



**MİDE KÜÇÜLTME AMELİYATLARININ LİPİT VE
GLİKOZ EMİLİMİNE ETKİSİNİN MATEMATİKSEL
MODELLER YARDIMIYLA İNCELENMESİ**

Sedanur KÖKSAL

**Yüksek Lisans Tezi
Matematik Anabilim Dalı
Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Vehpi YILDIRIM**

**2022
Her hakkı saklıdır.**



FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

MİDE KÜÇÜLTME AMELİYATLARININ LİPİT VE GLİKOZ EMİLİMİNE
ETKİSİNİN MATEMATİKSEL MODELLER YARDIMIYLA İNCELENMESİ

Sedanur KÖKSAL

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Vehpi YILDIRIM

Anabilim Dalı: Matematik

Erzurum

2022

Her hakkı saklıdır

ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Erzurum Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez içindeki tüm bilgilerin doğru ve tam olduğunu, bilgilerin üretilmesi aşamasında bilimsel etiğe uygun davrandığımı, yararlandığım bütün kaynakları atıf yaparak belirttiğimi beyan ederim.

25 / 03 / 2022

Sedanur KÖKSAL

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MİDE KÜÇÜLTME AMELİYATLARININ LİPİT VE GLİKOZ EMİLİMİNE ETKİSİNİN MATEMATİKSEL MODELLER YARDIMIYLA İNCELENMESİ

Sedanur KÖKSAL

Erzurum Teknik Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Matematik Ana Bilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Vehpi YILDIRIM

Vücutta yağ dokusunun diğer dokulara oranla aşırı artmasından kaynaklanan ve tüm Dünya’da yaygın bir hastalık haline gelen obezite; tip 2 diyabet (T2D), kardiyovasküler hastalıklar (KVH), insülin direnci, hipertansiyon, yüksek kolesterol ve kanser gibi çeşitli hastalıklara neden olduğu için önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Obezite ile mücadele eden birçok kişinin diyet ve egzersiz gibi yöntemlerle istedikleri oranda kilo veremediği, verseler bile ilerleyen süreçlerde verdikleri kiloları geri aldıkları görülmüştür. Obezite tedavi yöntemlerinden biri olan mide küçültme ameliyatları ise önemli miktarda kilo kaybı sağlayarak metabolik pek çok iyileşmeyi beraberlerinde getirmektedirler. Ayrıca yapılan çalışmalar, mide küçültme ameliyatları sonrasında görülen kilo kaybının diğer yöntemlere nazaran daha kalıcı olduğunu göstermiştir. Tüm dünyada en çok tercih edilen mide küçültme ameliyatı yöntemlerinden birisi, üzerinde çalışmış olduğumuz Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) ameliyatıdır. Bu ameliyat ile birlikte mide hacmi küçülür, tüketilen gıdaların miktarı azalır ve besinlerin bir kısmı emilmeden dışarı atılır. RYGB ameliyatı, obez hastalarda ortaya koyduğu büyük kilo kaybının yanı sıra, şeker hastalığı, uyku apnesi ve insülin direnci gibi hastalıklarda da büyük iyileşmeler ortaya koyar. Bu tezde, Amsterdam Üniversitesi Tıp Merkezinde mide küçültme ameliyatı geçirmiş hastalardan toplanmış veriler kullanılarak, mide küçültme ameliyatları sonucunda ortaya çıkan anatomik değişikliklerin lipit ve glikoz emilimine etkisi, fizyoloji tabanlı matematiksel modeller geliştirilerek incelenmiştir. Bu özgün matematiksel modeller, mide küçültme ameliyatlarının verimliliğini artırması ve bazı karmaşık ilişkilere çözüm araması bakımından oldukça önemlidir. Matematiksel modeller ile ameliyat öncesi ve sonrası konfigürasyonlar için fizyolojik parametre değerleri elde edilmiş ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Bu sayede ameliyatlar sonucunda meydana gelen önemli bazı metabolik değişiklikler ortaya konulmuştur.

2022, 42 sayfa

Anahtar Kelimeler: Obezite, Mide küçültme Ameliyatları, Matematiksel Modelleme, Diferansiyel Denklemler

ABSTRACT

MS. Thesis

INVESTIGATING THE EFFECT OF BARIATRIC SURGERY ON LIPID AND GLUCOSE ABSORPTION VIA MATHEMATICAL MODELS

Sedanur KÖKSAL

Erzurum Technical University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Mathematics

Supervisor: Assist Prof. Dr. Vehpi YILDIRIM

Obesity occurs as the excessive accumulation of the fat tissue in the body in comparison to other tissues. Obesity has become an important public health problem worldwide because it leads to various comorbidities such as type 2 diabetes (T2D), cardiovascular diseases (CVD) insulin resistance, hypertension, high cholesterol, and cancer. The majority of the people who are struggling with obesity can not succeed at losing weight by conventional methods such as diet and exercise. Moreover, subjects usually regain the weights they lose through these conventional methods in the future. The bariatric surgery, which is an effective method for treating patients with obesity, provides significant weight loss, and results in several metabolic ameliorations. In addition to that, studies show that bariatric surgery is more effective at sustaining the weight loss when compared to conventional methods. Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) surgery is one of the most commonly performed bariatric surgery methods in the World. With this method, due to the reduced stomach volume, the amount of the consumed food is reduced and some of the nutrients are not absorbed. Therefore, RYGB surgery results in significant weight loss in morbidly obese patients, as well as improves diabetes, sleep apnea, and insulin resistance. In this thesis, the impact of the anatomical changes that take place after RYGB surgery on the lipid and glucose absorption is investigated. For this purpose, we developed physiologically based mathematical models of the gastrointestinal tract and utilized clinical data collected from patients that went through RYGB surgery at Amsterdam University Medical Center. The developed mathematical models are shown to be effective at understanding the impact of the surgery on lipid and glucose absorption. Through mathematical modeling, physiological parameter values were estimated for pre- and post-surgical configurations and their differences were analyzed. This way some important metabolic changes that occur as a result of surgeries have been identified.

2022, 42 pages

Keywords: Obesity, Bariatric Surgery, Mathematical Modeling, Differential Equations.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca her an ilgisini, hoşgörüsünü, iyi niyetini, sabrını ve başarılarının ardındaki mütevazılığı ile aktardığı tecrübelerini esirgemeyen, her türlü sıkıntıda çözüm üreten, birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve her zaman bunun için şükrettiğim kıymetli ve çok değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Vehpi Yıldırım'a,

Her koşulda bilgilerine başvurduğum, her zaman yanımda olan ve birlikte vakit geçirmekten mutluluk duyduğum canım arkadaşlarım Merve Yıldırım'a, Bekir Özkan'a, Elif Şahin'e, Kübra Yıldırım'a, Zeynep Selvitopi'ye,

Finansal olarak tez çalışmamı destekleyen TÜBİTAK'a, yüksek lisans eğitim sürecimde desteklerinden dolayı Yüksek Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (YÜTAM) birimine, öğrenim gördüğüm tüm hocalarıma, tez çalışmalarında kullandığım verileri sağlayan Amsterdam Üniversitesi Tıp Merkezi ve RESOLVE-DIABETES proje ekibine,

Son olarak hayattaki en büyük şansım, bana en küçük umutsuzluğumda bile güvenen, her türlü fedakarlığı ve emeği gösteren, maddi ve manevi destekleriyle her zaman yanı başımda olan babam Fuat Köksal'a ve annem Emine Köksal'a, başarılarıyla, iyi niyetiyle kardeşlerine örnek olan bana her konuda yol gösteren canım abim Doğan Onur Köksal'a, bilgileriyle, sevecenliğiyle ailemizin bir parçası olan canım ablam Özlem Köksal'a, her başım sıkıştığında asla beni geri çevirmeyen, merhametiyle, başarılarıyla örnek olan diğer yol göstericim, ilk öğretmenim canım ablam A. Pınar Köksal'a, mesleğine adını yeni atan tez çalışmam boyunca bilgilerinden yararlandığım minik kız kardeşim, güzel kalpli doktorum Sernur Köksal'a sonsuz teşekkür ederim. Sizlere minnettarım.

Sedanur KÖKSAL
Mart 2022

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
1.1. Lipit Metabolizması	2
1.1.1. Lipitlerin sindirimi ve emilimi	2
1.2. Glikoz Metabolizması	4
1.2.1. Karbonhidratların sindirimi ve emilimi	4
1.3. Tip 2 Diyabet ve Obezite	5
1.4. Roux-en-Y Gastrik Baypass Ameliyatı.....	7
2. KAYNAK ÖZETLERİ	9
3. MATERYAL ve YÖNTEM	13
3.1. Materyal	13
3.1.1. Hasta karakteristikleri	13
3.1.2. Deneysel çalışmalar	14
3.2. Yöntem.....	15
3.2.1. Matematiksel modeller.....	15
3.2.2. Diferansiyel denklemlerin nümerik çözümü	23
3.2.3. Parametre değerlerinin belirlenmesi	23
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA	27
4.1. Ameliyat Sonrasında Meydana Gelen Fizyolojik Değişiklikler	27
4.2. Alternatif Ameliyat Konfigürasyonların Meydana Getirdiği Değişiklikler	32
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	34
5.1. Sonuçlar	34
5.2. Öneriler	35
KAYNAKLAR	37

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
------------------------	------------------------

dl	Desilitre
kcal	Kilokalori
kg	Kilogram
l	Litre
m	Metre
mg	Miligram
mmol	Milimol
pmol	Pikomol

Kısaltmalar

CM	Şilomikron
FFA	Serbest yağ asitleri
GLP-1	Glukagon benzeri peptid-1 hormonu
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoproteinler
HOMA-IR	Homesotatic model assesment insulin resistance indisi
KVH	Kardiyovasküler hastalıklar
LDL	Düşük yoğunluklu lipoproteinler
MAG	Monoaçilgliseroller
RYGB	Roux-en-Y Gastrik Baypass Ameliyatı
T2D	Tip 2 Diyabet
TG	Trigliseritler
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Lipoprotein metabolizmasının şematik görüntüsü.....	3
Şekil 1.2. Vücut kitle indeksi değerleri ve bu değerlere karşılık gelen obezite kategorileri.....	6
Şekil 1.3. RYGB prosedürü	8
Şekil 3.1. Sindirim sisteminin ameliyat öncesi konfigürasyonunun modeli.....	16
Şekil 3.2. İnce bağırsakların karakteristik Y şeklini gösteren ameliyat sonrası konfigürasyonun görüntüsü	19
Şekil 3.3. Sindirim sisteminin ameliyat sonrası konfigürasyonunun modeli	20
Şekil 4.1. Ameliyat öncesi ve sonrası model simülasyonu ve veriler.....	27
Şekil 4.2. Beslenme öncesi plazma CM-TG ve glikoz konsantrasyonlarının, ameliyat öncesi ve sonrası karşılaştırılması	28
Şekil 4.3. Ameliyat öncesi ve sonrası elde edilen fizyolojik parametrelerin karşılaştırılması.....	30
Şekil 4.4. Sindirim sisteminin ameliyat sonrası alternatif konfigürasyonunun modeli ..	32
Şekil 4.5. Alternatif konfigürasyonlar ile yürütülen ameliyat öncesi ve sonrası model simülasyonu ve veriler.....	33

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. Ameliyat öncesi ve sonrası klinik ve biyokimyasal karakteristikler	13
Çizelge 3.2. Karışık besin içeriği	15
Çizelge 4.1. Ameliyat öncesi ve sonrası belirlenen fizyolojik parametre ortalamaları .	29



1. GİRİŞ

Tüm dünyada yaygın bir hastalık haline gelen obezite; Tip 2 Diyabet (T2D), kardiyovasküler hastalıklar (KVH), insülin direnci, hipertansiyon, yüksek kolesterol ve kanser gibi çeşitli hastalıklara neden olduğu için, geçtiğimiz yıllar içerisinde önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (Tremmel et al. 2017).

Obezite ile mücadele eden birçok kişinin diyet ve egzersiz gibi yöntemlerle istedikleri oranda kilo veremediği, verseler bile ilerleyen süreçlerde verdikleri kiloları geri aldıkları görülmüştür. Obezite tedavi yöntemlerinden biri olan mide küçültme ameliyatları ise önemli miktarda kilo kaybı sağlayarak metabolik pek çok iyileşmeyi beraberinde getirmektedirler. Dahası, mide küçültme ameliyatları sonrasında verilen kiloların geri kazanılması olasılığı daha düşüktür (Rogge et al. 2017).

Dünyada en çok tercih edilen mide küçültme ameliyatı yöntemlerinden birisi olan Roux-en-Y Gastrik Baypass (RYGB) ameliyatı sonucunda, küçülen mide hacmi ve kısalan ince bağırsak sayesinde besinlerin bir kısmı emilmeden dışarı atıldığı için, bu ameliyatın morbid obez hastalarda büyük kilo kaybı ile birlikte insülin direncinde iyileşme gibi çeşitli etkilere sahip olduğu görülmüştür (Cummins et al. 2004).

Matematiksel modeller, klinik ve temel biyolojik verilerin yorumlanmasına yardımcı olarak, sistemin deneysel yollarla gözlemlenemeyen detayları hakkında bilgiler verirler. Bu nedenle, matematiksel modellerin klinik ve biyolojik araştırmalara katkısı her geçen gün artmaktadır (Motta et al. 2013).

Bu tez çalışmasındaki amacımız, mide küçültme ameliyatlarının lipit ve glikoz emilimine etkisini geliştirdiğimiz matematiksel modeller yardımıyla incelemek ve bu modeller yardımıyla lipit ve glikoz sindirimindeki karmaşık ilişkileri açıklığa kavuşturaktır.

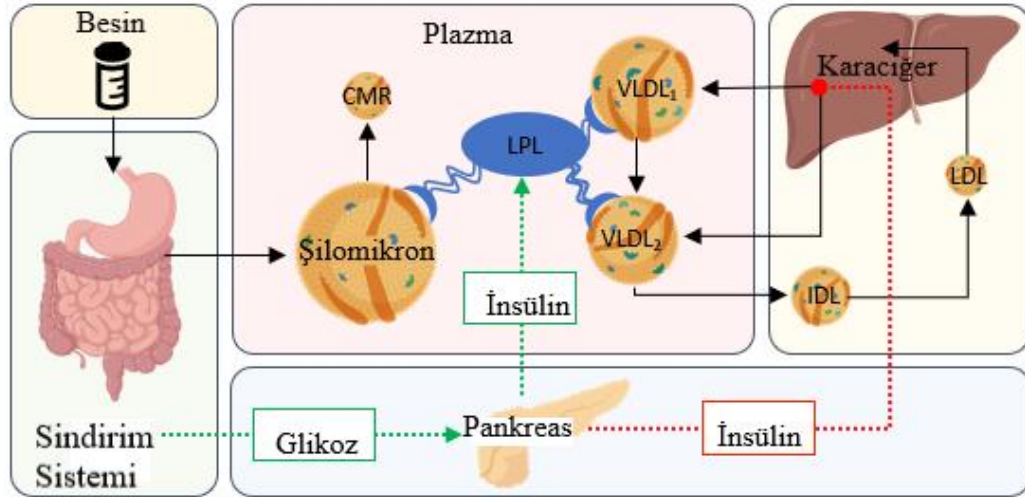
1.1. Lipit Metabolizması

1.1.1. Lipitlerin sindirimi ve emilimi

Bir organizmanın besinleri verimli bir şekilde sindirme ve depolama yeteneği, organizmanın hayatta kalabilmesi için kritik bir öneme sahiptir (Luo et al. 2018). Lipitlerin sindirimi, dildeki bezler tarafından salgılanan sıvılar sayesinde ağız boşluğunda başlar ve mide enzimlerinin etkisiyle midede devam eder. Mide aynı zamanda diyetteki yağın ve yağda çözünen vitaminlerin emülsiyon haline gelmesi sürecinin ana bölgesidir (Iqbal et al. 2009). Midedeki yağ asitleri beslenme yoluyla alınan lipitlerin emülsifikasyonunu kolaylaştırır. Beslenme yoluyla alınan lipitler, ince bağırsağa girdikten sonra safra asitleri tarafından emilime daha uygun bir şekilde emülsiyon haline getirilirler (Ko et al. 2020).

Trigliseritler (TG), fosfolipitler ve kolesterol esterleri baskın diyet lipitleridir. Bu lipitlerin bağırsak emilimindeki önemli adımlarından biri, bu yağların safra tuzları ile emülsifikasyonudur (Bers 2008). İlk olarak beslenme yoluyla alınan TG'ler bağırsaklarda safra asitleri tarafından emülsifiye edilirler ve daha sonra bağırsak lümeninde çoklu lipazlar tarafından hidrolize edilerek serbest yağ asitleri (FFA) ve monoasılgliserollere (MAG) parçalanırlar. Bu ürünler daha sonra lümen ve enterositler arasında doğrudan veya kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla enterositler tarafından alınırlar (Luo et al. 2018). Enterositlerde, TG'ler yeniden sentezlenerek salgılanmak üzere şilomikronların içerisine paketlenirler. Bu lipoproteinler dolaşım sırasında hidrolize olur ve taşıdıkları TG'ler periferik dokular tarafından alınırlar. Artı kalan küçük kalıntı partiküller karaciğer tarafından dolaşımdan temizlenirler (Phan et al. 2015).

Lipoproteinler, kanda çözünmeyen TG ve kolesterol gibi lipitlerin karaciğer ve ince bağırsaklardan kas ve adipoz dokuya taşınmasını sağlayan, lipit ve proteinlerden oluşan biyokimyasal bileşiklerdir (Borén et al. 2012). Lipoprotein metabolizması karmaşık bir yapıda olup, enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Lipoprotein metabolizmasının genel hatları Şekil 1.1'de resmedilmiştir.



Şekil 1.1. Lipoprotein metabolizmasının şematik görüntüsü

Şekil 1.1’ de gösterildiği gibi karaciğer çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) olarak bilinen trigliserit bakımından zengin lipoproteinleri salgılar. VLDL’ler büyüklüklerine göre VLDL1 ve VLDL2 olmak üzere iki gruba ayrılırlar. TG bakımından zengin VLDL1’ler ile daha küçük ve kolesterol bakımından zengin olan VLDL2’nin katabolizması dolaşım sisteminde ortak bir biçimde düzenlenir. Plazma trigliserit konsantrasyonundaki değişimler çoğunlukla VLDL1’deki değişimlerden kaynaklanır (Borén et al. 2012).

VLDL’ler dolaşımında lipolize uğrayarak düşük yoğunluklu lipoproteinlere (LDL) dönüşürler. Bunun sonucunda oluşan LDL partikülleri, çoğunlukla karaciğer üzerinde yer alan LDL reseptörleri tarafından katabolize edilerek dolaşımdan temizlenirler. LDL çoğunlukla kolesterol taşıyan bir lipoprotein olup kötü kolesterol olarak da adlandırılır. LDL tarafından taşınan kolesterol damar içlerinde birikerek tıkanmalara neden olduğu için aterojenik yapıdadır. Bu nedenle artan plazma LDL konsantrasyonu KVH için büyük bir risk faktörüdür. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), hem karaciğer hem de bağırsaklar tarafından sentezlenir. İyi kolesterol olarak da bilinen HDL, dokulardaki fazla kolesterolü karaciğere taşır. Dolayısıyla HDL’nin plazma konsantrasyonunun artması, KVH’ın gelişimini engeller (Borén et al. 2012).

Lipit metabolizmasının düzgün işleyişi vücuttaki çeşitli organlara yeterli enerji sağlanması için önemlidir. İnsanlarda, lipit emilim sürecindeki kusurlar, yaşamın erken dönemlerinde gelişme geriliği gibi ciddi semptomlara yol açabilir. Lipit

metabolizmasındaki bozukluklar obezite ve bununla ilişkili olarak insülin direnci ve diyabet gibi komplikasyonlara da neden olabildiği için bilim insanlarının dikkatini çekmektedir (Ko et al. 2020).

1.2. Glikoz Metabolizması

1.2.1. Karbonhidratların sindirimi ve emilimi

Beslenme yoluyla alınan karbonhidratlar, insan diyetindeki ana enerji kaynağıdır. Ayrıca, karbonhidratlar kandaki glikoz seviyelerinin ana belirleyicisidirler. Karbonhidratlar, kimyasal yapılarına göre monosakkaritler, disakkaritler ve polisakkaritler olacak şekilde sınıflandırılırlar (Giacco et al. 2016). Genellikle kan şekeri denilince glikoz anlaşılır (Altınışik 2010). Glikoz tüm hücreler için birincil enerji kaynağıdır. Bu nedenle kanda sabit bir glikoz dolaşımı mevcuttur (Yeo et al. 2013).

Plazma glikoz konsantrasyonu, vücutta bir dizi mekanizma ile izlenir ve bazı hormonlar tarafından düzenlenir (Yeo et al. 2013). Bu hormonların en önemli olanı insülin'dir. İnsülin hem karaciğerden glikoz salgılanmasını bastıran hem de plazmadan glikozun temizlenmesinde rol oynayan güçlü bir hormonal düzenleyici olarak görev alır (Giacco et al. 2016). Plazma glikoz seviyelerindeki artışa tepki olarak salgılanan insülin, glikozun kas, karaciğer ve yağ dokusu hücrelerine taşınmasını sağlar. Aynı zamanda, insülin glikozun glikojene dönüştürülerek depolanmasını da sağlar. Ayrıca, insülin diğer metabolitlerden glikoz sentezlenmesini engelleyerek de plazma glikoz seviyelerini düşürür (Yeo et al. 2013).

İnsandaki kan şekerinin dengelenmesi, insülinin glikoz üzerindeki negatif geri besleme kontrolünü içeren karmaşık bir işlemdir (Insel et al. 1975). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, beslenme sonrasında hem organ-doku hem de tüm vücut düzeyinde glikoz metabolizmasının insülin tarafından kontrolü hakkında yeni ve önemli nicel bilgiler elde edilmiştir (Dalla Man et al. 2006).

Bununla birlikte, son on yılda glisemik kontrol ve plazma lipid konsantrasyonları üzerindeki bazı olası etkileri nedeniyle beslenme yoluyla alınan karbonhidratların insan

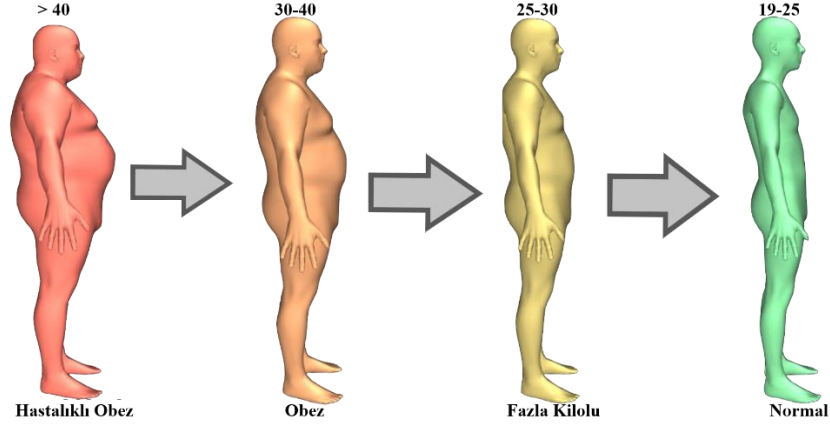
sağlığı üzerindeki potansiyel etkileri tartışılmıştır. Öyle ki, yüksek plazma glikoz konsantrasyonlarının KVVH'nin gelişimi açısından sadece diyabetik hastalarda değil, aynı zamanda normal glikoz değerleri gösteren bireylerde de önemli bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Yüksek kan şekeri seviyeleri ayrıca insülin salgılanması ve insülin duyarlılığını da bozabilir. Bu nedenle plazma glikoz seviyelerinde meydana gelen bozulmalar T2D ile birlikte obezitenin gelişmesine de katkıda bulunur (Giacco et al. 2016).

1.3. Tip 2 Diyabet ve Obezite

Obezite ve T2D arasındaki ilişki birkaç yüz yıldır bilinmektedir (Stensel 2008). T2D tüm diyabet vakalarının %95'ini oluşturur. T2D'nin gün geçtikçe artan yaygınlığı, kısmen fiziksel hareketsizlik, sigara bağımlılığı ve dengesiz beslenme gibi yaşam tarzı risk faktörleriyle açıklanabilir. Ancak T2D gelişiminde genetik faktörler de önemli bir rol oynarlar (Mason et al. 2020).

T2D'nin başlıca nedeni olan insülin direnci, insülin sinyalinin etkili bir şekilde iletilmemesinden ve hedef dokuların insüline karşı daha az duyarlı hale gelmesinden kaynaklanır (Zhao et al. 2019). Yapılan çalışmalar, insülin direncinin, T2D'ye ek olarak obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve KVVH gibi diğer metabolik anormalliklerde de önemli bir rolü olduğunu göstermektedirler (Chang et al. 2012).

Obezite, vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır (Altunkaynak vd 2006). Obezite, uzun bir süre boyunca, enerji alımı ve enerjinin harcanması arasındaki bir dengesizliğe yol açan genetik, epigenetik, fizyolojik, davranışsal, sosyo-kültürel ve çevresel faktörlerden kaynaklanan çok yönlü bir yapıya sahiptir (Bray et al. 2016).



Şekil 1.2. Vücut kitle indeksi değerleri ve bu değerlere karşılık gelen obezite kategorileri

Obezite, son 50 yılda dünya çapında yaşam kalitesini etkileyen, hastalık riskini arttıran ve sağlık bakım maliyetlerini yükselten uluslararası bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Obezitenin ölçeklendirilmesi, vücut yağ oranı ile güçlü bir korelasyona sahip olan ve kg cinsinden ağırlığın, m^2 cinsinden boy bölünmesi ile elde edilen vücut kitle indeksi (VKİ) ile yapılır (Bray et al. 2016). Şekil 1.2’de görüldüğü gibi VKİ 30 kg/m^2 ’nin üzerinde olan bireyler obez, VKİ 40 kg/m^2 ’nin üzerinde olan bireyler ise morbid obez (hastalık derecesinde obez) olarak sınıflandırılırlar (Şekil 1.2) (Astrup et al. 2000). Dünya çapında 300 milyondan fazla insan, VKİ değeri 30 kg/m^2 olan obezite eşiğini aşmaktadır (Dixon 2010).

T2D hastalarında, kilo kaybı genellikle insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi gibi KVH risk faktörlerinde bir azalma ile sonuçlanır. Hem obezite hem de T2D, hastaların sağlık durumunu ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (Simonson et al. 2018). Ayrıca bu hastalıklar, sebep oldukları diğer hastalıklar ile birlikte, sağlık harcamalarını direkt ve dolaylı yollarla artırmaktadırlar. Dolayısıyla, obezite ve obezite ile ilişkili metabolik komplikasyonları önlemek veya tedavi etmek amacıyla etkili stratejiler geliştirmek için bazı yeni yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır (Germain 2017).

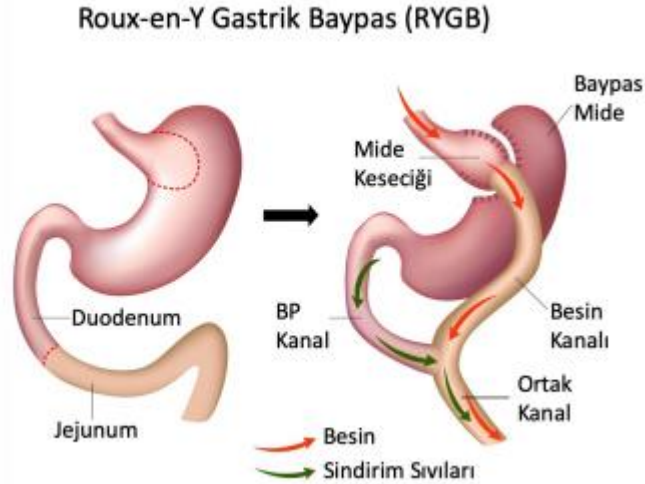
Mide küçültme ameliyatları, obez hastalarda hem kilo kaybı sağlamada hem de insülin direnci, KVH, hipertansiyon ve kanser gibi hastalıkların tedavisinde uygulanan en etkili yöntemlerden birisidir (Mundbjerg et al. 2018). Bu tez çalışmamızda ele alınan cerrahi tedavilerden biri olan RYGB ameliyatı, ortaya koyduğu düşük risk ve yüksek başarı oranı nedeniyle, dünya genelinde en yaygın biçimde uygulanan mide küçültme ameliyat yöntemlerinden birisidir (Skogar et al. 2017). Bazı klinik denemeler ve grup

çalışmaları, bu ameliyatın sürekli kilo kaybını teşvik etmede, glisemik kontrolün iyileştirilmesinde ve kardiyometabolik risk faktörlerinin azaltılmasında oldukça etkili olduğunu göstermiştir (Simonson et al. 2018). Bu nedenlerden ötürü, RYGB ameliyatlarının ortaya koyduğu anatomik değişikliklerin ve sebep oldukları metabolik iyileşmelerin etraflıca analiz edilmesi, ameliyatlarının etkinliğinin artırılması ve ameliyat sonrası süreçte hasta takibinin daha sağlıklı bir biçimde yürütülebilmesi için büyük bir öneme sahiptir.

1.4. Roux-en-Y Gastrik Baypass (RYGB) Ameliyatı

RYGB ameliyatı, ilk olarak 1969 yılında Mason tarafından geliştirilmiştir (Cummings et al. 2004). Türkiye’de ilk RYGB ameliyatı, 1989 yılında Dr. Mustafa Taşkın tarafından gerçekleştirilmiştir (Med et al. 2020). RYGB ameliyatı, morbid obez hastaların önemli kilo kaybı sağlamasının yanı sıra, önemli bazı metabolik iyileşmelere sebep olduğu için cerrahlar ve hastalar tarafından sıklıkla tercih edilen etkili bir gastrik bypass prosedürüdür (Hedberg et al. 2014).

RYGB prosedürünün şematik görüntüsü Şekil 1.3’te resmedilmiştir. RYGB ameliyatında, midenin yemek borusuna birleşik üst kısmı alt kısmından ayrılarak, bu küçük parçadan yeni küçük bir mide keseciği oluşturulur (20-30 ml). Daha sonra ince bağırsağın orta kısmı (jejunum), ince bağırsağın başlangıç kısmından (duodenum) ayrılarak, oluşturulan yeni mide keseciğine iliştirilir ve böylece besin kanalı meydana getirilir (Pucci et al. 2019). Böylelikle besinler önce mide keseciğine ve oradan da duodenumun tamamını bypass geçerek jejunuma ulaşır. Midenin bypass geçilen kısmına bağlı olan duodenum, jejunumun aşağı kısmına iliştirilerek biliopankreatik kanalı (BP) oluşturur. Böylece BP kanalın jejunumun aşağı kısmı ile birleşmesi sonucunda midede üretilen sindirim sıvılarının ortak kanala aktarımı sağlanır ve ameliyata ismini veren ‘Y’ şeklindeki konfigürasyon ortaya çıkar (Chai et al. 2015).



Şekil 1.3. RYGB prosedürü. University of Illinois Hospital & Health Sciences System website 1999.

RYGB ameliyatından sonra küçülen mide keseciği sayesinde daha az besin tüketilir. Dolayısıyla, hastalarda daha fazla tokluk hissi meydana gelmektedir. Ayrıca midenin ve ince bağırsağın büyük bir bölümü bypass geçildiği için tüketilen besinlerin bir kısmı daha az sindirilir ve tamamı emilmeden bağırsaklardan atılır (Cummings et al. 2004). Ameliyat ile ortaya konulan anatomik değişiklikler sayesinde morbid obez hastalarda büyük kilo kaybı sağlanarak, insülin direncinde düşüş gibi çeşitli metabolik iyileşmeler meydana gelmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, mide küçültme ameliyatlarının lipid ve glikoz emilimine etkisi matematiksel modeller yardımıyla incelenmiştir (Qi et al. 2017). Ayrıca ameliyattan sonra meydana gelen anatomik değişikliklerin farklı konfigürasyonlarının da (BP uzunluğu, besin kanalı, mide keseciği hacmi) metabolik iyileşmelere ne tür etkisinin olduğu yürütülen bazı çalışmalar ile ortaya konulmuştur (Zorrilla-Nunez et al. 2019).

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Obezite ve morbid obezite tedavisinde en etkili yöntem olan mide küçültme ameliyatlarının lipit ve glikoz emilimine etkisinin matematiksel modeller yardımıyla incelendiği ve ameliyat ile birlikte meydana gelen anatomik değişikliklerin farklı konfigürasyonlarıyla (BP uzunluğu, besin kanalı vb.) elde edilen sonuçları belirlemek için yapılan çalışmaların bazıları aşağıda ele alınmıştır.

Muscelli et al. (2005) tarafından yapılan çalışmalarda, kısıtlayıcı prosedürlerden sonra kilo kaybıyla orantılı olarak insülin duyarlılığında iyileşme görülürken hem kısıtlayıcı hem de bağırsak emilimini azaltıcı prosedürlerden sonra vücut ağırlığının normalleşmesinden çok daha önce insülin duyarlılığında iyileşmeler meydana geldiği gözlemlenmiştir.

Odstrcil et al. (2010) tarafından yapılan çalışmada, ameliyat öncesi ve sonrasında morbid obez hastaların yağ, protein, karbonhidrat bağırsak emilimi belirli aralıklarla ölçülerek RYGB'nin emilime etkisi üzerinde çalışılmıştır. Çalışmanın sonucunda, RYGB ameliyatından önce yağ emilim katsayıları ortalama %92,1, RYGB ameliyatından 5 ay sonra yağ emilim katsayıları ortalama %71,9, 14 ay sonra ortalama %68,1 olarak bulunmuştur. Dolayısıyla yağ, protein ve karbonhidrat emiliminde azalma olduğu ve bu azalmaların gıda alımının kısıtlanmasından ve alınan besinlerin emiliminin azalmasından kaynaklandığı görülmüştür.

Orci et al. (2011) tarafından yapılan çalışmada, hastalık derecesinde obez hastalarda RYGB ameliyatından sonra BP uzunluğunun kilo kaybı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada, kısa BP uzunluğu ve daha uzun BP uzunluğu karşılaştırılmıştır. Çalışmalar sonucunda, ameliyatta emilimin sınırlı olduğu BP uzunluğunu daha fazla uzatmanın obez hastalarda kilo kaybı ve ek hastalıkların iyileştirilmesi bakımından fayda sağladığı görülmüştür.

Cohen et al. (2012) tarafından yapılan çalışmalarda, RYGB ameliyatının ağırlık kaybının ötesindeki mekanizmalar yoluyla, ciddi derecede obez hastalarda, T2D üzerindeki uzun süreli etkisi incelenmiştir. Çalışmalar 6 yıl süreyle takip edilerek,

hastaların %11'inde glisemik iyileşme, %88'inde diyabet gerilemesi ve KVH riskinde azalmalar tespit edilmiştir.

Toghaw et al. (2012) tarafından yapılan çalışmada, mide küçültme ameliyatlarının diyabet hastalığında gözlemlenen iyileşmelere ve glikoz emilimine etkisi incelenmiştir. Bu amaçla matematiksel modeller geliştirilerek, literatürden toplanan parametre değerleri kullanılmıştır. Çalışmalar sonucunda, ameliyat sonrasında diyabet hastalığında gözlemlenen iyileşmelerin, besinlerin mideden bağırsağın aşağı kısımlarına daha güçlü bir şekilde iletilmesi sonucunda incretin hormonlarının salınımında meydana gelen artışa bağlı olduğu görülmüştür.

Bojsen-Møller et al. (2014) tarafından yapılan çalışmada, RYGB ameliyatının T2D olan hastalarda, karışık bir yemek sırasında glikoz emiliminde ve metabolizmasında ameliyattan 3 ay sonra ne tür iyileşmeler olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda, RYGB ameliyatından sonra glikoz metabolizmasında değişiklikler saptandığı ve insülin salgılanmasının ortadan kalktığı görülmüştür.

Carswell et al. (2014) tarafından yapılan bir başka çalışmada, benzer emilim değişimlerini gözlemlemekle birlikte ince bağırsak segmentleri boyunca besin transfer hızının değişmediği gösterilmiştir. Çalışma sonucunda, yağların veya şekerlerin şiddetli emilim bozukluğuna ilişkin az anormallikler ve belirtiler olduğu görülmüştür.

Torres and Santos (2015) tarafından ele alınan çalışmada, biyolojik sistemlerin matematiksel olarak modellenmesinin biyoloji ve matematik biliminin ortak prosedürlerine katkısı incelenmiştir. Çalışma sonucunda, biyolojik sistemlerin matematiksel modellenmesinin önemi vurgulanmıştır.

Schauer et al. (2016) tarafından yapılan grup çalışmasında, RYGB ameliyatının, obez hastalarda glisemik kontrol, kilo kaybı ve hatta mortalite ve T2D ile ilişkili mikrovasküler komplikasyonlara göre azaltılması ile tıbbi tedavi üzerindeki üstün etkileri olduğu görülmüştür. 1-5 yıllık takip süresi sonucunda, 11 randomize kontrollü denemenin 1 tanesi dışında, remisyon veya glisemik iyileştirme elde etmede, ameliyatın üstünlüğünü göstermiştir. Ameliyatın ayrıca, T2D ve hastalar ilaç yükünü azaltmada, ağırlık kaybı ve

dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin iyileştirilmesinde önemli rol oynadığı görülmüştür.

Mahawar and Sharples (2017) tarafından yapılan çalışmada, malabsorpsiyonun RYGB ameliyatı ile elde edilen kilo kaybına yönelik rolü belirlenmiştir. Çalışma sonucunda, RYGB ameliyatından sonra karbonhidrat veya protein malabsorpsiyonunun çok az ya da hiç gerçekleşmediği gösterilmiştir. Ancak ameliyat sonrasında yağ malabsorpsiyonunun meydana geldiği ve malabsorpsiyonun kilo kaybına büyük katkı sağladığı görülmüştür.

Nora et al. (2017) tarafından yapılan çalışmada, RYGB ameliyatında uzun BP kanalının T2D tedavisindeki rolü incelenmiş, çalışmalar sonucunda uzun BP kanalının glisemik kontrolü iyileştirdiği ve diyabetin yeniden nüksetme oranını azalttığı görülmüştür.

Boerboom et al. (2017) tarafından yapılan çalışmada, RYGB ameliyatının kilo kaybı ve obezite ile ilişkili ek hastalıkların azaltılması üzerindeki etkisini incelemek için uzun bir BP kanal standart BP kanal ile karşılaştırılmıştır. Sürdürülebilir kilo kaybı ancak belirli bir zaman sonra değerlendirilebildiği için çalışma grupları ortalama 4 yıl takip edilmiştir. Çalışma sonucunda, uzun BP kanalı (150 cm) ve kısa besin kanalının (75 cm) kilo kaybı açısından ve bazı metabolik hastalıkların iyileştirilmesi açısından önemi belirlenmiştir.

Madsen et al. (2019) tarafından yapılan çalışmada, T2D ve obez bireylerde RYGB ameliyatının diyabetin gerilemesi açısından etkileri incelenmiş, çalışmalar sonucunda diyabet riskinin erken dönemde azaldığı ve bazı komplikasyonlara yol açmadığı görülmüştür.

Shin et al. (2019) tarafından yapılan çalışmada, BP kanal uzatılıp ortak kanal kısaltılarak RYGB ameliyatı sonrası hastalardaki değişimler incelenmiştir. Çalışma sonucunda, RYGB ameliyatının, BP kanalın uzatılmasıyla ek kilo kaybı ve bazı metabolik anormalliklerin iyileştirilmesi bakımından etkili bir prosedür olduğu gözlemlenmiştir.

Ke et al. (2021) tarafından yapılan çalışmada, T2D hastalarında RYGB ameliyatından sonra daha uzun BP kanalının glisemik kontrol üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmalar sonucunda, uzun BP kanalının metabolik iyileşmelerde etkili olduğu fakat, ortak kanalın fazla kısaltılmasının bazı komplikasyonlara neden olabileceği tartışılmıştır.

Eskandaros and Abbass (2022) tarafından yapılan çalışmada, ameliyat sonrası 3 yıla kadar standart RYGB (BP: 50 cm ve ortak kanal: 150 cm) ve uzun RYGB (BP: 100 cm ve ortak kanal: 150 cm) arasında VKİ ile ilişkili tıbbi durumlar ve beslenme durumu ile ilgili ameliyat sonrasında meydana gelen sonuçlar karşılaştırılmıştır.



3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

Proje kapsamındaki araştırma konumuz olan mide küçültme ameliyatlarının lipit ve glikoz emilimine etkilerini incelerken alternatif ameliyat konfigürasyonlardan oluşan matematiksel modellerden yararlanılmıştır. Oluşturulan modelimizde sindirim sistemi, kompartımanlara ayrılarak modellenmiştir. Bu modellerle birlikte, hasta verileri kullanılarak her hasta için farklı konfigürasyonlar geliştirilmiştir. Ayrıca hasta verileri ile kalibre ettiğimiz modeller sayesinde, model parametreleri (transfer parametreleri-transfer hızları, emilim hızları, kandan temizlenme hızları vb.) belirlenmiştir. Bu sayede, elde ettiğimiz model simülasyonu ve hasta verileri karşılaştırılarak, ameliyatın anatomik değişiklikleri ile metabolik iyileşmeler arasındaki ilişkiler incelenmiştir.

3.1.1. Hasta karakteristikleri

Çalışmamızda, hastalık derecesinde obez olan 24 hastanın verileri kullanılmıştır (Çizelge 3.1). Ameliyattan 1 yıl sonra hastalarda, özellikle yağ dokusu kaybından kaynaklanan önemli kilo kaybı gözlemlenmiştir. Ek olarak, ameliyat, azalan karaciğer yağ miktarı, plazma lipit konsantrasyonlarında önemli düşüşler, insülin direnci indeksleri ve glisemi dahil olmak üzere birçok metabolik indekste önemli gelişmelerle sonuçlanmıştır (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Ameliyat öncesi ve sonrası klinik ve biyokimyasal karakteristikler

Parametre	Ameliyat Öncesi	Ameliyat Sonrası	P-değerleri
Cinsiyet (kadın + erkek)	12 + 12		
Yaş	46,1 ± 11	47,1 ± 11	
Kilo (kg)	135,1 ± 23,4	98,6 ± 18,6	<0,005
Vücut yağ oranı (%)	45,6 ± 5,9	30,9 ± 10,6	<0,005
Yağ harici kütle (kg)	73,3 ± 14,8	66,6 ± 12,9	<0,01
Fazla kilo (kg)	57,8 ± 20,0	21,3 ± 16,6	<0,005
VKİ (kg/m ²)	43,4 ± 6	31,7 ± 5,1	<0,005
Karaciğer yağ oranı (%)	9,9 ± 9	4 ± 1,7	<0,01

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Plazma kolesterol (mmol/L)	4,9 ± 0,8	4,1 ± 0,6	<0,005
HDL kolesterol (mmol/L)	1,2 ± 0,2	1,5 ± 0,3	<0,005
LDL kolesterol (mmol/L)	3,1 ± 0,7	2,2 ± 0,6	<0,005
Plazma TG (mmol/L)	1,3 ± 0,6	0,8 ± 0,5	<0,005
apoB (mg/dL)	81,5 ± 16,6	67,1 ± 19,7	<0,005
Bazal FFA (mmol/L)	0,66 ± 0,18	0,63 ± 0,14	0,25
Bazal glikoz (mmol/L)	5,0 ± 0,6	4,5 ± 0,3	<0,005
Bazal insülin (pmol/L)	143,2 ± 77,1	41,5 ± 23,7	<0,005
Bazal EGP (umol/kgFFM/min)	6,8 ± 0,8	8,1 ± 1,2	<0,005
Bazal lipolysis (umol/kg/min)	2,5 ± 0,8	3,8 ± 1,7	<0,01
Karaciğer insulin duyarlılığı (%)	75,2 ± 14,0	93,1 ± 17,5	<0,01
Adipoz doku insulin duyarlılığı (%)	52,6 ± 20,2	80,3 ± 9,4	<0,005
Genel insulin duyarlılığı (%)	404,5 ± 156,5	544,2 ± 111,7	<0,005

(Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. Fazla kilo 25 kg/m² vücut kitle indeksi (VKİ) üzerindeki ağırlık olarak hesaplanmıştır.)

Hastalar ameliyattan sonra ortalama 37 kg kaybetmiş ve normal değerlerin üzerindeki kiloları 57 kg'den 21 kg'ye gerilemiştir. Ameliyat sonrasında hastaların vücut kitle indeksi 43,4 kg/m²'den 31,7 kg/m²'ye gerilemiştir. Hastaların büyük çoğunluğu ameliyat sonrasında hala obez olsalar da metabolik açıdan daha sağlıklı hale gelmişlerdir. Zira, karaciğer, adipoz doku ve kas dokusu insülin duyarlılık indeksleri büyük ölçüde iyileşmiş, iyi kolesterol olarak da bilinen HDL-kolesterol artmış ve kötü kolesterol olarak bilinen LDL-kolesterol düşmüştür. Ayrıca, plazma TG konsantrasyonu ve karaciğer yağ oranları önemli ölçüde düşüş göstermiştir.

3.1.2. Deneysel çalışmalar

Yürütülen klinik çalışmalar, Amsterdam Üniversitesi Tıp Merkezi Etik Komitesi tarafından onaylanmıştır. RYGB ameliyatı için rezervasyon yaptıran ve vücut kitle indeksi (VKİ) 35 kg/m²'nin üzerinde olan 24 morbid obez hasta (12 erkek ve 12 kadın), Slotervaart Hastanesi (Amsterdam, Hollanda) polikliniğinden rastgele seçilmiştir. Tüm denekler 18 yaşın üzerinde olup, çalışmaya dahil edilme kriterleri, ameliyattan en az 3 ay önce sabit bir ağırlığa sahip olmak ve çalışmanın başlamasından 4 hafta önce lipid düşürücü ve antiasit ilaçlarını kesmeyi kabul etmek olarak belirlenmiştir. Çalışmadan

çıkarılma kriterleri ise psikoaktif ilaç kullanımı, bağımlılık sorunları, ameliyatı takip eden 2 yıl içinde planlanan bir hamilelik, öncelikli lipid bozuklukları, çocuklukta başlayan obezite, insülin kullanımı, pıhtılaşma bozuklukları, kontrolsüz hipertansiyon, böbrek yetmezliği ve günde 2 birimden fazla alkol kullanımı olarak belirlenmiştir.

Denekler, RYGB ameliyatından 4 haftadan kısa bir süre önce klinik servise kabul edilmişlerdir. Hastaların plazma CM TG, glikoz ve insülin değerlerini belirlemek için 10 saat boyunca düzenli aralıklarla kan örnekleri alınmıştır. Çalışma başladıktan 2 saat sonra hastalardan, 2 şişe Fresubin Protein Enerji içeceği (Fresenius Kabi, Zeist, Hollanda), 40 ml zeytinyağı, 2 gr kakao tozu ve 5 tablet kalorisiz tatlandırıcı içeren sıvı bir karışık besini tüketmeleri istenmiştir (Hermesetas, Hermes Tatlandırıcılar, Zürih, İsviçre). Karışık besin içeriği Çizelge 3.2’de verilmiştir. Plazma TG, bir Selektro otoanalizöründe (Sopachem, Ede, Hollanda) analiz edilmiştir. Plazma insülin konsantrasyonu, bir Immulite 2000 sisteminde (Diagnostic Products, Los Angeles, CA, ABD) immünoanaliz kiti kullanılarak %4-5’lik intra-tahlil varyasyonu ile analiz edilmiştir. Ameliyat sonrası meydana gelen değişiklikleri değerlendirmek için ameliyattan en az bir yıl sonra yapılan bir takip çalışmasında aynı deney protokolleri uygulanmıştır.

Çizelge 3.2. Karışık besin içeriği

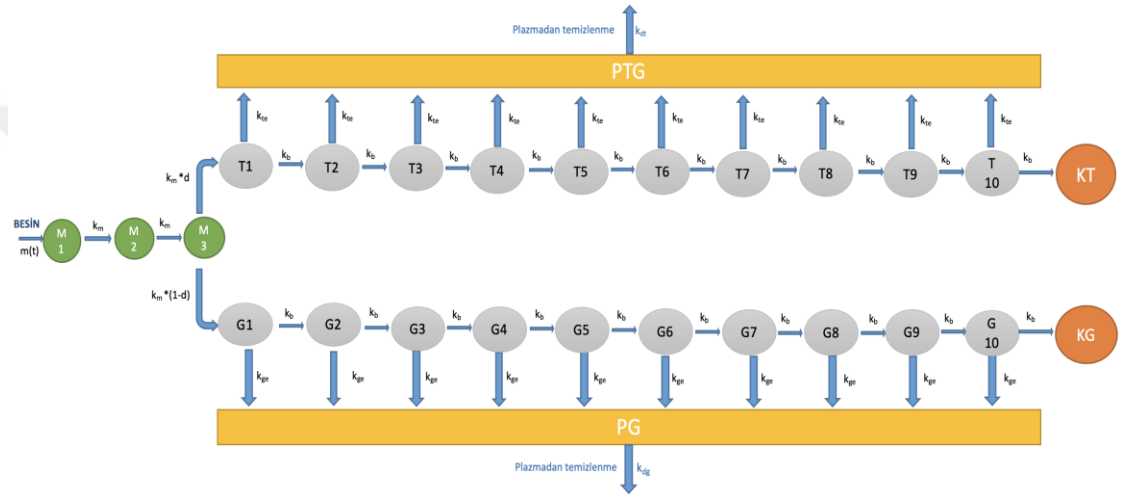
Besin	Ağırlık (gr)	Enerji (kcal)	K.Hidrat (gr)	Şeker (gr)	Protein (gr)	Yağ (gr)
Miktar	479,4	963,6	50	28,1	40,5	67,4

3.2. Yöntem

3.2.1 Matematiksel modeller

Ameliyat öncesinde oluşturulan sindirim sisteminin çok kompartımanlı matematiksel modelin temel bileşenleri Şekil 3.1’deki diyagramda gösterilmiştir. Bu model, 28 kompartımandan oluşmaktadır ve kompartımanlar fizyolojik isimleri göz önünde bulundurularak kodlanmıştır. Bu modelde, her bir kompartıman, karşılık geldiği fizyolojik bölmedeki madde miktarını göstermektedir.

Modelde, mide 3 kompartımana ayrılarak, M_{1-3} kompartımanları ile belirtilmiştir. Yağların ve glikozun ince bağırsaklardan emilim kinetikleri farklı olduğu için, ince bağırsak yağ (trigliserit, TG) ve glikoz olmak üzere paralel iki alt modül şeklinde modellenmiştir. T_{1-10} , ince bağırsak TG kompartımanlarını ve G_{1-10} , ince bağırsak glikoz kompartımanlarını belirtmektedir. Emilmeden kalın bağırsağa atılan besinlerin hesaplanabilmesi için, benzer şekilde TG ve glikoz modüllerine sırasıyla, KT ve KG kompartımanları eklenmiştir. Son olarak, plazma TG ve plazma glikoz konsantrasyonları sırasıyla PTG ve PG kompartımanları ile belirtilmiştir.



Şekil 3.1. Sindirim sisteminin ameliyat öncesi konfigürasyonunun modeli

Ameliyat öncesi modelde, tüketilen besinler öncelikle birinci mide kompartımanı olan $M1$ 'e girer. Ameliyat öncesi ve sonrasında hastalar, 2 saatlik bir beklemin ardından, içeriği Çizelge 3.2'de verilen karışık besini tüketmişlerdir. Ameliyat sonrasında mide hacmi büyük ölçüde küçültüldüğü için, besinlerin tüketilme hızı yavaşlamıştır. Klinik ekibin yaptığı gözlemlere göre, ameliyat öncesinde besinlerin tüketilme süresi ortalama 15 dakika iken, ameliyat sonrasında bu süre 30 dakikaya çıkmıştır. Bu durumda, mb tüketilen toplam besin ve t_c besini tüketme süresinin saat cinsinden karşılığı olmak üzere, besinlerin birinci mide kompartımanına dolma hızı $m(t)$ parçalı sürekli fonksiyonu ile aşağıdaki gibi ifade edilmiştir.

$$m(t) = \begin{cases} 0, & 0 \leq t < 2 \\ \frac{mb}{t_c}, & 2 \leq t < t_c \\ 0, & t_c \leq t \end{cases} \quad (3.2.1)$$

Bu sayede, birinci mide kompartımanındaki besin miktarının zamana bağlı değişimi aşağıda verilen diferansiyel denklem ile ifade edilmiştir.

$$\frac{dM_1}{dt} = m(t) - k_m M_1 \quad (3.2.2)$$

Burada, k_m mide kompartımanları arasındaki besin transfer hızını gösteren parametredir. Diğer mide kompartımanlarındaki besin miktarının zamana bağlı değişimi aşağıdaki gibi modellenmiştir.

$$\frac{dM_2}{dt} = k_m M_1 - k_m M_2 \quad (3.2.3)$$

$$\frac{dM_3}{dt} = k_m M_2 - [k_m d + k_m (1 - d)] M_3 \quad (3.2.4)$$

Modelde besinler, mide kompartımanlarından sonra ince bağırsak kompartımanlarına ulaşırlar. Son mide kompartımanında besinler, tüketilen besindeki yağ ve karbonhidrat oranına bağlı olarak $T1$ ve $G1$ kompartımanlarına dağılırlar. Öyle ki $T1$ ve $G1$ kompartımanlarındaki madde miktarlarının zamana bağlı değişimi aşağıdaki gibi modellenmiştir.

$$\frac{dT_1}{dt} = k_m d M_3 - (k_{te} + k_b) T_1 \quad (3.2.5)$$

$$\frac{dG_1}{dt} = k_m (1 - d) M_3 - (k_{ge} + k_b) G_1 \quad (3.2.6)$$

Burada, d tüketilen besin içerisindeki yağ oranı olup, $(1-d)$ tüketilen besin içeriğindeki glikoz oranına karşılık gelmektedir. Ayrıca, k_{te} ve k_{ge} sırasıyla her bir kompartımandan yağ ve glikoz emilim oranlarını ifade eder. Son olarak, k_b besinlerin bir sonraki ince bağırsak kompartımana geçme hızını belirtir. Dikkat edilirse, yağ ve glikoz bağırsaklarda birbirine karışmış halde ilerlediği için, ince bağırsak kompartımanları arası transfer sabiti (k_b) yağ ve glikoz için ortak seçilmiştir. Kalan ince bağırsak yağ ve glikoz kompartımanlarındaki madde miktarlarının zamana bağlı değişimi aşağıdaki gibi modellenmiştir.

$$\frac{dT_i}{dt} = k_b T_{i-1} - (k_{te} + k_b) T_i \quad i=2,3,\dots,10 \quad (3.2.7)$$

$$\frac{dG_i}{dt} = k_b G_{i-1} - (k_{ge} + k_b) G_i \quad i=2,3,\dots,10 \quad (3.2.8)$$

Kalın bağırsak kompartımanları aşağıdaki gibi modellenmiştir.

$$\frac{dKT}{dt} = k_b T_{10} \quad (3.2.9)$$

$$\frac{dKG}{dt} = k_b G_{10} \quad (3.2.10)$$

Görüldüğü gibi, kalın bağırsak kompartımanlardan çıkış gerçekleşmemekte olup, bu kompartımanlar emilmeyen gıdaların toplamının hesaplanması için kullanılmıştır. Son olarak plazma trigliserit ve plazma glikoz kompartımanlarındaki madde miktarlarının zamana bağlı değişimi aşağıda gösterildiği gibi modellenmiştir.

$$\frac{dPT}{dt} = TBF + \sum_{i=1}^{10} k_{te} T_i - k_{dt} PT \quad (3.2.11)$$

$$TBF = k_{dt} TG_b \quad (3.2.12)$$

Denklem (3.2.11)'de PT plazma TG konsantrasyonunu ve TBF ise bazal TG üretim miktarını göstermektedir. TG_b bazal plazma TG miktarı olup, bu sayede, bağırsaklardan emilen TG miktarı 0 iken denklem (3.2.11)'in sağ tarafı 0'a eşittir. Dolayısıyla sistem denge durumundaki başlangıç seviyesi olan bazal seviyede kalır.

$$\frac{dPG}{dt} = \sum_{i=1}^{10} k_{ge} G_i + GBF - k_{dg} PG - XPG \quad (3.2.13)$$

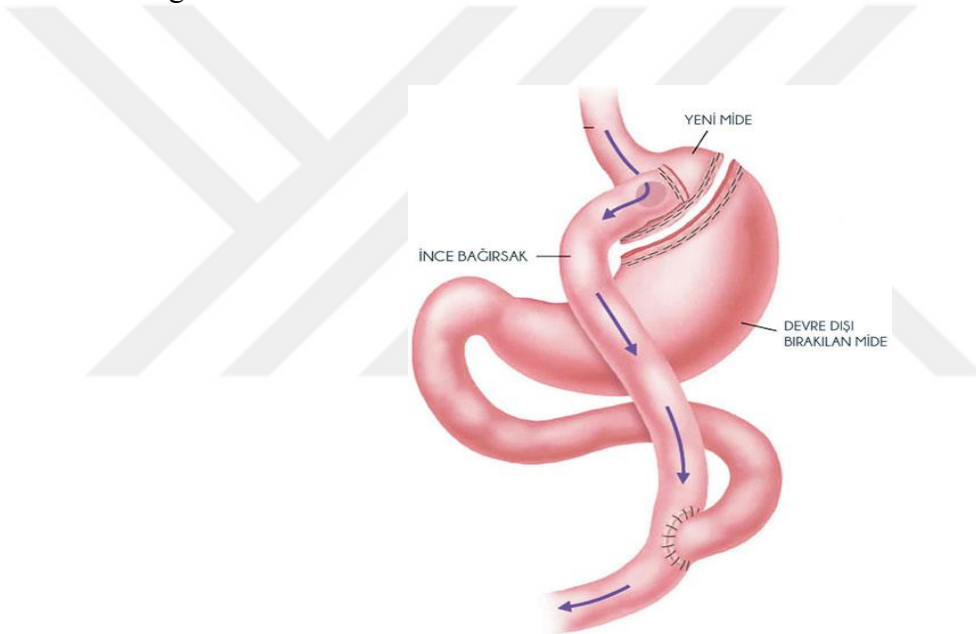
$$\frac{dX}{dt} = k_{x1}(I(t) - I_b) - k_{x2}X \quad (3.2.14)$$

$$GBF = k_{dg} G_b \quad (3.2.15)$$

Denklem (3.2.13)'de PG plazma glikoz konsantrasyonunu, GBF bazal glikoz üretim miktarını, G_b bazal plazma glikoz miktarını, X ise insülin bazal seviyeyi geçmesi durumundaki etkinliğini göstermektedir. Burada, insülinin bazal seviyenin altına

düşmeyeceği varsayılmıştır. Beslenme öncesi (bazal) durumda, insülin etkinliği ve bağırsaklardan emilen glikoz miktarı 0 iken, denklem (3.2.13)'ün sağ tarafı 0 olacağından sistem başlangıç koşulu olan bazal seviyede dengededir. X insülin etkinliği olup, insülinin (I) bazal seviyesi olan I_b 'nin üzerine çıkması durumunda değişir. I bazal seviyede iken X başlangıç koşulu olan 0'da kalır. Denklemler çözülürken, plazma insülin konsantrasyonunun zamana bağlı fonksiyonu ($I(t)$), her hasta için eldeki gerçek veriler kullanılarak lineer interpolasyon yöntemi ile simüle edilmiştir.

Burada, k_{te} ve k_{ge} ince bağırsak kompartımanlarından yağ ve glikoz emilim oranlarını verirken, k_{dt} ve k_{dg} sırasıyla plazmadan trigliserit ve glikoz temizlenme oranlarını göstermektedir.



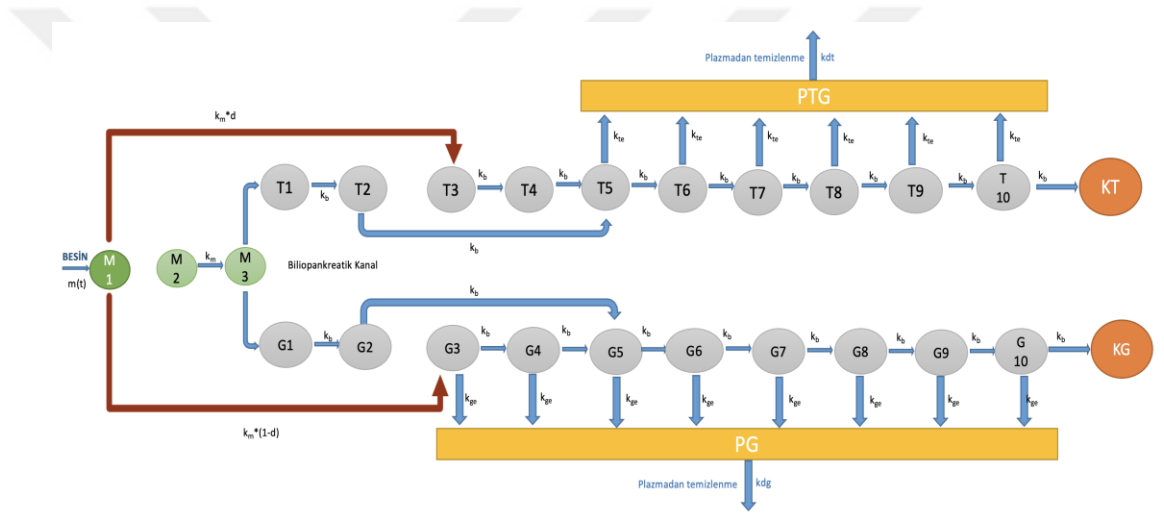
Şekil 3.2. RYGB'de anatomik değişiklikler. İnce bağırsakların karakteristik Y şeklini gösteren ameliyat sonrası konfigürasyonun görüntüsü. Obezite cerrahi Ankara, obezite cerrahisi/ameliyat-yöntemleri web sitesi (Anonim).

Daha sonra mide küçültme ameliyatlarının trigliserit ve glikoz emilimi üzerindeki etkilerini incelemek için, Roux-en-Y Gastrik Bypass (RYGB) mide küçültme ameliyatının ortaya koyduğu anatomik değişiklikler modellenmiştir (Şekil 3.2).

Özetle, RYGB prosedüründe, midenin yemek borusuna bağlı olan kısmı ile küçük bir kesecik oluşturulur. Daha sonra ince bağırsakta, jejunum duodenumdan ayrılıp bu keseciğe bağlanarak besin kanalı meydana getirilir (Cummings et al. 2004). Midenin baypas geçilen kısmına bağlı kalan duodenum biliopankreatik kanalı (BP kanal)

oluşturur. Son olarak, BP kanalın jejunumun aşağı kısmına iliştirilmesiyle midede üretilen sindirim sıvılarının ortak kanala aktarımı sağlanır ve böylelikle ameliyata ismini veren ‘Y’ şeklindeki konfigürasyon ortaya çıkar.

Ameliyat sonrasında, küçülen mide keseciği sayesinde tüketilen besin miktarı azalırken, besinler midenin ve ince bağırsağın büyük bir kısmını bypass geçtikleri için daha az sindirilmiş ve emilmiş olurlar. Böylelikle, bu anatomik değişiklikler, büyük miktarda kilo kaybı sağlarlar (Nora et al. 2017; Zorrilla-Nunez et al. 2019). Mide küçültme ameliyatı sonrasında gerçekleşen bu anatomik değişikliklerin modele entegre edilmesi Şekil 3.3’teki diyagramda betimlenmiştir.



Şekil 3.3. Sindirim sisteminin ameliyat sonrası konfigürasyonunun modeli

Görüldüğü gibi, ameliyat sonrası konfigürasyonda, midenin birinci kompartımanı (M1) direkt olarak 3 numaralı ince bağırsak kompartımanına (T3) bağlanmıştır. Birinci mide kompartımanındaki besin miktarının zamana bağlı değişimi aşağıda verilen diferansiyel denklem ile ifade edilmiştir.

$$\frac{dM_1}{dt} = m(t) - [k_m d + k_m(1 - d)]M_1 \quad (3.2.16)$$

Bununla birlikte, kalan mide kompartımanları M2-M3, ilk iki ince bağırsak kompartımanı T1-T2 (G1-G2) ile birlikte 5 numaralı ince bağırsak kompartımanına bağlanmıştır. Bu bağlantı BP kanalını temsil etmektedir. Bu değişiklikleri matematiksel

olarak ifade etmek için öncelikle denklem (3.2.1)'deki besin sindirme süresi $t_c=0.5$ saate yükseltilmiştir.

Yaptığımız ön çalışmalar ve literatürdeki veriler (Carswell et al. 2014; Odstrcil et al. 2010), RYGB ameliyatı sonrasında mide sıvılarının erişemediği besin kanalından yağ emilimin gerçekleşmediğini göstermektedir. Bu nedenle, ameliyat sonrası konfigürasyonda, T_3 ve T_4 ince bağırsak kompartımanlarından lipit emilimi 0'a eşitlenmiştir.

T_3 ve T_4 yağ kompartımanlarındaki madde miktarının zamana bağlı değişimi aşağıda gösterilen diferansiyel denklemlerle ifade edilmiştir.

$$\frac{dT_3}{dt} = k_m dM_1 - k_b T_3 \quad (3.2.17)$$

$$\frac{dT_4}{dt} = k_b T_3 - k_b T_4 \quad (3.2.18)$$

G_3 ve G_4 glikoz kompartımanlarındaki madde miktarının zamana bağlı değişimini gösteren diferansiyel denklemler de aşağıdaki gibi ifade edilmiştir.

$$\frac{dG_3}{dt} = k_m (1 - d) M_1 - (k_{ge} + k_b) G_3 \quad (3.2.19)$$

$$\frac{dG_4}{dt} = k_b G_3 - (k_{ge} + k_b) G_4 \quad (3.2.20)$$

Daha sonra geriye kalan yağ ve glikoz kompartımanlarındaki madde miktarının zamana bağlı diferansiyel denklemleri sırasıyla aşağıdaki gibi güncellenmiştir.

$$\frac{dT_i}{dt} = k_b T_{i-1} - (k_{te} + k_b) T_i \quad i=5, \dots, 10 \quad (3.2.21)$$

$$\frac{dG_i}{dt} = k_b G_{i-1} - (k_{ge} + k_b) G_i \quad i=5, \dots, 10 \quad (3.2.22)$$

Son olarak plazma trigliserit ve plazma glikoz kompartımanlarındaki madde miktarlarının zamana bağlı değişimi aşağıda gösterildiği gibi modellenmiştir.

$$\frac{dPT}{dt} = TBF + \sum_{i=5}^{10} k_{te} T_i - k_{dt} PT \quad (3.2.23)$$

$$TBF = k_{dt} TG_b \quad (3.2.24)$$

Denklem (3.2.23)'te PT plazma TG konsantrasyonunu ve TBF ise bazal TG üretim miktarını göstermektedir. TG_b bazal plazma TG miktarı olup, bu sayede, bağırsaklardan emilen TG miktarı 0 iken denklem (3.2.23)'ün sağ tarafı 0'a eşittir. Dolayısıyla sistem denge durumundaki başlangıç seviyesi olan bazal seviyede kalır.

$$\frac{dPG}{dt} = \sum_{i=3}^{10} k_{ge} G_i + GBF - k_{dg} PG - XPG \quad (3.2.25)$$

$$\frac{dX}{dt} = k_{x1}(I(t) - I_b) - k_{x2}X \quad (3.2.26)$$

$$GBF = k_{dg} G_b \quad (3.2.27)$$

Denklem (3.2.25)'te PG plazma glikoz konsantrasyonunu, GBF bazal glikoz üretim miktarını, G_b bazal plazma glikoz miktarını, X ise insülin bazal seviyeyi geçmesi durumundaki etkinliğini göstermektedir. Burada, insülinin bazal seviyenin altına düşmeyeceği varsayılmıştır. Beslenme öncesi (bazal) durumda, insülin etkinliği ve bağırsaklardan emilen glikoz miktarı 0 iken, denklem (3.2.25)'in sağ tarafı 0 olacağından sistem başlangıç koşulu olan bazal seviyede dengededir. X insülin etkinliği olup, insülinin (I) bazal seviyesi olan I_b 'nin üzerine çıkması durumunda değişir. I bazal seviyede iken X başlangıç koşulu olan 0'da kalır. Denklemler çözülürken, plazma insülin konsantrasyonunun zamana bağlı fonksiyonu ($I(t)$), her hasta için eldeki gerçek veriler kullanılarak lineer interpolasyon yöntemi ile simüle edilmiştir.

Daha sonra geliştirilen matematiksel model MATLAB programlama diline aktarılmış ve diferansiyel denklem sistemleri ODE15s fonksiyonu kullanılarak nümerik olarak çözülmüştür.

3.2.2. Diferansiyel denklemlerin nümerik çözümü

Geliştirdiğimiz ve yukarıda ele aldığımız matematiksel modeller lineer olmayan diferansiyel denklem sistemlerinden oluşmaktadır. Matematiksel modelimiz 28 adet bağlı diferansiyel denklemden ve 10 tane serbest model parametresinden meydana gelmektedir. Ayrıca, 3.2.14 ve 3.2.26 numaralı denklemlerde girdi olarak kullanılan plazma insülinin zamana bağlı değişimini gösteren fonksiyonlar ($I(t)$), lineer interpolasyon yöntemi ile elde edilen plazma insülin verisinden türetilmiştir. Söz konusu diferansiyel denklem sisteminin lineer olmayan yapısı ve $I(t)$ girdi fonksiyonu nedeniyle, bu sistemin analitik yöntemlerle çözümü mümkün değildir. Dolayısıyla, denklem sistemleri MATLAB ODE15s fonksiyonu ile nümerik olarak çözülmüştür.

3.2.3. Parametre değerlerinin belirlenmesi

Matematiksel model oluşturulduktan sonra, hasta verileri kullanılarak serbest parametre değerleri saptanmıştır. Parametre değerlerinin belirlenmesiyle birlikte, model hasta verileri tarafından kalibre edilmiştir. MATLAB programlama dilinde geliştirdiğimiz model kodları, her bir hastanın ameliyat öncesi ve sonrası verisinin ayrı ayrı analiz edebilmesine uygun olarak düzenlenmiştir. Böylelikle metabolizma dinamikleri model tarafından simüle edilerek gerekli analizler yapılmış ve fizyolojik sorular cevaplanmıştır.

Ancak, elde edilen metabolik verilerin bazı kısımları her hasta için mevcut değildir. Bunun başlıca nedeni hastanın söz konusu deneysel sürece katılamamış olması, alınan örneklerden anlamlı ölçümlerin yapılamaması veya diğer teknik aksaklıklar olabilmektedir. Bu gibi kayıp verilerden kaynaklanan aksaklıklar, popülasyon ortalaması verileri kullanılırken kolaylıkla aşılabılırken bireysel modellerde bu durumun üstesinden gelmek daha zordur (Nguyen et al. 2017).

Bu nedenle, bireysel modeller oluşturulurken parametre değerlerinin belirlenmesi aşamalarına geçilmeden önce her bir veri seti düzenlenmiş ve her bir veri tipine uygun bir biçimde kayıp verilerin doldurulması için ortalama, median, interpolasyon veya regülerize edilmiş regresyon yöntemi kullanılarak kayıp veriler tamamlanmıştır (Deng et

al. 2016). Çünkü eldeki veriler; zaman serileri, statik tek nokta gözlemler veya tek bir değerin belirlenmesi için yapılmış çoklu gözlemler şeklindedir.

Veri setlerinden her bir hasta için verilerin okunması ve boşlukların uygun bir biçimde doldurulması için gerekli kodlar MATLAB programlama dilinde yazılmıştır. Bu kodlar hastalara verilen anonim hasta numaralarının ilgili MATLAB programına geçilmesi ile verilerin farklı veri setlerinden otomatik olarak okunarak uygun formatta MATLAB'a aktarılabilceği şekilde tasarlanmıştır. Bu kapsamda yüksek sayıda diferansiyel denklem ve serbest parametrenin yol açtığı hesaplama zaman maliyetleri olmuştur. Bunun üstesinden gelmek için, MATLAB programlama dilindeki LSQNONLIN fonksiyonu kullanılırken paralel hesaplama seçeneği aktif hale getirilmiştir.

Böylelikle, optimizasyon (kalibrasyon) sırasında, fonksiyonun yürüttüğü bazı işlemler (jacobian matrisinin hesaplanması gibi), çok çekirdekli bilgisayarımızda paralel bir biçimde gerçekleştirilmiş ve hesaplama süreleri önemli ölçüde düşürülmüştür. Bu yöntem, özellikle, bireysel hasta modellerinin elde edilmesi ve istatistiksel analizlerin gerçekleştirilmesi safhalarında büyük katkılar sağlamıştır.

Serbest parametrelerin değerleri, aşağıda ele alınan optimizasyon yöntemleri kullanılarak tespit edilmiştir. Hasta verileri ve model arasındaki ilişki, aşağıda gösterilen ifadede tanımlanmıştır.

$$y_{i,j,k} = \hat{y}_{i,j,k} + \epsilon_{i,j,k}, \quad \epsilon_{i,j,k} \sim N(0, \sigma^2_{j,k}) \quad (3.2.28)$$

Burada $y_{i,j,k}$ i . hasta için k . zamanda ölçülmüş j . metabolitin değeri olup hasta verilerini temsil etmektedir. $\hat{y}_{i,j,k}$, $y_{i,j,k}$ 'nin matematiksel model tarafından öngörülen karşılığıdır. $\epsilon_{i,j,k}$, 0 ortalama, $\sigma^2_{j,k}$ varyansa ve normal dağılıma sahip bağımsız rastgele hatadır. İfade (3.2.28), matematiksel modelin hasta verilerini indirgenemeyen belirli bir miktar hata ölçeğinde tasvir ettiği varsayımını ifade eder.

Bu işleme ters problem de denilmektedir. Buradaki amaç, serbest parametreleri barındıran p boyutlu Ω uzayını tarayarak ifade (3.2.28)'de verilen rastgele hatayı ($\epsilon_{i,j,k}$)

minimize eden $\theta \in \Omega$ vektörünü bulmaktır. Burada p boyutlu Ω uzayına araştırma uzayı denir. Bu aşamada istatistiksel bir metot olan maksimum olabilirlik tahmini (MLE) kullanılacaktır. MLE, Y rastgele değişkeni için,

$$L(\theta|y) = P_{\theta}(Y = y) \quad (3.2.29)$$

şeklinde tanımlanan olabilirlik fonksiyonunu (likelihood function) maksimize eden $\hat{\theta}$ vektörünün belirlenmesi işlemidir. Burada $P_{\theta}(Y = y)$, θ verilmişken Y rastgele değişkeninin y 'ye eşit olma olasılığıdır. İfade (3.2.28) gereği $\epsilon_{i,j,k} \sim N(0, \sigma_{j,k}^2)$ olduğundan, hataların bağımsız olduğu varsayımı ile birlikte;

$$L(\theta|y) = \prod_{i=1}^n \prod_{j=1}^m \prod_{k=1}^l \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_{j,k}} \exp\left(-\frac{1}{2} \frac{(\hat{y}_{i,j,k} - y_{i,j,k})^2}{\sigma_{j,k}^2}\right) \quad (3.2.30)$$

şeklindedir. İfade (3.2.30) aslında θ vektörünün bir fonksiyonu olup MLE metodunun amacı bu ifadeyi maksimize eden $\hat{\theta}$ parametreler vektörünü bulmaktır. Yani, $\hat{\theta} = \max_{\theta}(L(\theta|y))$ şeklinde tanımlanan θ vektörüne, $\hat{\theta}$ 'nın maksimum olabilirlik tahmini (maximum likelihood estimate) denir. Logaritma fonksiyonu sürekli artan bir fonksiyon olduğu için, ifade (3.2.30)'u maksimize etmek, bu fonksiyonun logaritmik dönüşümünü maksimize etmeye eşdeğerdir. Yani;

$$\hat{\theta} = \max_{\theta} \left(\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m \sum_{k=1}^l \left[\ln\left(\frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_{j,k}}\right) + \left(-\frac{1}{2} \frac{(\hat{y}_{i,j,k} - y_{i,j,k})^2}{\sigma_{j,k}^2}\right) \right] \right) \quad (3.2.31)$$

ifade (3.2.31) kullanılarak,

$$\hat{\theta} = \min_{\theta} \underbrace{\left(\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m \sum_{k=1}^l \left(\frac{(\hat{y}_{i,j,k}(Q, q, t, \theta) - y_{i,j,k})^2}{\sigma_{j,k}^2} \right) \right)}_{J(\theta)} \quad (3.2.32)$$

şeklinde kolayca gösterilebilir. İfade (3.2.32) aynı zamanda en küçük kareler yöntemi (ordinary least squares estimate, OLS) olarak da adlandırılır. Burada minimize edilmeye

çalışılan $J(\theta)$ fonksiyonuna, enerji fonksiyonu veya maliyet (cost) fonksiyonu da denir. $J(\theta)$ fonksiyonu, $J: R^p \rightarrow R$ şeklinde tanımlı reel değerli bir fonksiyondur. Bu fonksiyonu minimize eden $\hat{\theta}$ vektörü;

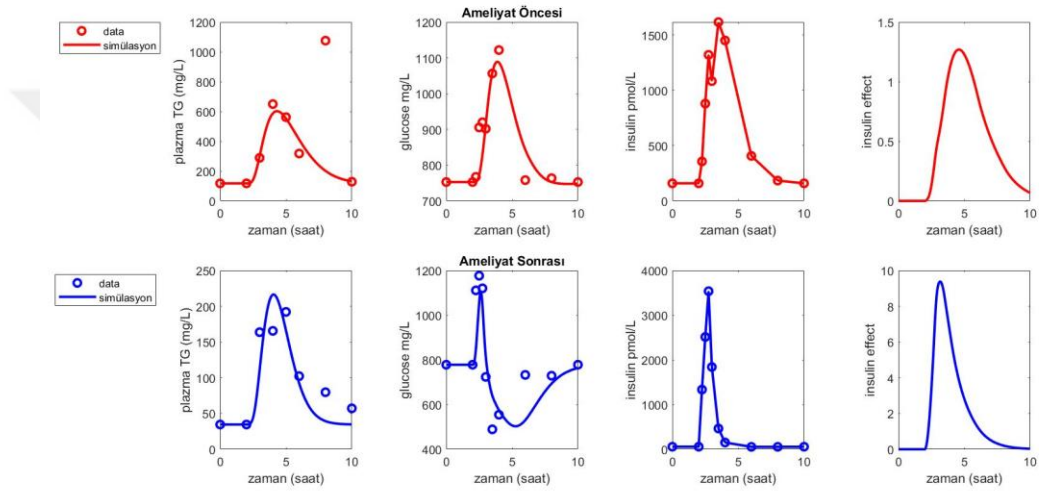
$$\frac{\partial J(\theta)}{\partial \theta_j} = 0, \quad j=1,2,3,\dots,p \quad (3.2.33)$$

denklem sisteminin çözümüdür. Burada, $\nabla J = \{\partial J(\theta)/\partial \theta_j \mid j = 1,2,3, \dots, p\}$, J fonksiyonun θ_j 'ye göre kısmi türevlerinden oluşan gradiyent vektörüdür. Ancak, daha önce de belirttiğimiz gibi, beslenme sonrası modelin lineer olmayan doğası nedeniyle sistemin analitik çözümü mümkün değildir. Bu nedenle, J fonksiyonu nümerik metotlar kullanılarak elde edilmek zorundadır. Dolayısıyla, çalışmamızda J 'yi minimize eden $\hat{\theta}$ vektörü nümerik optimizasyon algoritmaları kullanılarak iterasyonlar ile tespit edilmiştir. Bunun için ters problem, MATLAB programlama dilindeki LSQNONLIN non-lineer optimizasyon fonksiyonu kullanılarak nümerik olarak çözülmüştür.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

4.1. Ameliyat Sonrasında Meydana Gelen Fizyolojik Değişiklikler

Proje kapsamında yürüttüğümüz araştırma konumuz olan mide küçültme ameliyatlarının lipid ve glikoz emilimine etkisini göstermek amacıyla geliştirmiş olduğumuz matematiksel modeller ile veri setimizden rastgele seçtiğimiz 3 numaralı hasta verileri ile elde ettiğimiz bazı sonuçlar Şekil 4.1’ de verilmiştir.

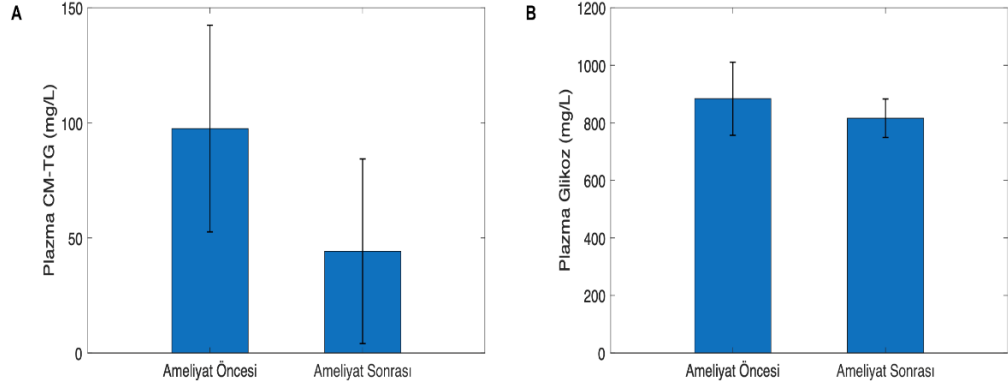


Şekil 4.1. Ameliyat öncesi ve sonrası model simülasyonu ve veriler. Plazma CM-TG, plazma glikoz, plazma insülin değerleri. En sağda yer alan paneller, insülin etkinliğinin model simülasyonlarıdır (insülin effect).

Şekilde kırmızı renk ile gösterilen üst paneller, ameliyat öncesi verileri gösterirken mavi renk ile gösterilen alt paneller ameliyat sonrası verileri göstermektedir (Şekil 4.1). Şekilde, klinik veriler yuvarlak (o) sembollerle gösterilirken, plazma TG ve glikozun model simülasyonları eğrilerle gösterilmiştir. Plazma insülin için ise lineer interpolasyon yöntemiyle ham veri kullanılmış olup, grafikler açıklama amaçlıdır. Bu simülasyonlarda, popülasyon ortalaması yerine, hasta verilerinin birer birer alınması daha uygun görülmüştür. Zira hasta verileri arasındaki zamanlama farkları, ortalama alınması durumunda, şekilde görülen ani dinamik değişimleri yansıtamamaktadır.

Elde ettiğimiz model sonuçları ve veriler, ameliyat sonrasında plazma CM-TG ve glikoz verilerinde büyük bir düşüş olduğunu göstermektedir. Öyle ki, beslenme öncesini

gösteren ilk iki saatte, ameliyat öncesinde plazma CM-TG konsantrasyonu $97,1 \pm 44,9$ mg/l'den ameliyat sonrasında $44,2 \pm 40,1$ mg/l'ye düşmüştür (Şekil 4.2 (A), $p < 0,0001$). Benzer olarak, plazma glikoz konsantrasyonu, ameliyat sonrasında 884 ± 127 mg/l'den 816 ± 67 mg/l'ye düşmüştür (Şekil 4.2 (B), $p < 0,005$).



Şekil 4.2. Beslenme öncesi plazma CM-TG (A) ve glikoz (B) konsantrasyonlarının, ameliyat öncesi ve sonrası karşılaştırılması.

Elde ettiğimiz sonuçlar, plazma CM-TG konsantrasyonundaki büyük düşüşün iki nedeni olduğunu göstermektedir. Bunlardan birincisi, ameliyat sonrası ortaya çıkan anatomik değişikliklerin yarattığı eksik emilim iken, ikincisi ise plazmadan CM-TG temizlenme kinetiklerinde meydana gelen artıştır. Ancak plazma glikoz konsantrasyonundaki düşüşün nedeni glikozun kandan temizlenme veya dokulara taşınma hızında meydana gelen iyileşmedir. Zira glikoz emiliminde herhangi bir azalma saptanmamıştır.

Bu sonuç, ameliyat sonrasında yapılan insülin duyarlılığı ölçümlerini doğrular niteliktedir. Bu ölçümlerde, ameliyat sonrasında hastaların insülin duyarlılıklarında büyük bir iyileşme gözlemlenmiştir. Öyle ki, önemli bir insülin direnci ölçütü olan homeostatic model assessment insulin resistance indisi (HOMA-IR) ortalama olarak $4,4 \pm 2,5$ ’ten $1,2 \pm 0,7$ ’ye düşmüştür.

Elde ettiğimiz simülasyonlar (Şekil 4.1) plazma CM-TG için verilerle büyük ölçüde uyumlu olsa da plazma glikoz simülasyonları verilerle tam olarak uyumlu değildir. Bunun nedeni, beslenme sonrası plazmadan glikoz temizlenme hızının insülin tarafından kontrol edilen dinamik bir değişken olmasıdır. Oysa Şekil 4.1’de görüldüğü üzere,

ameliyat öncesinde ve sonrasında, plazma insülin konsantrasyonu beslenme sonrasında dinamik bir biçimde değişmektedir. Dolayısıyla bu değişim glikoz emilim hızını da önemli ölçüde etkilemektedir.

Yürüttüğümüz çalışmalarda, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası hasta verileri kullanılarak, gösterilen modeller her hasta için ayrı ayrı kalibre edilmiştir. Hasta verileri ile kalibre ettiğimiz modeller sayesinde model parametreleri (transfer parametreleri-transfer hızları, emilim hızları, kandan temizlenme hızları vb.) belirlenmiştir.

Elde edilen bu fizyolojik parametrelerin ortalamaları ve standart sapmaları Çizelge 4.1’ de verilmiş olup karşılaştırmaların kolaylıkla görülebilmesi için aynı zamanda Şekil 4.2’ye yansıtılmıştır. Ameliyat öncesi ve sonrası fizyolojik parametreler arasında tespit edilen farkların istatistiksel manidarlıkları eşleştirilmiş t-testi kullanılarak test edilmiştir ve p-skorumları tabloya yansıtılmıştır. Çizelge 4.1 ve Şekil 4.2’de bazı fizyolojik parametrelerin birimleri söz konusu metabolik havuz (pool) cinsinden verilmiştir. Burada metabolik havuz (pool) kavramı ilgili metabolitin plazmadaki homojen dağılıma sahip miktarını belirtmektedir.

Çizelge 4.1. Ameliyat öncesi ve sonrası belirlenen fizyolojik parametre ortalamaları

Parametre	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası	STD-1*	STD-2**	Fark (%)	P-skoru
Besin transfer hızı pool/saat	2,6	2,19	0,3	0,4	-15	0,37
Yağ emilim hızı pool/saat	0,74	0,52	0,60	0,16	-30	0,08
Glikoz emilim hızı pool/saat	1,30	1,32	1,05	0,41	1,5	0,93
Plazma CM TG katabolizma hızı pool/saat	16,60	37,32	9,60	25,91	124	P<0,001
Bazal glikoz üretim hızı mg/kg/saat	721,1	243,3	568,9	285,3	-66	P<0,001
İnsülin etkinliği	0,005	0,015	1,30	0,01	181	0,05

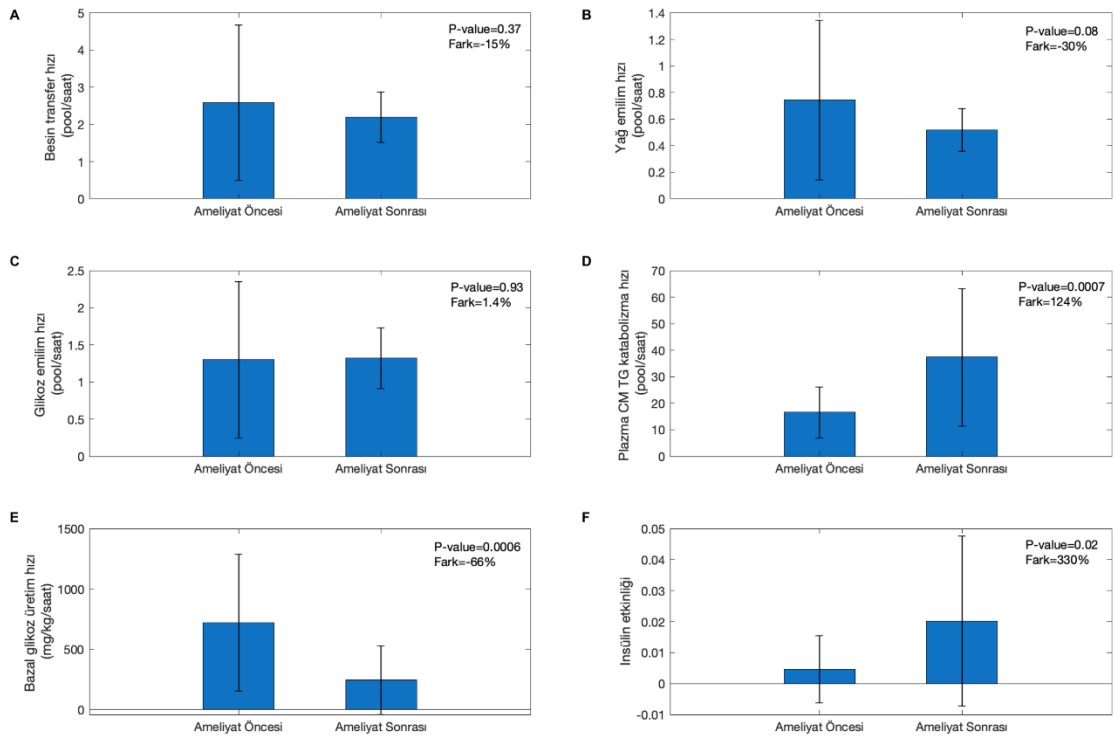
*STD-1 : Ameliyat öncesi standart sapma

**STD-2 : Ameliyat sonrası standart sapma; ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası değerler arasındaki farkların manidarlığı eşleştirilmiş t-testi kullanılarak test edilmiş ve p-skorumları verilmiştir.

Çizelge 4.1’ de görüldüğü gibi, ameliyat sonrasında ince bağırsak kompartımanları arasında besin transfer hızı manidar bir biçimde değişmemiştir. Ancak

ameliyat sonrası kısalan bağırsak uzunluğu ince bağırsaktan besin emiliminin azalması ile sonuçlanmıştır. Özellikle her bir ince bağırsak kompartımanından yağ emilim hızında %30'luk bir düşüş eğilimi gözlemlenmiştir ($p=0,08$). Gözlemlenen bu düşüş, %40 oranında kısalan ortak kanal uzunluğu ile birlikte düşünüldüğünde, ameliyat sonrasında ince bağırsaklardan toplam lipit emilim miktarı muazzam bir düşüş göstermiştir.

Ameliyat sonrasında her bir ince bağırsak kompartımanından gerçekleşen glikoz emilim hızında herhangi bir değişim gözlemlenmemiştir ancak, lipit emilimi ile benzer bir biçimde, glikoz emiliminin mümkün olduğu ince bağırsak kompartıman sayısında meydana gelen %20'lik azalma, bağırsaklardan toplam glikoz emilimini manidar bir biçimde düşürmüştür. Öte yandan, bazal glikoz üretim hızında %66'lık bir düşüş saptanmıştır.



Şekil 4.3. Ameliyat öncesi ve sonrası elde edilen fizyolojik parametrelerin karşılaştırılması.

Bununla birlikte, elde edilen en önemli sonuçlardan bir tanesi de plazma şilomikron TG (CM-TG) temizlenme hızında gözlemlenen büyük artıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar, CM-TG'nin plazmadan temizlenme hızında ortalama %124 artış olduğunu göstermiştir.

Elde ettiğimiz en önemli sonuçlardan bir diğeri de insülinin beslenme sonrasında glikozun plazmadan temizlenme hızı üzerindeki etkinliğinde meydana gelen artıştır. Sonuçlarımız, ameliyat sonrasında insülin etkinliğinin %181 artığını göstermiştir.

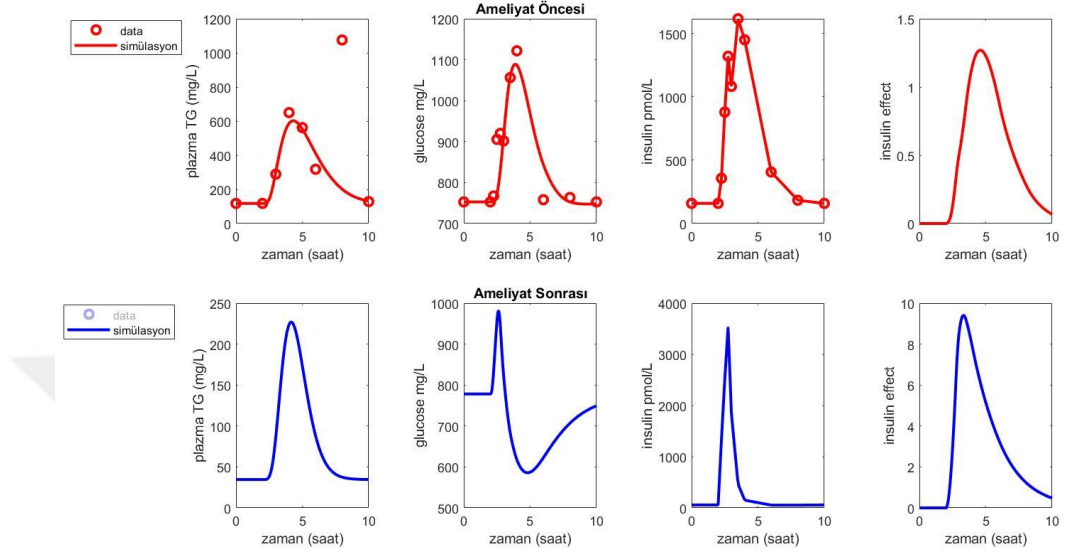
Elde ettiğimiz sonuçlar göstermiştir ki, ameliyat sonrasında hem kısalan ince bağırsak uzunluğu hem de her bir ince bağırsak kompartımanından gerçekleşen lipit emilim hızında yaşanan düşüş, ameliyat sonrasında beslenme yoluyla alınan lipitlerin emiliminde muazzam bir düşüş ortaya koymuştur. Ancak her bir ince bağırsak kompartımanından gerçekleşen glikoz emilim miktarı, ameliyat sonrasında aynı kalmıştır. Dolayısıyla, ameliyat sonrasında düşen toplam glikoz emilimi sadece kısalan bağırsak uzunluğundan kaynaklanmaktadır.

Ameliyat sonrasında, her bir ince bağırsak kompartımanından lipit emiliminde gerçekleşen düşüş ameliyatın sadece anatomik değişikliklerle veya uzun vadede gerçekleşen kilo kayıplarıyla açıklanamayacak metabolik faydalarına işaret etmektedir (Umeda et al. 2011; Griffo et al. 2014). Bu bulgular ameliyatlarda sonrasında gerçekleşen metabolik iyileşmelerin tamamen anlaşılabilmesi için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunun da göstergesidir. Örneğin, bağırsaklardan lipit emilimi için önemli bir rol oynayan safra sıvılarının üretimi ve salgısında gerçekleşen değişiklikler bu gözlemlerin nedenlerinden biri olabilir (Chondronikola et al. 2016; Guiastrennec et al. 2016; Mulla et al. 2018).

Unutulmamalıdır ki, mide küçültme ameliyatlarda sonrasında, enerji metabolizması üzerinde önemli bir etkisi olan GLP-1 hormonunun salgısında da önemli değişiklikler meydana gelmektedir (Peterli et al. 2009; Lee et al. 2013; Griffo et al. 2014). Çoğunlukla kalın bağırsaklardan salgılanan GLP-1 hormonunun, insülin salgılanmasında, karaciğer glikoz üretiminde, tokluk hissinin oluşmasında ve merkezi sinir sistemi üzerinde önemli metabolik etkileri vardır (Nadkarni et al. 2014).

Çalışmamızda, ameliyat sonrasında değişim gösteren GLP-1 ve safra sıvısı dinamiklerinin olası etkisi göz ardı edilmiş olsalar da modelimiz ve kullandığımız araştırma yöntemi, bu yolların da modele dahil edilmesi ile genişletilebilir. İleriki çalışmalarda, daha fazla klinik verinin sağlanması durumunda, modelimiz söz konusu

Alternatif konfigürasyonların ortaya çıkardığı etkileri incelemek için veri setimizden rastgele seçtiğimiz 3 numaralı hastanın verisi ile elde ettiğimiz bazı sonuçlar Şekil 4.5’ te verilmiştir.



Şekil 4.5. Alternatif konfigürasyonlar ile yürütülen ameliyat öncesi ve sonrası model simülasyonu ve veriler. Plazma CM-TG, plazma glikoz, plazma insülin değerleri. En sağda yer alan paneller, insülin etkinliğinin model simülasyonlarıdır (insülin effect).

Şekil 4.5’ te görüldüğü üzere ameliyattan sonraki simülasyonlarda veri değerleri gösterilmemiştir. Zira, elimizde alternatif konfigürasyonlara ait gerçek hasta verisi bulunmamaktadır. Dolayısıyla, alternatif konfigürasyonların ortaya koyacağı sonuçlar tartışılmaktan kaçınılmıştır. Ancak yaptığımız simülasyonlar, modelimizin alternatif ameliyat konfigürasyonlarını analiz etmede başarılı olduğunu ortaya koymuştur. Bu da geliştirdiğimiz modelin, olası alternatif konfigürasyonların ortaya koyacağı metabolik etkilerin test edilebileceği platformlar olduğunu göstermektedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar

Bu tezde, tüm dünyada yaygın bir hastalık haline gelen obezite ile mücadele eden birçok kişinin başvurduğu tedavi yöntemlerinden biri olan mide küçültme ameliyatlarının lipid ve glikoz emilimine etkisi incelenmiştir. Proje kapsamında ve tezde ele aldığımız dünyada en çok tercih edilen mide küçültme ameliyatı türü olan RYGB ameliyatının ortaya koyduğu anatomik değişiklikler matematiksel modeller yardımıyla ele alınmıştır. Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası oluşturduğumuz matematiksel modellerimiz ve zamana bağlı değişim dinamiklerinin diferansiyel denklemleri sayesinde, hasta verilerini kullanarak ameliyat sonrasında meydana gelen anatomik değişiklikler sonucunda hastalarda ne tür iyileşmeler olduğu incelenmiştir.

Ayrıca hasta verileri kullanılarak kalibre ettiğimiz modeller sayesinde, her hasta için model parametreleri belirlenmiştir. Elde edilen bu fizyolojik parametrelerin ortalamaları ve standart sapmaları elde edilmiştir. Ameliyat öncesi ve sonrası fizyolojik parametreler arasında tespit edilen farkların istatistiksel manidarlıkları eşleştirilmiş t-testi kullanılarak test edilmiştir. Dahası, alternatif ameliyat konfigürasyonların modellenmesi ve simülasyonu gerçekleştirilmiştir.

Hasta verileri kullanılarak kalibre edilen matematiksel modeller yardımıyla, hasta karakteristikleri ve emilen plazma trigliserit ile glikoz miktarının her hastaya göre nasıl değişiklik gösterdiği ve ortaya çıkan insüline bağlı iyileşmeler, MATLAB programlama dilinde ODE-çözücülerle simüle edilerek görülmüştür. Model parametrelerinin değerlerini belirlemek için MATLAB optimizasyon algoritmalarından biri olan ‘LSQNONLIN’ kullanılmıştır. Optimizasyon işlemi sırasında, plazma trigliserit ve plazma glikoz verileri ile model simülasyonları arasındaki farkı minimize eden en küçük kareler yöntemi kullanılmıştır.

Elde edilen sonuçlar ışığında, ameliyat sonrasında bağırsaklardan lipid ve glikoz emiliminde büyük azalmalar gözlemlenmiştir. Yürüttüğümüz analizler, glikoz emilimindeki söz konusu azalmanın kısalan bağırsak uzunluğundan kaynaklandığını

gösterirken, azalan lipit emiliminin hem kısalan bağırsak uzunluğundan hem de her bir bağırsak kompartımanından gerçekleşen emilimdeki azalmadan kaynakladığını göstermiştir. Ayrıca bağırsaklardan emilerek kana karışan trigliserit ve glikozun, plazmadan temizlenme kinetiklerinde de büyük artışlar gözlemlenmiştir. Plazma glikoz temizlenme hızındaki artışın aynı zamanda insülin duyarlılığındaki veya insülin etkinliğindeki iyileşmeden kaynaklandığı ortaya konulmuştur. Bu bulgu ameliyat sonrasında gözlemlenen insülin direnci indekslerindeki iyileşmelerle de örtüşmektedir.

Özetle, elde ettiğimiz bulgular, ameliyat sonrasında ortaya çıkan anatomik değişikliklerin bağırsaklardan lipit ve glikoz emilimi üzerindeki etkilerini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, bağırsaklardan emilen plazmaya salgılanan glikoz ve trigliseritlerin temizlenme hızlarında meydana gelen iyileşmeler, anatomik değişikliklerin ötesindeki metabolik iyileşmelere işaret etmektedir. Bu iyileşmelerden bir tanesi olan insülin etkinliğindeki iyileşme çalışmamızla ortaya konulmuştur.

5.2. Öneriler

Yapmış olduğumuz bu çalışma, mide küçültme ameliyatları sonrasında ortaya çıkan anatomik değişikliklerin besin emilimi üzerindeki etkilerini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, çalışmamız, ameliyat sonrasında gözlemlenen tüm metabolik iyileşmelerin sadece anatomik değişikliklerle açıklanamayacağını da ortaya koymuştur. Öyle ki, ameliyat sonrasında insülin etkinliğinde gözlemlenen artışın hangi doku veya hücrelerde gerçekleştiği veya mekanistik detaylar yaptığımız çalışmanın kapsamı dışındadır. Ancak geliştirdiğimiz modeller ve kullandığımız yöntem, daha kapsamlı veri setleri ile genişletilmeye müsaittir. Bu bağlamda, geliştirdiğimiz modellere, karaciğer ve adipoz doku modülleri eklenerek ortaya çıkan metabolik iyileşmeler daha kapsamlı bir biçimde ele alınabilir. Elbette bu çalışmalar için daha fazla veriye ve kaynağa ihtiyaç vardır.

Ayrıca geliştirdiğimiz sindirim sistemi modelinde hormonal bazı faktörler göz ardı edilmiştir. Örneğin, mide küçültme ameliyatları sonrasında, enerji metabolizması üzerinde önemli bir etkisi olan GLP-1 hormonunun salgısında da önemli değişiklikler meydana gelmektedir (Peterli et al. 2009; Lee et al. 2013; Griffo et al. 2014). Çoğunlukla

kalın bağırsaklardan salgılanan GLP-1 hormonunun, insülin salgılanmasında, karaciğer glikoz üretiminde, tokluk hissinin oluşmasında ve merkezi sinir sistemi üzerinde önemli metabolik etkileri vardır (Nadkarni et al. 2014). Ameliyat sonrasında, kalın bağırsaklardan GLP-1 salgısının arttığı bilinse de elimizde dinamik GLP-1 verisi bulunmadığı için bu yolak modele ilave edilmemiştir. İleriki çalışmalarda, GLP-1 yolağının da dahil edildiği daha kapsamlı modellerin geliştirilmesi, çalışmamızda gözlemlenen bazı iyileşmelerin mekanistik detayları hakkında da bilgi sağlayabilir.



KAYNAKLAR

- Altınışık, M. 2010. Karbonhidrat metabolizması bozukluklarına biyokimyasal yaklaşım. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dergisi, 11(1), 51–59.
- Altunkaynak, B. Z., ve Özbek, E. 2006. Obezite: Nedenleri ve tedavi seçenekleri. Van Tıp Dergisi, 13(4), 138–142.
- Anonim, obezite cerrahi Ankara, obezite cerrahisi/ameliyat-yontemleri. Web Sitesi <https://obezitecerrahiankara.com/obezite-cerrahisi/ameliyat-yontemleri/mide-bypassi-gastric-bypass.html>, Erişim Tarihi: 23.02.2022.
- Astrup, A. and Finer, N. 2000. Redefining type 2 diabetes: “Diabesity” or “obesity dependent diabetes mellitus”? Obesity Reviews, 1(2), 57–59.
- Bayraktar, E. 2020. Bariyatrik cerrahi sonrası uzun dönemde beslenme durumlarının beslenme kalitesine etkisi. Yüksek lisans tezi. İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Ana bilim Dalı, 63, İstanbul.
- Bers, S. D. and D. M. 2008. Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. Bone, 23(1), 1–7.
- Boerboom, A., Homan, J., Aarts, E., Laarhoven Van, K., Janssen, I. and Berends, F. 2017. A longer biliopancreatic limb Roux-en-y gastric bypass as revisional bariatric procedure results in more weight loss: randomized controlled trial revisional surgery. Obesity Surgery, 27(1), 274-286.
- Bojsen-Møller, K. N., Dirksen, C., Jørgensen, N. B., Jacobsen, S. H., Serup, A. K., Albers, P. H., Hansen, D. L., Worm, D., Naver, L., Kristiansen, V. B., Wojtaszewski, J. F. P., Kiens, B., Holst, J. J., Richter, E. A. and Madsbad, S. 2014. Early enhancements of hepatic and later of peripheral insulin sensitivity combined with increased postprandial insulin secretion contribute to improved glycemic control after Roux-en-Y gastric bypass. Diabetes, 63(5), 1725–1737.
- Borén, J., Taskinen, M. R. and Adiels, M. 2012. Kinetic studies to investigate lipoprotein metabolism. Journal of Internal Medicine, 271(2), 166–173.
- Bray, G. A., Frühbeck, G., Ryan, D. H. and Wilding, J. P. H. 2016. Management of obesity. The Lancet, 387(10031), 1947–1956.
- Carswell, K. A., Vincent, R. P., Belgaumkar, A. P., Sherwood, R. A., Amiel, S. A., Patel,

- A. G. and Le Roux, C. W. 2014. The effect of bariatric surgery on intestinal absorption and transit time. *Obesity Surgery*, 24(5), 796–805.
- Chai, J., Zou, L., Li, X., Han, D., Wang, S., Hu, S. and Guan, J. 2015. Mechanism of bile acid-regulated glucose and lipid metabolism in duodenal-jejunal bypass. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(12), 15778–15785.
- Chang, Y. H., Ho, K. T., Lu, S. H., Huang, C. N. and Shiau, M. Y. 2012. Regulation of glucose/lipid metabolism and insulin sensitivity by interleukin-4. *International Journal of Obesity*, 36(7), 993–998.
- Chondronikola, M., Harris, L. L. S. and Klein, S. 2016. Bariatric surgery and type 2 diabetes: are there weight loss-independent therapeutic effects of upper gastrointestinal bypass?. *Journal of Internal Medicine*, 280(5), 476–486.
- Cohen, R. V., Pinheiro, J. C., Schiavon, C. A., Salles, J. E., Wajchenberg, B. L. and Cummings, D. E. 2012. Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity. *Diabetes Care*, 35(7), 1420–1428.
- Cummings, D. E., Overduin, J. and Foster-Schubert, K. E. 2004. Gastric bypass for obesity: Mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(6), 2608–2615.
- Dalla Man, C., Rizza, R. A. and Cobelli, C. 2006. Mixed meal simulation model of glucose-insulin system. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings*, 54(10), 307–310.
- Deng, Y., Chang, C., Ido, M. S. and Long, Q. 2016. Multiple imputation for general missing data patterns in the presence of high-dimensional data. *Scientific Reports*, 6(11), 1–10.
- Dixon, J. B. 2010. The effect of obesity on health outcomes. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 316(2), 104–108.
- Eskandaros, M. S. and Abbass, A. 2022. Standard biliopancreatic limb (50 cm) Roux-en-Y gastric bypass versus long biliopancreatic limb (100 cm) Roux-en-Y gastric bypass in patients with body mass index 40–50 kg/m²: a Randomized Prospective Study. *Obesity Surgery*, 32(3), 577–586.
- Germain, A. R. D., Levine, S. M. and Hanson, M. R. 2017. Bile acid signaling and bariatric surgery. *Physiology and Behavior*, 176(3), 139–148.

- Giacco, R., Costabile, G. and Riccardi, G. 2016. Metabolic effects of dietary carbohydrates: The importance of food digestion. *Food Research International*, Vol. 88, (10), 336–341.
- Griffo, E., Noso, G., Lupoli, R., Cotugno, M., Saldalamacchia, G., Vitolo, G., Angrisani, L., Cutolo, P. P., Rivellese, A. A. and Capaldo, B. 2014. Early improvement of postprandial lipemia after bariatric surgery in obese type 2 diabetic patients. *Obesity Surgery*, 24(5), 765–770.
- Guiastrennec, B., Sonne, D. P., Hansen, M., Bagger, J. I., Lund, A., Rehfeld, J. F., Alskär, O., Karlsson, M. O., Vilsbøll, T., Knop, F. K. and Bergstrand, M. 2016. Mechanism-based modeling of gastric emptying rate and gallbladder emptying in response to caloric intake. *CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology*, 5(12), 692–700.
- Hedberg, J., Sundström, J. and Sundbom, M. 2014. Duodenal switch versus Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: Systematic review and meta-analysis of weight results, diabetes resolution and early complications in single-centre comparisons. *Obesity Reviews*, 15(7), 555–563.
- Insel, P. A., Liljenquist, J. E., Tobin, J. D., Sherwin, R. S., Watkins, P., Andres, R. and Berman, M. 1975. Insulin control of glucose metabolism in man: a new kinetic analysis. *Journal of Clinical Investigation*, 55(5), 1057–1066.
- Iqbal, J. and Hussain, M. M. 2009. Intestinal lipid absorption. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 296(6), 1183–1194.
- Ke, Z., Li, F., Gao, Y., Zhou, X., Sun, F., Wang, L., Chen, J., Tan, X., Zhu, Z. and Tong, W. 2021. Short versus long biliopancreatic limb in Roux-en-Y gastric bypass surgery for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Wideochirurgia I Inne Techniki Maloinwazyjne*, 16(1), 129–138.
- Ko, C. W., Qu, J., Black, D. D. and Tso, P. 2020. Regulation of intestinal lipid metabolism: current concepts and relevance to disease. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 17(3), 169–183.
- Lee, C. J., Brown, T., Magnuson, T. H., Egan, J. M., Carlson, O. and Elahi, D. 2013. Hormonal response to a mixed-meal challenge after reversal of gastric bypass for hypoglycemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(7), 1208–1212.
- Luo, H., Jiang, M., Lian, G., Liu, Q., Shi, M., Li, T. Y., Song, L., Ye, J., He, Y., Yao, L., Zhang, C., Lin, Z. Z., Zhang, C. S., Zhao, T. J., Jia, W. P., Li, P., Lin, S. Y., and Lin, S. C. 2018. AIDA selectively mediates downregulation of fat synthesis

enzymes by ERAD to retard intestinal fat absorption and prevent obesity. *Cell Metabolism*, 27(4), 843-853.

Madsen, L. R., Baggesen, L. M., Richelsen, B., and Thomsen, R. W. 2019. Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery on diabetes remission and complications in individuals with type 2 diabetes: a Danish population-based matched cohort study. *Diabetologia*, 62(4), 611–620.

Mahawar, K. K. and Sharples, A. J. 2017. Contribution of malabsorption to weight loss after Roux-en-Y gastric bypass: a systematic review. *Obesity Surgery*, 27(8), 2194–2206.

Mason, I. C., Qian, J., Adler, G. K. and Scheer, F. A. J. L. 2020. Impact of circadian disruption on glucose metabolism: implications for type 2 diabetes. *Diabetologia*, 63(3), 462–472.

Motta, S. and Pappalardo, F. 2013. Mathematical modeling of biological systems. *Briefings in Bioinformatics*, 14(4), 411–422.

Mulla, C. M., Middelbeek, R. J. W. and Patti, M. E. 2018. Mechanisms of weight loss and improved metabolism following bariatric surgery. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1411(1), 53–64.

Mundbjerg, L. H., Stolberg, C. R., Cecere, S., Bladbjerg, E. M., Funch-Jensen, P., Gram, B. and Juhl, C. B. 2018. Supervised physical training improves weight loss after Roux-en-Y gastric bypass surgery: A randomized controlled trial. *Obesity*, 26(5), 828–837.

Muscelli, E., Mingrone, G., Camastra, S., Manco, M., Pereira, J. A., Pareja, J. C. and Ferrannini, E. 2005. Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically treated obese patients. *American Journal of Medicine*, 118(1), 51–57.

Nadkarni, P., Chepurny, O. G. and Holz, G. G. 2014. Regulation of glucose homeostasis by GLP-1. In *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, Vol. 121, (10), 23-65.

Nguyen, C. D., Carlin, J. B. and Lee, K. J. 2017. Model checking in multiple imputation: An overview and case study. *Emerging Themes in Epidemiology*, 14(1), 1–12.

Nora, M., Morais, T., Almeida, R., Guimarães, M. and Monteiro, M. P. 2017. Should Roux-en-Y gastric bypass biliopancreatic limb length be tailored to achieve improved diabetes outcomes?. *Medicine (United States)*, 96(48), e8859.

- Odstrcil, E. A., Martinez, J. G., Santa Ana, C. A., Xue, B., Schneider, R. E., Steffer, K. J., Porter, J. L., Asplin, J., Kuhn, J. A. and Fordtran, J. S. 2010. The contribution of malabsorption to the reduction in net energy absorption after long-limb Roux-en-Y gastric bypass. *American Journal of Clinical Nutrition*, 92(4), 704–713.
- Orci, L., Chilcott, M. and Huber, O. 2011. Short versus long roux-limb length in Roux-en-Y gastric bypass surgery for the treatment of morbid and super obesity: A systematic review of the literature. *Obesity Surgery*, 21(6), 797–804.
- Peterli, R., Wölnerhanssen, B., Peters, T., Devaux, N., Kern, B., Christoffel-Courtin, C., Drewe, J., Von Flüe, M. and Beglinger, C. 2009. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: Comparison of laparoscopic roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: A prospective randomized trial. *Annals of Surgery*, 250(2), 234–241.
- Phan, C. T. and Tso, P. 2015. Intestinal lipid absorption and transport. *Frontiers in Bioscience* 6, 5(1), 1–33.
- Pucci, A. and Batterham, R. L. 2019. Mechanisms underlying the weight loss effects of RYGB and SG: similar, yet different. *Journal of Endocrinological Investigation*, 42(2), 117–128.
- Qi, L., Guo, Y., Liu, C. Q., Huang, Z. P., Sheng, Y. and Zou, D. J. 2017. Effects of bariatric surgery on glycemic and lipid metabolism, surgical complication and quality of life in adolescents with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 13(12), 2037–2055.
- Rogge, M. M. and Gautam, B. 2017. Biology of obesity and weight regain: Implications for clinical practice. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 29, 15–29.
- Schauer, P. R., Mingrone, G., Ikramuddin, S. and Wolfe, B. 2016. Clinical outcomes of metabolic surgery: Efficacy of glycemic control, weight loss, and remission of diabetes. *Diabetes Care*, 39(6), 902–911.
- Shin, R. D., Goldberg, M. B., Shafran, A. S., Shikora, S. A., Majumdar, M. C. and Shikora, S. A. 2019. Revision of Roux-en-Y gastric bypass with limb distalization for inadequate weight loss or weight regain. *Obesity Surgery*, 29(3), 811–818.
- Simonson, D. C., Halperin, F., Foster, K., Vernon, A. and Goldfine, A. B. 2018. Clinical and patient-centered outcomes in obese patients with type 2 diabetes 3 years after randomization to Roux-en-Y gastric bypass surgery versus intensive lifestyle Management: The SLIMM-T2D study. *Diabetes Care*, 41(4), 670–679.

- Skogar, M. L. and Sundbom, M. 2017. Duodenal switch is superior to gastric bypass in patients with super obesity when evaluated with the bariatric analysis and reporting outcome system (BAROS). *Obesity Surgery*, 27(9), 2308–2316.
- Stensel, D. 2008. Obesity and diabetes. *Exercise Physiology in Special Populations*, 13(2), 21–49.
- Toghaw, P., Matone, A., Lenbury, Y. and De Gaetano, A. 2012. Bariatric surgery and T2DM improvement mechanisms: A mathematical model. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 9(1), 1–15.
- Torres, N. V. and Santos, G. 2015. The (mathematical) modeling process in biosciences. *Frontiers in Genetics*, 6(12), 1–9.
- Tremmel, M., Gerdtham, U. G., Nilsson, P. M. and Saha, S. 2017. Economic burden of obesity: A systematic literature review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(4), 1–18.
- Umeda, L. M., Silva, E. A., Carneiro, G., Arasaki, C. H., Geloneze, B. and Zanella, M. T. 2011. Early improvement in glycemic control after bariatric surgery and its relationships with insulin, GLP-1, and glucagon secretion in type 2 diabetic patients. *Obesity Surgery*, 21(7), 896–901.
- University of Illinois Hospital and Health Sciences System. Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB), 1999. Web sitesi <http://hospital.uillinois.edu/primary-and-specialty-care/surgical-services/bariatric-surgery>, Erişim Tarihi: 21.01.2022.
- Yeo, R. and Sawdon, M. 2013. Hormonal control of metabolism: Regulation of plasma glucose. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 14(7), 296–300.
- Zhao, C., Yang, C., Wai, S. T. C., Zhang, Y., Portillo, M. P., Paoli, P., Wu, Y., San Cheang, W., Liu, B., Carpené, C., Xiao, J. and Cao, H. 2019. Regulation of glucose metabolism by bioactive phytochemicals for the management of type 2 diabetes mellitus. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(6), 830–847.
- Zorrilla-Nunez, L. F., Campbell, A., Giambartolomei, G., Lo Menzo, E., Szomstein, S. and Rosenthal, R. J. 2019. The importance of the biliopancreatic limb length in gastric bypass: A systematic review. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 15(1), 43–49.