dilation response and carotid intima-media thickness in patients with type 1 diabetes mellitus with a mean disease duration of 4.1 years. *Arch Endocrinol Metab.* 2017; 61: 542-9
 37. P. Hamilton, C.J. Lockhart, A.J. McCann, C.E. Agnew, M.T. Harbinson, V. McClenaghan, C. Bleakley, R.C. McGivern, G. McVeigh.: Flow-mediated dilatation of the brachial artery is a poorly reproducible indicator of microvascular function in Type I diabetes mellitus. *Q J Med* 2011; 104:589–597
 38. G. Dogra, L. Rich, K. Stanton, G. F. Watts.: Endothelium-dependent and independent vasodilation studied at normoglycaemia in Type I diabetes mellitus with and without microalbuminuria. *Diabetologia*, 2001; 44: 593-601
 39. Ronald M.A. Henry, Isabel Ferreira, Piet J. Kostense, Jacqueline M. Dekker, Giel Nijpels, Robert J. Heine, Otto Kamp, Lex M. Bouter, Coen D.A. Stehouwer.: Type 2 diabetes is associated with impaired endothelium-dependent, flow-mediated dilation, but impaired glucose metabolism is not. The Hoorn Study. *Atherosclerosis*, 2004; 174: 49–56
 40. Weinheimer-Haus EM, Judex S, Ennis WJ, Koh TJ.: Low-Intensity Vibration Improves Angiogenesis and Wound Healing in Diabetic Mice. *PLoS ONE* 2014; 9: e91355.
 41. Gianni F. Maddalozzo¹, Ruben J. Guzman, Roman V. Dvorak, Walker A. Maddalozzo¹, David A. Milroy, Rita S. Koshinski.: Whole Body Vibration: An Effective Treatment for Painful Diabetic Neuropathy. *J Pain Relief.* 2015; 4: 2-4