T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

GLİKOZ İNSÜLİN GLUKAGON ETKİLEŞİMİ MATEMATİK MODELİ

PERİHAN HATİCE AYDIN

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi FATİH KARAASLAN

MEDİKAL MODELLEME VE SİMÜLASYON ANA BİLİM DALI
MEDİKAL MODELLEME VE SİMÜLASYON YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

YÜKSEK LİSANS TEZİ
TEMMUZ/2023

İTHAF

“Annem Melek AYDIN’a ve Babam Sinan Mehmet AYDIN’a ithaf ediyorum”

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmamı tamamlamama destek olan birçok kişiye teşekkür etmek istiyorum. İlk olarak, beni her zaman cesaretlendiren ve destekleyen sevgili anneme ve babama en derin şükranlarımı sunuyorum. Sizin destekleriniz olmasaydı, bu çalışmayı başarıyla tamamlamam mümkün olmazdı. Sizin sevginiz, motivasyonumun temel kaynağı oldu. Ayrıca, değerli kardeşlerime de teşekkür etmek istiyorum. Sizlerin sürekli teşvikleri ve inançları sayesinde, zorlu anlarda bile kendime olan güvenimi koruyabildim. Sizlerin desteği benim için paha biçilmez bir değere sahiptir.

Bu tez çalışmasının tamamlanmasında beni sabırla yönlendiren ve değerli rehberliğiyle destek olan danışmanım Fatih Karaaslan hocama en içten teşekkürlerimi sunmak istiyorum. Sizin bilgi birikiminiz, deneyiminiz ve profesyonel yaklaşımınız sayesinde bu çalışmayı daha anlamlı bir şekilde tamamlayabildim.

İÇİNDEKİLER

İTHAF iv
TEŞEKKÜR v
İÇİNDEKİLER vi
TABLOLAR LİSTESİ vii
ŞEKİLLER LİSTESİ viii
ÖZET ix
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. GLİKOZ, İNSÜLİN, GLUKAGON ETKİLEŞİMİNİN FİZYOLOJİSİ 3
2.1.1. İnsülin 3
2.1.2. Glukagon 4
2.1.3. Sayısal Yöntem 5
3. GEREÇ VE YÖNTEM 9
3.1. GELİŞTİRİLEN MATEMATİK MODEL 9
3.1.1. Blok Diyagramlarının Açıklanması 11
4. BULGULAR 17
4.1. Modelin Glikoz Tolerans Testi ile Karşılaştırılması 17
4.2. Modelin İnsülin ve Glikoz İnfüzyonu ile Test Edilmesi 20
4.3. Modelin İnsülin İnfüzyonu ile Test Edilmesi 23
4.4. Modelin Glukagon İnfüzyonu ile Test Edilmesi 25
4.5. İnsülin Yetmezliği 28
4.6. Glukagon İnfüzyon Hızı Sabit Tutulurken, İnsülin İnfüzyon Hızının Dört Kat Artırılması 30
4.7. İnsülin İnfüzyon Hızı Sabit Tutulurken, Glukagon İnfüzyon Hızının Dört Kat Artırılması 32
4.8. İnsülin İnfüzyon Hızı ve Glukagon İnfüzyon Hızının Dört Kat Artırılması 35
5. TARTIŞMA 38
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 39
KAYNAKLAR 40

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3.1: Model değişken ve parametrelerinin sembol, tanım ve normal değerleri 9

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1: Blok Diyagram. Düz ok aynı yönde etkiyi, noktalı ok ise zıt yönde etkiyi temsil etmektedir. 10

Şekil 3.2: Matlab/Simulink Diyagramı. İntegratörlerin ilk değerleri değişkenlerin normal değeridir 16

Şekil 4.1: Modelin glikoz tolerans testi ile karşılaştırılması 18

Şekil 4.2: Modelin insülin ve glikoz infüzyonu ile test edilmesi 21

Şekil 4.3: Modelin insülin infüzyonu ile test edilmesi 23

Şekil 4.4: Modelin glukagon infüzyonu ile test edilmesi 26

Şekil 4.5: İnsülin yetmezliği 28

Şekil 4.6: Glukagon infüzyon hızı sabit tutulurken, insülin infüzyon hızının dört kat artırılması 31

Şekil 4.7: İnsülin infüzyon hızı sabit tutulurken, glukagon infüzyon hızının dört kat artırılması 33

Şekil 4.8: İnsülin infüzyon hızı ve glukagon infüzyon hızının dört kat artırılması 36

GLİKOZ İNSÜLİN GLUKAGON ETKİLEŞİMİ MATEMATİK MODELİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, glikoz, insülin ve glukagon etkileşimini içeren matematik model geliştirmek ve bu model üzerinde insulin ve glukagon artışının karaciğer glikoz üretimi üzerindeki etkisini analiz etmektir.

Gereç ve Yöntem Bu çalışmada, Stolwijk ve Hardy'nin geliştirdiği matematik modelindeki glikoz ve insülin dinamiklerine, literatür taraması sonucunda elde edilen glukagon mekanizmaları entegre edilmiştir. Matlab/Simulink ortamında kurulan matematik model, 0.01 saat adım genişliği olmak üzere Runge-Kutta 4 sayısal yöntemi ile çözümlenmiştir. Model, öncelikle, sağlıklı insanlar üzerinde yapılan çeşitli çalışma sonuçları ile test edilmiştir. Daha sonra, eş zamanlı olarak insülin ve glukagon infüzyonu yapılarak, kan insülin ve glukagon konsantrasyonları yaklaşık 4 katına çıkarılmıştır. Bu artışın karaciğerden glikoz çıkışına olan etkisi incelenmiştir.

Bulgular: Geliştirilen matematik modelin; glikoz tolerans testi, insülin infüzyonu, insülin ve glikoz infüzyonu, glukagon infüzyonu deneysel çalışmalarına benzer sonuçlar verdiği gözlenmiştir. Bu durum, modelin glikoz, insülin ve glukagon dinamiklerini gerçeğe yakın bir şekilde temsil ettiğini göstermektedir. Eş zamanlı olarak insülin ve glukagon infüzyonu yapıldığında, kan insülin ve glukagon konsantrasyonlarının yaklaşık 4 katına çıkarılması sonucunda, karaciğerden glikoz çıkışının azaldığı gözlenmiştir. Bu bulgu, insülin hormonunun karaciğer glikoz çıkışını inhibe edici özelliğinin, glukagonun glikoz üretimini uyarıcı etkisinden daha güçlü olduğu hipotezini desteklemektedir.

Sonuç: Geliştirilen matematik modelin; glikoz, insulin ve glukagon etkileşimi dinamiklerini gerçeğe yakın bir şekilde temsil ettiği gözlenmiştir. Bu model kullanılarak, insülinin karaciğerde glikoz üretimi üzerindeki inhibe edici etkisinin, glukagonun glikoz üretimini artırıcı etkisinden baskın olduğu hipotezi desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Glikoz, Glukagon, İnsülin, Matematik Model

MATHEMATICAL MODEL OF GLUCOSE INSULIN GLUCAGON INTERACTION

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to develop a mathematical model involving the interaction of glucose, insulin, and glucagon, and to analyze the impact of increased insulin and glucagon levels on hepatic glucose production within this model.

Materials and Methods: In this study, the glucose and insulin dynamics in the mathematical model developed by Stolwijk and Hardy were integrated with the glucagon mechanisms obtained through a literature review. The mathematical model was implemented in the Matlab/Simulink environment and solved using the Runge-Kutta 4 numerical method with a step size of 0.01 hours. The model was initially tested against various experimental results conducted on healthy individuals. Subsequently, simultaneous infusions of insulin and glucagon were performed to increase their concentrations approximately fourfold. The impact of this increase on hepatic glucose output was investigated.

Results: The developed mathematical model exhibited similar results to experimental studies such as glucose tolerance tests, insulin infusion, insulin and glucose infusion, and glucagon infusion. This indicates that the model represents the dynamics of glucose, insulin, and glucagon in a realistic manner. When insulin and glucagon were simultaneously infused and their concentrations increased approximately fourfold, a decrease in hepatic glucose output was observed. This finding supports the hypothesis that the inhibitory effect of insulin on hepatic glucose output is stronger than the stimulatory effect of glucagon on glucose production.

Conclusion: The developed mathematical model represents the dynamics of glucose, insulin, and glucagon interactions with sufficient accuracy. Simulations conducted using this model it was supported that the inhibitory effect of insulin on hepatic glucose production dominates over the stimulatory effect of glucagon on glucose production.

Key Words: Glucagon, Glucose, Insulin, Mathematical Model

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sağlıklı bir insanda, kan glikoz konsantrasyonunun dar bir aralıkta (70-110 mg/dL) kontrol edilmesi, vücudun sağlıklı bir şekilde çalışabilmesi için önemlidir. Kan glikozunun bu dar aralıkta tutulması, enerji üretimi, beyin fonksiyonları ve diğer metabolik süreçlerin düzgün bir şekilde işlemesi için gereklidir. İnsülin ve glukagon hormonları, normal kan glikoz konsantrasyonunu korumak için önemli geri bildirim kontrol sistemleri olarak işlev görürler. Yüksek kan glikoz konsantrasyonunda, pankreas insülin salgılar. İnsülin, hücrelere glikozun alınmasını ve dokularda glikoz kullanımını artırarak kan glikoz seviyesini normal seviyelere doğru düşürür. Aynı zamanda, yüksek glikoz seviyesi karaciğerde glikoz üretimini azaltır. Düşük kan glikozu durumunda ise, pankreas glukagon hormonunu salgılar. Glukagon, karaciğerdeki glikoz depolarını parçalayarak (glikojenoliz) kan glikoz seviyesini artırır. Bu şekilde, insülin ve glukagon hormonları birlikte çalışarak kan glikoz konsantrasyonunu dar aralıkta tutar. Beyin, retina ve gonadların germinal epiteli gibi bazı organlar, enerji ihtiyaçlarını karşılamak için yeterli miktarda glikozu kullanabilirler. Bu nedenle, kan glikoz konsantrasyonunun sabit bir seviyede tutulması büyük önem taşır. Karaciğer, bu dengeyi sağlamak için önemli bir kan glikoz tampon sistemi olarak işlev görür. Yemekten sonra kan glikoz konsantrasyonu yükseldiğinde ve insülin salınımı arttığında, bağırsaktan emilen glikozun yaklaşık üçte ikisi glikojen formunda karaciğerde depolanır. Kan glikoz konsantrasyonu ve insülin salınımı düştüğünde, karaciğer daha sonraki saatlerde glikozu tekrar kana salarak serbest bırakır. Bu mekanizma sayesinde, karaciğer kan glikozu seviyesindeki dalgalanmaları azaltır ve sabit bir glikoz seviyesi sağlanır. Ancak, ciddi karaciğer hastalıklarında bu dengeyi sağlamak neredeyse imkansız hale gelir. İnsülin ve glukagon hormonları, normal koşullar altında normoglisemiyi (kan glikoz konsantrasyonun normal seviyesi) sağlamak için zıt yönde etki ederler (1-7). İnsülin, karaciğerde glikoz üretimini azaltıcı etkiye sahiptir, glukagon ise karaciğerde glikoz üretimini artırıcı etkiye sahiptir. Bu etkiler, çeşitli in vivo ve in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak, insülin ve glukagonun eş zamanlı artışının karaciğer glikoz üretimi üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar sınırlıdır (8).

Bu çalışmanın amacı, glikoz, insülin ve glukagon etkileşimini içeren matematik model geliştirmek ve bu model üzerinde insulin ve glukagon artışının karaciğer glikoz üretimi üzerindeki etkisini analiz etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

Normal insan pankreası 500.000 ile birkaç milyon arasında adacık içerir. Adacıklar oval veya küresel olabilir ve çapları 50 ile 300 mikrometre arasında ölçülebilir (1,2). Adacıklar, morfolojik ve boyama özellikleriyle birbirinden ayırt edilen üç ana hücre türü içerir: alfa (α), beta (β) ve delta (δ) hücreleri. β hücreleri insülin, proinsülin, C peptit ve protein olan amilin salgılamaktadır. β hücreleri, adacıklar içindeki en yaygın hücre tipidir; adacığın her yerinde bulunurlar, ancak özellikle merkezde daha fazla bulunmaktadır. Toplamın yaklaşık yüzde 25'i olan α hücreleri ise glukagon salgılar ve toplamın yaklaşık yüzde 10'u olan δ hücreleri somatostatin salgılar. Adacık içindeki hücreler, adacık dışından bilgi almaktadır. Bu hücreler aynı zamanda birbirleriyle iletişim kurabilir ve birbirlerinin salgılarını etkileyebilmektedir (1,2). Langerhans adacıklarındaki bu hücre türleri arasındaki yakın ilişkiler, hücreden hücreye iletişime ve bazı hormonların diğer hormonlar tarafından salgılanmasının doğrudan kontrolüne izin verir. Örneğin insülin, glukagon sekresyonunu inhibe eder, amilin insülin sekresyonunu inhibe eder ve somatostatin hem insülin hem de glukagon sekresyonunu inhibe eder (2).

2.1. GLİKOZ, İNSÜLİN, GLUKAGON ETKİLEŞİMİNİN FİZYOLOJİSİ

2.1.1. İnsülin

İnsülin salgılanmasının enerji bolluğu ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. Yani, diyette enerji veren besinler, özellikle fazla miktarda karbonhidrat çokluğunda, insülin salgılanması artar. Buna karşılık, insülin fazla enerjinin depolanmasında önemli rol oynamaktadır. Karbonhidratların fazla olması durumunda, esas olarak karaciğer ve kaslarda glikojen olarak depolanmasına neden olmaktadır. Ayrıca glikojen olarak depolanamayan tüm fazla karbonhidratlar, insülin uyarısıyla yağlara dönüştürülür ve yağ dokusunda depolanmaktadır. Proteinler söz konusu olduğunda, insülin, hücreler tarafından amino asit alımını ve bu amino asitlerin proteine dönüştürülmesini teşvik etmede doğrudan bir etkiye sahiptir (1,2).

İnsülinin tüm etkilerinden en önemlilerinden biri, yemekten sonra emilen glikozun çoğunun hemen hemen karaciğerde glikojen şeklinde depolanmasına neden olmasıdır. Daha sonra, öğünler arasında, yiyecek bulunmadığında ve kan şekeri

konsantrasyonu düşmeye başladığında, insülin salgılanma hızı azalır ve karaciğer glikojeni, glikoz konsantrasyonunun çok düşmesini önlemek için kana geri salınan glikozu geri verir (9-11).

Artan kan glikozu insülin salgısını uyarır. 80-90 mg/100 ml'lik normal açlık kan şekeri seviyesinde, insülin salgılama hızı minimumdur 25 ng/dk/kg vücut ağırlığı düzeyinde, bu sadece çok az fizyolojik aktiviteye sahip bir seviyedir. Kan glikoz konsantrasyonu aniden normalin iki- üç katı bir seviyeye yükseltilip ve daha sonra bu yüksek seviyede tutulursa, insülin salgılanma hızı iki aşamada belirgin şekilde artar.

1. Plazma insülin konsantrasyonu, kan glukozunun akut yükselmesinden sonraki 3-5 dakika içinde neredeyse 10 kat artar; bu, önceden oluşturulmuş insülinin Langerhans adacıklarının beta hücrelerinden hemen boşaltılmasından kaynaklanır. Ancak başlangıçtaki yüksek sekresyon hızı korunmaz; bunun yerine, insülin konsantrasyonu 5 ila 10 dakika içinde normale yaklaşık yarı yarıya düşer.

2. Yaklaşık 15 dakikada başlayan insülin sekresyonu ikinci kez yükselir ve 2-3 saat içinde yeni bir platoya ulaşır, bu sefer genellikle başlangıç fazındakinden bile daha yüksek sekresyon hızındadır. Bu salgı, hem önceden oluşturulmuş insülinin ek salınmasından hem de hücrelerden yeni insülin sentezleyen ve salan enzim sisteminin aktivasyonundan kaynaklanır.

Kan Şekeri Konsantrasyonu ve İnsülin Salgılama Hızı Arasındaki Geri Bildirim İlişkisi. Kan şekeri konsantrasyonu 100 mg/100 ml kanın üzerine çıktıkça, insülin salgılanma hızı hızla yükselir ve 400-600 mg/100 ml arasındaki kan glikoz konsantrasyonlarında bazal seviyenin yaklaşık 10-25 katına ulaşır. Bu nedenle, bir glikoz uyarısı altında insülin sekresyonundaki artış hem hızı hem de ulaşılan sekresyon seviyesi açısından çarpıcıdır. Ayrıca, insülin sekresyonunun kesilmesi, kan glikoz konsantrasyonunun açlık düzeyine geri dönmesinden sonraki 3- 5 dakika içinde meydana gelen, hemen hemen eşit derecede hızlıdır. İnsülin sekresyonunun yüksek kan glikoz konsantrasyonuna verdiği bu tepki, kan glikoz konsantrasyonunu düzenlemek için son derece önemli bir geri bildirim mekanizması sağlar (1,2).

2.1.2. Glukagon

Kan glikoz konsantrasyonu düştüğünde Langerhans adacıklarının alfa hücreleri tarafından salgılanan bir hormon olan glukagon, insülinine zıt olarak çeşitli

işlevlere sahiptir. Bu işlevlerin en önemlisi, insülinin tam tersi bir etki olan kan glikoz konsantrasyonunu artırmaktır.

Glukagonun glikoz metabolizması üzerindeki ana etkileri, 1) karaciğer glikojeninin parçalanması (glikojenoliz) ve 2) karaciğerde artan glukoneogenezdir. Bu etkilerin her ikisi de vücudun diğer organlarına glikozun kullanılabilirliğini büyük ölçüde artırır.

Glukagon glikojenolize ve artan kan glikoz konsantrasyonuna neden olur. Glukagonun en dramatik etkisi, karaciğerde glikojenolize neden olma yeteneğidir, bu da dakikalar içinde kan glikoz konsantrasyonunu arttırır (12-15).

Artan Kan Glikoz Glukagon Salgısını Engeller. Kan glikoz konsantrasyonu, glukagon sekresyonunu kontrol eden en güçlü faktördür. Bununla birlikte, özellikle, kan glikoz konsantrasyonunun glukagon salgılanması üzerindeki etkisinin, glikozun insülin salgılanması üzerindeki etkisinin tam tersi yöndedir. Kan glikoz konsantrasyonunun normal açlık seviyesinden yaklaşık 90 mg/100 ml kandan hipoglisemik seviyelere düşürülmesinin glukagon plazma konsantrasyonunu birkaç kat artırabileceğini göstermektedir. Tersine, kan glikozunu hiperglisemik seviyelere çıkarmak, plazma glukagonunu azaltır. Böylece hipoglisemide büyük miktarlarda glukagon salgılanır; daha sonra karaciğerden glikoz çıkışını büyük ölçüde arttırır ve böylece hipoglisemiyi düzeltme gibi önemli bir işlev görür (1,2).

İnsülin ve glukagon hepatik glukoneogenezi düzenleyen en önemli hormonlardır. Kan glikoz seviyeleri üzerinde antagonistik etkiler gösterirler. Açlık veya beslenme sırasında, iki hormonun kan dolaşımındaki seviyeleri değişecektir. İnsülin ve glukagon karaciğerde bir denge sağlar ve kan glikoz seviyelerini kontrol eder. İnsülin, yüksek kan glikoz seviyelerinde glukozun karaciğerde depolanmasını teşvik ederken, glukagon düşük kan glikoz seviyelerinde glikozun serbest bırakılmasını sağlar. Bu denge, vücudun enerji gereksinimlerini karşılamak için kan glikoz seviyelerini istikrarlı bir aralıkta tutmaya yardımcı olur (2).

2.1.3. Sayısal Yöntem

Diferansiyel denklemlerin sayısal çözümlenmelerinin en belirgin özelliği; diferansiyel denklemlerin doğrusal veya doğrusal olmayan özelliklerinden fazlaca etkilenmeden, küçük değişikliklerle farklı tipte diferansiyel denklem çözümlerine

ulaşabilmesidir. Bir diferansiyel denklemi analitik olarak çözmek için uygun bir yöntem bulmak zorunlu olduğu halde, sayısal çözümler genel olarak diferansiyel denklem çeşidinden bağımsızdır. Doğrusal diferansiyel denklemlerin analitik çözümünde bile zorluklarla karşılaşılmakta iken, doğrusal olmayan diferansiyel denklemlerin analitik olarak çözülmesi bazen imkansızdır.

Sayısal yöntemler, diferansiyel denklemlerin çözümünde güçlü olmalarına rağmen, zorluklar da barındırır. Başlangıç değer problemi; tüm bağımlı değişkenlerin bağımsız değişkenin başlangıç değerinde tanımlandığı problemdir. Bağımsız değişkenin başlangıç değerini sıfır almak zorunluluğu yoktur. Basit harmonik bir osilatörün zorlamalı yanıtını tanımlayan, ikinci dereceden bir diferansiyel denklem aşağıdaki gibidir.

$$a\frac{d^2y}{dt^2} + b\frac{dy}{dt} + cy = g(t)$$

Başlangıç koşulları ise ; $\mathrm{y}(0) = y_0 \quad \frac{dy}{dt} = (0) = u_0$

Bu denklemde bağımsız değişken zamandır. Fakat daha genel anlamıyla, başlangıç değer problemlerinde bağımsız değişkenin zaman olması zorunluluğu yoktur. En basit başlangıç değer problemi olarak, birinci dereceden doğrusal diferansiyel denklem;

$$\frac{dy}{dx} = f(x,y) \; ve \; y(x_0) = y_0$$

Bu diferansiyel denklemi çözebilmek için gerekli ve yeterli koşullar:

1) x_0 ve b sonlu değerler olmak üzere, $f(x,y)$ fonksiyonu, $x_0 \ll x < b$ ve $-\infty < y < +\infty$ aralıklarında tanımlı ve süreklidir.

2) $[x_0, b]$ kapalı aralığında öyle bir L sabiti vardır ki, herhangi y ve y* sayıları için şu bağıntı geçerlidir: $|f(x,y) - f(x,y*)| \ll L < |y - y*|$. Bu bağıntı f(x,y) fonksiyonunun türevi olan bir fonksiyon olduğunu kanıtlar. Herhangi bir başlangıç değer problemi, birinci dereceden diferansiyel denklemlerden oluşan bir kümeye dönüştürülebilir. Örneğin, basit bir harmonik osilatörü tanımlayan diferansiyel denklemi ele alalım:

$$a\frac{d^2y}{dt^2} + b\frac{dy}{dt} + cy = g(t)\,, y(0) = y_0\,, \frac{dy}{dt}(0) = u_0$$

Bu denklem, birinci dereceden diferansiyel denklemlerden oluşan bir kümeye dönüştürülebilir.

$z = \frac{dy}{dt}$ olarak tanımlanırsa, $\frac{dz}{dt} = \frac{d^2y}{dt^2}$ elde edilir. Ve denklem;$a\frac{dz}{dt} + bz + cy = g(t)$ bulunur. Denklem düzenlenerek, ikinci derece diferansiyel denkleme denk gelen birinci mertebe diferansiyel denklem kümesi elde edilir.

$$Z = \frac{dy}{dt}$$

$$\frac{dz}{dt} = -\frac{b}{a}\ Z - \frac{c}{a}y + \frac{g(t)}{a}$$

Başlangıç koşulları: $y(0) = y_0$ ve $z(0) = u_0$

Buna benzer şekilde n. dereceden bir diferansiyel denklem, n tane birinci dereceden diferansiyel denklemden oluşan bir kümeye dönüştürülebilir.

$\frac{dy_1}{dt} = f_1(y_1, y_2, \dots\dots\dots\dots\dots y_n, t)$

$\frac{dy_2}{dt} = f_1(y_1, y_2, \dots\dots\dots\dots\dots y_n, t)$

$\frac{dy_n}{dt} = f_1(y_1, y_2, \dots\dots\dots\dots\dots y_n, t)$

Başlangıç koşulları:

$y_1(0) = y_{10}$

$y_2(0) = y_{20}$

$y_n(0) = y_{n0}$

Başlangıç değer probleminin en basit çözüm yolu olan Euler yönteminde; birinci derece başlangıç değer problemi; $\frac{dy}{dt} = f(y,t)$ ve $y(0) = y_0$ olmak üzere, denklem türev ($\frac{dy}{dt}$) yerine sonlu fark karşılığı yazılabilir.$\frac{y_{i+1}}{\Delta t} = f(y_i, t_i)$ ve $y_{i+1} = y_i + \Delta t f(y_i, t_i)$ elde edilir. t=0'daki fonksiyon değeri, başlangıç koşulu olduğu için, istenen bağımsız değişken değerine Δt adımlar ile ulaşılır. Buna göre çözüm algoritması şöyledir.

1) Başlangıç koşulları tanımlanır. $t = t_0'$da $y = y_0$ ve Δt adım genişliği belirlenir.
2) Denklem $y_{i+1} = y_i + \Delta t f(y_i, t_i)$'den yararlanılarak $y_0 = y_0 + \Delta t f(y_0, t_0)$ hesaplanır.
3) $t_1 = t_0 + \Delta t$ yeni bağımsız değişken değeri elde edilir.
4) Eğer t_1 değeri, bağımsız değişkenin son değeri ise işleme son verilir. Eğer son değere ulaşılmamış ise $y_2 = y_1 + \Delta t f(y_1, t_1)$ hesaplanır.
5) Bağımsız değişkenin son değerine kadar işlem tekrar edilir.

Runge Kutta sayısal yöntemi; diferansiyel denklemlerin sayısal çözümlemelerinde en sık kullanılan yöntemlerden birisidir. Runge Kutta yönteminin dördüncü mertebesi en etkin ve en çok kullanılan mertebedir. Runge Kutta sayısal yönteminin belirleyici özellikleri:

1) Programlaması basittir.
2) Kararlılık özellikleri olumludur.
3) Adım genişlikleri istenildiği gibi değiştirilebilir (16,17).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GELİŞTİRİLEN MATEMATİK MODEL

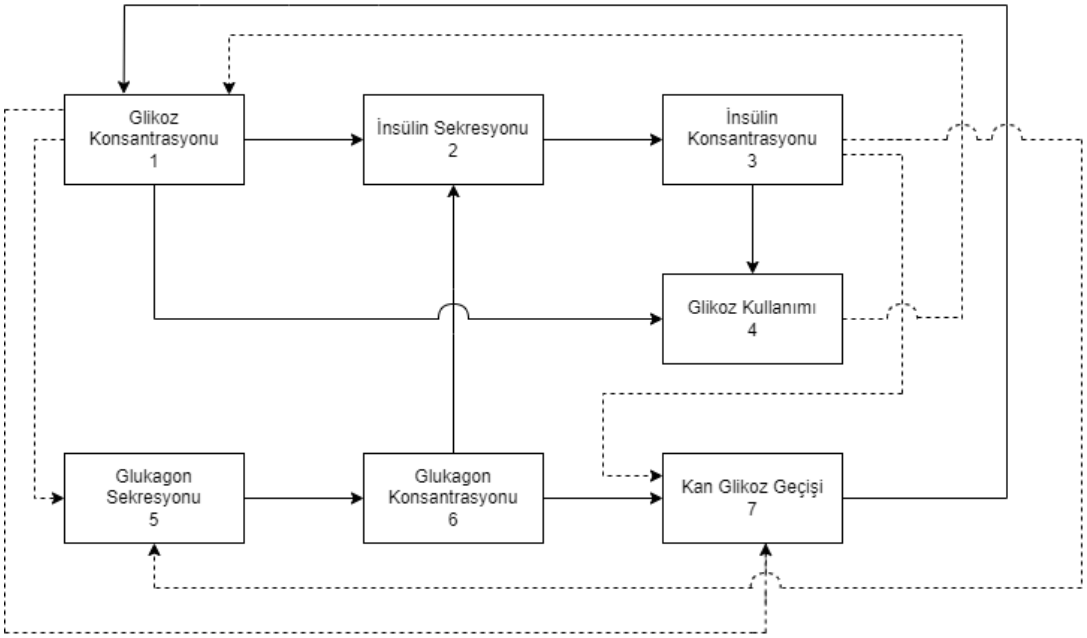
Bu çalışmada, Stolwijk ve Hardy'nin geliştirdiği matematik modelindeki glikoz ve insülin dinamiklerine, glukagon mekanizmaları entegre edilmiştir (18,19). Bu şekilde geliştirilen yeni model matlab/simulink'te kurulmuştur. Stolwijk ve Hardy'nin modelinde, karaciğerden kana glikoz çıkışı normal değerinde sabit olarak kabul edilmiştir. Fakat karaciğerden kana glikoz geçişi, kan glikoz konsantrasyonu, insülin ve glucagon konsantrasyonlarına bağlı olarak değişmektedir. Glikoz konsantrasyonu arttığı zaman, karaciğer glikoz çıkışı azalmakta kan glukagon konsantrasyonu arttığı zaman ise karaciğer glikoz çıkışı artış gösterir. İnsülin hormonu ise karaciğerden kana glikoz geçişini inhibe etmektedir. Ayrıca, kan glikoz seviyesi azaldığında, glukagon sekresyonu artarak, karaciğerden glikoz çıkışını artırmaktadır (1,2). Bu nedenle, glukagon, kan glikoz regülasyonunda önemli fonksiyon görmektedir. Bu sebeplerle, fizyolojiye daha yakın bir model geliştirmek amacıyla, Stolwijk ve Hardy'nin modeline, karaciğerden glikoz çıkışı üzerine insülin, glukagon ve kan glikoz konsantrasyonlarının etkileri ve glikoz konsantrasyonu azaldığında aktive olan glukagon mekanizmaları eklenmiştir. Böylece tarafımızca geliştirilen yeni matematik modelin bilgisi 3.1.1. kısımda verilmektedir.

Tablo 3.1:Model değişken ve parametrelerinin sembol, tanım ve normal değerleri

Sembol	Tanım	Normal Değerler
G_a	Karaciğerden kana glikoz çıkışı normal değeri	8400 (mg/saat)
G_k	Glikoz Konsantrasyonu	0.81(mg/ml)
T	İnsülinden bağımsız doku glikoz kullanımı sabit kaysayısı	2470 (ml/saat)
W	İnsüline bağımlı doku glikoz kullanımı sabit katsayısı	139000(mg glikoz/saat)(1/(mUinsülin/ml))(1/(mg glikoz/ml))
$İ_k$	Plazma insülin konsantrasyonu	0.055 (mU/ml)
$İ_s$	İnsülin sekresyonu	418 (mU/saat)
N_{is}	Normal insülin sekresyonu	418 (mU/saat)
$İ_y$	İnsülin yıkımı	418 (mU/saat)
Q	İdrar glikoz kaybı katsayısı	7200 (ml/saat)
M	Kan glikoz konsantrasyonu-tübüler reabsorbsiyon eşik değeri	2.5 (mg/ml)

Tablo 3.1: (devam)

ESSH	Ekstraselüler sıvı hacmi	15000 ml
L	İnsülin klerensi	7600 (ml/saat)
Z	İnsülin salgılama katsayısı	1430(mU/ml)(mg/saat)
K	İnsülin salgılanmasının durduğu eşik glikoz konsantrasyonu	0.51 (mg/ml)
Gl_k	Glukagon konsantrasyonu	58 (pg/ml)
G_s	Glukagon sekresyonu	2436000(pg/saat)
G_{ns}	Normal glukagon sekresyonu	2436000 (pg/saat)
G_c	Glukagon klerens	42000 (ml/saat)
G_y	Glukagon yıkımı	2436000 (pg/saat)
A	İnsülin konsantrasyonun karaciğerde glikoza etkisi(N)	1
B	Glikoz konsantrasyonun karaciğerde glikoza etkisi(N)	1
C	Glukagon konsantrasyonun karaciğerde glikoza etkisi(N)	1
D	İnsülin konsantrasyonun glukagon sekresyonuna etkisi(N)	1
J	Glikoz Konsantrasyonun glukagon sekresyonuna etkisi (N)	1
E	Glukagon konsantrasyonun insülin sekresyonuna etkisi(N)	1
G_{inf}	Glikoz infüzyon	0
Gl_{inf}	Glukagon infüzyonu	0
$İ_{inf}$	İnsülin infüzyonu	0
$t_{kgç}$	Toplam karaciğerden glikoz çıkışı	8400 (mg/saat)
i_{bgk}	İnsülinden bağımsız glikoz kullanımı	2000,7 (mg/saat)
i_{gk}	İnsüline bağımlı glikoz kullanımı	6192,45 (mg/saat)
$i_{gç}$	İdrarda glikoz çıkışı	0
t_{gk}	Toplam glikoz kullanımı	8193,15 (mg/saat)



Şekil 3.1: Blok Diyagram. Düz ok aynı yönde etkiyi, noktalı ok ise zıt yönde etkiyi temsil etmektedir.

3.1.1. Blok Diyagramlarının Açıklanması

Glikoz-insülin-glukagon etkileşimi içeren model, 7 adet blok ile aşağıda açıklanmaktadır. Modelin blok diyagramı Şekil 3.1'de, Matlab-Simulink diyagramı ise Şekil 3.2' dedir. Modelin, değişken ve parametreleri hakkında bilgiler Tablo 3.1'de yer almaktadır. Model denklemleri, 0.01 saat adım genişliğiyle Runge-Kutta 4 sayısal yöntemi kullanılarak 2021b Matlab/Simulink 'te çözülmüştür (Şekil 3.2).

Blok 1: Glikoz Konsantrasyonu

Modelde, $t_{kgç}$, karaciğerden glikoz çıkışı, t_{gk}, toplam glikoz kullanımı, ESSH, ekstraselüler sıvı hacmi ve G_{inf} glikoz infüzyonu olmak üzere, glikoz konsantrasyonu (G_k) denklem 1'de hesaplanmaktadır. Simülasyonların birkaç saatten fazla olmaması, kanama veya kan hacmini artırıcı uygulamalar yapılmaması sebebiyle, ekstraselüler (hücre dışı) sıvı hacminin normal değerinde sabit kaldığı kabul edilmiştir.

$$\frac{dG_k}{dt} = \frac{t_{kgç} + G_{inf} - t_{gk}}{ESSH} \qquad (1)$$

Blok 2: İnsülin Sekresyonu

Stolwijk ve Hardy'nin modeline benzer şekilde; G_k, kan glikoz konsantrasyonu; K, insülin salınımının durduğu kan glikoz eşik değeri; N_{is}, normal insülin sekresyonu ve Z, İnsülin salgılama katsayısı olmak üzere, kan glikoz konsantrasyonun insülin sekresyonu üzerine olan normalize etkisi (F) denklem 2 'te hesaplanmaktadır.

Glukagonun, insülin sekresyonu üzerine etkisi, Doris ve ark. yaptığı deneysel çalışma (20) sonuçlarından elde edilen veriler kullanılarak, eğri uydurma yöntemi ile denklem 3 elde edilmiştir. E, glukagonun (Gl_k) normalize insülin sekresyonu üzerine olan etkisini göstermektedir.

Kan glikoz konsantrasyonu eşik değerin üzerinde ise, insülin salınımı ($İ_s$), normal insülin sekresyonu (N_{is}), kan glikoz konsantrasyonunun normalize insülin sekresyonu üzerine etkisi (F) ve glukagonun normalize insülin sekresyonu üzerine etkilerinin (E) çarpımı olarak modellenmiştir (denklem 4). Kan glikoz konsantrasyonu eşik değerin altında ise, Stolwijk ve Hardy'nin modeline benzer şekilde, insülin sekresyonunun durduğu kabul edilmiştir (denklem 5).

$$F = \frac{\left(Z \times (G_k - K)\right)}{N_{is}} \qquad (2)$$

$$E = 0{,}9808 + \frac{0{,}05831}{0{,}3245 + e^{1{,}901 - \frac{Gl_k \times 0{,}1643}{11}}} \qquad (3)$$

$$\dot{I}_s = N_{is} \times F \times E \qquad G_k > K \qquad (4)$$

$$\dot{I}_s = 0 \qquad G_k \leq K \qquad (5)$$

Blok 3: İnsülin Konsantrasyonu

$\dot{I}_s$, insülin sekresyonu, $\dot{I}_y$, insülin yıkımı, İinf, insülin infüzyonu ve ESSH, ekstraselüler sıvı hacmi olmak üzere, insülin konsantrasyonu ($\dot{I}_k$) denklem 6'da hesaplanmaktadır.

$$\frac{d\dot{I}_k}{dt} = \frac{\dot{I}_s + \dot{I}_{inf} - \dot{I}_y}{ESSH} \qquad (6)$$

$$\dot{I}_y = L \times \dot{I}_k \qquad (7)$$

İnsülin yıkımı ($\dot{I}_y$), insülin klerensi (L) ve insülin konsantrasyonun ($\dot{I}_k$) çarpımı olarak modellenmiştir (18,19).

Blok 4: Glikoz Kullanımı

Modelde, toplam glikoz kullanımı (t_{gk}), Stolwijk ve Hardy'nin modeline benzer şekilde, insüline bağımlı glikoz kullanımı (i_{gk}), insülinden bağımsız glikoz kullanımı (i_{bgk}) ve idrarla glikoz kaybının ($i_{gç}$) toplamı olarak hesaplanmaktadır (18,19).

$$t_{gk} = i_{gk} + i_{bgk} + i_{gç} \qquad (8)$$

Glikoz, insülinden bağımsız kolaylaştırılmış difüzyon ile çoğu dokulara girmek ister. Dokuların insülinden bağımsız glikoz alma hızı (i_{bgk}), glikoz kullanım oranı (T) ile kan glikoz konsantrasyonun çarpımına eşittir (18,19).

$$i_{bgk} = T \times G_k \qquad (9)$$

Kas ve yağ dokusu gibi belirli hücre tiplerinde ise glikoz insüline bağımlı olarak dokulara girer. Hücrelerin glikoz alma hızı (i_{gk}), plazmadaki insülin konsantrasyonu ($İ_k$) glikoz konsantrasyonu (G_k) ve insüline bağımlı doku glikoz kullanım katsayısı (W) ile orantılıdır (18,19).

$$i_{gk} = (W \times G_k \times İ_k) \qquad (10)$$

Glikoz konsantrasyonu (G_k) belirli bir eşik değerin (M) altında olduğu zaman, kandaki glikoz idrara geçmez. Glikoz konsantrasyonu, eşik değerin üzerine yükseldiği zaman, böbrek tübüler glikoz reabsorbsiyonu yeterli olamadığı için (21-24), glikoz böbrekler tarafından glikoz konsantrasyonu (G_k) ve eşik plazma glikoz konsantrasyonu (M) arasındaki fark (G_k-M) ile orantılı (Q) şekilde idrara atılır ($i_{gç}$) (18,19).

$$i_{gç} = 0 \qquad G_k < M \qquad (11)$$

$$i_{gç} = Q \times (G_k - M)) \qquad G_k > M \qquad (12)$$

Blok 5: Glukagon Sekresyonu

Glukagon sekresyonuna, kan glikoz konsantrasyonu yanında insülin konsantrasyonu ve sinir sistemi doğrudan etki etmektedir (25). Kan glikoz konsantrasyonunda azalma, glukagon salınımını uyararak, karaciğerden glikoz çıkışını artırmakta, böylece kan glikoz seviyesini normal seviyeye çıkarmaya yardımcı olmaktadır (26,27). İnsülinin ise glukagon sekresyonu üzerine inhibe edici etkisi vardır. İnsülin konsantrasyonunda artış, doğrudan etki ile glukagon sekresyonunu azaltmaktadır (28). Modelde, glukagon sekresyonunun, kan glikoz konsantrasyonu ve insülin konsantrasyonuna bağlı olarak değiştiği kabul edilmiştir. Dale ve ark. tarafından yapılan deneysel çalışma sonuçlarından elde edilen verilerin, eğri uydurma yöntemi ile kullanılması sonucunda, insülin konsantrasyonuna bağlı olarak, normalize glukagon sekresyonunun nasıl değiştiği (D) bulunmuştur (denklem 14) (29). Aynı şekilde, Jhon ve arkadaşlarının deneysel çalışma sonuçlarından elde edilen veriler ile, kan glikoz konsantrasyonunun, normalize glukagon salınımı üzerine etkisi tespit edilmiştir (J) (denklem 15) (1). Böylece, glukagon sekresyonu (G_s), normal glukagon sekresyonu (G_{ns})

ile insülinin ve glikoz konsantrasyonlarının, normalize glukagon sekresyonuna etkilerinin çarpımı olarak modellenmiştir (denklem 13).

$$G_s = D \times J \times G_{ns} \quad (13)$$

$$D = 1 - \frac{0{,}002572}{0{,}02655 + e^{2{,}709 - \frac{İ_k \times (-8{,}655)}{-0{,}2578}}} \quad (14)$$

$$J = 0{,}8561 + \frac{0{,}03961}{0{,}01 + e^{\frac{G_k - 1}{0{,}1244}}} \quad (15)$$

Blok 6: Glukagon Konsantrasyonu

Glukagon konsantrasyonu (Gl_k), Gs, glukagon sekresyonu, G_y, glukagon yıkımı, Gl_{inf}, glukagon infüzyonu ve ESSH, ekstraselüler sıvı hacmi olmak üzere, denklem 16'da modellenmiştir.

$$\frac{dGl_k}{dt} = \frac{G_s + Gl_{inf} - G_y}{ESSH} \quad (16)$$

Blok 7: Karaciğerden Glikoz Çıkışı

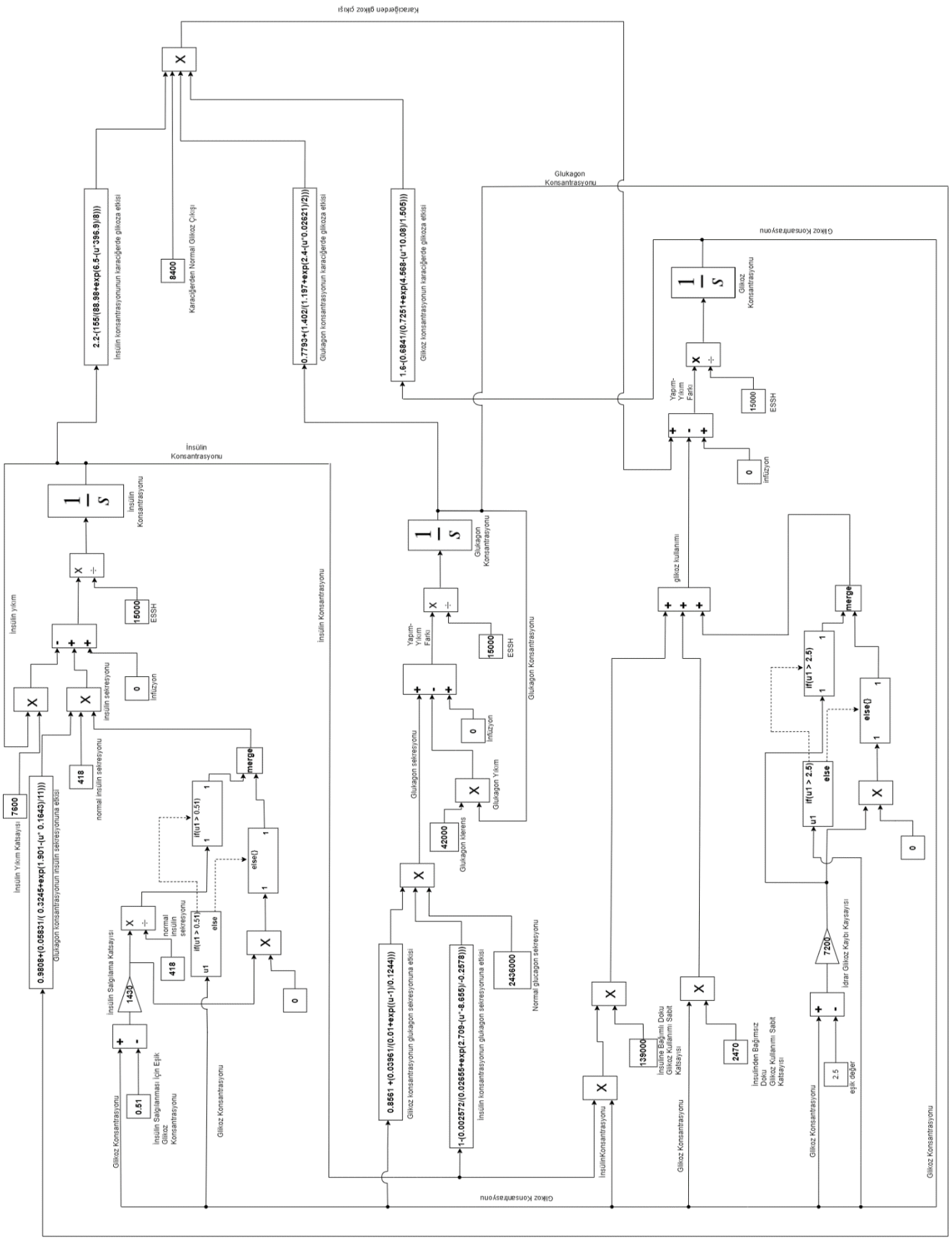
İnsülin, doğrudan etki ile, karaciğerde depolanmış glikozun yıkımını inhibe etmekte, böylece karaciğerden glikoz çıkışı azalmaktadır. Diğer yanda ise, glukagon, karaciğerde depolanmış glikozun (glikojen) yıkımını artırarak (glikojenoliz), karaciğerden glikoz çıkışını artırır. Artan kan glikoz seviyesi ise, karaciğerden glikoz çıkışını azaltmaktadır. Modelde, karaciğerden toplam glikoz çıkışı ($t_{kgç}$), insülin, glukagon ve glikoz konsantrasyonunun, karaciğerden normal glikoz çıkışına (G_a) etkilerinin çarpımı ile hesaplanmaktadır (denklem 17). İnsülin konsantrasyonun karaciğer glikoz çıkışına etkisi (A), Dale ve ark. deneysel çalışmalarından eğri uydurma ile elde edilmiştir (denklem 18) (29). Glukagon ve glikozun karaciğer glikoz çıkışına etkileri ise Gerald ve ark. ve Alan'ın çalışmalarından alınmıştır (denklem 19, 20) (30,31).

$$t_{kgç} = A \times B \times C \times G_a \quad (17)$$

$$A = 2{,}2 - \frac{155}{88{,}98 + e^{6{,}5 - \frac{İ_k \times 396{,}9}{8}}} \quad (18)$$

$$B = 1{,}6 - \frac{0{,}6841}{0{,}7251 + e^{4{,}568 - \frac{G_k \times 10{,}08}{1{,}505}}} \quad (19)$$

$$C = 0{,}7793 + \frac{1{,}402}{1{,}197 + e^{2{,}4 - \frac{Gl_k \times 0{,}02621}{2}}} \quad (20)$$



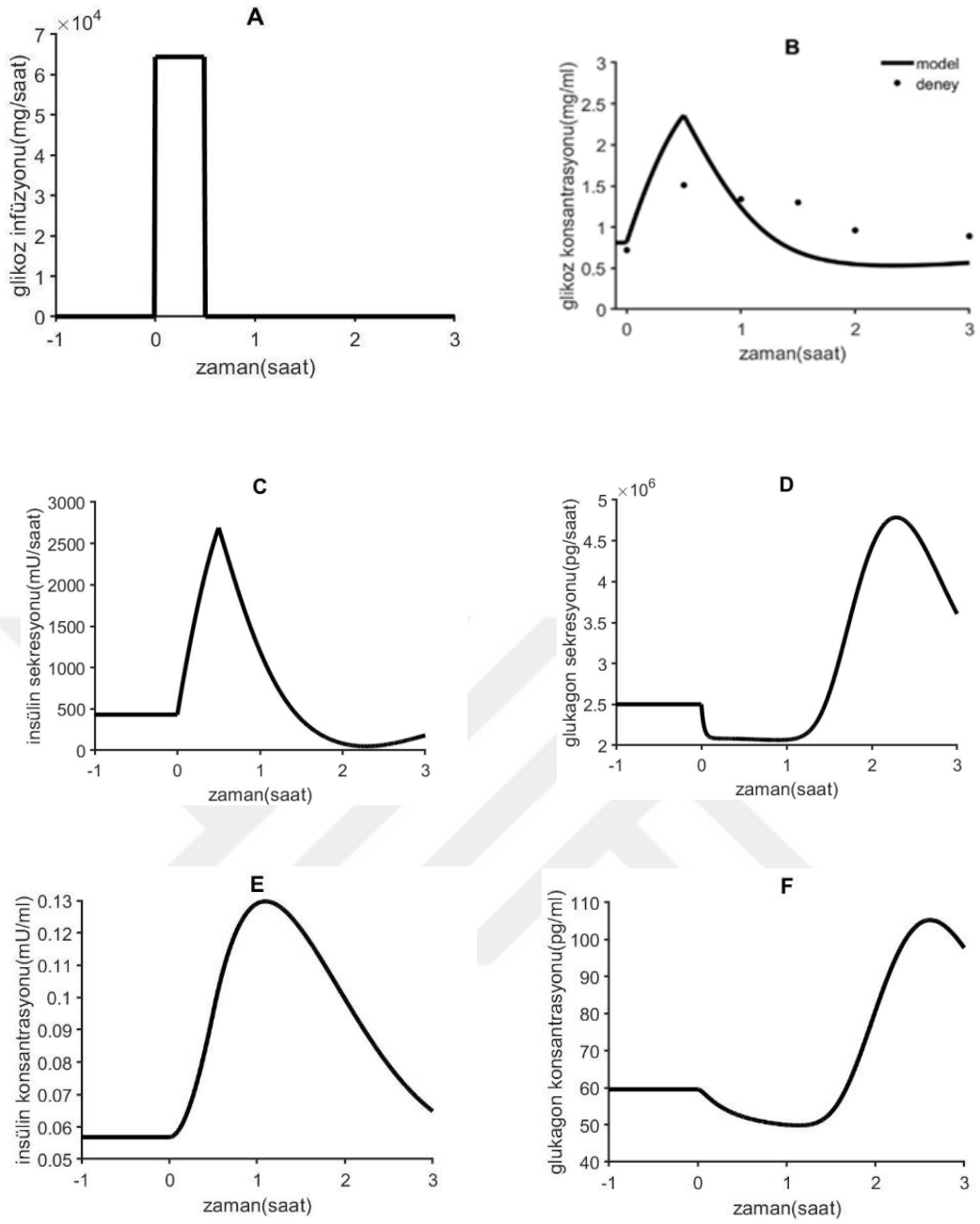
Şekil 3.2: Matlab/Simulink Diyagramı. İntegratörlerin ilk değerleri değişkenlerin normal değeridir

4. BULGULAR

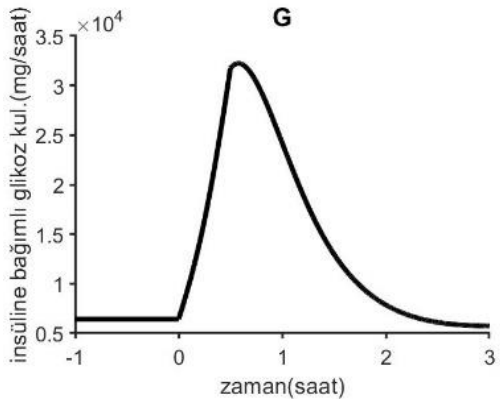
Model sonuçları, gerçek veriler ile aşağıda 7 başlık altında karşılaştırılmış ve analiz edilmiştir.

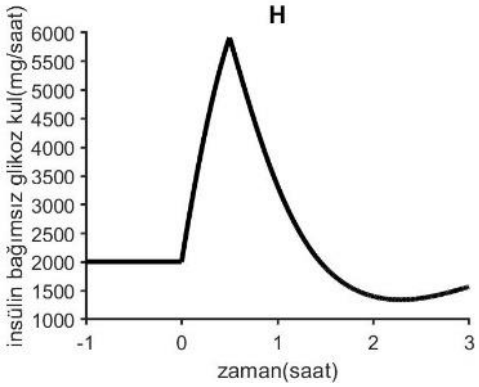
4.1. Modelin Glikoz Tolerans Testi ile Karşılaştırılması

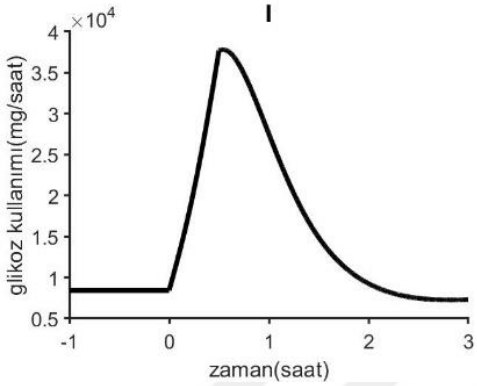
Perley ve ark. yaptığı çalışmada, sağlıklı bireylerde gerçekleştirilen glikoz infüzyonu deneyinde, ortalama 30 dakika boyunca 64400 mg/saat hızında glikoz infüzyonu yapılmış ve kan glikoz konsantrasyonları üç saat boyunca ölçülmüştür. Bu çalışma ile benzer şekilde, modelde, aynı miktar ve hızda glikoz infüzyonu yapılarak (Şekil 4.1-A), glikoz konsantrasyonu çıkışı elde edilmiştir. Şekil 4.1-B'ye bakıldığında, modelin glikoz infüzyonuna verdiği yanıtın gerçek verilere oldukça yakın olduğu görülmektedir (32). Perley ve ark. yaptığı çalışmada ölçümleri yapılmamış olan, modelde, glikoz konsantrasyon artışına bağlı olarak, insülin sekresyondaki artış (Şekil 4.1-C) fizyoloji bilgilerine göre beklenen bir sonuçtur (1,2). Ayrıca, insülin sekresyon artışı sonucunda, insülin konsantrasyonu artışı (Şekil 4.1-E) ve insülin hormon yıkımında artış beklenen sonuçlardır (9-11). Glikoz konsantrasyon artışında, glukagon sekresyon azalışı da beklenen sonuçtur (Şekil 4.1-D) (1,2). Glukagon sekresyon azalışı, glukagon konsantrasyonunu azaltmaktadır (Şekil 4.1-F) (1,2). İnsülin artışına bağlı olarak, insüline bağımlı glikoz kullanımı artmıştır (Şekil 4.1-G) (1,9). Glikoz artışına bağlı olarak ise, insülinden bağımsız glikoz kullanımı artmıştır (Şekil 4.1-H). Plazma glikoz konsantrasyonu eşik değeri aşmadığı için, idrarda glikoz çıkışı olmamaktadır (Şekil 4.1-J) (1). Kan glikoz konsantrasyonu ve insülin konsantrasyonu artışı sebebiyle karaciğerden glikoz çıkışı azalmaktadır (Şekil 4.1-L). Glukagon sekresyonunda azalma, glukagon yıkımında azalmaya sebep olmaktadır (Şekil 4.1- M). İnsülin etkisi ile glikoz konsantrasyonu azalmaya başladığında tersi olaylar gelişmektedir.

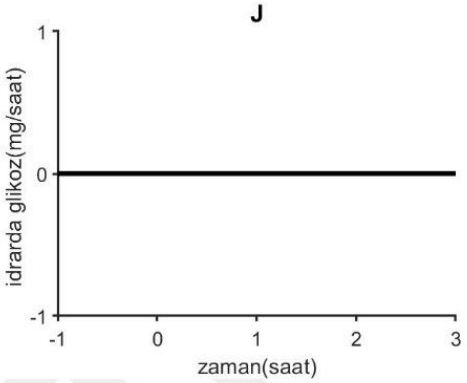


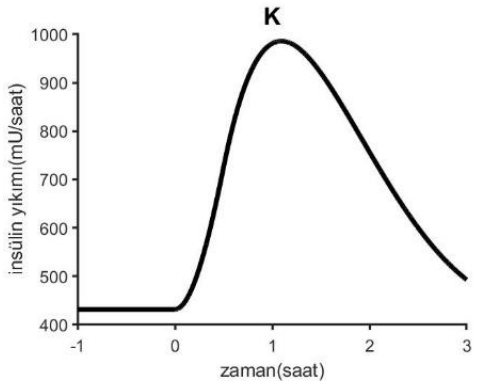
Şekil 4.1: Modelin glikoz tolerans testi ile karşılaştırılması

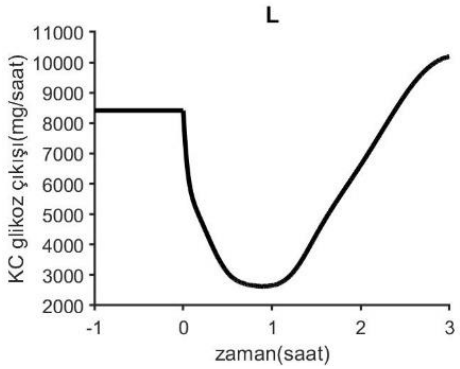




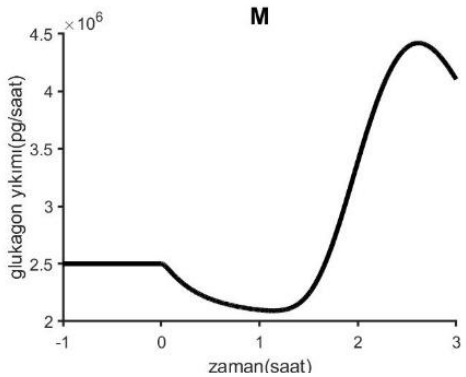








Şekil 4.1: (devam)

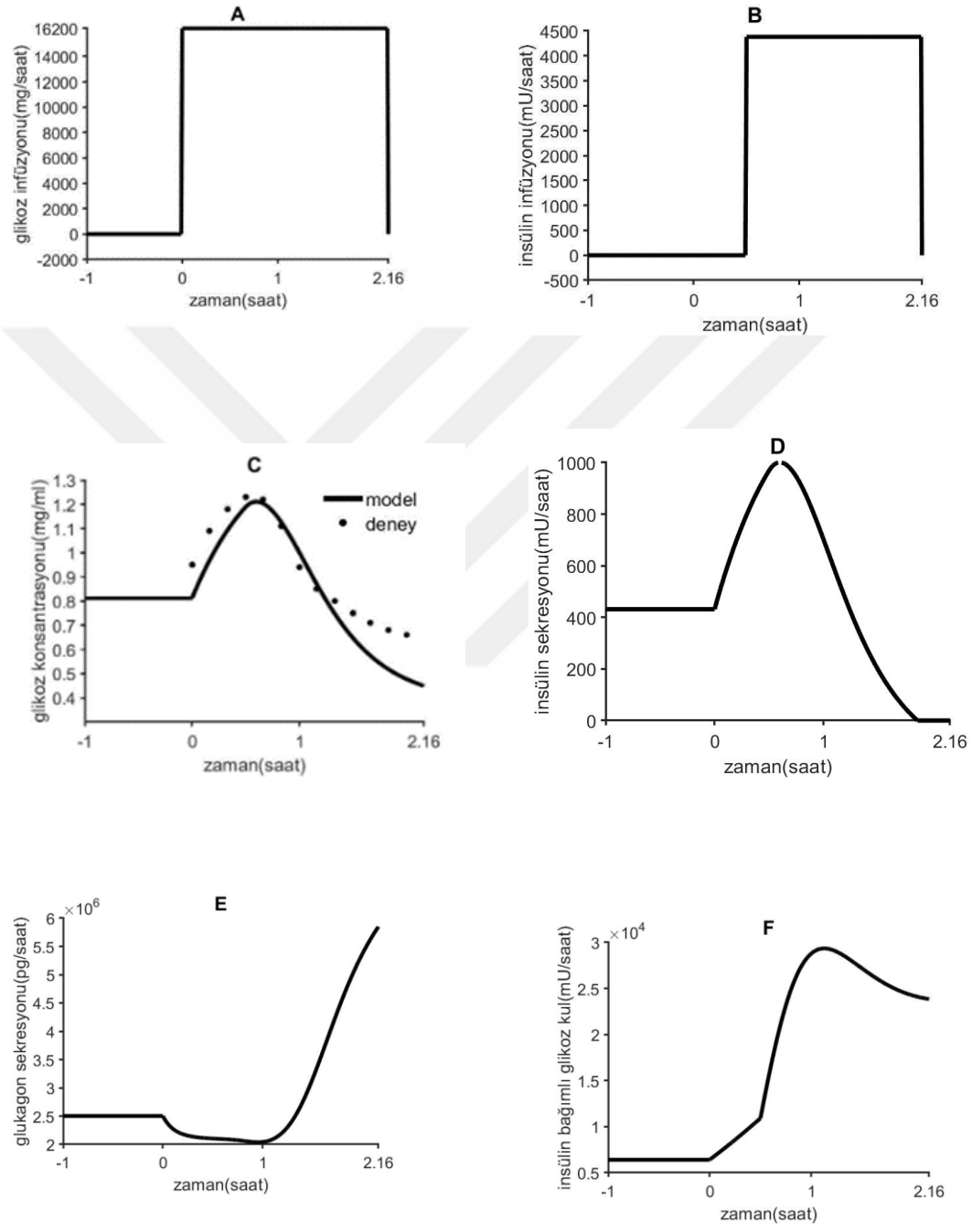


Şekil 4.1: (devam)

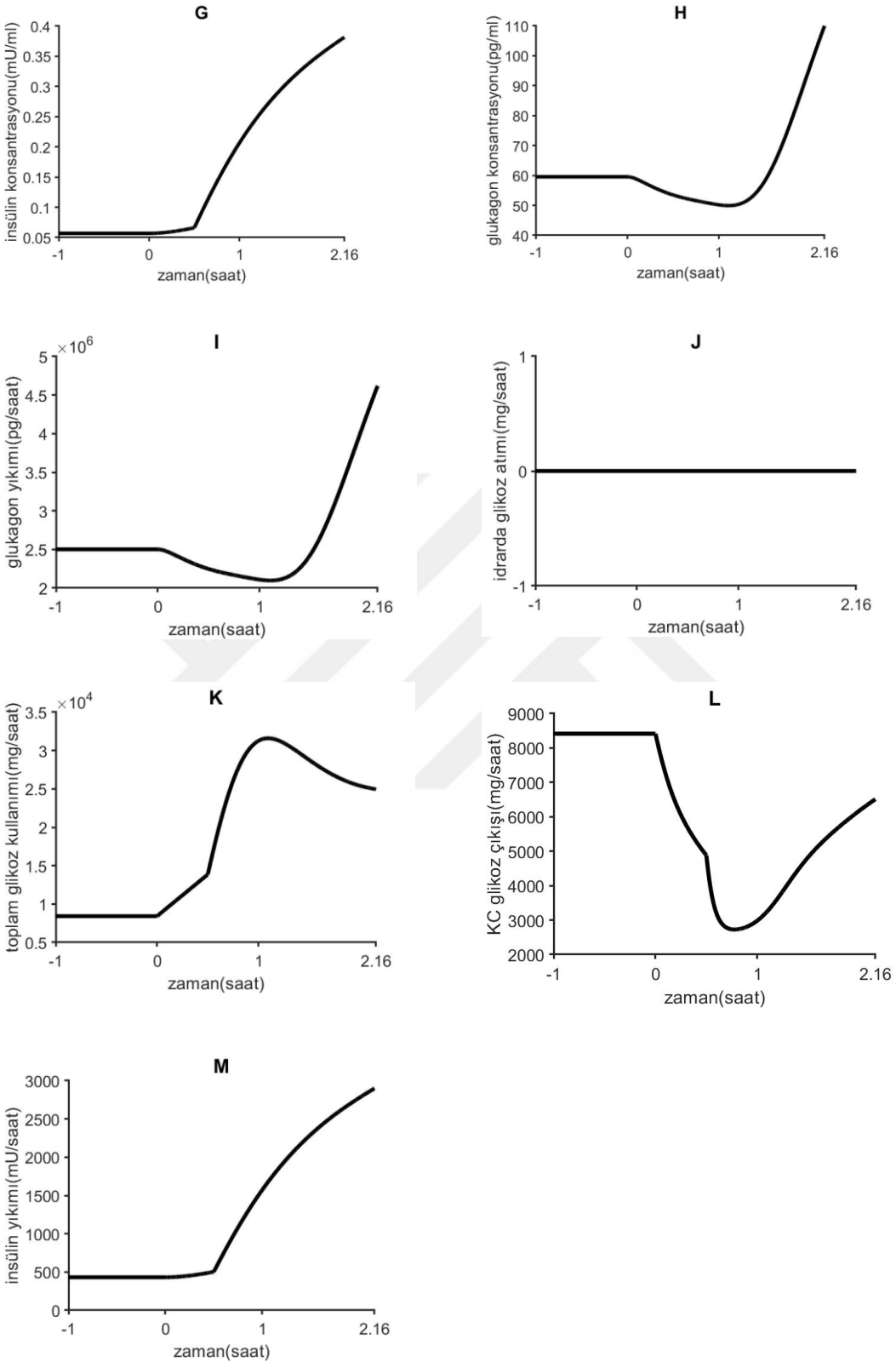
4.2. Modelin İnsülin ve Glikoz İnfüzyonu ile Test Edilmesi

Elrick ve ark. yaptığı çalışmada sağlıklı bireylerde gerçekleştirilen glikoz ve insülin infüzyonu deneyinde, 1 saat süresince 16200 mg/saat hızında glikoz infüzyonu yapılırken, glikoz infüzyonunun başlangıcından 30 dakika sonra 30 dakika boyunca 4380 mU/saat hızında insülin infüzyonu yapılmıştır (33). Kan glikoz konsantrasyonları 2,16 saat boyunca ölçülmüştür. Bu çalışmaya benzer şekilde, aynı miktar ve hızlarda glikoz infüzyonu (Şekil 4.2-A) ve insülin infüzyonu (Şekil 4.2-B) modelde yapılarak plazma glikoz konsantrasyonu çıkışı elde edilmiştir. Modelin glikoz konsantrasyon yanıtı, gerçek kan glikoz konsantrasyonlarıyla karşılaştırıldığında, modelin gerçeğe yakın sonuçlar verdiği gözlenmektedir (Şekil 4.2-C). Elrick ve ark. yaptığı çalışmada ölçümleri yapılmamış olan; insulin sekresyonu, glukagon sekresyonu, insüline bağımlı glikoz kullanımı, insulin konsantrasyonu, glukagon konsantrasyonu, idrarda glikoz çıkışı, toplam glikoz kullanımı, karaciğer glikoz çıkışı, insulin yıkımı sonuçları modelde elde edilmiştir. İnsülin sekresyonu artışı (Şekil 4.2-D), glukagon sekresyonu azalışı (Şekil 4.2-E) fizyoloji bilgilerimize uygundur (1-9). İnsülin sekresyonu azalışı ile insülin konsantrasyonunda azalma (Şekil 4.2-G) ve glukagon sekresyonunda azalma ile glukagon konsantrasyonunda azalma (Şekil 4.2-H) beklenen sonuçlar olarak modelde gözlenmektedir. Kan glikoz konsantrasyonu eşik değeri aşmadığı için, fizyoloji bilgilerimize göre beklediğimiz gibi, idrarda glikoz çıkışı olmamaktadır (Şekil 4.2-J) (1). Glikoz konsantrasyonunda artışa bağlı olarak, glikoz kullanımı artmaktadır (Şekil 4.2-K) (20). Glikoz konsantrasyonu ve insülin konsantrasyonu artışına bağlı olarak, literatür

bilgisi ile uyumlu olarak, karaciğer glikoz çıkışı azalmaktadır (Şekil 4.2-L) (13,20). Glikoz konsantrasyonun insülin etkisi ile azalması sonucunda tersi olaylar gelişmektedir.



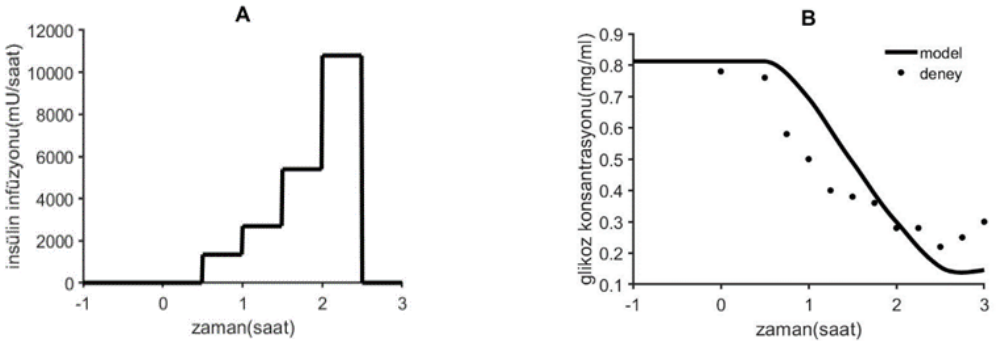
Şekil 4.2: Modelin insülin ve glikoz infüzyonu ile test edilmesi



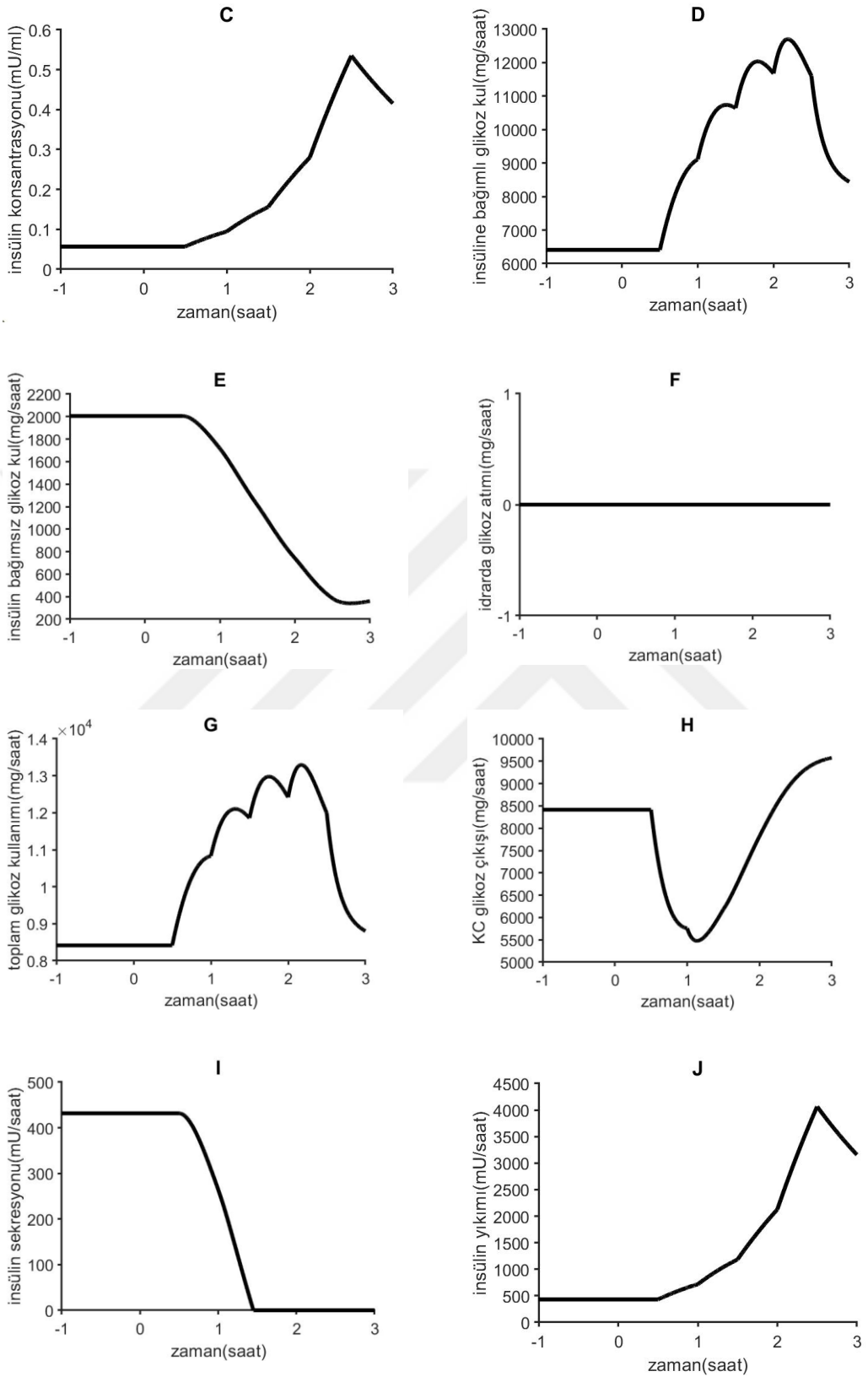
Şekil 4.2: (devam)

4.3. Modelin İnsülin İnfüzyonu ile Test Edilmesi

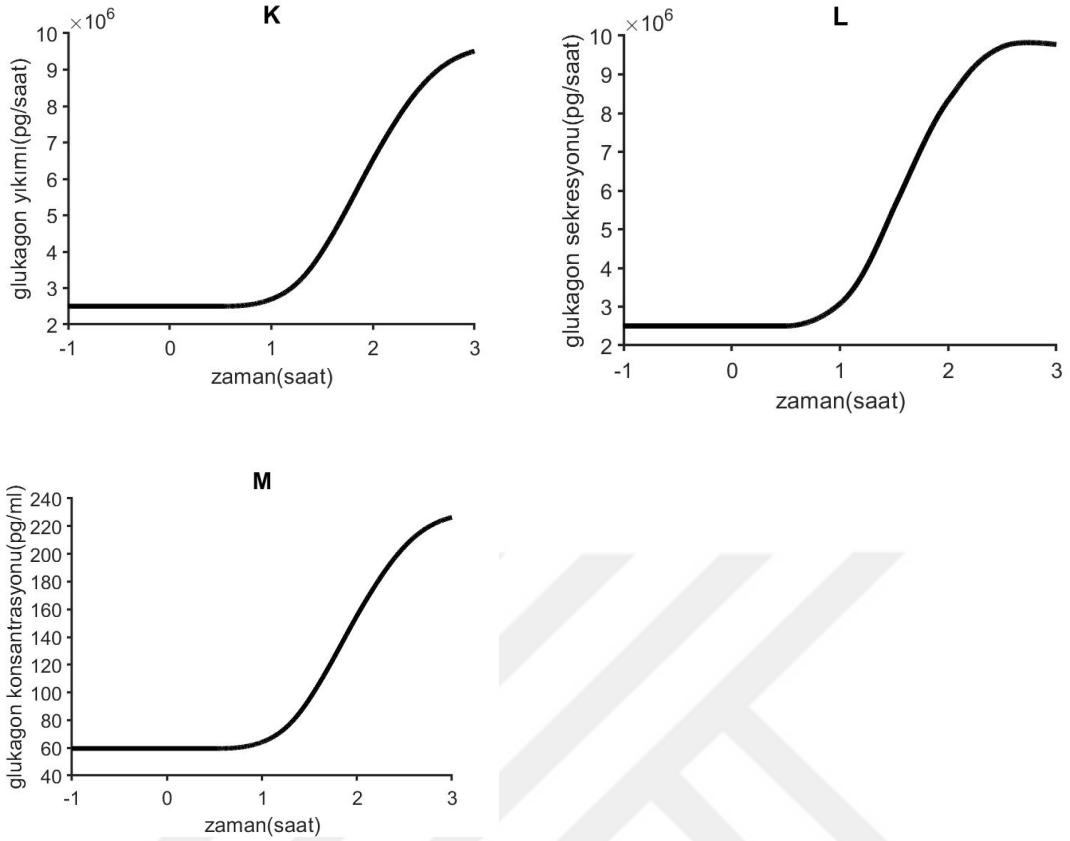
Peter ve ark. sağlıklı kişiler üzerinde yaptığı çalışmada, insülin infüzyonu, yarım saat boyunca artan dozlarda uygulanmıştır. Bu infüzyon dozları sırasıyla 1344 mU/saat, 2694 mU/saat, 5394 mU/saat ve 10794 mU/saat olarak belirlenmiştir. Simülasyon süresi, deneysel çalışma gibi 3 saattir. Bu deneysel çalışma ile benzer şekilde, aynı miktar ve hızlarda insülin infüzyonu (Şekil 4.3-A) modele yapılmış ve plazma glikoz konsantrasyonu çıkışı elde edilmiştir (34). Modelin gerçek kan glikoz konsantrasyonlarıyla karşılaştırılması sonucunda, modelin gerçeğe yakın sonuçlar verdiği gözlenmektedir (Şekil 4.3-B). Peter ve ark. yaptığı çalışmada ölçümleri yapılmamış olan insulin sekresyonu, glukagon sekresyonu, insüline bağımlı glikoz kullanımı, insulin konsantrasyonu, glukagon konsantrasyonu, idrarda glikoz çıkışı, toplam glikoz kullanımı, karaciğer glikoz çıkışı, insulin yıkımı sonuçları modelde elde edilmiştir. Artan insülin dozlarına bağlı olarak, insülin sekresyonu azalmakta fakat insülin yıkımı artmaktadır (Şekil 4.3-I, 4.3-C). İnsülin infüzyonuna bağlı olarak insülin konsantrasyonu da artmıştır (Şekil4.3-C) (1-9). Artan insülin seviyesi, glikoz konsantrasyonunu azaltarak, glukagon salınımını artırmıştır (Şekil4.3-L), böylece glukagon konsantrasyonu artmıştır (Şekil4.3-M) (20). Artan glukagon sekresyonu ile glukagonun yıkımını artırmıştır (20) (Şekil4.3-K). İnsülin konsantrasyonunda artışa bağlı olarak, toplam glikoz kullanımı artmıştır (Şekil4.3-G). Glikoz konsantrasyonu azaldığı için, karaciğerden glikoz çıkışı azalmıştır (Şekil4.3-H) (6-8).



Şekil 4.3: Modelin insülin infüzyonu ile test edilmesi



Şekil 4.3:(devam)

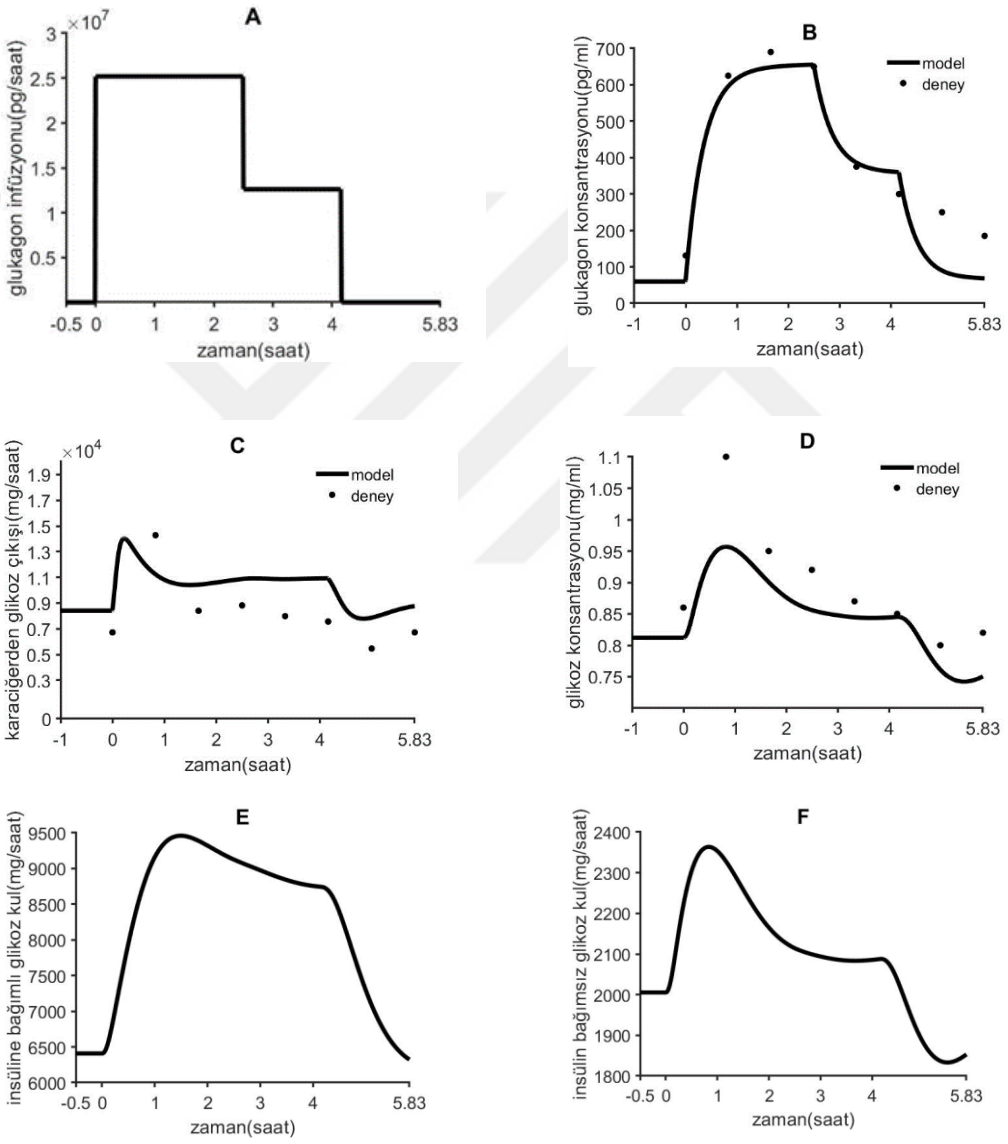


Şekil 4.3:(devam)

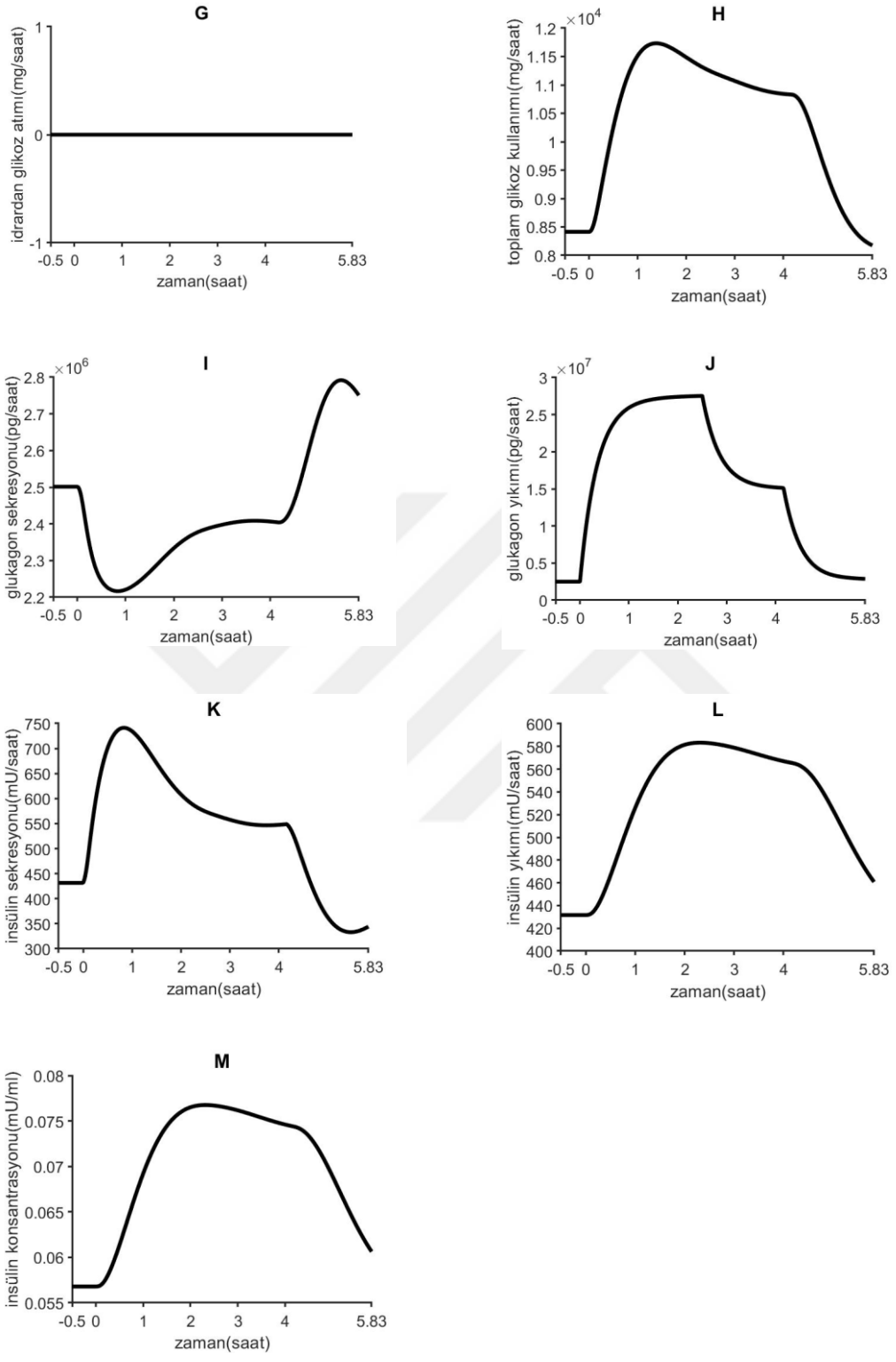
4.4. Modelin Glukagon İnfüzyonu ile Test Edilmesi

Judith ve ark. yaptığı çalışmada sağlıklı bireylerde, 2,5 saat boyunca 25.200.000 pg/saat hızında glukagon infüzyonu uygulanmış ve daha sonra doz yarıya düşürülerek 1.66 saat süresince 12.600.000 pg/saat hızında infüzyon devam etmiştir. Aynı doz ve sürede, glukagon infüzyonu modele yapılmış (Şekil 4.4-A) ve modelin glukagon konsantrasyonu, karaciğerden glikoz çıkışı ve plazma glikoz konsantrasyonu çıkışları elde edilmiştir. Modelin deneysel verilerle karşılaştırılması sonucunda, modelin gerçeğe yakın sonuçlar verdiği gözlenmektedir (Şekil 4.4-B, 4.4-C, 4.4-D) (35). Judith ve ark. yaptığı çalışmada ölçümleri yapılmamış olan insulin sekresyonu, glukagon sekresyonu, insüline bağımlı glikoz kullanımı, insulin konsantrasyonu, idrarda glikoz çıkışı, toplam glikoz kullanımı, insulin yıkımı sonuçları modelde elde edilmiştir. Glukagon infüzyonu ile, kan glikoz seviyesi artmış, artan glikoz konsantrasyonuna ve artan glukagon konsantrasyonuna bağlı olarak insülin sekresyonu artmıştır (Şekil 4.4-K) (15,20). İnsülin

konsantrasyonunda artışa bağlı olarak, insüline bağımlı glikoz kullanımı artmıştır (Şekil 4.4-E). Glikoz konsantrasyonunda artışa bağlı olarak insülinden bağımsız glikoz kullanımı artmıştır (Şekil 4.4-F). Sonuç olarak toplam glikoz kullanımı artmaktadır. (Şekil 4.4-H) (15). Kan glikoz konsantrasyonu eşik değeri aşmadığı için, fizyoloji bilgilerimize göre beklediğimiz gibi, idrarda glikoz çıkışı olmamaktadır (Şekil 4.4-G) (1).



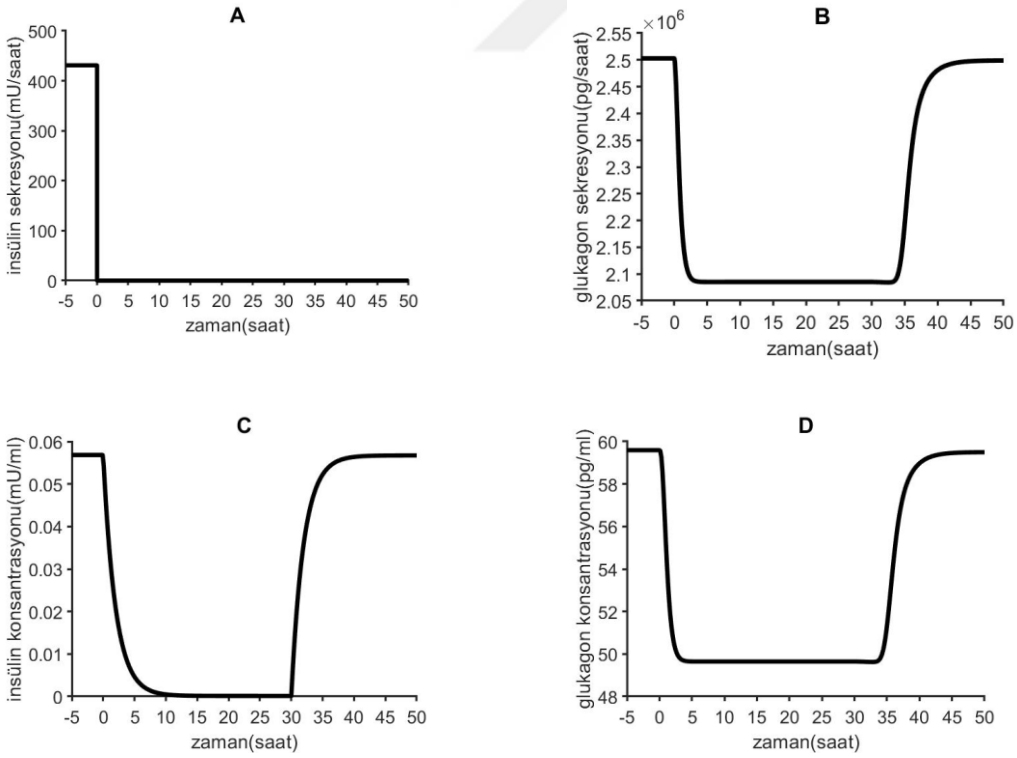
Şekil 4.4: Modelin glukagon infüzyonu ile test edilmesi



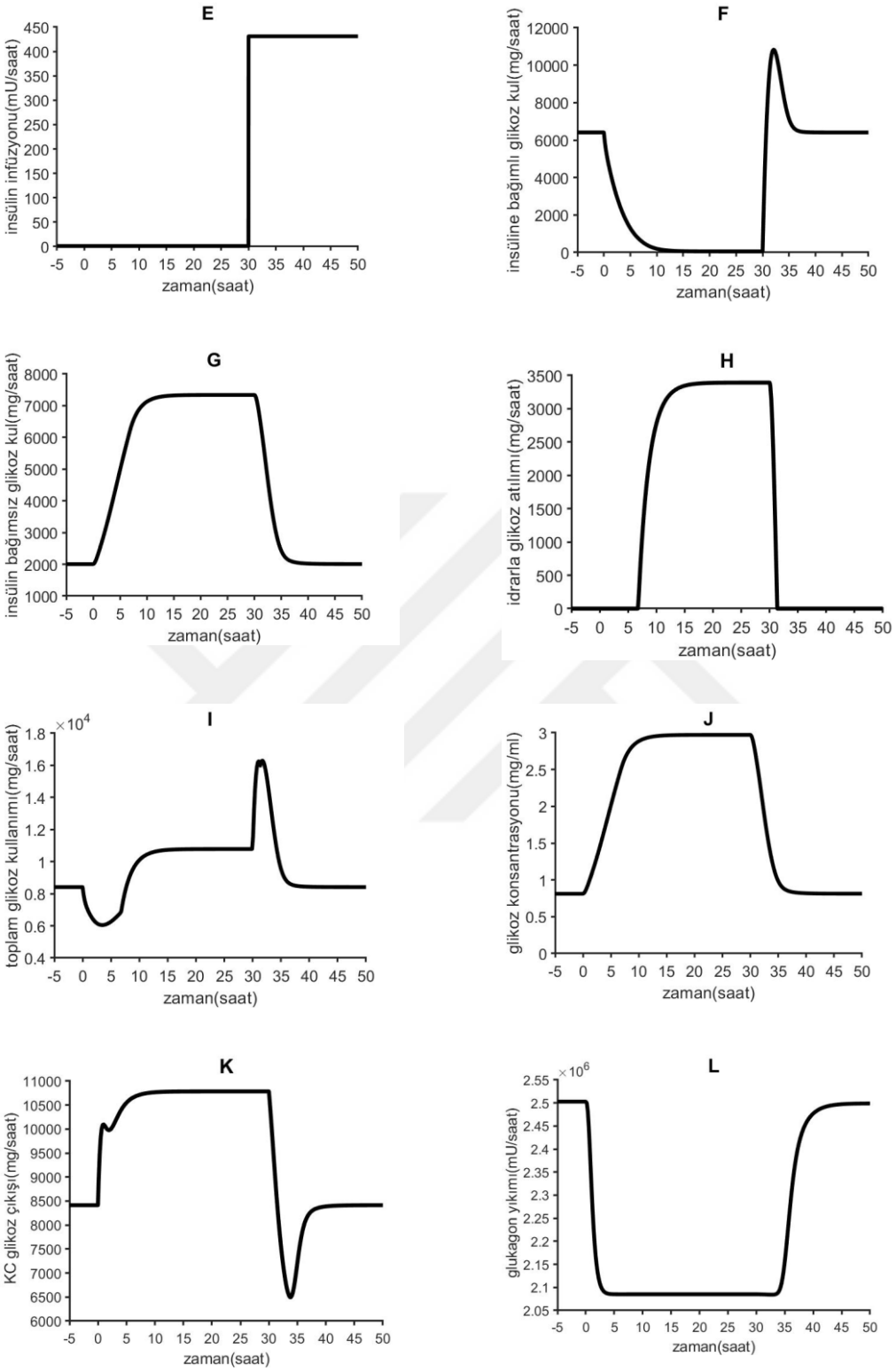
Şekil 4.4: (devam)

4.5. İnsülin Yetmezliği

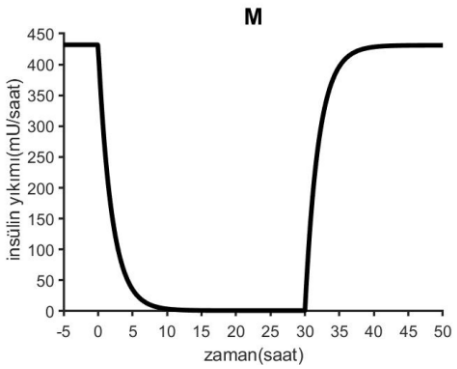
İnsülin yetmezliğini simüle etmek için, insülin sekresyonu durdurulmuştur (Şekil 4.5-A). Böylece, fizyoloji ve klinik bilgilerimize uygun olarak, kan glikoz konsantrasyonu artmıştır (Şekil 4.5-J) (36,37). Kan glikoz konsantrasyonu, eşik değeri aştığı için idrarda glikoz çıkışı görülmektedir (Şekil 4.5-H) (36,37). Artan glikoz konsantrasyonuna bağlı olarak, glukagon sekresyonu (Şekil 4.5- B) ve glukagon konsantrasyonu azalmaktadır (Şekil 4.5- D) (15,20). İnsüline bağımlı glikoz kullanımı azalmakta (Şekil 4.5- G) fakat insülinden bağımsız glikoz kullanımı (Şekil 4.5- H) artmaktadır. Toplam glikoz kullanımı artmaktadır (Şekil 4.5- I). Karaciğerden glikoz çıkışı, insülin konsantrasyonunda azalmaya bağlı olarak artmaktadır (Şekil 4.5- K) (6, 8). Tip 1-Diyabet tedavisine benzer şekilde, insülin infüzyonu yapılmaya başlandığında, kan glikoz konsantrasyonu normal değerine gelmekte (Şekil 4.5- J) ve idrarda glikoz çıkışı durmaktadır (Şekil 4.5- H) (37). Yukarıda bahsedilen diğer değişkenler de normal değerlerine dönmektedirler.



Şekil 4.5: İnsülin yetmezliği



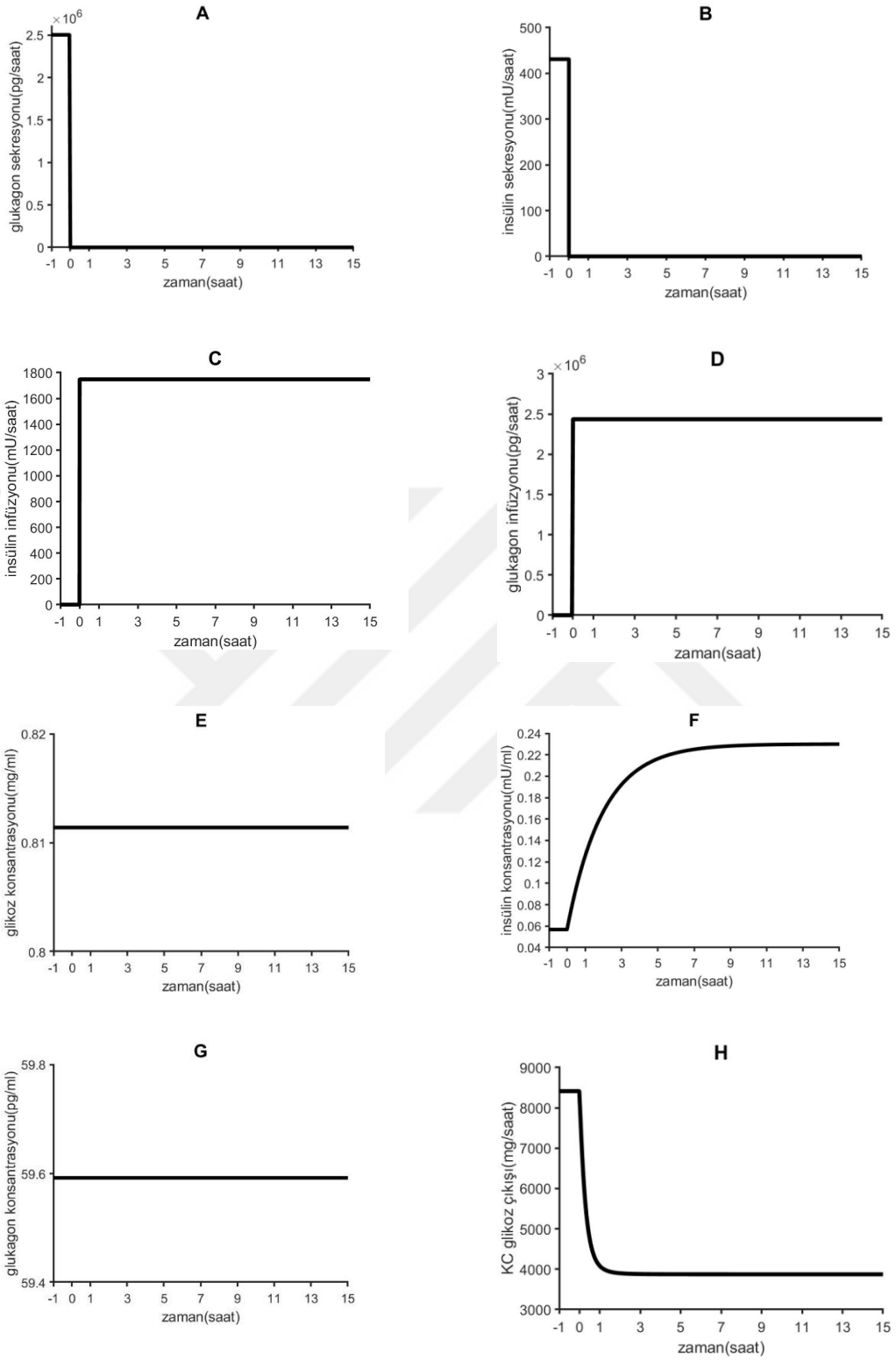
Şekil 4.5: (devam)



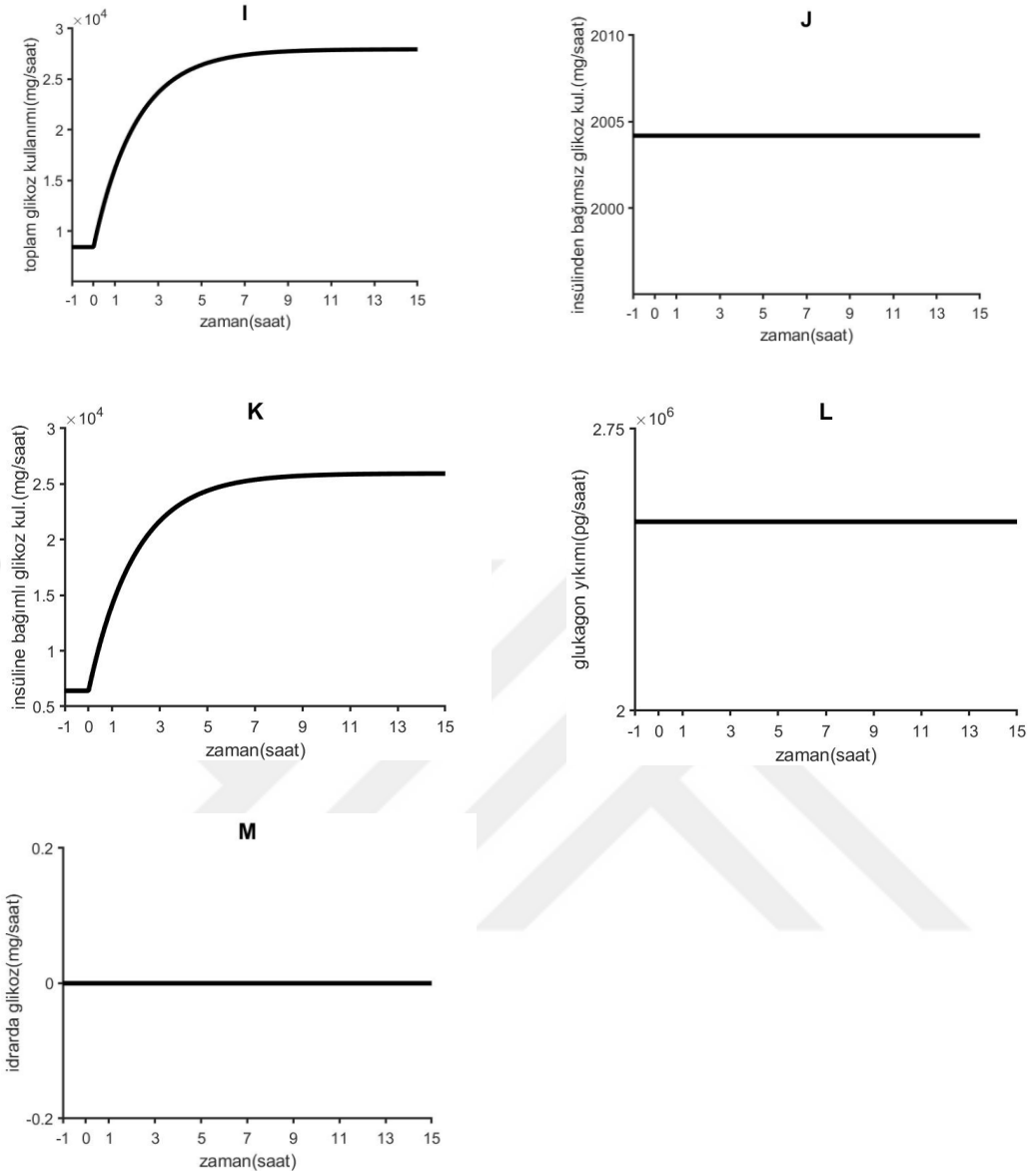
Şekil 4.5: (devam)

4.6. Glukagon İnfüzyon Hızı Sabit Tutulurken, İnsülin İnfüzyon Hızının Dört Kat Artırılması

Kurt ve ark. yaptığı deneysel çalışmada, insülin ve glukagon sekresyonunu durdurmak için somatostatin enjeksiyonu yapılmıştır. Daha sonra glukagon normal sekresyon değerinde, sabit hızda verilmiştir. İnsülin ise, normal sekresyonunun 4 katı kadar, 3 saat süresince enjekte edilmiştir. Deney boyunca, kan glikoz konsantrasyonu, glikoz enjeksiyonu ile sabit tutulmuştur (8). Bu çalışmanın sonucunda, karaciğerden kana glikoz çıkışı azalmış ve glikoz kullanımı artmıştır. Deneysel çalışmaya benzer şekilde, modelde glukagon ve insülin sekresyonu infüzyon öncesi sıfıra indirilmiştir. (Şekil 4.6A) (Şekil 4.6-B). Glukagon infüzyonu normal sekresyon değeri olan 2436000 pg/saat hızında uygulanmıştır. (Şekil 4.6-C) İnsülin infüzyonu normal değeri olan 438 mU/saat hızından, 4 katı olan 1752 mU/saat hızına çıkarılmıştır (Şekil 4.6-D). Simülasyon süresince glikoz konsantrasyonu sabit tutulmuştur (Şekil 4.6-E). İnsülin konsantrasyonu, infüzyon hızına paralel olarak, normal değerinin 4 katına yani 0.055 mU/ml'den 0.22 mU/ml artmıştır (Şekil 4.6-F). Glukagon konsantrasyonu ise, normal glukagon infüzyonu yapılması sebebiyle, simülasyon süresince normal konsantrasyon değeri olan 58 pg/ml de sabit kalmıştır. (Şekil 4.6-G). İnsülin infüzyonu ile karaciğerden glikoz çıkışı 8400 mg/saat hızından yaklaşık 4000 mg/saat hızına düşmüştür (Şekil 4.6-H). Deneysel çalışmaya benzer şekilde, toplam glikoz kullanımı yaklaşık 3 kat artmıştır (Şekil 4.6-I).



Şekil 4.6: Glukagon infüzyon hızı sabit tutulurken, insülin infüzyon hızının dört kat artırılması

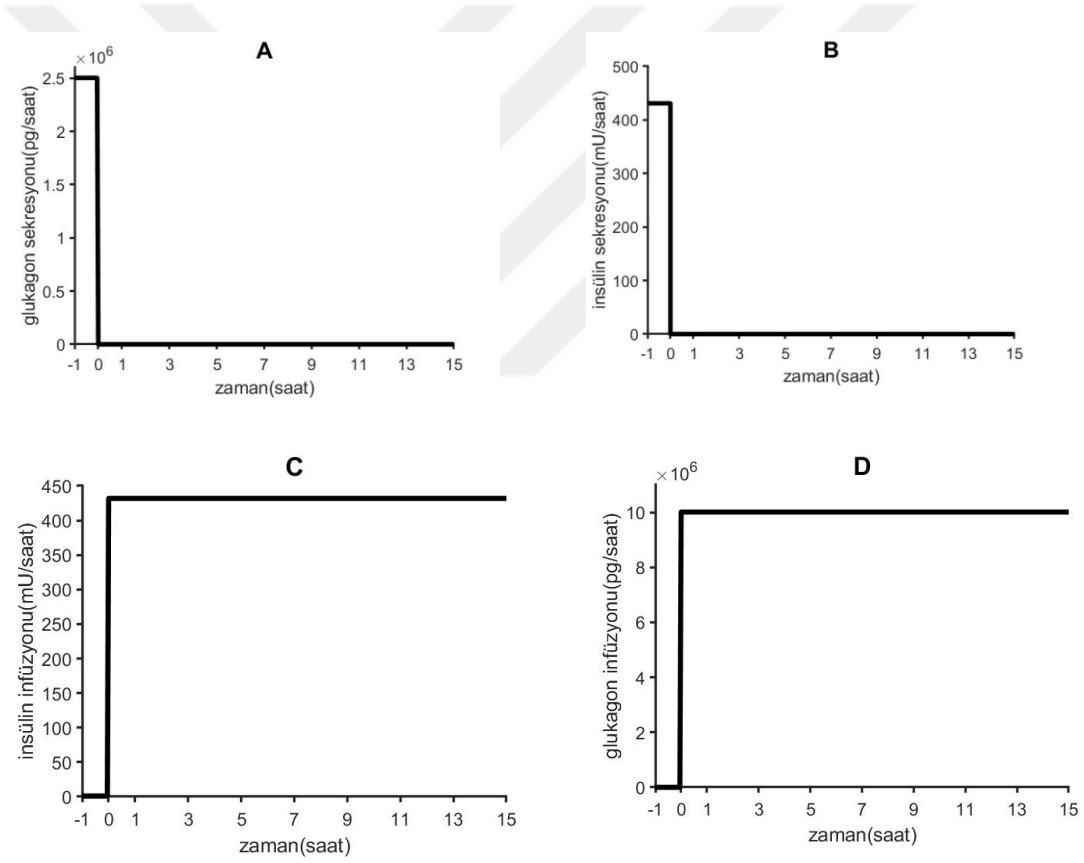


Şekil 4.6: (devam)

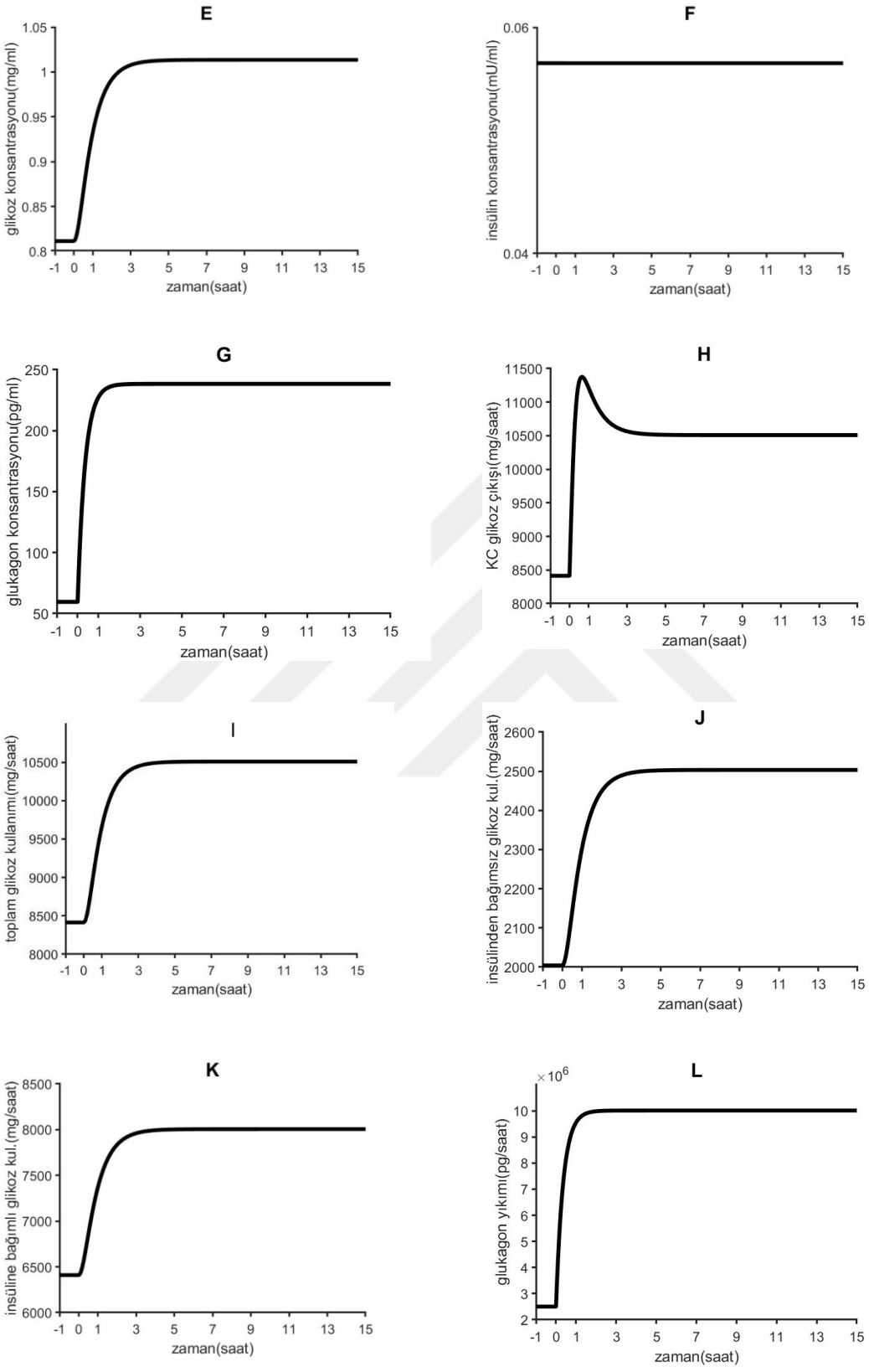
4.7. İnsülin İnfüzyon Hızı Sabit Tutulurken, Glukagon İnfüzyon Hızının Dört Kat Artırılması

Kurt ve ark. yaptığı deneysel çalışmada, insülin ve glukagon sekresyonunu durdurmak için somatostatin enjeksiyonu yapılmıştır (8). Daha sonra insülin normal sekresyon değerinde, sabit hızda verilmiştir. Glukagon infüzyonu ise, normal glukagon sekresyonunun 4 katı kadar 3 saat süresince yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, karaciğerden kana glikoz çıkışı, kan glikoz konsantrasyonu ve glikoz kullanımı artmıştır.

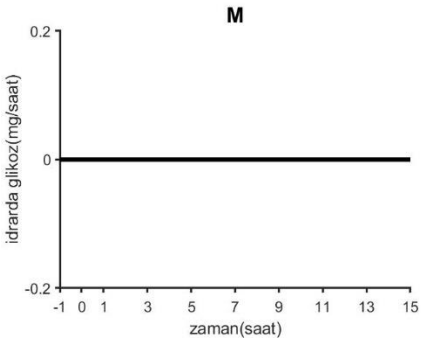
Deneysel çalışmaya benzer şekilde, modelde, glukagon ve insülin sekresyonu infüzyon öncesi durdurulmuştur. (Şekil 4.7-A ve Şekil 4.7-B) İnsülin infüzyonu, normal sekresyon hızı olan 438 mU/saat uygulanmıştır. (Şekil 4.7-D) Glukagon infüzyonu ise, normal sekresyon hızı olan 2.436.000 pg/saat değerinden, 4 katı olan 9.744.000 pg/saat hızına çıkarılmıştır. (Şekil 4.7-C) İnsülin ve glukagonun bu infüzyonlarına modelin verdiği yanıt, deneysel çalışmaya benzer şekilde Glukagon konsantrasyonu 58 pg/ml'den 232 pg/ml artmıştır (şekil 4.7-G). İnsülin konsantrasyonu 0.055 mU/ml de sabit kalmıştır (Şekil 4.7-F). Glikoz konsantrasyonu artışı gözlemlenmekte olup, karaciğerden glikoz çıkışı ve toplam glikoz kullanımı da artmıştır (Şekil 4.7-E) (Şekil 4.7-H) (Şekil 4.7-I).



Şekil 4.7: Glukagon infüzyon hızı sabit tutulurken, insülin infüzyon hızının dört kat artırılması



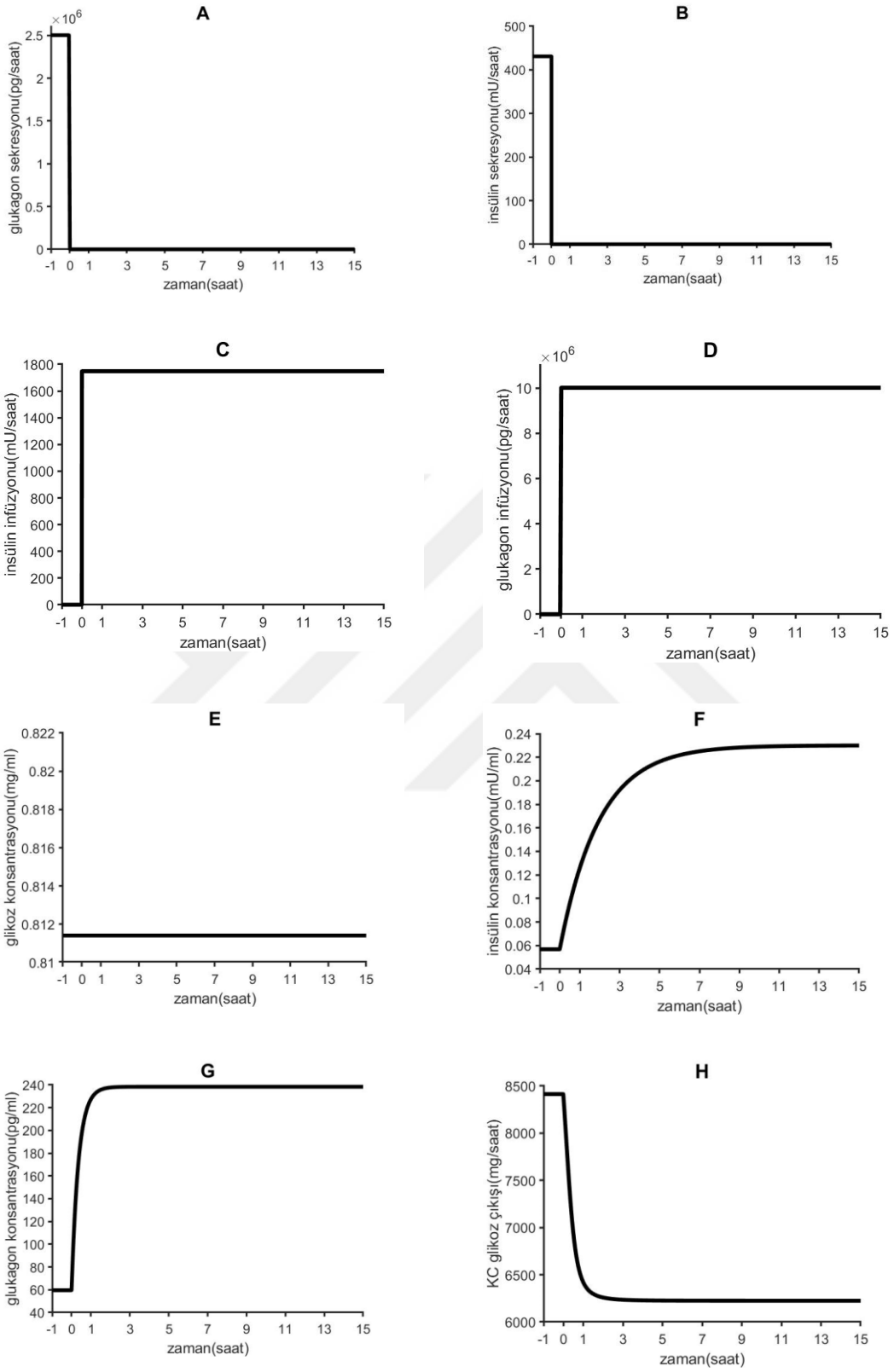
Şekil 4.7: (devam)



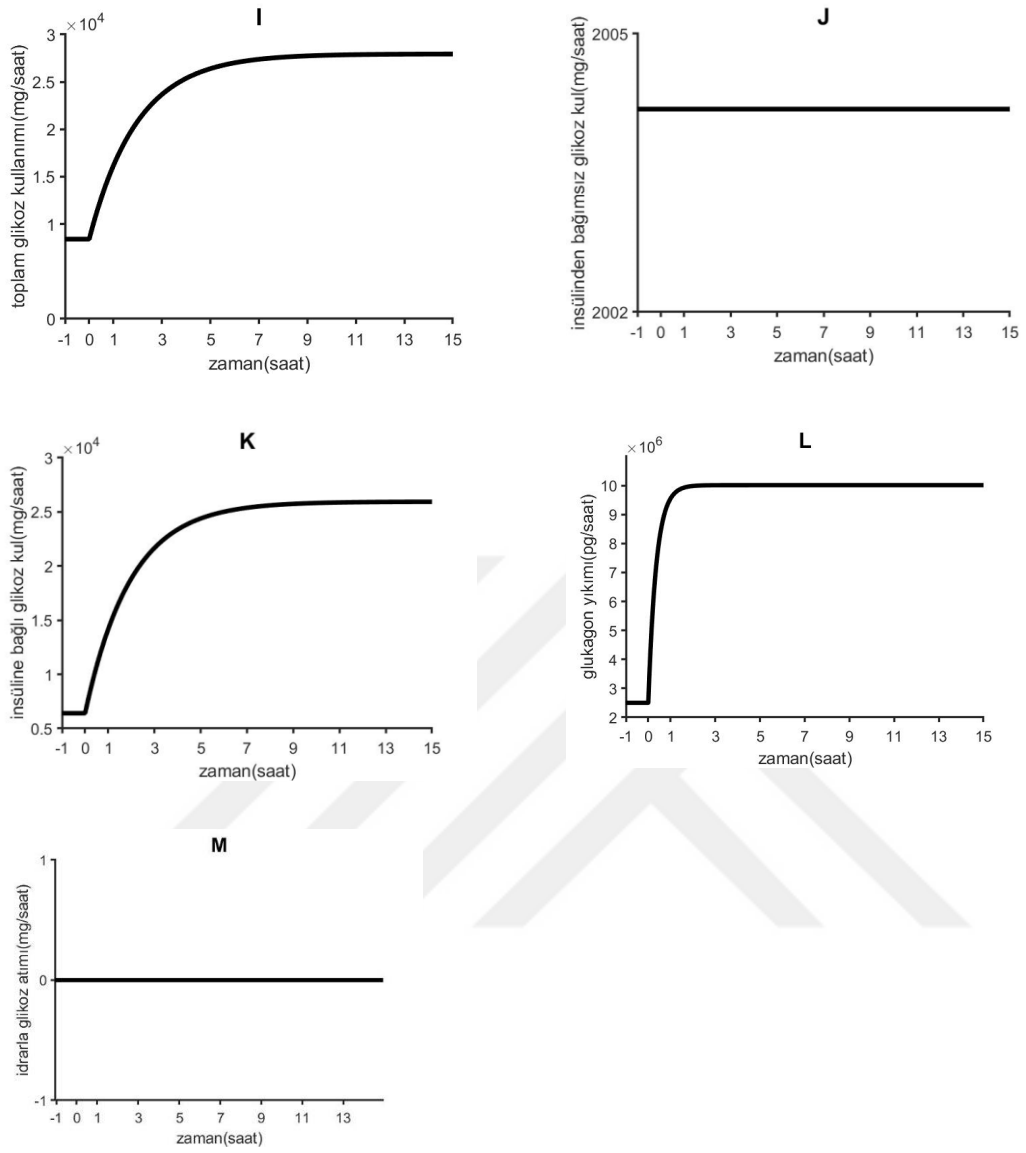
Şekil 4.7: (devam)

4.8. İnsülin İnfüzyon Hızı ve Glukagon İnfüzyon Hızının Dört Kat Artırılması

Kurt ve ark. yaptığı deneysel çalışmada, insülin ve glukagon sekresyonunu durdurmak için somatostatin enjeksiyonu yapılmıştır. Daha sonra insülin ve glukagon sekresyonlarının 4 katı kadar enjeksiyon 3 saat süresince yapılmıştır. Deney boyunca, kan glikoz konsantrasyonu, glikoz enjeksiyonu ile sabit tutulmuştur (8). Bu çalışmanın sonucunda, karaciğerden kana glikoz çıkışının azaldığı ve glikoz kullanımı arttığı gözlenmiştir. Deneysel çalışmaya benzer şekilde, modelde, insülin sekresyonu (Şekil 4.8-A) ve glukagon sekresyonu (Şekil 4.8-B) durdurulmuş ve insülin ve glukagon normal sekresyonlarının 4 katı enjekte edilmiştir (Şekil 4.8-C) (Şekil 4.8-D). Kan glikoz konsantrasyonu, deneysel çalışmaya benzer şekilde, normal değerinde sabit tutulmuştur (Şekil 4.8-E). İnsülin konsantrasyonu (Şekil 4.8-F) ve glukagon konsantrasyonu (Şekil 4.8-G), deneysel çalışmaya benzer şekilde yaklaşık olarak normal değerinin 4 katına çıkmıştır. Yine deneysel çalışmaya benzer olarak, modelde, karaciğerden glikoz çıkışı yaklaşık % 60 kadar azalmıştır (Şekil 4.8-H). Glikoz kullanımı ise yaklaşık %75 artmıştır. Toplam glikoz kullanımı artmıştır (Şekil 4.8-I).



Şekil 4.8: İnsülin infüzyon hızı ve glukagon infüzyon hızının dört kat artırılması



Şekil 4.8: (devam)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, geliştirilen model, sağlıklı bireylerde yapılan glikoz infüzyonu, glikoz ve insülin infüzyonu, glukagon infüzyonu ve insülin infüzyonu deneysel çalışma sonuçları ile test edilmiştir. Glikoz tolerans testi ile glikoz konsantrasyonu ölçümleri yapılmıştır. Model, aynı miktar ve sürede glikoz verildiğinde, kan glikoz konsantrasyonunun deneysel çalışmaları ile yakın olduğu gözlenmiştir. Glikoz ve insülin infüzyonu deneysel çalışma ile ilk saatlerde glikoz infüzyonu yapılarak glikoz konsantrasyonundaki değişim gözlenmiş olup, daha sonra insülin infüzyonu yapılarak geliştirilen modelin glikoz ve insülin infüzyonlarının etkilerini gerçeğe yakın olarak simüle ettiğini göstermektedir. İnsülin infüzyonu deneysel çalışması ile artan dozlar şeklinde uygulanmış olup, glikoz konsantrasyonun çalışmalar ile benzer şekilde olduğu gösterilmiştir. Glukagon infüzyonunu, azalan dozlar şeklinde uygulanmış olup, glikoz konsantrasyonu, glukagon konsantrasyonu ve karaciğerden glikoz çıkışı ölçümleri yapılmıştır. Deneysel çalışma ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (3-7).

İnsülin yetmezliği deneysel çalışması ile ilk önce literatüre benzer şekilde insülin sekresyonu durdurulmuştur. Daha sonra normal insülin sekresyonu seviyesinde insülin infüzyonu yapılmıştır. Glikoz konsantrasyonu, insülin konsantrasyonu, glukagon konsantrasyonu, karaciğerden glikoz çıkışı ve toplam glikoz kullanımı ölçülmüş olup, idrarda glikoz atılımı gözlemlenmiştir. Deneysel çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiştir (1,2).

İnsülin ve glukagonun, eş zamanlı artışında, karaciğerden glikoz çıkışını test etmek amacı ile ilk önce glukagon infüzyon hızı sabit tutulurken, insülin infüzyon hızının dört kat artırılması deneysel çalışması yapılmıştır. Glikoz konsantrasyonu, insülin konsantrasyonu, glukagon konsantrasyonu, karaciğerden glikoz çıkışı, toplam glikoz kullanımı, idrarda glikoz atımı ölçümleri yapılmıştır. İnsülin infüzyon hızı sabit tutulurken, glukagon infüzyon hızının dört kat artırılması ile aynı deneysel çalışma gözlemlenmiştir. Daha sonra eş zamanlı artış yapılarak insülinin karaciğerden glikoz çıkışına inhibe edici etkisinin glukagonun uyarıcı etkisinden daha baskın olduğu sonuçları elde edilmiştir (8). Model sonuçları bahsedilen deneysel çalışmaya benzerlik göstermektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sağlıklı kişilerde, kan glikoz konsantrasyonu değeri dar bir aralıkta sabit olarak tutulur. İnsülin hormonu, kan glikoz konsantrasyonu artışında salgılanır ve dokularda glikoz kullanımını artırarak ve karaciğerde glikoz üretimini azaltarak, glikoz konsantrasyonun normal değerine inmesine yardımcı olur. Glukagon ise, glikoz konsantrasyonu azaldığında salgılanır ve karaciğerden glikoz salınımını artırarak, glikoz konsantrasyonunun artmasına etki eder. Glikoz, insülin ve glukagon arasındaki etkileşimi analiz etmek amacıyla bir matematik model geliştirilmiştir. Model, sağlıklı bireylerde; glikoz infüzyonu, glikoz ve insülin infüzyonu, glukagon infüzyonu, insülin infüzyonu deneysel çalışma sonuçları ile test edilmiştir. Modelin gerçeğe yakın sonuçlar verdiği gözlenmiştir (1,7).

İnsülin ve glukagon hormonlarının, karaciğerde glikoz üretimi üzerine olan bu zıt etkileri bilinmesine rağmen, eş zamanlı insülin ve glukagon artışının karaciğerde glikoz üretimine etkisi hakkında yapılmış az sayıda in vivo çalışma vardır. Bu sebeple, insülin ve glukagonun, eş zamanlı artışında, karaciğerden glikoz çıkışını test etmek için geliştirilen model kullanılmıştır. Fizyolojiye uygun bu modelde, insülin ve glukagon konsantrasyonları eş zamanlı olarak 4 katına çıkarıldığında, karaciğerde glikoz üretiminin azaldığı gözlenmiştir. Bu sonuç, insülinin karaciğerde glikoz üretimini inhibe edici etkisinin, glukagonun karaciğerde glikoz üretimini artırıcı etkisinden daha büyük olduğu hipotezini desteklemektedir (8).

Geliştirilen matematik modelin, sağlıklı bireylerde; glikoz infüzyonu, glikoz ve insülin infüzyonu, glukagon infüzyonu, insülin infüzyonu deneysel çalışma sonuçları ile test edilmiştir. Modelin gerçeğe yakın sonuçlar verdiği gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. JE, H. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology.* Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 107.
2. Barrett, KE., Barman, SM., Boitano, S., Brooks, HL. (2010). *Ganong's Review of Medical Physiology*, 24th ed., New York: McGraw Hill,315-336
3. Henquin, JC., Dufrane D., Kerr-Conte, J., Nenquin, M. (2015). Dynamics of glucose-induced insulin secretion in normal human islets, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 309, 640–650.
4. Bertin, FR., Taylor, SD., Bianco, AW., Sojka-Kritchevsky. JE. (2016). The Effect of Fasting Duration on Baseline Blood Glucose Concentration, Blood Insulin Concentration, Glucose/Insulin Ratio, Oral Sugar Test, and Insulin Response Test Results in Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 30, 1726–1731.
5. Bouche, C., Lopez, X., Fleischman, E., Cypess, A., O'Shea, S., Stefanovski, D., Bergman, R., Rogatsky, E., Stein, D., Kahn, CD., Kulkarni, R., Goldfine, AB. (2010). Insulin enhances glucose-stimulated insülin secretion in healthy humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107, 4770–4775.
6. Nesher, R., Cerasi, E. (2002). Modeling Phasic Insulin Release. *Diabetes*, 51, 53–59.
7. Muscelli, E., Mari, A., Natali, A., Astiarraga, A., Camastra, S., Frascerra, S., Holst, JJ., Ferrannini. E. (2006). Impact of incretin hormones on β cell function in subjects with normal or impaired glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 291 1144–1150.
8. Steiner, K. E., Williams, P. E., Lacy, W. W., Cherrington, AD. (1990). Effects of insulin on glucagon-stimulated glucose production in the conscious dog. *Metabolism*, 39, 1325-1333.
9. Bliss, M. (2013). *The discovery of insulin*. University of Chicago Press.
10. Espinal, J. (1989). *Understanding insulin action: principles and molecular mechanisms*. Springer Science & Business Media.
11. Saltiel, A. R., & Pessin, J. E. (Eds.). (2007). Mechanisms of insulin action. Springer Science & Business Media.
12. Lefèbvre, P. J. (Ed.). (2012). *Glucagon III*.
13. Unger, R. H. (1971). Glucagon physiology and pathophysiology. *New England Journal of Medicine*, 285, 443-449.
14. Taborsky Jr, G. J. (2010). The physiology of glucagon. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 4, 1338-1344.
15. Unger, R. H., Orci, L. (1981). Glucagon and the A cell: physiology and pathophysiology. *New England Journal of Medicine*, 304, 1575-1580.
16. Kuryel, B., Gündüz, G., Oturanç, G., Aydın, M. (2013). *Diferansiyel denklemler ve uygulamaları*. Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları.
17. Boyce, W. E., DiPrima, R. C., & Meade, D. B. (2021). *Elementary differential equations and boundary value problems*. John Wiley & Sons.
18.Khoo, M. (2000). *Physiological Control Systems*. New Jersey, John Wiley& Sons, Inc., 124-128.
19.Stolwijk, JE., Hardy, JD. (1974). Regulation and Control in Physiology. *Medical Physiology*, 1343-1358.
20. Schade, D. S., & Eaton, R. P. (1977). The effect of shortterm physiological elevations of plasma glucagon concentration on plasma triglyceride concentration in normal and diabetic man. *Hormone and Metabolic Research*, 9, 253-257.
21. DeFronzo, R. A., Davidson, J. A., Del Prato, S. (2012). The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 14, 5-14.
22. Triplitt, CL. (2012). Understanding the kidneys' role in blood glucose regulation, *American Journal of Managed Care*, 18, 11.
23. Mather, A., Pollock, C. (2011). Glucose handling by the kidney, *Kidney international*, 79, 1-6.
24. DeMarco, V. G., Aroor, A. R., Sowers, J. R. (2014). The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 10, 364-376.
25.Wanner, M. 1(986). *Handbook of Experimental Pharmacology. Continuation of Handbuch der experimentellen Pharmakologie*. Editorial Board: Born, GVR., Farah, A., Herken, H., Welch, AD. Vol. 78, The Tetracyclines. Editors, Hlavka, JJ, Boothe, JH 1985.
26. Ohneda, A., Aguilar-Parada, E., Eisentraut, A. M., Unger, R. H. (1969). Control of pancreatic glucagon secretion by glucose, *Diabetes*, 18, 1-10.

27. Unger, R. H., Aguilar-Parada, E., Müller, W. A., & Eisentraut, A. M. (1970). Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects, *The Journal of clinical investigation*, 49, 837-848.
28. Cooperberg, B. A., Cryer, P. E. 2010. Insulin reciprocally regulates glucagon secretion in humans. *Diabetes*, 59, 2936-2940.
29. Edgerton, DS., Kraft, G., Smith, M., Farmer, B., Williams, PE., Coate, KC., Printz, RL., O'Brien, RM., Cherrington, AD. (2017). Insulin's direct hepatic effect explains the inhibition of glucose production caused by insulin secretion. *JCI Insight,* 23,91863.
30. Shulman, GI., Liljenquist, JE., Williams, PE., Lacy, WW., Cherrington, AD. (1978). Glucose disposal during insulinopenia in somatostatin-treated dogs, The roles of glucose and glucagon. *J Clin Invest*. 62,487-91.
31.Cherrington, A. D. (2010). Control of glucose production in vivo by insulin and glucagon. *Comprehensive physiology*, 759-785.
32. Perley, MJ., Kipnis, DM. (1967). Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest*., 46(12),1954-62.
33. Elrick, H., Hlad, Jr., Arai, Y., Smith A. (1956). The interaction of glucagon and insulin on blood glucose. *J Clin Invest*., 35(7),757-62.
34. Sönksen, PH., Srivastava, MC., Tompkins, CV., Nabarro, JD. (1972). Growth-hormone and cortisol responses to insulin infusion in patients with diabetes mellitus. *Lancet*. ,.2,155-9.
35. Fradkin, J., Shamoon, H., Felig, P., Sherwin, RS. (1980). Evidence for an important role of changes in rather than absolute concentrations of glucagon in the regulation of glucose production in humans. *J Clin Endocrinol Metab*., 50,698-703.
36. Ferrannini, E. (1998). Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects. *Endocrine Reviews,* 19, 477-490.
37. Temple, R., Luzio, S., Schneider, A., Carrington, C., Owens, D., Sobey, W., Hales, C. N. (1989). Insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes. *The Lancet,* 333, 293-295.