

**İNSAN AKCİĞERİNİN ALVEOL
BÖLGESİNDE PARTİKÜLLÜ AKIŞIN
SAYISAL ANALİZİ**

Hassan ATHARI

Doktora Tezi

Makina Mühendisliği Anabilim Dalı

Termodinamik Bilim Dalı

Doç. Dr. Abdurrahim BÖLÜKBAŞI

2015

Her hakkı saklıdır

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**İNSAN AKCİĞERİNİN ALVEOL BÖLGESİNDE PARTİKÜLLÜ
AKIŞIN SAYISAL ANALİZİ**

Hassan ATHARI

**MAKİNE MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
Termodinamik Bilim Dalı**

**ERZURUM
2015**

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

İNSAN AKCİĞERİNİN ALVEOL BÖLGESİNDE PARTİKÜLLÜ AKIŞIN
SAYISAL ANALİZİ

Doç. Dr. Abdurrahim BÖLÜKBAŞI danışmanlığında, Hassan ATHARI tarafından hazırlanan bu çalışma 20/11/2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Makine Mühendisliği Anabilim Dalı Termodinamik Bilim Dalı'nda Doktora tezi olarak **oybirliği/oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Nafiz KAHRAMAN
Üye : Prof. Dr. Sebahattin ÜNALAN
Üye : Doç. Dr. Abdurrahim BÖLÜKBAŞI
Üye : Doç. Dr. İbrahim CAN
Üye : Yrd. Doç. Dr. Şendoğan KARAGÖZ

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu 24./12./2015 tarih ve 53./.../...1714..... nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ertan YILDIRIM
Enstitü Müdürü

Bu çalışma BAP projesi kapsamında desteklenmiştir.
Proje No: BAP-2013/97

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan alıntılar, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

Doktora Tezi

İNSAN AKCIĞERİNİN ALVEOL BÖLGESİNDE PARTİKÜLLÜ AKIŞIN SAYISAL ANALİZİ

Hassan ATHARI

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Makine Mühendisliği Anabilim Dalı
Termodinamik Bilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Abdurrahim BÖLÜKBAŞI

Bu çalışmada solunum sonucu akciğerdeki partiküllerin çökmesini incelemek için üç boyutlu ve cidarları visko-elastik model geliştirilmiştir. Geliştirilen model yardımıyla solunan (1–5) μm partiküllerin çökme oranı sayısal olarak incelenmiştir. Geliştirilen model yardımıyla bulunan partiküllerin çökme oranı diğer modellere göre, in vivo sonuçlarına %14-22 daha yakın olarak elde edilmiştir.

Geliştirilen modelin geometrisi üç boyutlu basit hücreli bir silindirik olmasına rağmen, fizyolojik şartlarını sağlamakta uygun bir modeldir ve alveol duvarının deformasyonu ile birlikte partikül-akışkan etkileşim simülasyonunu kolay olarak sağlamaktadır. Ayrıca bu model kullanılarak alveollerdeki doku hareketi ve hava akımı arasındaki ilişki iki yönlü akışkan-yapı etkileşim tekniği ile simüle edilmiştir. Bu metot yardımıyla dokunun mekanik özellikleri partikül dinamiği ve alveol akış alanları üzerinde gerçeye daha yakın olarak incelenebilir. Simülasyonlar için 7 farklı doku modeli (Kelvin Voigt visko-elastik modelinde doğrusal elastisite doku değeri için $30000 < E < 60000 \text{ dyn/cm}^2$ aralığında 4 uygun değer ve viskozite değeri için $10000 < \eta < 50000 \text{ g/cms}$ aralığından 3 uygun değer) ve farklı solunum periyotları (toplam dört inhaler tedavi grubu için $\lambda_{\text{TB}}=5, 7.5, 11.25, 15 \text{ s}$) kullanılmıştır. Bununla birlikte bu çalışmada, alveol içinde partikül hareketi ve çökmesi üzerine partikül çapı, farklı yerçekim yönleri, partikül-akışkan etkileşimi, solunum süresi ve doku visko-elastisite etkisi incelenmiştir.

Sonuç olarak farklı akım çizgileri rijit modellere karşı mevcut esnek model için elde edilmiştir ve tek-yönlü olarak akışkan hareketlerinden etkilenen partiküllerin yörünge çizgileri ile iki-yönlü partiküllerin yörünge çizgileri karşılaştırılmıştır. Ayrıca, tek-yönlü ve iki-yönlü etkileşimde partiküllerin çökme oranı; partikül çapı ve jenerasyon sayısının artışına bağlı olarak arttığı gözlenmiştir. Bununla birlikte, farklı solunum periyotlarında, büyük partiküllerde ($d_p > 5 \mu\text{m}$) çökme etkisi belirgin olarak gözükmemektedir. Ancak alt jenerasyonlarda küçük partiküllerde ($d_p < 2 \mu\text{m}$), çökme oranı farklı solunum periyotlarında düşük sedimantasyon ve konveksiyondan dolayı daha etkin olduğu gözlenmiştir. İnsan vücudunun asinus bölgesinde gravite etkisi partiküllerin hızlı sedimantasyonuna sebep olduğu ve bununla birlikte dokunun viskoelastisite etkinliğinin partikül çökmesi üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

2015, 103 sayfa

Anahtar Kelimeler: Alveoler; İki-yönlü FSI (Akışkan Yapı Etkileşimi); Doku mekaniği; Partikül-akışkan etkileşimi; Partikül çökme.

ABSTRACT

Ph. D. Thesis

NUMERICAL ANALYSIS OF PARTICULATE AIR IN THE HUMAN ALVEOLI

Hassan ATHARI

Atatürk University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Mechanical Engineering

Thermodynamic Branch

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Abdurrehim BÖLÜKBAŞI

During this study we investigated the deposition of particles in the lung by aid of developing the modified three-dimensional model which have a visco-elastic tissue walls. Also the particle deposition efficiency of (1–5) μm micron-sized particles was investigated numerically. According to another models, particle deposition efficiency was obtained as 14-22% closer to the in vivo result.

The developed alveolar model which has a simple but physiologically appropriate three dimensional geometry provides simulation of tissue wall deformation and particle fluid interaction collisions facility. Also the relevance between tissue movement and airflow in the alveolus segment is solved by two-way FSI (Fluid Structure Interaction) simulation technique for investigating the effect of pulmonary tissue mechanical properties on particle transport and alveolar flow fields more accurately. For the simulations we use seven different tissue models (in Kelvin Voigt visco-elastic model for linear elastic tissue from range of $30000 < E < 60000 \text{ dyn/cm}^2$; 4 appropriate value and for visco-elastic tissue $10000 < \eta < 50000 \text{ g/cms}$; 3 appropriate value) and in order to breathing periods (for a total different cases or treatment groups $\lambda_{TB}=5, 7.5, 11.25, 15 \text{ s}$). The real understanding of particle transport and their deposition as a complex phenomenon have been investigated with respect to gravity orientation, respiratory patterns, fluid dynamics and deposition mechanisms based primarily on aerodynamic particle size, tissue visco-elasticity, tidal breathing period and particle fluid interactions.

As a result the different fluid flows obtained for the present flexible model against the rigid models and either difference two-way coupling particles trajectory against the one-way particles one. Also the deposition efficiency of one-way and two-way coupling of particles has been increased by increasing the particle diameter and generation number. In addition, the breathing periods had no statistically significant effect on particle deposition efficiency of large particles ($d_p > 5 \mu\text{m}$). However, results indicate the various breathing periods affect the small particles ($d_p < 2 \mu\text{m}$), dynamics more strongly in distal generations because of weakened sedimentation and convective forces. During natural conditions (accounted the gravity forces in) which current study based on that, the gravity effects dominate the particle dynamics (sedimentation) and cause rapid particle deposition which decreases the effect of the tissue viscosity properties in human acinus segment.

2015, 103 pages

Keywords: Alveolar; Two-way FSI (Fluid Structure Interaction); Tissue mechanics; Particle-fluid interaction; Particle deposition.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın, planlanıp yürütülmesinde bilgi birikimi ve engin tecrübelerini benimle paylaşan, her konuda çalışma azmi ve cesareti veren, tez çalışmamın her konusunda ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, sosyal hayatımda her zaman desteğini ve değerli vaktini sabırla ayıran değerli hocam Sayın Doç. Dr. Abdurrehim BÖLÜKBAŞI'ya teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Tez çalışmamın başlangıcından, bitişine kadar her türlü desteği sunan, anlayış gösteren, yardımlarını, bilgisini, sabrını esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Doğan ÇİLOĞLU'ya, hayatım boyunca güzel namına yaptığım işlerin tamamına tüm güçleriyle maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli babam Saeid ATHARI annem Masoumeh ATHARI, kız kardeşim Elahe ATHARI, Dr Saeed SOLTANI ve Doktora öğrencisi sayın Arash HOSSEIN POUR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hassan ATHARI

Kasım, 2015

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	3
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	13
3.1. Akciğerin Tanıtımı	13
3.2. Solunum Fonksiyon Testleri ve Kullanılan Değerler.....	16
3.3. Geliştirilen Modeller	19
3.4. Sayısal Modelin Geliştirilmesi	24
3.4.1. Solunum mekaniğinin modellenmesi	24
3.4.1.a. Solunum biyofiziği ve mekaniği.....	24
3.4.2. Modelin geometrisi.....	27
3.4.3. Akışın modellenmesi.....	28
3.4.4. Akışkan-yapı etkileşimi (FSI Simülasyonu)	29
3.4.4.a. FSI Hesaplama Formülasyonu.....	33
3.4.4.b. Sayısal hesaplama sistemi	35
3.4.5. Meshlendirme veya ağ yapımı	37
3.4.6. Partikül taşınımı modeli	44
3.4.6.a. Partiküllerin izlenmesi.....	44
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA.....	49
4.1. Akış Alanı.....	50
4.1.1. Rijit modelde saf havanın akış çizgileri	51
4.1.2. Rijit modelde tek yönlü partiküllere sahip havanın akış çizgileri.....	52
4.1.3. Rijit modelde iki yönlü partiküllere sahip havanın akış çizgileri.....	52
4.1.4. Geliştirilmiş esnek modelde iki partiküllere sahip havanın akış çizgileri.....	57

4.2. Partikül Yörüngeleri	57
4.3. DPM Yaklaşımını Kullanarak Çökelme Oranı Üzerinde Etkin Parametrelerin İncelenmesi.....	63
4.3.1. Boyut analizi.....	63
4.3.2. Yerel çökelme.....	65
4.3.3. Viskoelastisite doku etkisi.....	70
4.3.4. Solunum tidal periyodunun etkisi.....	78
4.3.5. Partikül büyüklüğü etkisi.....	81
4.3.6. Farklı yerçekim yönlerinin etkisi	86
4.4. Sayısal Sonuçların Doğrulaması	87
5. SONUÇ.....	95
5.1. Doku Özelliklerinin Etkisi.....	96
5.2. Solunum Nefes Periyotlarının Etkisi.....	97
KAYNAKLAR	98
ÖZGEÇMİŞ	104

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

%	Yüzde
$F_{C,ij}^N$	Partiküllerin arasındaki temas kuvvetin Normal bileşeni (N)
$F_{C,ij}^T$	Partiküllerin arasındaki temas kuvvetin teğetsel bileşeni (N)
U_n^{rel}	Partiküllerin göreceli hızlarının normal bileşeni (m/s)
d_i^f	Akışkan düğüm deplasmanı (m)
d_i^s	Yapı düğüm deplasmanları (m)
d_{max}	Alveoler duvarının maksimum deplasmanı (m)
ϵ_{ij}	Gerinme (birim şekil değiştirme) tensörü
\bar{v}	Akışkanın her jenerasyon girişinde ortalama hızı (m/s)
ζ_i	Varyans Gauss stokastik vektörü
σ_{ij}	Kronecker delta fonksiyonu
σ_{ij}^f	Akışkan gerilme tensörü
σ_{ij}^s	Gerilme tensörü
σ_{ij}^s	Katı gerilme tensörü
A_p	Partiküllerin kesit alanı (m ²)
C_D	Sürüklenme katsayısı
C_{VM}	Sanal kütle katsayısı
D	lümen çapı (m)
d_p	Partikül çapı (m)
e	Düzeltilme katsayı
E	Elastisite modülü (N / m ²)
E_{eq}	Partiküllerin eşdeğer young modülü (N / m ²)
F_{Br}	Brownian harekenden kaynaklanan kuvvet (N)
F_D	Sürtünme kuvveti (N)
F_{VM}	Sanal (veya eklenen) kuvvet (N)
g	Yerçekimi ivmesi

G_{eq}	Kesme modülün eşdeğeri (N / m^2)
k	Boltzmann sabiti ($erg.K^{-1}$)
m	Partikül çökmesini etkileyen parametrelerde gözlenen büyüklük sayısı
m_{eq}	Kütlenin eşdeğeri (Kg)
M_F	Sanal kütle kuvvetinin katsayısı
mg	Yerçekimi kuvveti (N)
n	Partikül çökmesini etkileyen parametre sayısı
n_j	Arayüzeyde olan normal vector
p	Akışkan basıncı (pa)
r	Elde edilebilecek boyutsuz denklem sayısı
R_{eq}	Partiküllerin eşdeğer yarıçapı (m)
S_0	Beyaz gürültü genliği
S_n	Partiküllerin normal sertliği
S_t	Partiküllerin teğetsel sertliği
T	Hava sıcaklığı ($^{\circ}C$)
t	Zaman (s)
U	Akışkan hızı (m/s)
u_p	Partiküllerin hızı (m/s)
v	Hız vektörü (m/s)
x	Konum vektörü (m)
Z_a	Asinus jenerasyonu
δ_n	Partiküllerin normal deplasma (m)
Δt	Brownian terimi çözüm için zaman adımı (s)
δ_t	Partiküllerin teğet deplasmanı (m)
η	Doku viskozitesi (g/cms)
λ	Solunum periyodu
μ	Akışkanın dinamik viskozitesi (kg/m.s)
μ_p	Partiküllerin statik sürtünme katsayısı
ν	Havanın kinematik viskozitesi (m^2/s)
ρ	Akışkan yoğunluğu (Kg/m^3)
ν	Poisson oranı

Kısaltmalar

ALE	Arbitrary Lagrange-Euler
ATS	American Thoracic Society
DE	Partikül çökmesi oranı
DPI	Kuru toz inhaler
DPM	Discrete Phase Method
ERV	Ekspirasyon yedek hacmi
FSI	Akışkan-yapı etkileşimi
G	Jenerasyonun sayısı
HAD	Hesaplamalı Akışkan Dinamiği
IC	İnspirasyon kapasitesi
IRV	İnspirasyon yedek hacmi
MDI	Metered Dose Inhaler
PB	Partikül çökmesi oranı
PIV	Particle-Image Velocimetry
RC	Fonksiyonel rezidüel kapasite
Re	Reynolds sayısı
RSV	Respiratuar sinsityal virüsleri
RVF	Rezidüel hacim
TLC	Total akciğer kapasitesi
TV	Soluk hacmi
VALI	Ventilator-Associated Lung Injury
VC	Vital kapasite

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. Alveole ait şematik resim	13
Şekil 3.2. Her bir akciğerin sahip olduğu lob sayısı	14
Şekil 3.3. Akciğere ait bronşların yerleşim biçimi	14
Şekil 3.4. Bronşların genel yapısı	15
Şekil 3.5. Hava alış verişinin şematik görüntüsü	16
Şekil 3.6. Normal bir insanın akciğerine ait hacim ve kapasitelerinin spirogram göstergesi	17
Şekil 3.7. Haefeli <i>et al.</i> (1988) tarafından fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) hacmine göre üretilen model	19
Şekil 3.8. Alveoller için geliştirilen ilk asinus modelin şematik görünüşü	20
Şekil 3.9. Chantal Darquenne (2002)'in iki boyutlu rijit modeli	21
Şekil 3.10. Dailey ve Ghadiali (2007)'in iki boyutlu esnek modeli	21
Şekil 3.11. Liam Harrington (2007) tarafından yapılan modelin şematik görünümü.....	22
Şekil 3.12. İntrapulmoner (intra-alveoller) basınç değişimi	25
Şekil 3.13. İntraplevral basınç değişimleri.....	25
Şekil 3.14. Solunum mekaniği ve trasnpulmoner basınç değişimi	26
Şekil 3.15. Alveoller modelinin geometrik gösterimi.....	28
Şekil 3.16. Alveoller modelinin ANSYS'de geometri gösterimi	28
Şekil 3.17. Akışkan-yapı etkileşimleri.....	29
Şekil 3.18. Akışkan-yapı etkileşiminin iki-yönlü tam bağlaşımı.....	30
Şekil 3.19. Akışkan yapı etkileşiminin iki-yönlü sıkı bağlaşımı	31
Şekil 3.20. Akışkan yapı etkileşiminin gevşek bağlaşımı	32
Şekil 3.21. Akışkan yapı etkileşiminin tek-yönlü bağlaşımı	33
Şekil 3.22. Kelvin-Voigt visko-elastik modeli (Fung 1993)	34
Şekil 3.23. Transient structure sistem model ve setup kısmında uygun ayarlar	38
Şekil 3.24. CFX sistem model ve setup kısmında uygun ayarlar yapılmıştır	38
Şekil 3.25. Transient Structural sistem ile oluşturulan ağ modeli	40
Şekil 3.26. Transient Structural sistem ile oluşturulan ağ modelinin kalite kontrolü.....	40
Şekil 3.27. CFX ile oluşturulan ağ modeli.....	41

Şekil 3.28. CFX ile oluşturulan ağ modelinin kalite kontrolü	41
Şekil 3.29. Lagrange-Euler (ALE) formülününe bağlı olan meshlendirme modeli	42
Şekil 3.30. ALE yönteminde arayüzey meshlerinin gösterimi	42
Şekil 3.31. Hareketli meshlerin her iterasyon için güncellenme şematığı.....	43
Şekil 3.32. Yapılan meshlerin kalite kontrolü	43
Şekil 4.1. Modeldeki tek-yönlü partiküllerin bir fonksiyonu olarak N değeri, 5000'e ulaştığında 5 µm çapında partiküllerin çökme oranı kararlı hale gelir.....	49
Şekil 4.2. Modeldeki iki-yönlü partiküllerin bir fonksiyonu olarak N değeri, 1500'e ulaştığında 5 µm çapında partiküllerin çökme oranı kararlı hale gelir.....	50
Şekil 4.3. Rijit modelde saf hava için hesaplanan akım çizgileri	53
Şekil 4.4. Rijit modelde iki yönlü etkileşimli ve 1µm partiküllere sahip hava için akım çizgileri	54
Şekil 4.5. Rijit modelde iki yönlü etkileşimli ve 5 µm partiküllere sahip hava için akım çizgileri	55
Şekil 4.6. Geliştirilen esnek modelde iki yönlü etkileşimli ve 5 µm partiküllere sahip hava için akım çizgileri	56
Şekil 4.7. Rijit modelde, yer çekiminin [0, 0, -1] yönünde etkisi durumunda, hıza göre renkli akışkanın akım çizgileri ve 5 µm büyüklüğünde tek-yönlü etkileşimli siyah renkli partiküllerin yörüngeleri	59
Şekil 4.8. Rijit modelde, yer çekiminin [0, 0, -1] yönünde etkisi durumunda, hıza göre renkli akışkanın akım çizgileri ve 1 µm büyüklüğünde tek-yönlü etkileşimli siyah renkli partiküllerin yörüngeleri	60
Şekil 4.9. Rijit modelde, yer çekiminin [0, 0, -1] yönünde etkisi durumunda, hıza göre renkli akışkanın akım çizgileri ve 5 µm büyüklüğünde iki-yönlü etkileşimli siyah renkli partiküllerin yörüngeleri	61
Şekil 4.10. Geliştirilen esnek modelde, yer çekiminin [0, 0, -1] yönünde etkisi durumunda, hıza göre renkli akışkanın akım çizgileri ve 5 µm büyüklüğünde tek-yönlü etkileşimli siyah renkli partiküllerin yörüngeleri..	62
Şekil 4.11. 1-5 µm çapında ve iki yönlü etkileşimli partiküllerin giriş Reynolds sayısına göre 3D esnek modelleri (yer çekimi yönü [0, 0, -1]).....	66
Şekil 4.12. 1-5 µm çapında ve iki yönlü etkileşimli partiküllerin giriş Reynolds sayısına göre 2D esnek modelleri (yer çekimi yönü [0, 0, -1]).....	67

Şekil 4.13. İki yönlü hava akışından etkilenen partiküllerin farklı jenerasyonlarda sabit ($v_g/v = 0,1$) miktarı için 2D ve 3D esnek çökme modelleri.....	69
Şekil 4.14. Feng and Kleinstreuer (2014) çalışmalarında 3.,6. ve 9. jenerasyonlarında farklı Re ve $v_g v$ sayıları için çökme oranı.....	70
Şekil 4.15. 18-22.jenerasyonlarda 1 ve 5 μm iki yönlü partiküller için çeşitli doku elastisite değerlerinin partikül çökmesi üzerine etkisi	73
Şekil 4.16. Dailey and Ghadiali (2007) modelinde farklı viskozitelerin etkisi	74
Şekil 4.16. 18-22.jenerasyonlarda 1 ve 5 μm iki yönlü partiküller için çeşitli doku viskozite değerlerinin etkinliğini partikül çökme üzerine etkisi	77
Şekil 4.17. 18-22.jenerasyonlarda 1 ve 5 μm iki yönlü partiküller için çeşitli solunum tedavi peryotlarında partikül çökme oranı.....	81
Şekil 4.18. 18-22.jenerasyonda farklı partikül çapları için tek ve iki yönlü etkileşimli partiküllerin çökme oranı	85
Şekil 4.19. Tüm jenerasyonlarda farklı partikül çapları için tek ve iki yönlü etkileşimli partiküllerin çökme oranı	85
Şekil 4.20. Tüm jenerasyonlarda farklı yerçekim yönlerinde iki yönlü etkileşimli partiküllerin çökme oranı	87
Şekil 4.21. 18.jenerasyonda (v_g/v) boyutsuz sayısına göre farklı modeller arasında partikül birikimi.....	89
Şekil 4.22. 22.jenerasyonda (v_g/v) boyutsuz sayısına göre farklı modeller arasında partikül birikimi.....	89
Şekil 4.23. Darquenne <i>et al.</i> (1997) çalışmaları ile elde edilen deneysel ve sayısal sonuçlar	93
Şekil 4.24. Darquenne <i>et al.</i> (2000)'e ait deneysel sonuçlar	94

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. Akciğerin kapasite hacimleri ve miktarları.....	18
Çizelge 3.2. Haefeli-Bleuer ve Weibel modellerinin boyutları	20
Çizelge 3.3. Haefeli-Bleuer ve Weibel geliştirdikleri model ile Harrington modelinin boyutlarını karşılaştırılması.	23
Çizelge 3.5. Partikül çökeltmelerinin 20. jenerasyonda çeşitli mesh sayılarında sonuçları.....	39
Çizelge 4.1. Partikül çökeltme değerini (DE) etkileyen parametreler ve MLT boyut sistemi	64
Çizelge 4.2. Kullanılan modelin rijit hali ile Liam Harrington <i>et al.</i> (2007) modelinde elde edilen sonuçların aynı dinamik şartlar altında karşılaştırılması.....	88
Çizelge 4.3. 18. jenerasyonda (vgv) boyutsuz sayısına göre farklı modeller arasında partikül birikimi.....	91
Çizelge 4.4. 20. jenerasyonda (vgv) boyutsuz sayısına göre farklı modeller arasında partikül birikimi.....	92

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) raporuna göre akciğer kanseri tüm dünyada kanser türleri arasında, erkeklerde en sık ölüme neden olan birinci, kadınlarda ise ikinci kanser türüdür ve tüm dünyada her yıl yaklaşık 1,3 milyon ölüme neden olmaktadır. Bu sayı dünyada bir yıl içinde ölen insanların üçte biri kadardır. Solunum hastalıklarının tedavisi için akciğeri iyice tanımak gerekmektedir.

Tedavi amaçlı kullanılan partiküllerin akciğerde gereken noktalara eksiksiz olarak ulaşması durumunda tedavi çok iyi sonuç verebilmektedir. Etkili bir tedavi için partiküllerin hedef bölgelere ulaşması son derece önemlidir. Yapılan çalışmalar, hedef dokularına ulaşmada sprey halindeki partiküllerin büyük başarı sağladığını göstermiştir.

Günümüzde, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astım başta olmak üzere solunum yolu hastalıklarında bronkodilatasyon ve antiinflamatuvar amaçla inhalasyon (solunum) yolu ile ilaçlar kullanılmaktadır. Akciğer hastalıklarının tedavisinde inhaler alınan ilaçlar, etkinliği fazla ve yan etkisi düşük olduğundan dolayı sıklıkla kullanılmaktadır. Tedavi süresinde sprey formda inhaler alınan ilaç partiküllerinin akciğerde hedef noktalara ulaşması tedavi başarısı açısından çok önemlidir. İlaç partikülleri çoğunlukla akciğerin alveol bölgesinde etki etmektedir. Bu partiküllerin alveollere ulaşımını incelemek amacıyla literatürde birçok alveol modeli kullanılmıştır. Bu çalışmalarda genellikle deney destekli sayısal çözümlenmeler yapılmıştır.

Solunum yollarında aerosol taşıyıcı sisteminin modellemesinde partiküllerin hareketi ve çökmesi önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmalarda başlangıçta, akciğerde parçacık çökmesinin sayısal modellemeleri; kömür tozu, sigara dumanı ve radyoaktif partiküller gibi çevresel ve mesleki kirleticilerin akciğer alveollerine etkisini incelemek için kullanılmıştır. Daha sonra, solunum yollarında kullanılan aerosol ilaçlarının çökmesini incelemek için yeni modeller geliştirilerek uygulanmaya başlanmıştır (Martonen 1993).

Bu çalışmalarda aerosollerin çökmesi, fiziksel veya ampirik bağıntılar kullanılarak hesaplanmaktadır. Bununla birlikte, çalışmaların çoğunda partiküllerin sadece akciğerin içine nüfuz etme derinliği araştırılmış ve genellikle bir veya iki boyutlu olarak incelenmiştir. Hesaplamalı akışkanlar dinamiği (CFD) çözümlerinde; aerosol hareketi ve partikül çökmesinin dışında, inhaler ilaçların hedeflenen bölgeye ulaşımını sağlamak için, optimum aerosol dizayn parametrelerinin geliştirilmesi hedeflenmektedir. Ayrıca, partikül hareketini etkileyen partikül çapı, tidal solunum süresi ve doku visko-elasticitesi gibi önemli parametrelere bağlı olarak geliştirilen modellerde CFD yardımıyla elde edilen optimum değerler farmakoloji alanında da kullanılabilir. Bu sonuçlar ile yeni ilaç taşıyıcı sistemler modifiye edilebilir ve geliştirilebilir. Ayrıca, geliştirilen sayısal yöntem tümör dokusuna ilaç taşınması olarak kullanılan manyetik hedeflendirme metodunda da uygulanabilir.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

İnsan akciğer sisteminde çok sayıda ilaç ve patojenlerin bulunması nedeniyle partikül taşınması üzerine çalışmalar büyük bir hızla artmaktadır. Son araştırmalar tedavi amaçlı kullanılan ilaçların üst solunum yollarında biriktirilmesi üzerine yoğunlaşmıştır (Zhang *et al.* 2002; Parka and Wexler 2008; Khajeh *et al.* 2015). Mikro boyutta partiküller solunum yollarının ilk jenerasyonlarından geçebilir ve alveolar bölge olarak bilinen akciğerin alt segmentlerinde çökebilirler.

Partiküller dışında, insan parainfluenza virüsleri (HPIVs) gibi çok bilinen patojenler ve respiratuar sinsityal virüsleri (RSV) bebeklerde bronşiyolit ve pnömoni gibi alt solunum yolu infeksiyonlarına neden olmaktadır (Chanock *et al.* 1982; Glezen *et al.* 1982). Ayrıca, sprey formda insulin veya immünoglobulin ve anfizem için α -1 antitripsin gibi çeşitli farmasötik maddeler (pharmaceutical agents) alveolar bölgede birikebilir (Bennett *et al.* 2002; Edwards and Dunbar 2002).

Al-Qadi *et al.* (2012) insülini taşıma potansiyelini değerlendirmek için, farelerde in vivo sisteminde hesaplanmış olan yeni bir kuru toz sistemi geliştirmişlerdir. Bu sistem, mikro-kapsüllü protein yüklü kitosan nanopartikülleri içermektedir.

Yang *et al.* (2012) insülin solunum yollarına ulaşımı için ayrıştırılabilir katı lipid nanopartikül çökeltmesini incelemişler ve bu yaklaşımın, protein tedavilerinin ya da antijenlerin solunum mekanizmasında kuru toz tertibi için faydalı bir yöntem olabileceğini göstermişlerdir.

Pilcher and Amighi (2010) solunumla ilaç iletiminde katkı maddelerinin kullanımını ve strateji belirleme üzerine çalışmışlar ve kuru toz inhalasyon formülasyonu için inhalasyon ürün geliştirme alanında çeşitli sonuçları değerlendirmişlerdir.

Bu hastalıkların tedavisi için akciğeri iyice tanımak gerekir. Tedavi için kullanılan partiküller; akciğerde gereken noktalara tam olarak ulaşması durumunda tedavi çok iyi sonuç verir. Bu sonuca ulaşabilmek için bu partiküllerin bu noktalara ulaşması son derece önemlidir. Yapılan araştırma sonuçlarına göre, bu partiküller sprey şeklinde burundan alındığında, akciğerdeki istenen bölgelere tam ulaştığında daha verimli sonuçlara ulaşılacağı görülmektedir.

Akciğerin *in Silico* modellemelerinde daha doğru sonuçlara ulaşmak için burun, burun boşluğu, ağız, boğaz (yutak) gibi üst solunum yollarında akış alanını etkileyen partikül üretim cihazları hakkında geniş bir veri tabanının olması gereklidir. Solunum sisteminde partiküllerin hassas analizini yapmak için birçok matematiksel model ve hesaplama tekniği geliştirilmiş veya modifiye edilmiştir. Yarı ampirik (Asgharian *et al.* 1995), simetrik jenerasyonlar (Martonen 1982), trompet (Mitsakou *et al.* 2005), asimetrik çoklu yol metodu (Hofmann *et al.* 2002), tahmine dayalı, asimetrik jenerasyon ve CFD modelleri (Comer *et al.* 2001) gibi farklı modellemeler solunum sisteminde aerosol birikimi performansını analiz etmek için uygulanmıştır. Ancak farklı akciğer morfolojik şartları ve matematiksel modelleme tekniklerinin hesaba katılmasıyla bu modellere ait sonuçlar oldukça değişiklik göstermektedir.

CFD simülasyonları kullanılarak solunum sprey momentumu (Longest *et al.* 2008), sprey patlama etkisi (Longest *et al.* 2009), türbülanslı inhaler jetleri (DeHaan and Finlay 2004), damlacık buharlaşma ve higroskopik büyümesi (Longest and Kleinstreuer 2005; Longest *et al.* 2010) gibi faktörler direkt olarak hesaplanabilmektedir. CFD model sonuçları ile *in vivo* (canlı dokuda) (Kleinstreuer *et al.* 2007) ve *in vitro* (laboratuvar ortamında) (Matida and Finlay 2006; Longest *et al.* 2007) çalışma verileri arasında iyi bir uyum gözlenmiştir.

Partikül çökmesi için kullanılan bağıntılar taşıma mekanizmalarına (difüzyon, sedimentasyon ve impaksiyon) bağlıdır. Bu mekanizmalar teorik (Martonen *et al.* 2005; Isaacs *et al.* 2005) ve deneysel çalışmalarda (Stahlhofen *et al.* 1989; Finlay and Martin 2008) incelenmiştir. Bu modeller genellikle monodispers ortam aerosolleri için

geliştirilmesine rağmen bazı çalışmalarda ise aerosol boyut değişikliği (Ferron *et al.* 1989; Broday and Georgopoulos 2001), aerosol yüklemesi (Bailey 1997) ve aerosol polidispersitesinin (Martonen and Katz 1993) etkilerini göstermek için kullanılmıştır.

Son zamanlarda, *in vitro* deneyleri ve CFD simülasyonları yardımıyla, ağız-boğaz bölgesinde kuru toz inhaler (DPI) birikme modeli, jet ve hava yolu özelliklerine göre geliştirilmiş ve ampirik korelasyonlar bulunmuştur (DeHaan and Finlay 2004). Ancak benzer korelasyonlar, inhaler dozunu ölçen cihazlar (metered dose inhalers MDI'ler) ve yumuşak buhar inhaler (soft mist inhalers) yardımıyla üretilen sprey aerosolleri için kullanılamamaktadır.

Finlay and Martin (2008) tam bir akciğer modeli kullanarak doz ölçümü modelleri ve temel korelasyonu ile ilgili incelemeler yapmışlardır. Araştırmacılar ilaç aerosollerinin akciğerde nasıl biriktiğini belirlemek için bir model önermişlerdir. Hamner Sağlık Bilimleri Enstitüsü tarafından önerilen ve Asgharian *et al.* (2001) tarafından geliştirilen çoklu partikül birikmesi modeli (multiple path particle deposition model, MPPD) tam akciğer modellemesinde kullanılmıştır.

Tek boyutlu modellerin aksine, modern CFD simülasyonları kullanılarak solunum yollarının üç boyutlu akışı hesaplanabilir ve aerosollerin fiziki yapısı belirlenebilir. Akış alanı, Navier Stokes denklemleri çözülerek incelenmektedir. Navier Stokes denklemleri türbülans, sıkıştırılabilir akış ve ısı/kütle transfer yaklaşımlarını içermektedir (Wilcox 1998; Ferziger and Peric 1999). Ayrıca, son zamanlarda yapılan çalışmalarda, iki faz yaklaşımı kullanılarak partiküllerin hareketleri için çok etkili bir model geliştirilmiştir (Longest and Oldham 2008; Xi and Longest 2008a, 2008b). Teorik ve pratik olarak solunum yollarını idealize etmek için simülasyonlar kullanılmıştır (Zhang and Kleinstreuer 2004; Xi and Longest 2007; Lambert *et al.* 2011). CFD hesaplamalarında, genel transport denklemleri kullanılarak, farklı boyutlardaki kanallarda değişik boyutlara sahip partiküllerin çeşitli şartlar altında hareketleri incelenmiştir.

CFD ile modeller milyonlarca elemana ayrılarak, akış alanı detaylı bir şekilde incelenebilir ve mikro partiküllerin çökmesi tahmin edilebilir (Balashazy *et al.* 1999; Zhang *et al.* 2005; Longest *et al.* 2006). CFD simülasyonlarının zayıf yönü hesaplama modelinin karmaşıklığı ve hesaplama zamanının uzunluğudur. Hesaplamalardaki sınırlamalardan dolayı CFD simülasyonları şimdiye kadar sadece solunum yollarının bazı bölgeleri için yapılabilmektedir. Ancak bilgisayar kapasitelerinin ve işlem hacimlerinin artması ile bu kısıtlamalar azaltılarak daha geniş bölgelerde inceleme imkanı doğmuştur (Kleinstreuer and Zhang 2009; Lin *et al.* 2009; Tian *et al.* 2011).

Levitzky (1991) bir model üzerinde negatif solunum basınç şartlarını (basınç gradyanı ~ 2 cmH₂O) simüle etmiş ve bu basıncı üreten doku ve parankim deformasyonlarını incelemiştir. Diğer bazı modellerde ise bu basınç ihmal edilmiştir (Darquenne 2001; Darquenne and Prisk 2002). Araştırmacılar alveollerde, stokastik Brownian kuvvetini içeren Langevin denklemi ve mikro boyutta parçacıkların yörüngelerini hesaplayan yöntemleri kullanmışlardır. Yuan *et al.* (1997) deneysel çalışmalarında Gine domuzuna ait doku özelliklerinden faydalanmışlar.

Partikül hareketini izlemek için en uygun geometrik model Liam Harrington ve Chantal Darquenne (2006) tarafından geliştirilmiştir. Bu model alveollerin toplam yüzey alanı, derinliği, genişliği, kanal uzunluğu, dış ve lümen çap değerlerini gerçeğe yakın bir şekilde sağlamak ve aynı zamanda diğer modeller tarafından göz ardı edilen radyal alveoler duvarlarını da içermektedir.

Yeh and Schum (1980) akciğerin alveoler bölgesinde düşük Reynolds sayılarında akışı incelemek için 45° açılı iki kanaldan oluşan bir modelde yerçekimi ve bifurkasyon etkisi ile partikül çökmesini incelemişlerdir.

Litaratürde akciğer üzerinde yapılmış araştırmalarda akciğerin üst kısmından alveollere kadar üç boyutlu modellemeler yapılmıştır. Lattice–Boltzman metodu ile, akciğerlerdeki 22 jenerasyonun ilki olan trakea (soluk borusu) üzerinde üç boyutlu sürekli akış incelenmiştir.

Teorik çalışmalarını doğrulamak için deneysel yöntemler kullanılmıştır; örneğin, particle-image velocimetry PIV (Rainhill and Wolfgang 2008; Malvè *et al.* 2012). Genelde deneysel çalışmalarda modeller simetrik ve asimetrik olmak üzere iki teknik kullanarak yapılmaktadır. Bu modeller ile akciğerin belirli kısımlarında partiküllerin çökmesi gözlemlenmektedir. Ancak alveollerde partiküllerin çökmesi için kullanılan modeller oldukça basit yapıdadır ve bazı kabuller içermektedir. Bu nedenle gerçek durumdan oldukça farklı sonuçlar elde edilebilmektedir.

Bazı araştırmacılar, akciğer duvarlarında belli hareketlerle deforme olabilecek bölgelerde partikül birikme verimliliğini incelemişlerdir. Örneğin; Henry *et al.* (2002) Brownian difüzyon kuvvetini ihmal ederek, alveoler kanaller için sinüsoidal salınımları uygulamışlardır. Ayrıca bazı çalışmalarda ise Brownian kuvveti dikkate alınmış ve partikül hareket algoritmasını doğrulamak için Einstein teorisinin yardımıyla teorik olarak tahmin edilen Brownian partiküllerin ortalama kare kök yerdeğişimi karşılaştırılmıştır. Bazı çalışmalarda da ritmik olarak genişleyen ve büzülen alveol modellerinde partiküllerin yerçekiminden dolayı çökmeleri analiz edilmiş ve duvar hareketinin partikül taşınımında önemli bir faktör olduğu görülmüştür (Haber *et al.* 2000; Dailey and Ghadiali 2007). Bu bakımdan, daha doğru sonuçlar elde etmek ve solunum yolu modellerinin ve akciğer dokusunun mekanik özelliklerinin akciğerde akış alanlarını ve partikül taşınımını nasıl etkilediğini belirlemek için akışkan yapı etkileşim modelleri geliştirilebilir.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, insan akciğerini gerçeğine yakın bir şekilde tanımak ve akciğerlerde oluşabilecek hastalıklara karşı, uygun tedavi yöntemini bulmak hedeflenmiştir. Alveol bölgesinde sıvı birikimleri, epitel hücrelerde strese bağlı hasarlar oluşturabilir. Hasarlı hücredeki deformasyon miktarı, hücrenin mekanik özelliklerine ve oluşan hidrodinamik stres büyüklüğüne bağlıdır.

Dailey and Ghadiali (2007) iki yönlü akışkan-yapı (FSI) modeli ile hesaplama yapmışlar ve akciğerdeki hücre deformasyonunu incelemişlerdir. Çalışmalarında alveol cidarlarını hareketli kabul edilerek 2D modelde akış alanı sayısal olarak çözümlenmiştir.

Bu çalışmada araştırmacılar, 0,5 µm'den küçük partiküllerin Brownian difüzyonu etkisiyle, 1 µm'den daha büyük partiküllerin yerçekimi etkisi ile ve 0,5-1 µm aralığındaki partiküllerin ise düşük difüzyon ve sedimentasyon nedeniyle çöktüğünü gözlemişlerdir. Ayrıca, FSI simülasyonu ile elde edilen zamana bağımlı akış değerleri MATLAB de partikül izlemesi için kullanılmıştır. Partikül hareketinin izlemesinde, konveksiyon, Brownian difüzyonu ve yerçekimi sedimentasyonu etkileri incelenmiş ve partikül hareketinde bu üç durumun etkisini belirlemek için, inceleme üç farklı durum da yapılmıştır. Birinci durumda, partikül yollarını sadece konveksiyona bağılı hesaplayarak sistem içindeki akış şekilleri görselleştirilmiştir. İkinci durumda, sedimentasyon etkisinin önemsiz olduğu mikrogravite durumunda partikül hareketini veren denklemlere Brownian difüzyon etkisini eklemişlerdir. Üçüncü durumda yer çekimi etkisi eklenerek kombine konveksiyon, difüzyon ve sedimentasyon etkileri partikül hareketi üzerinde incelenmişlerdir. Bu araştırmacılar partikül davranışını daha iyi incelemek için, enjeksiyon konumdan maksimum yer değiştirmeleri Δ_p , impaksiyon oranı R_{imp} , impaksiyon zaman oranı t_{imp} olmak üzere üç değişken kullanmışlardır. Bu çalışmaya benzer olarak Nowak *et al.* (2003) mikro boyutta partiküllerin solunum yollarında hareketini ve çökelmelerini incelemişlerdir.

Akciğer patojenlerinden, respiratuvar sinsityal virüsü (RSV) ve insan influenza virüsü (HPIV) küçük çocukların alt solunum yollarına etki eden başlıca etkenlerdir. Bazı araştırmacılar α -1 antitripsini ve immoglobulin gibi farmokoloji etkenlerinin çökelmelerini alveollerde incelemişlerdir (Chanock *et al.* 1982; Amfizemi and Bennett 2002; Edwards and Dunbar 2002). Ayrıca, Kleinerman (1974a, 1974b) kömür madenlerinde, ince karbon ve silis partiküllerinin solunması sonucunda kömür işçilerinin Pnömokonyoz (siyah akciğer hastalığı) ve silikozis hastalığına yakalanmasını araştırmışlardır. Bu çalışmalar, alveol bölgesinde partikül izlemesinin klinik bir öneme sahip olduğunu göstermektedir.

Alveol bölgesine ulaşan partiküller çarpma, çökme, difüzyon ve taşınım etkileri nedeni ile çökebilirler. Sayısal çözümlemede ise bu parametrelerin dikkate alınması gerekmektedir. Berg *et al.* (2010) alveolar solunum yollarının labaratuvar ortamında

fizyolojik olarak gerçeğe yakın bir modelinin oluşturulmasındaki zorlukları bildirmişlerdir. Kojik and Tsuda (2004) farklı bir model kullanarak, döngüsel nefesin akış şartları ve alveol solunum yollarındaki önemini göstermişlerdir.

Şu ana kadar yapılan çalışmalarda, partiküllerin hareketini izlemek için kullanılan diferansiyel denklemler (Langvin) sayısal olarak MATLAB program yardımıyla çözülmüştür. Brownien etkisi dikkate alınarak bulunan sonuçlar ile Einstein'ın difüzyon teori sonuçları karşılaştırılmıştır (Einstein 1926; Brain and Valberg 1979; Li and Ahmadi 1992; Baoshun *et al.* 2009).

Ertbruggen *et al.* (2008) alveol solunum yollarında hava akımı ile aerosol taşınımının doğru modellenmesi ve akciğerde aerosolların çökmesini iyi tahmin etmek için Brownian etkisi büyük öneme sahip olduğunu belirtmişlerdir. Diğer taraftan, az sayıda çalışmada sayısal değerler deneysel sonuçlar ile karşılaştırılmıştır. Deneysel partikül akış ölçümleri PIV ve PTV yöntemleri ile elde edilmektedir.

Deneysel olarak çalışan araştırmacılar, modelin boyutunu belirlemek için, Haefeli-Bleuer ve Weibel'in morfometrik ölçümlerinden faydalanmışlar ve akış koşullarını *in vivo* ve *in vitro* arasında benzerlik kurmuşlardır (Weibel, 1963). PIV ölçümlerinde elde edilen kamera görüntüleri WiDIM Scarano ve Riethmuller yardımıyla üretilen bir çapraz-korelasyon algoritması kullanılarak analiz edilmiştir (Scarano and Riethmuller 2000).

Emily and Berg (2010) akciğerleri PIV ve stereolitografi metoduyla analiz etmiş ve *in vivo* ile *in vitro* sistemleri arasında Reynolds ve Womersley sayısı ve LabVIEW programı yardımıyla bir dinamik benzeşim kurmuşlardır.

Mead-Huntervd farklı bir modelde CFD yardımıyla hareketli mesh yöntemi ile akciğerin üst kısmında parçacık çökmesini incelemişlerdir (Mead-Huntervd 2013). Ayrıca, Feng and Kleinstreuer (2014) akciğerin üçlü bifurkasyonlarında mikro boyutlu

parçacıkların taşınımı, etkileşimi ve çökmesini incelemek için yeni bir model kullanmışlardır.

Tsuda *et al.* (1995) bir Pouseuille akışının klasik varsayımı olarak, karmaşık kaotik akış davranışını rapor etmişlerdir. Ayrıca, Darquenne and Paiva (1996) geçici solunumu, son dört jenerasyonu iki ve üç boyutlu olarak modellemişlerdir.

Pichelstorfer *et al.* (2013) çalışmalarında insan akciğerindeki partiküllerin pıhtılaşmasını sayısal olarak incelemişler ve pıhtılaşmanın partiküllerin çökmesi üzerinde etkisini göstermişlerdir. Lagrangian/Eulerian çökme modelinde partiküllerin boyutları pıhtılaşma, higroskopik büyüme ve çökme etkilerinden dolayı değişmektedir. Bu çalışmaya benzer olarak Saidi *et al.* (2014), laminar akışlarda mikro boyutta partiküllerin hareketini Lagrangian ve Eulerian yaklaşımıyla incelemişlerdir. Ayrıca, Soni and Aliabadi (2013) çalışmalarında on jenerasyonlu özel geometriye sahip bifürkasyon modeli kullanarak lagrangian partikül izleme yöntemi ile partiküllerin hareketini incelemişlerdir (Soni and Aliabadi 2013). İnhaler solunum dalgasını simüle ederek tam bir sinüs deklemini kullanmışlar ve küçük bronşiyallerin duvarlarını rijit kabul etmişlerdir. Bu nedenle gerçek değerlere çok yaklaşamamışlardır.

Yukarıda özetle değinilen literatürler incelendiğinde alveolların üç boyutlu, cidarları visko-elastik olarak gerçekçi bir alveoler yüzey alanının yanı sıra, alveoler derinliği, alveoler genişliği, kanal uzunluğu, dış ve lümen çapı değerlerini ve bir çok çalışmada ihmal edilen radyal alveoler duvarlarını da içeren bir model üzerinde bir çalışmanın yapılmadığı görülmektedir. Diğer taraftan, solunum sisteminin üst kısmından alveollere kadar üç boyutlu modellemeleri yapılmıştır. Ancak alveol bölgesinde yapılan çalışmaların sayısı oldukça az ve yetersizdir.

Yapılan çalışmalarda uygulanan modellerin çoğunda alveol cidarları rijit kabul edilmiştir. Fakat insan alveolarının cidarları visko-elastik olduğundan dolayı gerçek alveol değerleri ile yapılan modeller arasında farklılıklar görülmektedir. Ayrıca, akciğerin gerçeğe yakın modellemesinin yapılabilmesi için doku gerilmesinin hesaba

katılması gereklidir. Doku gerilmeleri akciğer parankimi aracılığıyla aktarılır ve alveol cidarları üzerinde bir basınç gradyanı oluşturur. Bu basınç, alveolleri genişletir ve akciğer içerisinde bir vakum oluşturur. Böylece, alveol içerisinde bir akış alanı meydana gelir; ki bu akış ve alveol cidarı birbirini sürekli olarak etkilemektedir. Alveolların cidarlarını visko-elastik kabul eden ve doku gerilmelerini hesaba katarak yapılan çalışmalar sadece iki boyutlu modeller üzerinde yapılmıştır (Dailey and Ghadiali 2007). Literatürde alveol bölgesinde partikül çökmesi üzerine sınırlı sayıda deneysel çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda alveoller için uygun inspirasyon modeli yapılmadığı için sağlıklı bir veri tabanı henüz oluşmamıştır.

Bu çalışmada, alveollar üç boyutlu ve cidarları visko-elastik olarak modellenecektir. Geliştirilen model bugüne kadar alveol bölgesinde yapılan çalışmalar içerisinde gerçeğe en yakın üç boyutlu ve visko-elastik bir model olacaktır. Bu model gerçekçi bir alveol yüzey alanının yanı sıra, alveollerin derinliği, genişliği, kanal uzunluğu, dış ve lümen çapı değerlerini en iyi şekilde sağlayacak ve bir çok modelde ihmal edilen radyal alveol duvarlarını da içerecektir.

Sayısal çalışmanın ilk aşamasında geliştirilen model kullanılarak alveollerdeki doku hareketi ve hava akımı arasındaki ilişki iki yönlü akışkan-yapı etkileşimi ve iki-yönlü FSI (Fluid Structure Interaction) tekniği yardımıyla simüle edilecektir. Bu yaklaşım, hesaplama tekniği açısından zor olmasına rağmen, gerçek değerlere daha yakın sonuçlar vereceği için tercih edilmiştir.

Doku hareketi ile hava akımı olduğu için, dokuların fizyolojik parametre değerleri, doku sertliği, elastisite ve basınç büyüklüğü hesaplamalarda önemli olmaktadır. Bu parametreler ve solunum mekaniği dikkate alındığında, kullanılan FSI hesaplama metodu ile alveoler için gerçek değerlere yakın sonuçlar bulunacaktır. FSI simülasyonu ticari bir yazılım programı (ANSYS) kullanılarak yapılacaktır. Simülasyon yapılırken karışık ayrıştırma (mixed discretization) metodu ile Lagrange-Euler (ALE) yöntemi birlikte kullanılacaktır. Deformasyona uğrayabilen duvarlar Lagrange formülasyonu ve diğer akış alan bölgesi Euler formülü yardımıyla çözülecektir. Bununla birlikte bu

çalışmada, alveol içinde partikül hareketi üzerine partikül çapı, tidal solunum süresi ve doku visko-elastisite etkisi incelenecektir. Simülasyonlar için 7 farklı doku modeli (Kelvin Voigt visko-elastik modelinde doğrusal elastisite doku değeri için $20000 < E < 50000 \text{ dyn/cm}^2$ aralığında 4 uygun değeri ve viskozite değeri için $0 < \eta < 50000 \text{ g/cms}$ aralığında 3 uygun değeri) ve farklı solunum periyotları (toplam dört inhaler tedavi grubu için $\lambda_{TB}=5, 7.5, 11.25, 15 \text{ s}$) kullanılacaktır.

Aerosol tipi ilaç tasarımında parçacıkların hareketleri ile ilgili yeterli sayıda araştırma olmamakla birlikte, bu konu üzerine yapılan çalışmalar genellikle basit modeller ile yapılmaktadır. Sayısal çalışmanın ikinci aşamasında her tedavi grubu için FSI simülasyonu ile elde edilen zamana bağlı akış değerleri partikül izlemesinde kullanılacaktır. Akış alanında partiküllerin hareketinin akış üzerine etkileri ve akışın partiküller üzerine etkisi göz önüne alınarak hesaplamalar yapılacaktır. Partikül hareketinin izlenmesinde taşınım, difüzyon ve sedimentasyon etkileri dikkate alınacaktır.

Sayısal çözümün doğrulaması için, CFD de bulunan sonuçları ile yapılmış rijit sayısal çalışmalar ve deneysel değerler aynı dinamik şartlar altında karşılaştırılacaktır.

Son adım olarak CFD yardımıyla bulunan akış alanı ve solunum yollarında partikül izleme sonuçlarının tıp alanında yaygın etkisi üzerinde durulacaktır. Bu alışma ile akciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılan aerosol türü ilaçların gerek tasarımı ve gerekse mevcut ilaçların modifikasyonu yapılabilir.

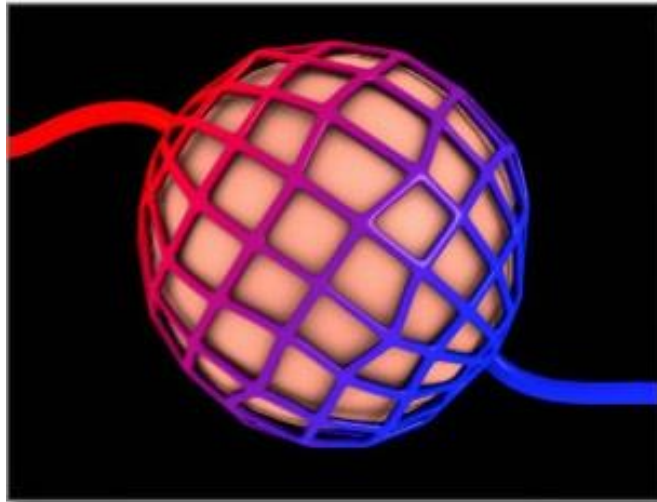
Bu alışma sonuçlandığında, akciğerin alveol bölgelerinde tedavi amaçlı kullanılan ilaç partiküllerinin hareketleri belirlenebilir ve bu model ile bazı akciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılacak aerosol partikül boyutlandırılması yapılabilecektir. Ayrıca, bu çalışma ile farmakoloji alanında kullanılmak üzere uygun bir veri tabanı oluşturulabilir.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Akciğerin Tanıtımı

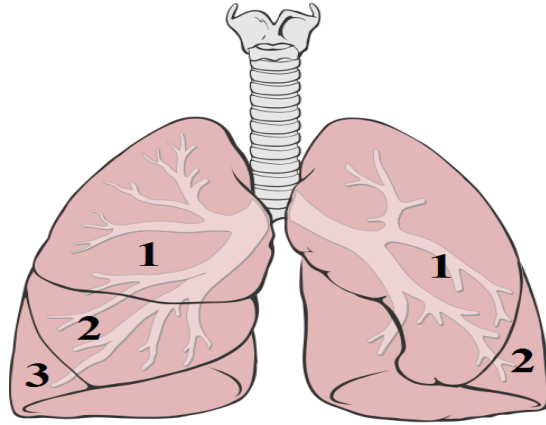
Akciğerler; vücudun ihtiyaç duyduğu oksijeni temin etme görevini yapar. Vücudumuzun en uç noktası olan beynimizden ve diğer bir uç noktamız olan ayak parmak uçlarımıza kadar olan tüm hücreleri bu oksijen sayesinde canlı kalmaktadır. Akciğerler içlerinde bir tenis kortu kadar yüzey alana sahip 300 milyon küçük kese veya alveol bulunmaktadır (Şekil 3.1). Toplu iğne başı kadar olan bu kesecikler her nefes alış verişinde kan ile hava arasında oksijen-karbondioksit alış verişini yapmaktadırlar.

Sağlıklı bir insan dakikada 10-12 nefes alırken, bunlardan biri de derin nefestir. Bu derin nefes akciğerlerin iyice açılmasını sağladığı gibi devamında alınan nefeslerin daha ritmik bir şekilde alınmasını da sağlamaktadır. Erişkin bir erkeğin tek bir akciğerinin kütlesi 1,3 kg'dır ve ortalama 2 veya 3 L kan alma hacmine sahipken kadınlarda akciğer büyüklüğü ve hacmi daha da düşüktür.

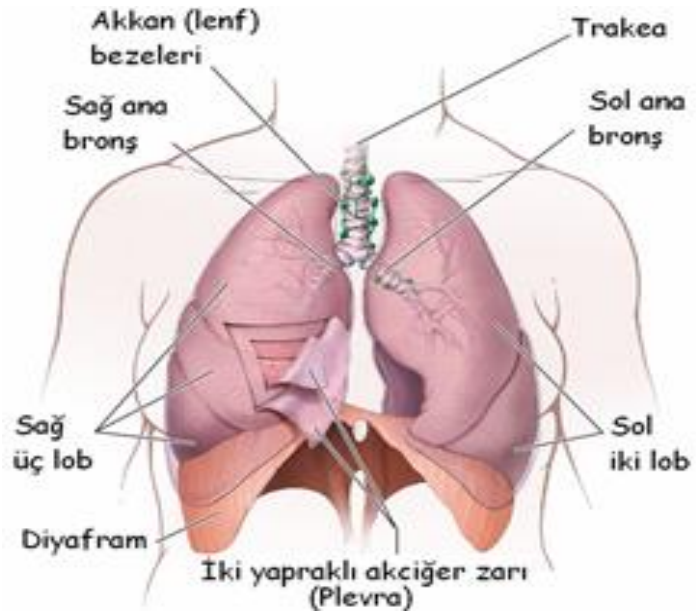


Şekil 3.1. Alveole ait şematik resim

Akciğer hava, kan ve değişik dokulardan oluşan süngerimsi bir yapıya sahip çok ince bir zar tabakasıyla kaplı bir organdır. Sağ akciğerde 3 adet lob bulunurken sol akciğerde 2 adet lob bulunur. Sol akciğer kalbe yakın konumda bulunmasından dolayı da %40 kapasiteyle soluk almamızı sağlarken sağ akciğer 3 adet loba sahip olmasından dolayı %60 kapasiteyle soluk alıp vermeyi sağlar (Şekil 3.2 ve Şekil 3.3).

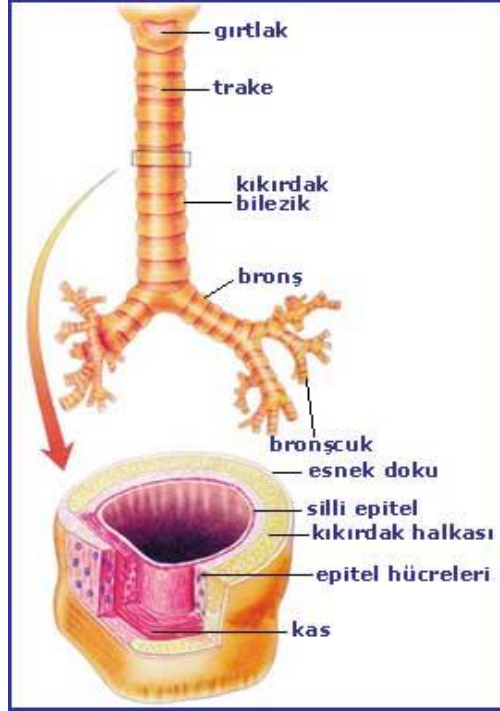


Şekil 3.2. Her bir akciğerin sahip olduğu lob sayısı



Şekil 3.3. Akciğere ait bronşların yerleşim biçimi

Nefes borusu iki bronşa ayrılmakta ve hava giriş-çıkışı bu bronşlar vasıtasıyla sağlanmaktadır. Bronşların temel yapısını kıkırdak oluşturmaktadır (Şekil 3.4).

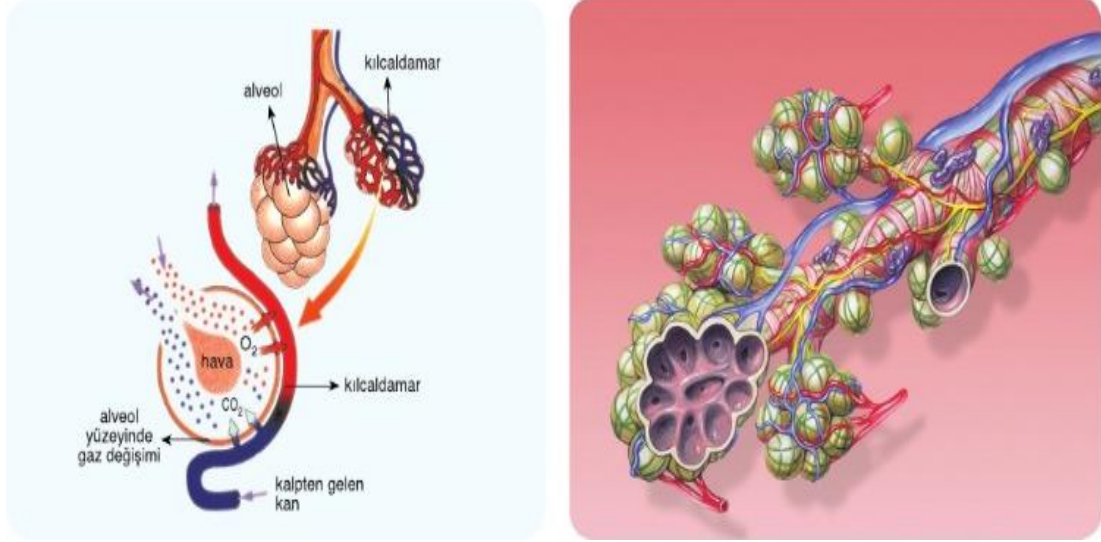


Şekil 3.4. Bronşların genel yapısı

Kalpten gelen damar kirli kanı (Karbondioksit miktarı fazla, oksijen miktarı az) akciğer alveollerine ulaştırırken bir başka damarda temiz kanı (oksijen miktarı fazla, Karbondioksit miktarı az) kalbe ulaştırmaktadır.

Solunan hava soluk borusundan geçerek bronşlara, ardından bronşçuklara ve nihayetinde bronşçukların ucunda yer alan alveollere gelir. Bu alveoller torba biçiminde içi boş keseciklerdir. Akciğer kesecikleri nefesle alınan oksijeni kana karıştırırken kandan alınan karbondioksiti ayrı bronşlardan dışarı çıkarır. Bu işlemin süreci sadece 7 saniye sürer. Bu süre zarfında kalpten gelen kirli kan akciğerin içine girer ve kılcal damarlar aracılığıyla oksijen ile etkileşime gireceği alveollere gelir. Kanı getiren damarlar alveol keseciklerine girer. Sadece ince bir kat hücre ile kaplı bu bölgede kirli

kan, havadan gelen oksijen ile temasa geçer (Şekil 3.5). Bunun sunucunda ise oksijen ve karbondioksit yer değiştirir.



Şekil 3.5. Hava alışverişinin şematik görüntüsü

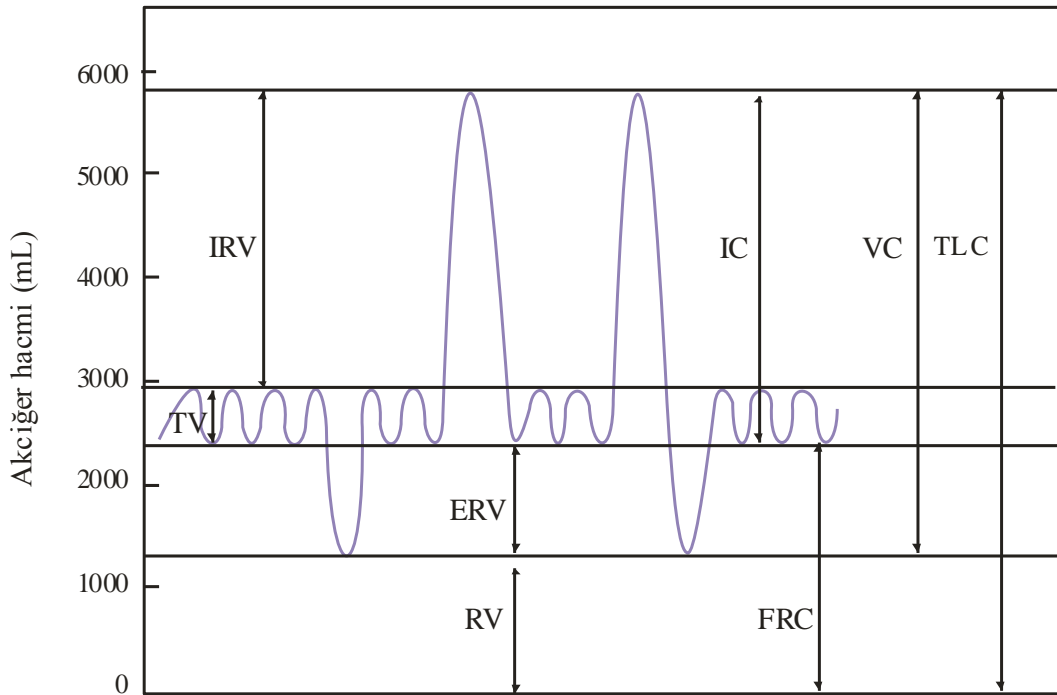
Yüzlerce kola ayrılmış bronşlar ve her birini uçlarında yer alan toplu iğne ucu büyüklüğünde olan alveollerin sayısı sağlıklı bir bireyde 300 milyondur. Alveollerin içi kılcal damarlarla örtülüdür. Her nefes alımında alveol biraz genişler ve nefes geri verildiğinde eski haline geri döner. İç yüzeyi sıvıyla kaplı olan alveoller, sıvıdaki su moleküllerinin birbirini çekmesi ve yüzey gerilimi etkisi ile içe doğru çöker. Normal nefes alındığında içeri çöken alveolun tekrar açılması için büyük bir enerji gerekebilir ama alveolun iç yüzeyine salgıladığı özel bir maddeyi (sürfaktan) kullanarak suyun gerilim kuvvetini düşürür ve böylece alveolün içine çökmesi engellenmiş olur.

3.2. Solunum Fonksiyon Testleri ve Kullanılan Değerler

Akciğerin normal olup olmadığı tespit etmek ve solunumunu kontrol etmek için spirometre ile akciğerin fonksiyon ölçümlerinin yapılmasına spirometri denir. Hacimler ve kapasiteler hesaplandıktan sonra istenen değerlerin miktarı spirogram olarak çıkarılır. Bu deney

sonucunda bulunan değerlerle solunum grafiği elde edilebilir ve bu değerler vital kapasiteye etki eden faktörler açısından çok önemlidir.

Normal insanın akciğerinde her solukta alınan hava hacmi (tidal volüm) sakin solunum sırasında 500 ml'dir. Bununla birlikte bu havanın 150 ml'si alveol bölgesindeki O₂ ve CO₂ değişimine katılamaz. Dinlenme esnasındaki solunum sayısı (12/dk) olarak kabul edilerek 1 dakikada solunan hava $12 \times 500 = 6000$ ml ve alveol bölgesine ulaşan hava hacmi bir dakikada $(500 - 150) \times 12 = 4200$ ml olarak bulunmaktadır. Bu değer alveol ventilasyon olarak adlandırılır. Akciğerin incelenmesi ve hastalıklarının tedavisinde 4 tane hacim; tidal hacim, inspirasyon yedek hacim, ekspirasyon yedek hacim ve rezidüel hacim tanımlanmıştır. Dinlenme halinde akciğerin kapasiteleri ve hacmini gösteren bir spirogram Şekil 3.6'da görülmektedir.



Şekil 3.6. Normal bir insanın akciğerine ait hacim ve kapasitelerinin spirogram göstergesi

(İnspirasyon yedek hacmi :IRV. Vital kapasite: VC. Ekspirasyon yedek hacmi :ERV. TV: Soluk hacmi. IC: İnspirasyon kapasitesi. Rezidüel hacim :RVF. Fonksiyonel rezidüel kapasite :RC. Total akciğer kapasitesi: TLC)

Maksimum bir inspirasyonla alınabilen hava hacmi inspirasyon yedek hacmi (IRV) olarak adlandırılır ki bu hacim yaklaşık 3000 ml'dir. Ayrıca normal bir ekspirasyondan sonra maksimum bir ekspirasyon yardımıyla çıkarılabilen hava hacmi yaklaşık 1100 ml'dir. Bu hacme ekspirasyon yedek hacmi (ERV) denir. Rezidüel hacim (Tortu hacmi-RV) maksimum bir ekspirasyondan sonra akciğerlerde kalan hava hacmini (1200 ml) belirtir. Akciğerlerde yeni hava alış verişi devamlı olması için rezidüel hacim kullanılması gereklidir. Öncelikle helyum dilüsyon yöntemi ile fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ölçülür ve sonra rezidüel hacim hesaplanır. Eğer fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) hacminden ekspirasyon yedek hacmini (ERV) çıkarırsak rezidüel hacmi elde edilebilir.

İki veya daha fazla akciğer hacminden oluşan akciğer kapasite hacimleri vital kapasite, fonksiyonel rezidüel kapasite, inspirasyon kapasitesi ve total akciğer kapasitesi olarak isimlendirilir ve Çizelge 3.1'de özet olarak gösterilmiştir.

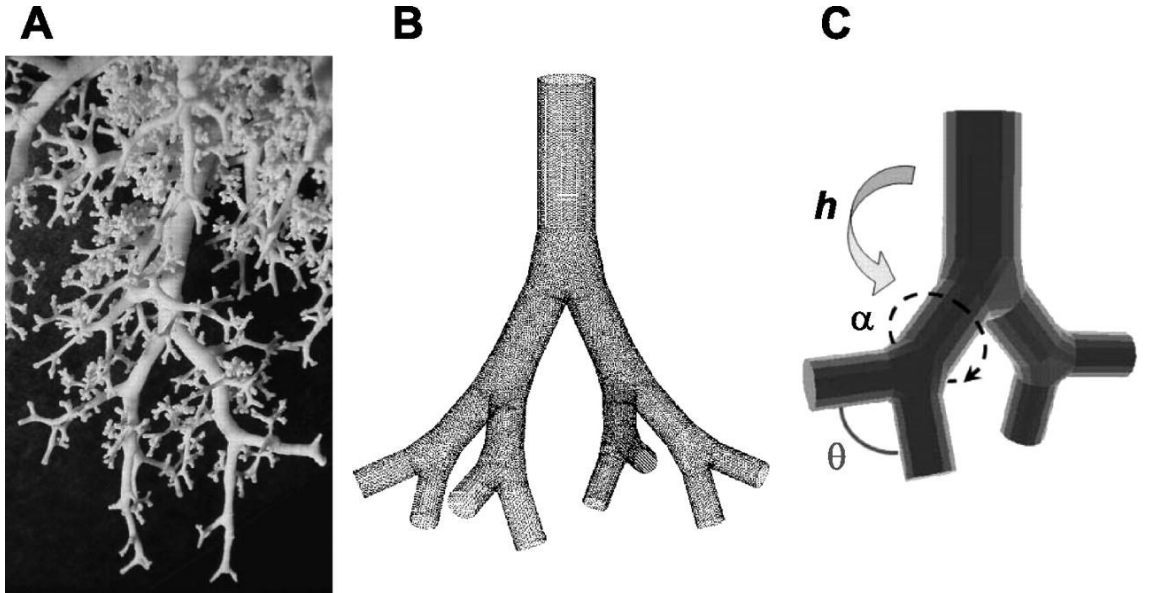
Çizelge 3.1. Akciğerin kapasite hacimleri ve miktarları

Kapasite	Açıklama	Kısaltması	Hacmi (ml)
İnspirasyon kapasitesi	Normal bir ekspirasyondan sonra maksimum bir inspirasyonla alınabilen hava hacmidir.	(IC)	$IRV+TV=3000+500$ $IC = 3500$
Fonksiyonel rezidüel kapasite	Normal bir ekspirasyondan sonra akciğerlerde kalan hava hacmidir.	(FRV)	$RV+ERV=1200+1100$ $FRV = 2300$
Vital kapasite hacmi	Maksimum bir inspirasyondan sonra maksimum bir ekspirasyonla çıkarılabilen hava hacmidir.	(VC)	$IRV+TV+ERV=3000+$ $500+1100=$ $VC = 4600$
Total akciğer kapasitesi	Maksimum inspirasyondan sonra akciğerlerde bulunan toplam hava hacmidir.	(TLC)	$IRV+TV+ERV+RV=$ $3000+500+1100 +1200=$ $TLC = 5800$

3.3. Geliştirilen Modeller

Akciğerin sayısal olarak incelemesi durumunda gerçeğe yakın ve uygun modellerin kullanılması ile sonuçların gerçek değerlere daha yakın çıkacağı aşikârdır. Geometrik ve dinamik olarak akciğere benzer modellerden daha uygun sonuçlar elde edilecektir.

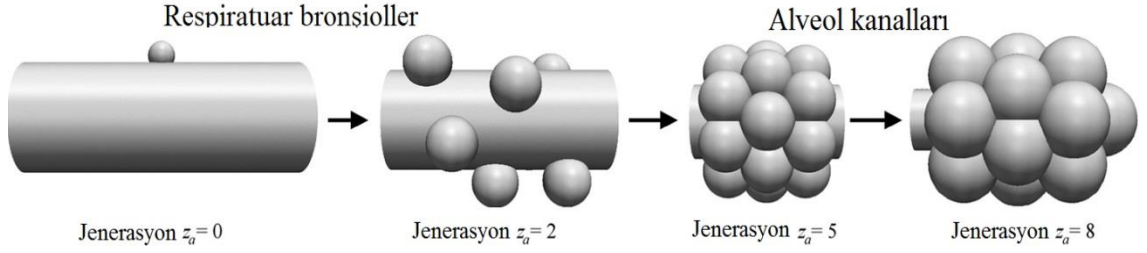
Alveollerin ilk sayısal modeli Haefeli *et al.* (1988) tarafından fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) hacmi için yetişkin bir insan için yapılmıştır (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. Haefeli *et al.* (1988) tarafından fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) hacmine göre üretilen model

Geliştirilen model alveolleri morfometrik açılarından detaylı olarak temsil etmektedir. Bu simetrik modelin hesaplanan boyutları Çizelge 3.2’de verilmiştir. Henry *et al.* (2002) ve Darquenne (2011), çalışmalarında bu verileri kullanmış ve modellerini geliştirmişlerdir (Şekil 3.8).

Haefeli-Bleuer and Weibel, 5-6 L’lik hacme sahip akciğeri dikkate alarak modellerinin boyutlarını hesaplamışlardır. Ayrıca, toplam akciğer kapasitesini %90’a kadar şişirilmiş iken hesaplamalarını gerçekleştirmişlerdir.

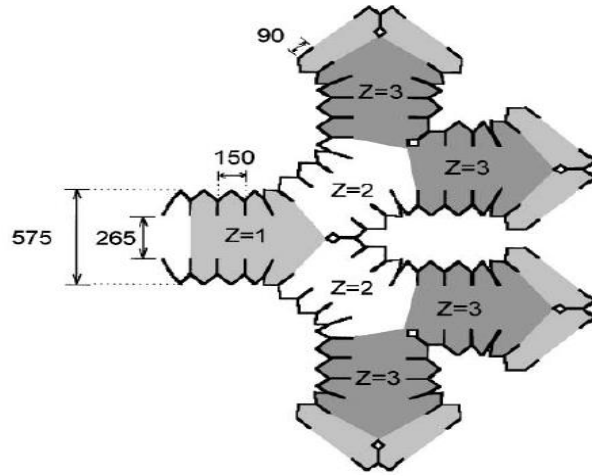


Şekil 3.8. Alveoller için geliştirilen ilk asinus modelin şematik görünüşü (Ma and Darquenne 2011)

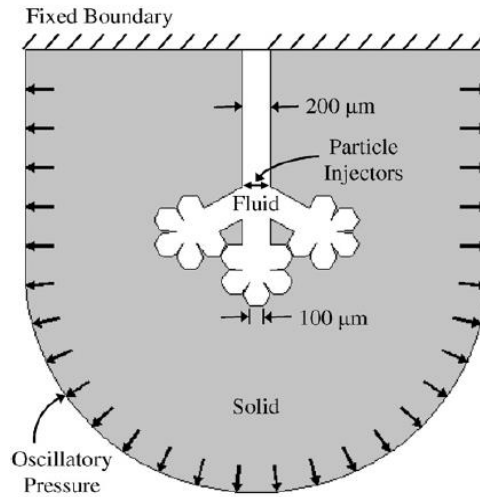
Çizelge 3.2. Haefeli-Bleuer ve Weibel modellerinin boyutları

Anatomik tanım	Akciğer jenerasyonu (Z)	Asiner jenerasyonu (Z_a)	Alveol sayısı (N)	Kanal uzunluğu (μm)	Lümen çapı (μm)	Alveol çapı (μm)
Respiratuar bronşiyoller	15	0	1	1150	410	110
	16	1	2	1090	410	110
	17	2	4	920	400	115
Alveoler kanallar	18	3	8	765	330	165
	19	4	16	680	310	175
	20	5	32	575	290	185
	21	6	64	575	280	200
	22	7	128	575	255	215

Haefeli-Bleuer ve Weibel tarafından geliştirilen model dikkate alınarak iki boyutlu rijit bir model olarak Chantal Darquenne (2002) tarafından (Şekil 3.9) ve esnek model olarak Dailey and Ghadiali (2007) tarafından geliştirilmiştir (Şekil 3.10).



Şekil 3.9. Chantal Darquenne (2002)'in iki boyutlu rijit modeli



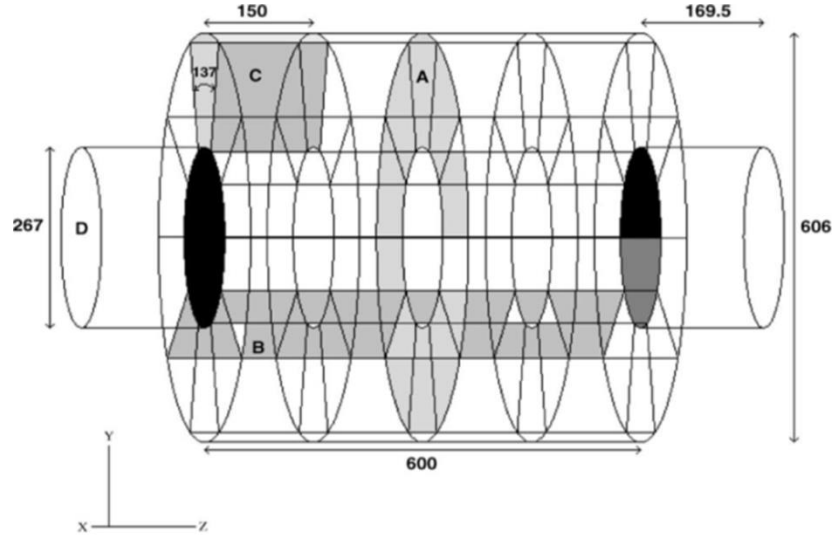
Şekil 3.10. Dailey ve Ghadiali (2007)'in iki boyutlu esnek modeli

Geliştirilen ilk üç boyutlu modelin boyutları Harrington *et al.* (2006) tarafından elde edilmiştir. Bu model boyut olarak akciğer alveolar bölgesinde bugüne kadar yapılmış gerçeğe en yakın tam hücreli üç boyutlu bir geometrik modeldir (Şekil 3.11).

Bu model gerçekçi bir toplam alveoler yüzey alanının yanı sıra lümen çapı değerlerini en iyi sağlayan ve diğer modeller tarafından gözardı edilen radyal alveoler duvarlarını da içermektedir. Modelin bu özelliklerinden dolayı, yerçekimi ile ilgili bifurkasyon yöneliminin partikül tortusuna etkisini incelemek mümkündür. Modelde kullanılan

boyutlar ise lümen çapı $267 \mu\text{m}$, dış çapı $606 \mu\text{m}$ ve kanal uzunluğu $600 \mu\text{m}$ dir. Eksenel ve radyal yönlerinde alveollerin sayıları, genişliği ve yüksekliği; toplam alveol yüzey alanlarını karşılayacak şekilde tasarlanmıştır.

Modelde eksenel yönde $150 \mu\text{m}$ boyutunda 4 ve radyal yönde $137 \mu\text{m}$ boyutunda 10 adet alveol bulunmaktadır. Alveol genişlikleri boyla değişmektedir; bu yüzden alveol genişliğinin ortalaması alınmaktadır. Tam gelişmiş bir akış profili elde etmek için gereken mesafe burada $9 \mu\text{m}$ 'den az olmaması gerekir. Alveollerin giriş ve çıkış terminal boyutları, toplam alanı karşılayacak şekilde $169,5 \mu\text{m}$ alınır.



Şekil 3.11. Liam Harrington (2007) tarafından yapılan modelin şematik görünümü

Şekil 3.11'de görüldüğü gibi alveoller, eksenel düzlem (A) ve radyal düzlem (B) arasında gösterilir. Alveollerin genişliği yüksekliğinin boyunca değişir ve belirtilen nedenle genişlik boyutu alveollerin orta derinliğinde ölçülür. (D) girişindeki akış profili paraboliktir.

Çizelge 3.3'de Haefeli-Bleuer ve Weibel geliştirdikleri model ile Harrington modelinin boyutlarını kıyaslanmıştır. Bu kıyaslamanın sonucu olarak 18-22 jenerasyonları için yeterli ve geçerli modelleme görülmektedir. Ayrıca Çizelge 3.4, Haefeli-Bleuer ve

Weibel tarafından alınan ölçümler ile Harrington modellerinin arasındaki standart sapmalarını vermektedir. Standart sapma niceliksel ölçekli modelin kullanılan boyutları ve gerçek akciğerin ortalama boyut verileri arasındaki yayılmayı gösteren bir istatistiksel ölçüdür. Eğer birçok veri ortalamaya yakın ise, standart sapma değeri küçüktür; eğer birçok veri ortalamadan uzakta yayılmışlarsa standart sapma değeri büyük olur.

Çizelge 3.3. Haefeli-Bleuer ve Weibel geliştirdikleri model ile Harrington modelinin boyutlarını karşılaştırılması.

Jenerasyon ^a	Haefeli-Bleuer ve Weibel modeli ^b					
	Kanal uzunluğu (µm)		Lümen iç çapı (µm)		Lümen dış çapı (µm)	
	Ortalama ^a	Standart sapma	Ortalama ^a	Standart sapma	Ortalama ^a	Standart sapma
18	720	179	331	40	615	100
19	581	174	308	33	592	122
20	599	190	290	31	601	98
21	620	202	269	38	613	119
22	600	184	259	35	621	97
Geliştirilen Harrington modeli	600		267		606	

^aHaefeli-Bleuer ve Weibel (1988), jenerasyon 0 acinus başlangıç olmak üzere, farklı bir numaralandırma sistemi kullanmaktadır. Dolayısıyla 18-22 jenerasyonlar Haefeli-Bleuer ve Weibel tarafından kullanılan 4-8 jenerasyonlara denk gelmektedir. ^bHaefeli-Bleuer ve Weibel (1988) ölçümleri Harrington modeli ile karşılaştırmasını sağlamak için $(3.5/5.4)^{1/3}$ oranında ölçeklenir.

Çizelge 3.4. Haefeli-Bleuer ile Harrington modellerinin her jenerasyonda toplam yüzey alanı karşılaştırılması

Jenerasyon	Alveol sayısı (N)	Haefeli-Bleuer ve Weibel ^a modelin yüzeyi(mm ²)	Geliştirilen Harrington modelin yüzeyi (mm ²)
18	16	119	81
19	32	190	161
20	64	359	322
21	128	654	645
22	256	1171	1289

N, Her acinusta jenerasyonların sayısını gösterir. ^aHaefeli-Bleuer and Weibel (1988) ölçümleri $(3.5/5.4)^{2/3}$ olarak ölçeklendirilmiştir ve toplam alan açısından Harrington modeli ile karşılaştırmıştır. Çizelge 3.3'de modelin gerçek acinus yüzey alanına yakınlığını göstermektedir.

3.4. Sayısal Modelin Geliştirilmesi

3.4.1. Solunum mekaniğinin modellenmesi

3.4.1.a. Solunum biyofiziği ve mekaniği

1. Ventilasyon (inspirasyon–ekspirasyon)

Solunum yada spontan ventilasyon basit olarak havanın akciğer içine ve dışına hareketidir. Ventilasyonda temel amaç, oksijence zengin havanın akciğerlere alınması ve yüksek oranda karbondioksit içeren solunum havasının dışarı atılmasıdır. İspirasyon sürecinde diyafram ve eksternal interkostal kaslar kasılır ve torasik aralığın hacmi artar. Bu sebep ile intraplevral basıncın negativitesi artar ve akciğer genişleyince içine hava dolar.

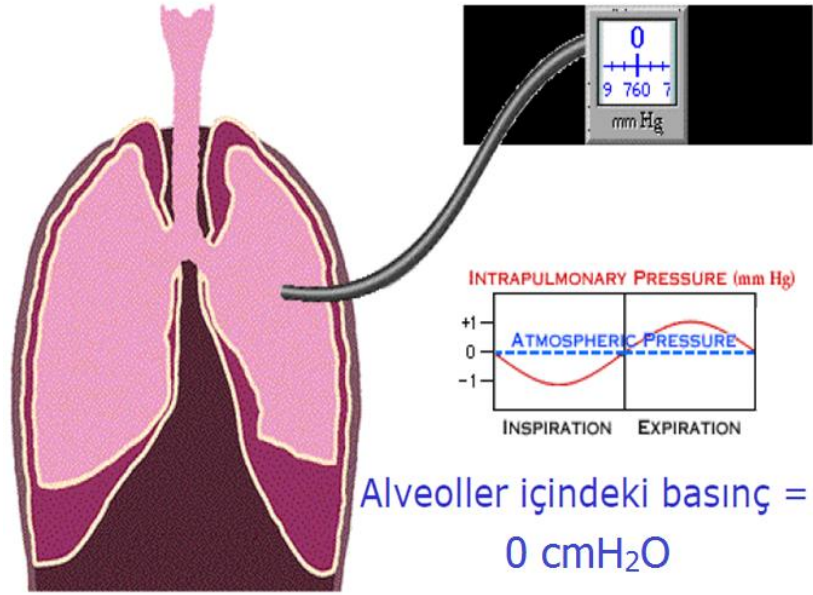
2. Alveoler basınç

Alveoler basınç, akciğer alveollerinin içindeki havanın basıncıdır. Glottis açıldığında akciğerlere hava giriş çıkışı olmadığında, akciğer ve solunum sistemi alveollerine kadar olan basınç, atmosferik basınca eşittir. İspiryumda alveollerin içine çekilecek şekilde hava akımı sağlamak için, alveollerdeki basınç hafifçe atmosferik basıncın altına yaklaşık (-1) cmH₂O düşmektedir. Bu düşük negatif basınç 2 saniyede 0,5 litre havayı akciğerlere çekmek için yeterlidir (Şekil 3.12).

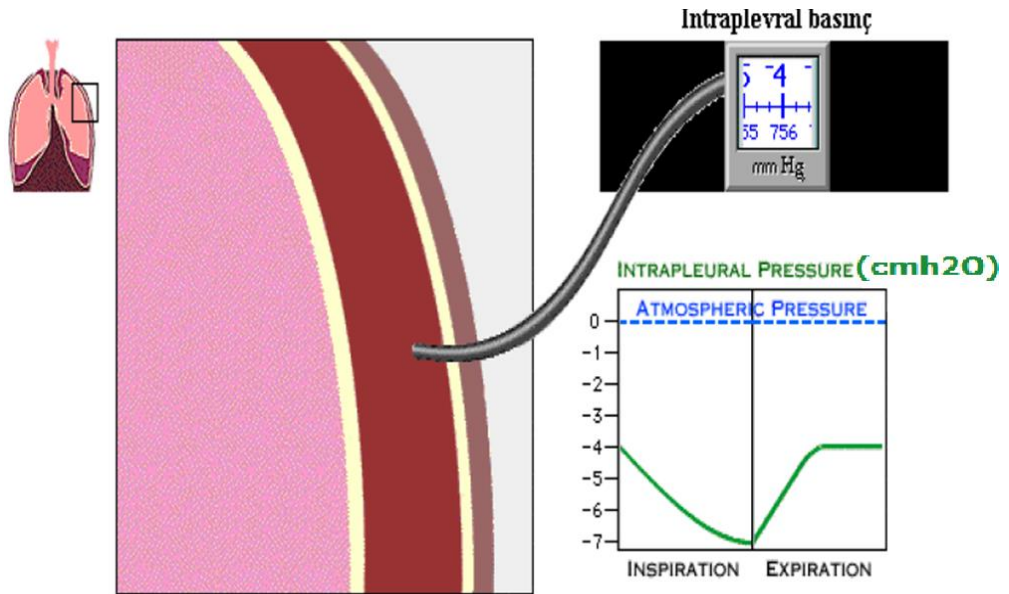
3. Plevral basınç

Plevral basınç; akciğerler (viseral plevra) ve göğüs duvarı plevrası arasındaki boşlukta yer alan sıvının yarattığı hafif negatif bir basınçtır. İspirasyon başında normal plevral basınç (-5) cmH₂O'dur ve bu akciğerleri dinlenirken açık tutmak için yeterli basınçtaki emilim gücüdür. İspirasyon devam ederken göğüs kafesinin genişlemesi akciğerleri

dışarı iter ve ortalama negatif basınç etkisi yaklaşık (-7.5) cm H₂O'ya yükselir. Akciğer; göğüs duvarından uzaklaşmasıyla plevral aralığın büyümesi plevral basıncı azaltır (Şekil 3.13).



Şekil 3.12. İntrapulmuner (intra-alveoller) basınç değişimi



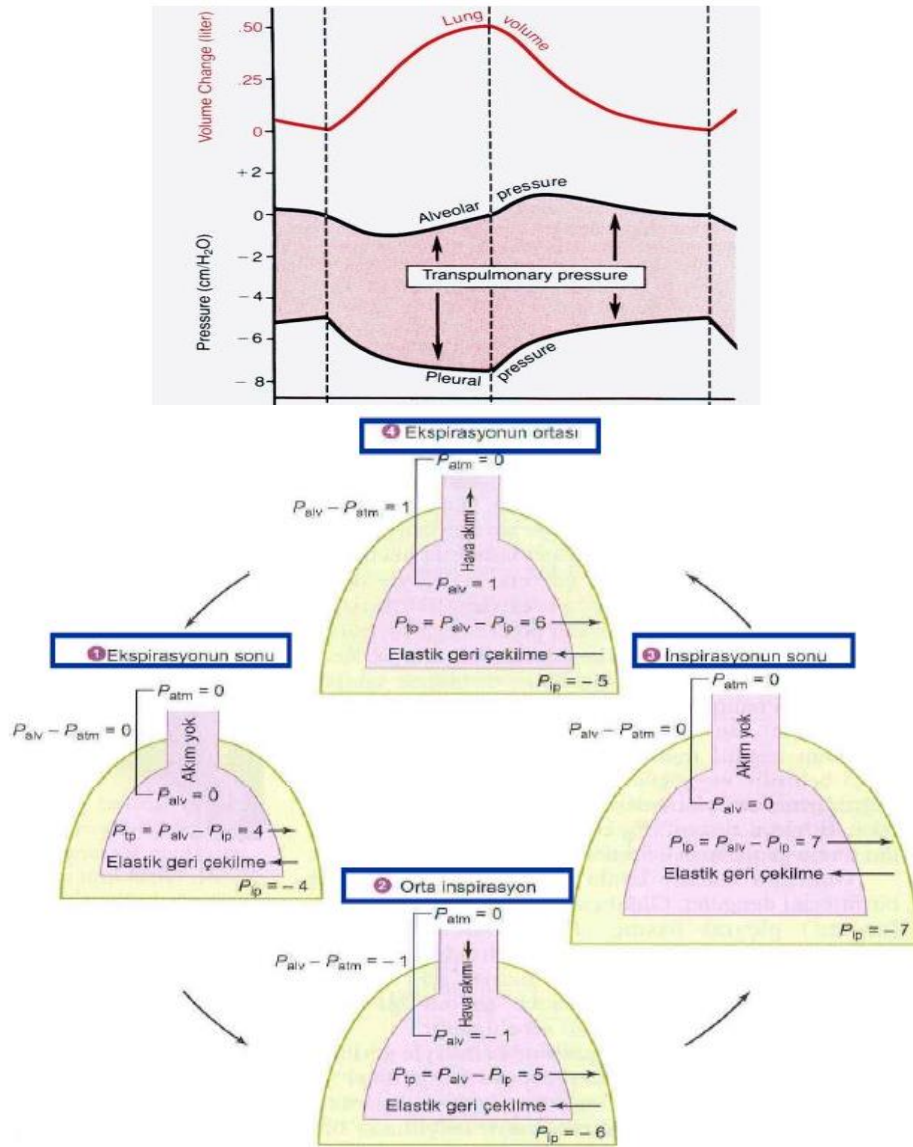
Şekil 3.13. İntrapleural basınç değişimleri

4. Transpulmoner basınç

Alveoler ve plevral basınç arasındaki farka transpulmoner basınç denir (Şekil 3.14).

$$\text{Transpulmoner basınç} = P(\text{alveoler}) - P(\text{plevra})$$

Akciğerin ve alveollerin dış yüzü arasındaki basınç farklıdır, genişleyen her bölgede akciğeri daralmaya yönlendiren elastik kuvvetlerin bir ölçüsüdür.



Şekil 3.14. Solunum mekaniği ve transpulmoner basınç değişimi

Transpulmoner basınç değişimine karşı oluşan soluk hacmine akciğer kompliyansı denir. Transpulmoner basıncın yüksek olması alveollerin aşırı distansiyonuyla birlikte akciğer hacimini artırır, ekspirasyon sonu basıncın düşük olması da alveollerin sürekli açılıp kapanmasına neden olarak VALI (Ventilator-Associated Lung Injury) oluşumunda önemli rol oynar. Transpulmoner basıncın 5 cmH₂O düzeyinden 20 cmH₂O düzeyine çıkması halinde epitelyal ve endotelyal parçalanmalarda artış olduğu gösterilmiştir (Bennett *et al.* 2002).

Doku gerilmeleri akciğer parankimi aracılığıyla aktarılır ve alveollerdeki basınç gradyanını (~2 cmH₂O veya 200 Pa) artırır. Böylece, alveoller düzeyinde doku deformasyonu akış alanını sürükler. FSI simülasyon tekniğinde alveoller doku hareketi ve hava akımı arasındaki ilişki kullanılarak hesaplamalar yapılmaktadır. Bu yaklaşım hesaplama tekniği açısından zor olmasına rağmen, gerçek değerlere daha yakın sonuçlar vereceği için tercih edilebilir.

Yukarıda belirtildiği gibi, basınç gradyanının değişimi $\Delta P=2$ cmH₂O olup, sonlu eleman modelinde basınç 0 ila 2 cmH₂O arasında değişmektedir ve aşağıdaki gibi ifade edilebilir (Dailey and Ghadiali, 2007).

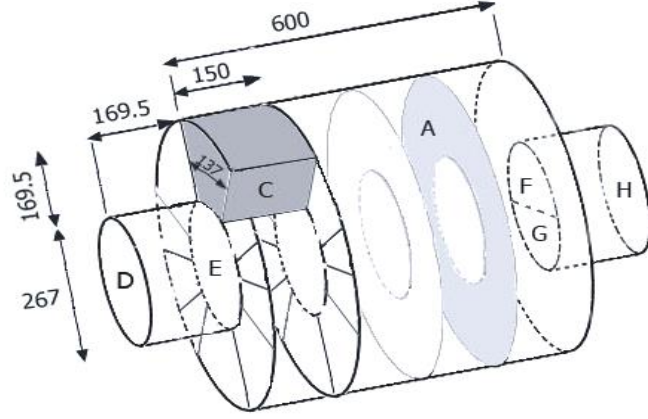
$$P_{load} = \frac{\Delta P}{2} \left[\sin \left(\frac{2\pi t}{\lambda_{TB}} - \frac{\pi}{2} \right) + 1 \right] \quad (3.1)$$

Burada t, zaman ve λ_{TB} , nefes periyodudur.

3.4.2. Modelin geometrisi

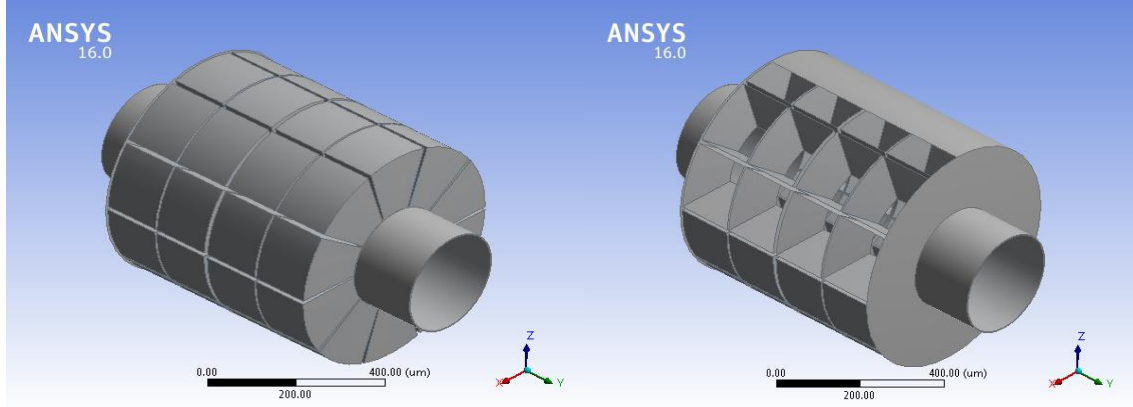
Şekil 3.15’de akciğer alveolar bölgesinde bugüne kadar en gerçekçi geometrik gösterimini içeren ve Liam Harrington *et al.* (2006) tarafından kullanılan üç boyutlu bir model görölmektedir. Bu model gerçeğe yakın bir toplam alveoler yüzey alanı sunmakla birlikte alveoler derinliği, alveoler genişliği, kanal uzunluğu, dış ve lümen çapı değerlerini mükemmel sağlayan ve diğer modeller tarafından ihmal edilen radyal alveol

duvarlarını da içermektedir. Bifurkasyona sahip bu modelin geometrisi yerçekimi etkisi altındaki partikül çökmesini de incelemek için uygundur.



Şekil 3.15. Alveoller modelinin geometrik gösterimi

Kanal uzunluğu: 600 μm , lümen çapı: 267 μm , dış çapı: 606 μm , alveol uzunluğu, ortalama genişliği ve derinliği: 150 \times 137 \times 169,5 μm (Liam Harrington *et al.* 2006)



Şekil 3.16. Alveoller modelinin ANSYS’de geometri gösterimi

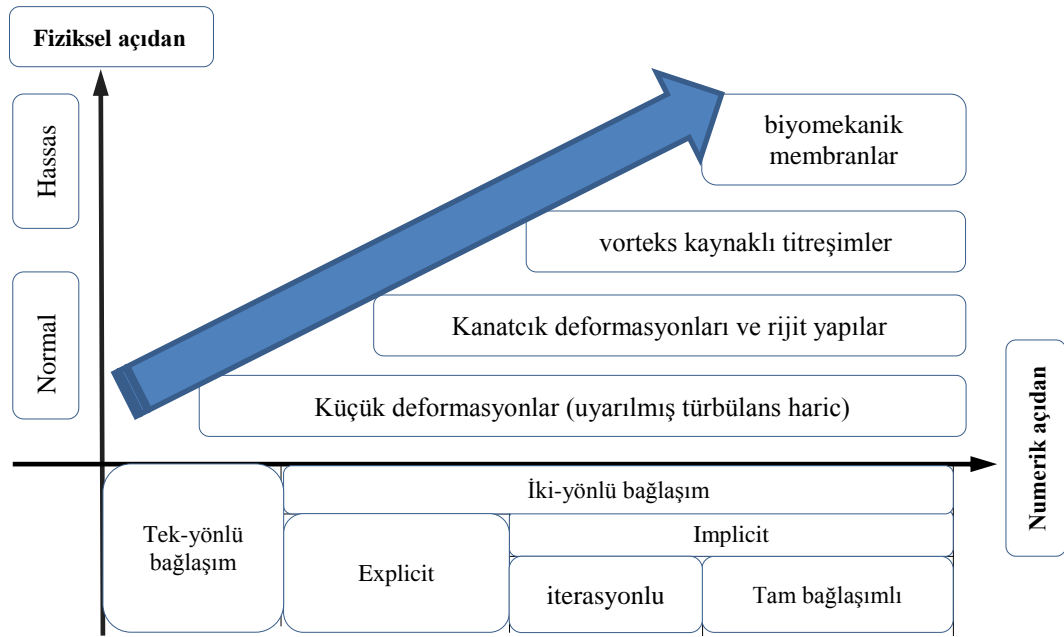
3.4.3. Akışın modellenmesi

Akciğerin alveol bölgesinde hava akış şartları laminer, izotermal ve 37°C özelliklerindedir. Akış sıkıştırılmaz kabul edilerek Navier-Stokes denklemleri kullanılmıştır. Duvar cidarlarında, kaymaz sınır şartı (no-slip) kabul edilecektir. Akış laminer olduğundan akış hız profili paraboliktir. Trakeal debisi $\dot{V}_T=500$ ml/s kabul

edilerek her hangi bir G jenerasyonun debisi, $\dot{V}_G = \frac{\dot{V}_T}{2G}$ formülü ile hesaplanacaktır (Dailey and Ghadiali 2007). Solunum için hava akışı sürekli akış kabul edilecektir. Model jenerasyonları için 5 model gereklidir (8, 19, 20, 21 ve 22). Yakınsama kriteri olarak $\leq 10^{-3}$ değeri alınarak hesaplamalar yapılmıştır.

3.4.4. Akışkan-yapı etkileşimi (FSI Simülasyonu)

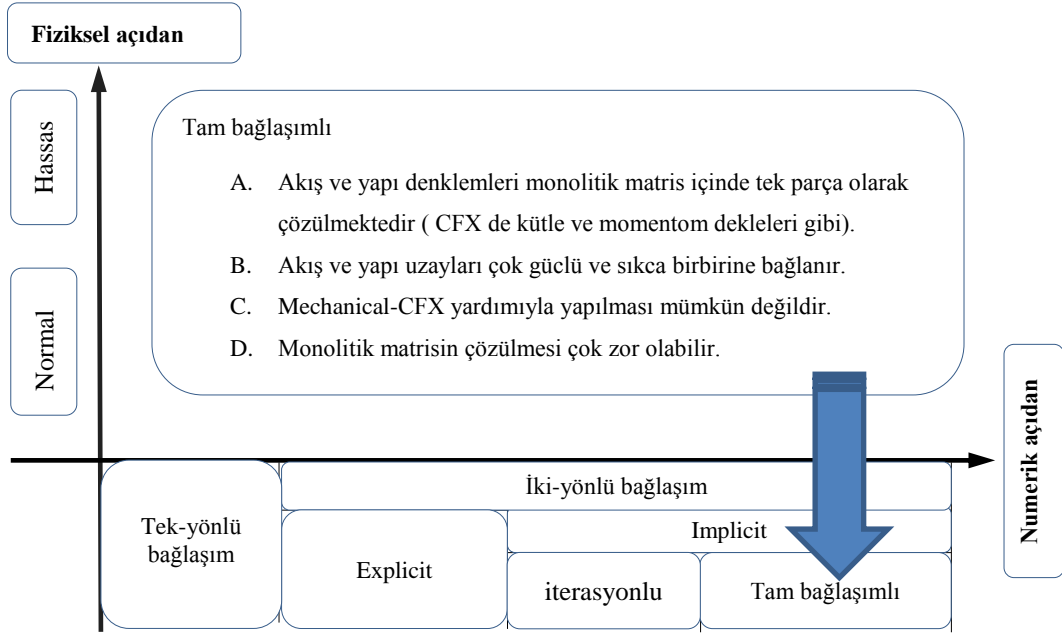
Aeroelastik olaylar akışkan-yapı etkileşimi ile ilgili olduğundan sayısal çözüm hem akış hem de yapı problemlerinin çözülmesini gerektirir (Şekil 3.17). Bu problem üç ayrı modelleme yönteminin ortaya çıkmasına neden olur (Oncu *et al.* 2008).



Şekil 3.17. Akışkan-yapı etkileşimi türleri

Birincisi “tam bağlaşım (fully coupled)” yöntem olarak adlandırılır (Şekil 3.18). Bu yöntemde akış ve yapı için kullanılan teoriler birleştirilerek sistemin davranışını belirleyen tek bir denklem kümesi oluşturulur ve denklemlerin sayısal çözümü elde edilmeye çalışılır. Genellikle bu yöntem ile yapı, kiriş veya plaka teorisi ile

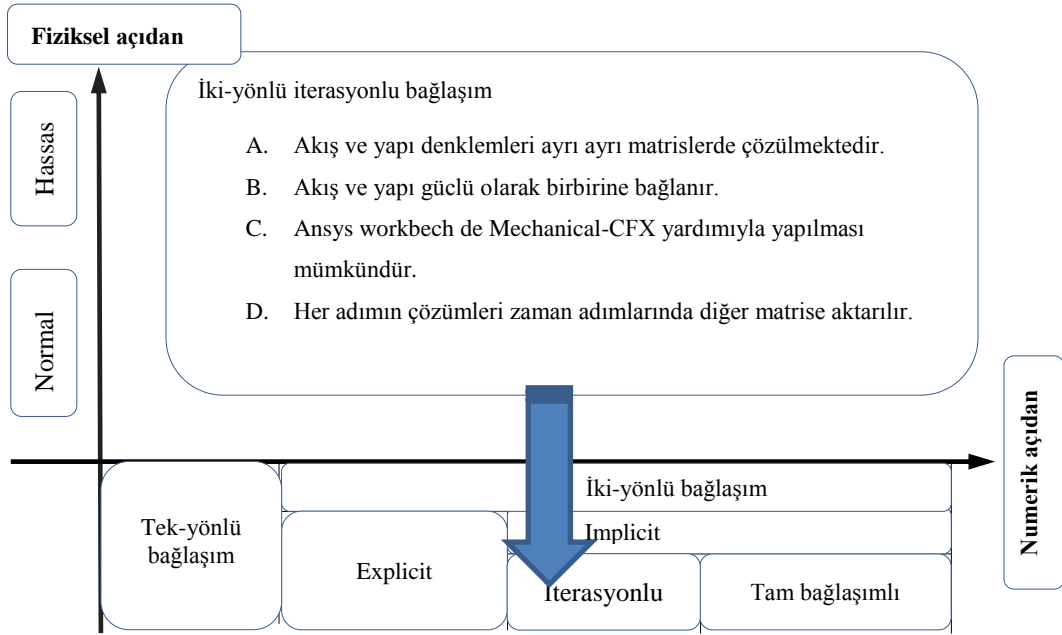
modellemeler yapılmakta, akış ise daha fazla zaman isteyen Euler veya Navier-Stokes denklemleri ile çözülmektedir. Bu yöntemin hesaplama maliyeti fazla olduğundan daha çok iki boyutlu problemlerin çözülmesinde kullanılmış ve karmaşık geometriler için tek denklem takımı çıkarmak zor olduğundan uygun olmadığı görülmüştür.



Şekil 3.18. Akışkan-yapı etkileşiminin iki-yönlü tam bağlaşımı

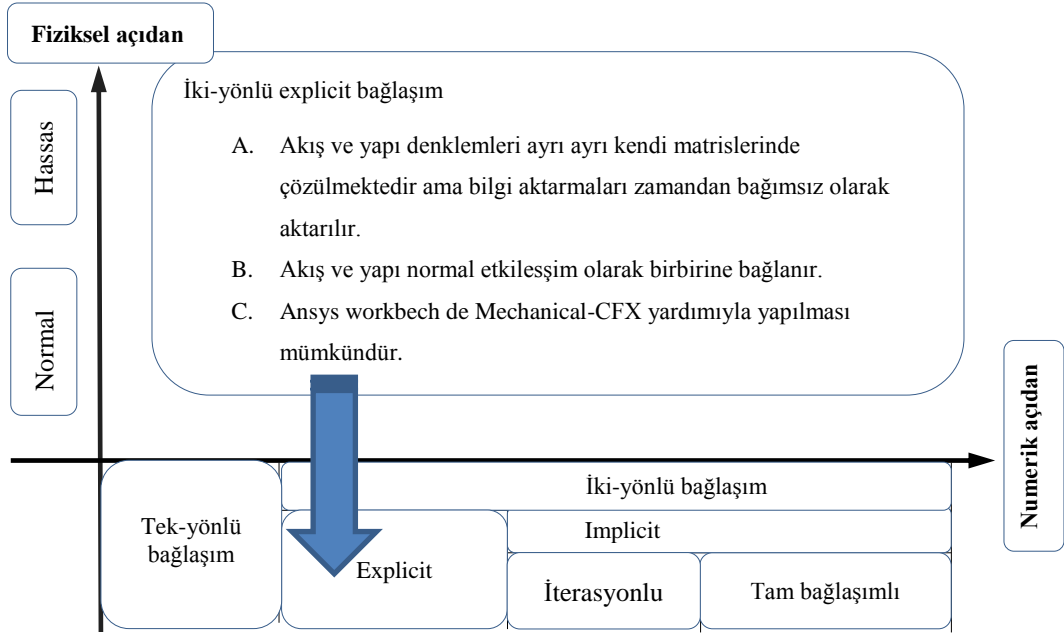
İkinci yöntem “sıkı bağlaşımlı (closely coupled)” yöntem olarak adlandırılır (Şekil 3.19). Bu yöntem ile akış ve yapı uzaylarının denklemleri ayrı ayrı matrislerde çözümlenerek her bir çözüm iterasyonu sırasında elde edilen sayısal veriler için iki çözüm arasında sürekli bir aktarma yapılmaktadır. Bu yöntemin avantajlarından biri, karmaşık geometrilerin değişik tipteki sonlu elemanlar ile modellenmesine daha yatkın olmasıdır. Diğer bir avantajı ise, akış ve yapı uzaylarının çözümleri farklı çözülüp her bir disiplinde yakınsama sağlandıktan sonraki iterasyon için veri aktarımı yapılabilir olmasıdır. Bu nedenle problemin karmaşıklığına göre istenirse daha basit veya daha karmaşık akış veya yapı modellemeleri arasında seçim ve geçiş yapılabilir. Dezavantajı ise akış ve yapı ayrı çözüldüğünden her iki uzayı modelleyen çözüm ağının (dolayısıyla düğüm noktaları çakışık değildir) farklı olmasıdır. Yapı aerodinamik yüklere maruz kaldığında ise yer değiştirmeler nedeniyle akış uzayının (meydanın) da sınırları değişir.

Bu yüzden sayısal hatayı indirmek için her iki uzay için elde edilen sonuçlar çözümler arasında aktarılmadan önce veri uygunluğu sağlanmalıdır ve ağ çözümü her iterasyondan sonra güncellenmelidir. Bağlaşımı sağlayan bu işlem için kullanılan farklı algoritmalar mevcuttur. Zaman içinde artan bilgisayar işlem yeteneği sayesinde bu yöntem son yıllarda en çok kullanılan yöntem olmuştur.



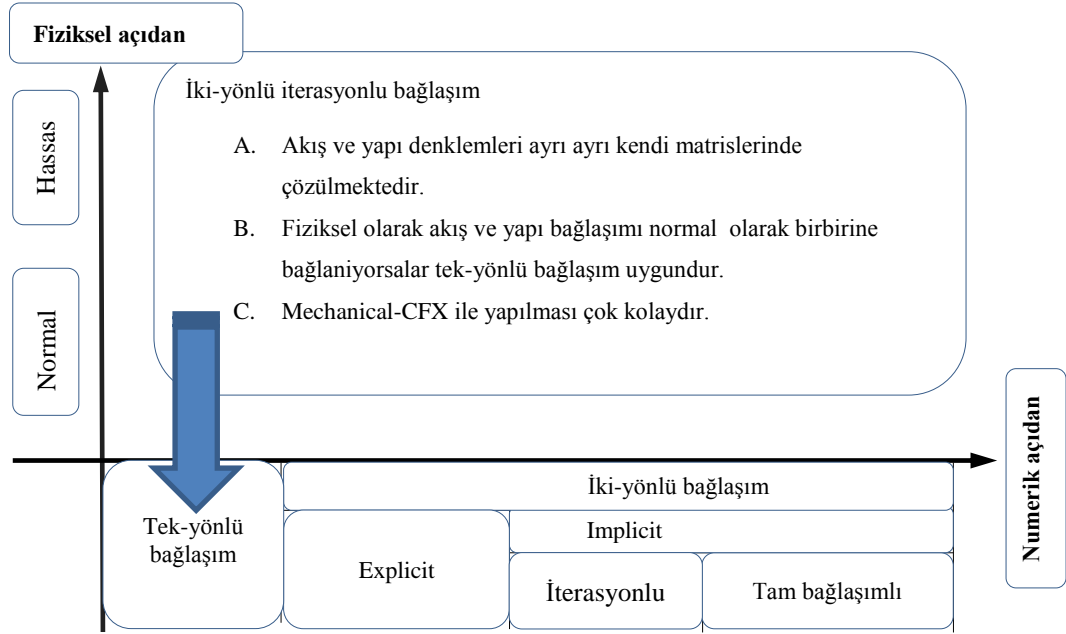
Şekil 3.19. Akışkan yapı etkileşiminin iki-yönlü sıkı bağlaşımı

Üçüncü yöntem ise “gevşek bağlaşımlı (loosely coupled)” olarak adlandırılır (Şekil 3.20). Bu yöntemde yine akış ve yapı problemi ayrı modüllerde çözülür, ancak çözümler arası veri aktarımı ya seçilen belirli bir sayıda yapılır (mesela analiz başına 3-10) ya da sadece bir kere yapılır. Bu yöntem daha çok basit geometriye sahip lineer problemler için kullanılmaktadır. Akış hız potansiyel teorisi ile modellenirken yapı için daha çok yaklaşım modeli kullanılır.



Şekil 3.20. Akışkan yapı etkileşiminin gevşek bağlaşımı

Akışın karakteristiğine bağlı olarak akışkanın katı cisim üzerinde bıraktığı etkinin sonucunda oluşan cisimdeki deformasyon, gerilme gibi değişkenlerin incelenmesi akışkan-yapı etkileşimli problemler olarak adlandırılabilir. Bu problemlerde akışın çözümü için Fluent veya CFX programı ile ANSYS yapısal analiz programları birbirleriyle etkileşim içinde çalışmaktadır. Bu etkileşim tek yönlü ise iki yönlü bağlaşımına göre daha kolay olarak yapılabilir. Akışın karakteristiğinin cisim deformasyonuna bağlı olarak göreceli hafif değişim göstermesi durumunda tek yönlü akışkan-yapı etkileşiminin kullanılması tercih edilebilir ve Mechanical-CFX yardımıyla çok basit şekilde yapılması mümkündür (Şekil 3.21).



Şekil 3.21. Akışkan yapı etkileşiminin tek-yönlü bağlaşımı

3.4.4.a. FSI Hesaplama Formülasyonu

FSI problemi ANSYS yardımıyla çözülmüştür. ANSYS ile karışık ayrıklaştırma (mixed discretization) yöntemi ve Lagrange-Euler (ALE) formülünü birlikte kullanarak hesaplamalar yapılacaktır. Deforme olabilen duvarlar Lagrange formülasyonu, akışkan alanı ise Euler formülü yardımıyla çözülmüştür.

$$\rho \frac{\partial v_i}{\partial x_i} = 0 \quad i=1,2,3 \quad (3.2)$$

$$\rho \frac{\partial v_i}{\partial t} + \rho v_j \frac{\partial v_i}{\partial x_j} = -\rho \frac{\partial p}{\partial x_i} + \mu \frac{\partial^2 v_i}{\partial x_i \partial x_j} \quad (3.3)$$

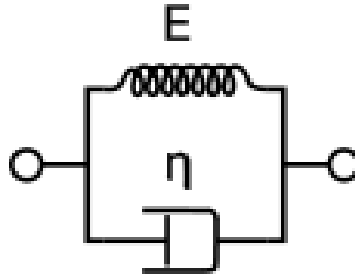
Burada ρ sıvının yoğunluğu, μ akışkan viskozitesi, v hız vektörü, x konum vektörü, t zaman ve p akışkan basıncıdır.

$$\frac{\partial \sigma_{ij}^s}{\partial x_j} = 0 \quad (3.4)$$

$$\sigma_{ij}^s = \frac{E}{1+\nu} \epsilon_{ij} + \frac{\nu E}{(1+\nu)(1-2\nu)} \epsilon_{kk} \delta_{ij} \quad (3.5)$$

$$\epsilon_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial d_i}{\partial x_j} + \frac{\partial d_j}{\partial x_i} \right) \quad (3.6)$$

Burada σ_{ij}^s gerilme tensörü, E elastisite modülü ve $\nu = 0.49$ Poisson oranı, ϵ_{ij} gerinme (birim şekil değiştirme) tensörüdür. Şekil 3.22’de gösterilen Kelvin-Voigt visko-elastik modeli yardımıyla sonuçlar visko-elastik model için yapılmıştır.



Şekil 3.22. Kelvin-Voigt visko-elastik modeli (Fung 1993)

$$\sigma_{\text{Total}} = \sigma_D + \sigma_S \quad (3.7)$$

$$\epsilon_{\text{Total}} = \epsilon_D = \epsilon_S \quad (3.8)$$

$$\sigma_{ij}^s = E \epsilon_{ij} + \eta \frac{\partial \epsilon_{ij}}{\partial t} \quad (3.9)$$

$$\epsilon_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial d_i}{\partial x_j} + \frac{\partial d_j}{\partial x_i} \right) \quad (3.10)$$

Burada, η viskozitedir. Ayrıca FSI modellerinde, dört sınır şartı bulunmaktadır.

$$d_i^f = d_i^s \quad (3.11)$$

$$n_j \sigma_{ij}^s = n_j \sigma_{ij}^f \quad (3.12)$$

$$\sigma_{ij}^f = -p \sigma_{ij} + \mu \left(\frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i} \right) \quad (3.13)$$

$$n_j v_i = n_i \frac{\partial d_i^s}{\partial t} \quad (3.14)$$

Eşitlik 9'da akışkan ve yapı düğüm deplasmanları sırasıyla d_i^f ve d_i^s ile gösterilmektedir. Ayrıca, n_j arayüzeyde olan normal vektör ve σ_{ij} Kronecker delta fonksiyonudur. Akışkan ve katı gerilme tensörleri sırasıyla σ_{ij}^s ve σ_{ij}^f ile gösterilmektedir. Eşitlik 14'te yapı ve akışkan uzayında akışkan hızı süreklilik şartından dolayı deplasman hızına eşittir.

Bu çalışmada, ANSYS Workbench 16.0'da iki yönlü FSI analizlerini yapmak için Transient Structural ve Fluid Flow (CFX) sistem olmak üzere iki çift sistem kullanılmıştır.

3.4.4.b. Sayısal hesaplama sistemi

Geliştirilen model kullanılarak alveollerdeki doku hareketi ve hava akımının arasındaki ilişki iki yönlü FSI (Fluid Structure Interaction) tekniği yardımıyla simüle edilmiştir.

- a) Deformasyona uğrayabilen duvarlar Lagrange formülasyonu ve diğer akış alan bölgesi Euler formülü yardımıyla çözülmüştür.
- b) Simülasyonlar için 7 farklı doku modeli (Kelvin Voigt visco-elastik modelinde doğrusal elastisite doku değeri için $20000 < E < 50000$ dyn/cm² aralığını 4 eşit kısma bölerek elastisite doku değerlerini ve viskosite değeri için $0 < \eta < 50000$ g/cms aralığını 3

eşit kısma bölerek viskozite değerleri) ve farklı solunum periyotları (toplam dört inhaler tedavi grubu için $\lambda_{TB}=5, 7.5, 11.25, 15$ s) kullanılmıştır.

Yapılan adımlarda önce saf (sade hava) bir akış için FSI yöntemi ile hesaplamalar yapıldı. Hesaplama sonucu elde edilen sonuçlar uygunsa partiküllü akış için hesaplamalar tekrarlanmıştır.

Her tedavi grubu için FSI simülasyonu ile elde edilen zamana bağımlı akış alanının değerleri partikül izlemesi için kullanılmıştır ve konveksiyon, difüzyon ve yerçekiminden dolayı sedimentasyon etkileri partikül hareketi üzerinde gözlenmiştir. Doku viskoelastisite etkisi göstermesi için simülasyonlardan farklı doku modeli (Kelvin Voigt visko-elastik modelinde) doğrusal elastisite doku değeri için kullanılmıştır.

Kullanılan model akciğer alveolar bölgesinde bugüne kadar en gerçekçi geometrik gösterimini içeren hücreli ve üç boyutlu model olduğundan dolayı elde edilen sonuçların gerçek insan vücudundaki (*in vivo*) partiküllerin hareketine ve davranışına yakın olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmada, alveol bölgesinde partikül hareketlerinin incelenmesi için, uygun inspirasyon modelleri ve geometrik olarak insan akciğerine daha yakın olan üç boyutlu ve cidarları visko-elastik model geliştirilmiş ve bu modelin sayısal çözümü yapılmıştır. Şu ana kadar alveolların cidarlarını visko-elastik kabul eden ve doku gerilmelerini hesaba katarak yapılan çalışmalar sadece iki boyutlu modeller üzerinde yapılmıştır (Dailey and Ghadiali 2007).

Solunum tedavisinde uygun solunum süreleri kullanarak alveol cidarları üzerinde basınç gradyanı modellenmiştir. Modelin gerçeğe daha yakın olması için doku gerilmeleri ve viskoelastisite etkisinin de dikkate alındığı iki-yönlü FSI metodu yardımıyla akış modeli ve simülasyonları oluşturulmuştur. Ayrıca, akış alanında partiküllerin hareketinin akış üzerine etkileri ve akışın partiküller üzerine etkisi göz önüne alınarak hesaplamalar yapılmıştır.

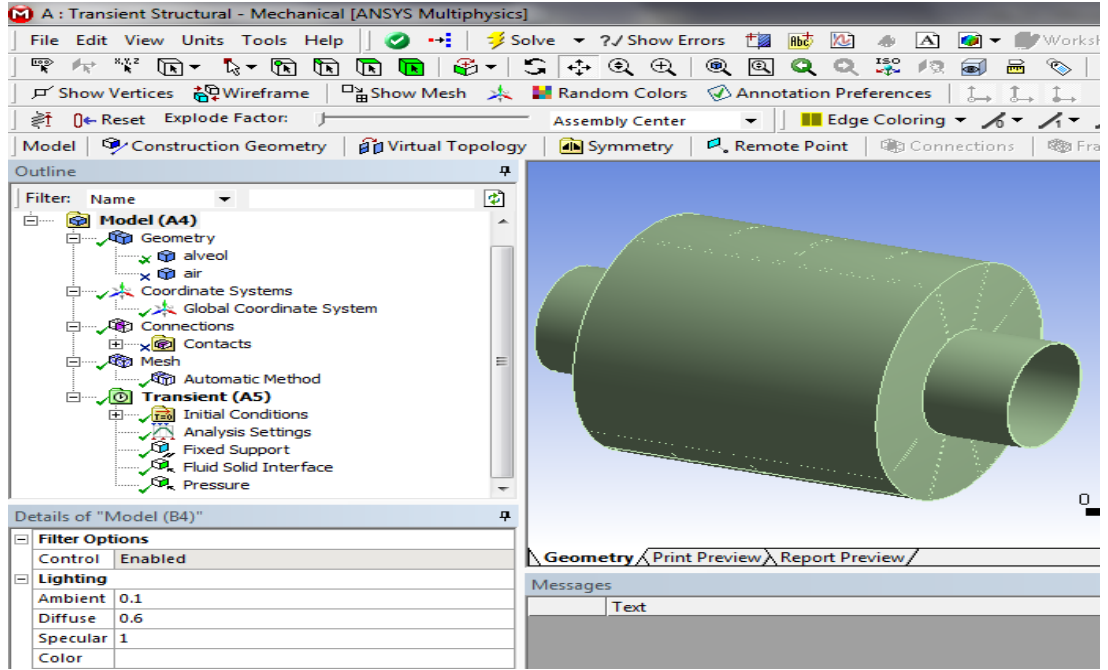
Birçok çalışmada yerçekiminin yön değiştirme etkisi alveol modellerinde ihmal edilmiştir (Dailey and Ghadiali 2007). Bu bağlantılar ve hesaplamaların başarılı olması için Transient structure ve CFX bölümünde model ve setup kısmında uygun ayarlar yapılmıştır (şekil 3.23 ve 3.24).

3.4.5. Meshlendirme veya ağ yapımı

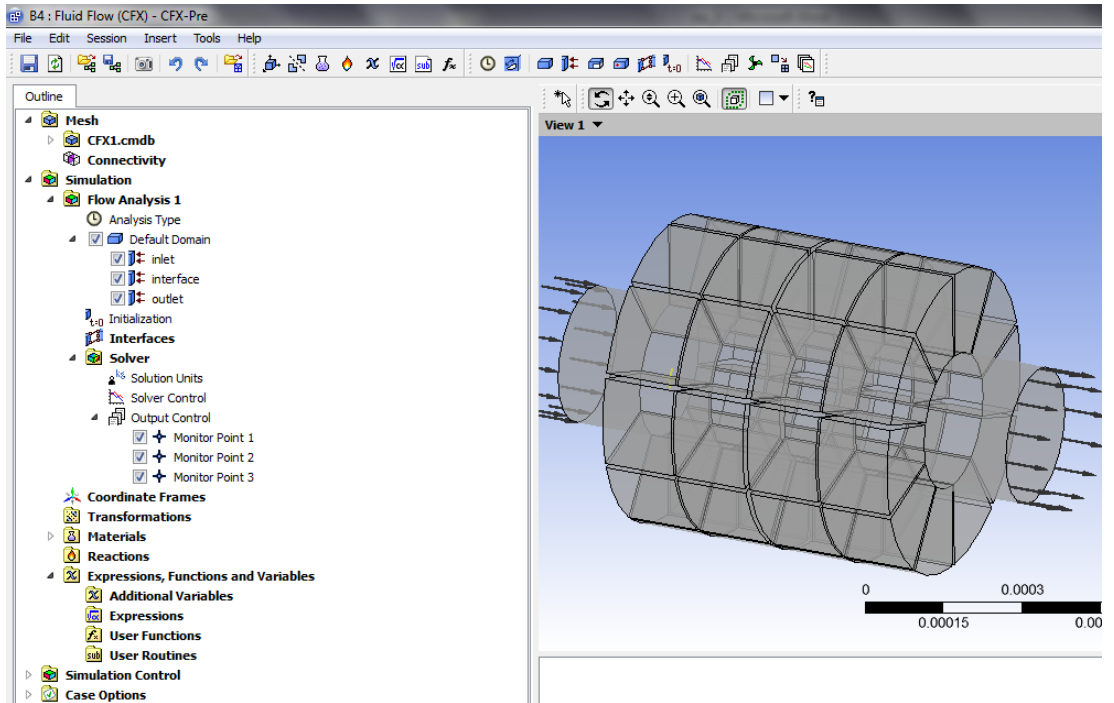
Bu çalışmada sayısal simülasyonlar için akışkan ve yapı alanlarında bağımsız ayrıklaştırma modeli kullanılmıştır. Akış ve yapı bağlaşımını yüksek kalitede gerçekleştirmek için mesh üretiminin mümkün olduğu kadar kaliteli yapılması gereklidir. Mesh sayısı ve kalitesi, hesaplama zamanını ve sonuçlarını etkileyen önemli faktörlerdendir.

FSI simülasyonun için her sistemde yapılan meshler diğer sistemde pasif halinde olması gereklidir. Ayrıca, elde edilen sonuçların mesh sayısından bağımsız olması ve doğru sonuçların elde edilmesini sağlamak için, 20. jenerasyonda Çizelge 3.5’de görüldüğü gibi hesaplanana değerler mesh sayısından bağımsız oluncaya kadar mesh sayısı artırılmıştır.

Akış ve yapı alanları için mesh sayısının artma etkisi 1,5 μm çapında partiküllerin birikmesi üzerinde Çizelge 3.5’de gösterilmiştir. Seçilen mesh tipi (E) ile 663000 meshe sahip olan kaliteli meshin (F) sonuçlarının arasında sırasıyla yaklaşık olarak \sim %1,8 ve %0,8 oranında farklar görülmektedir. (F) meshi kullanılarak daha yakın sonuçlara ulaşmasına rağmen çözümlerinin daha fazla zaman alması için gözardı edilebilir.



Şekil 3.23. Transient structure sistem model ve setup kısmında uygun ayarlar



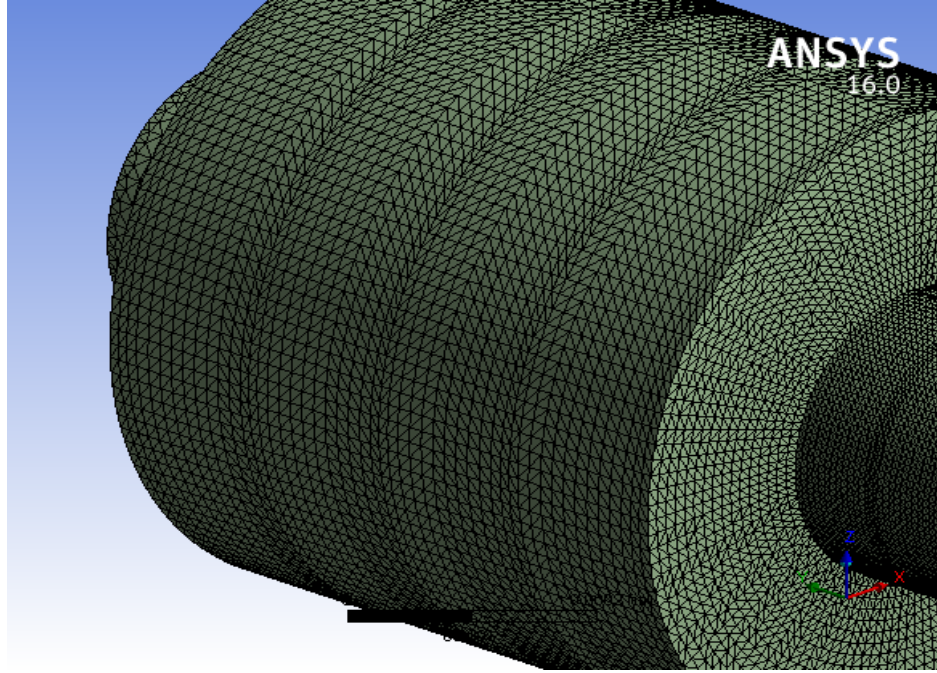
Şekil 3.24. CFX sistem model ve setup kısmında uygun ayarlar yapılmıştır

Çizelge 3.5. Partikül çökeltmelerinin 20. jenerasyonda çeşitli mesh sayılarında sonuçları

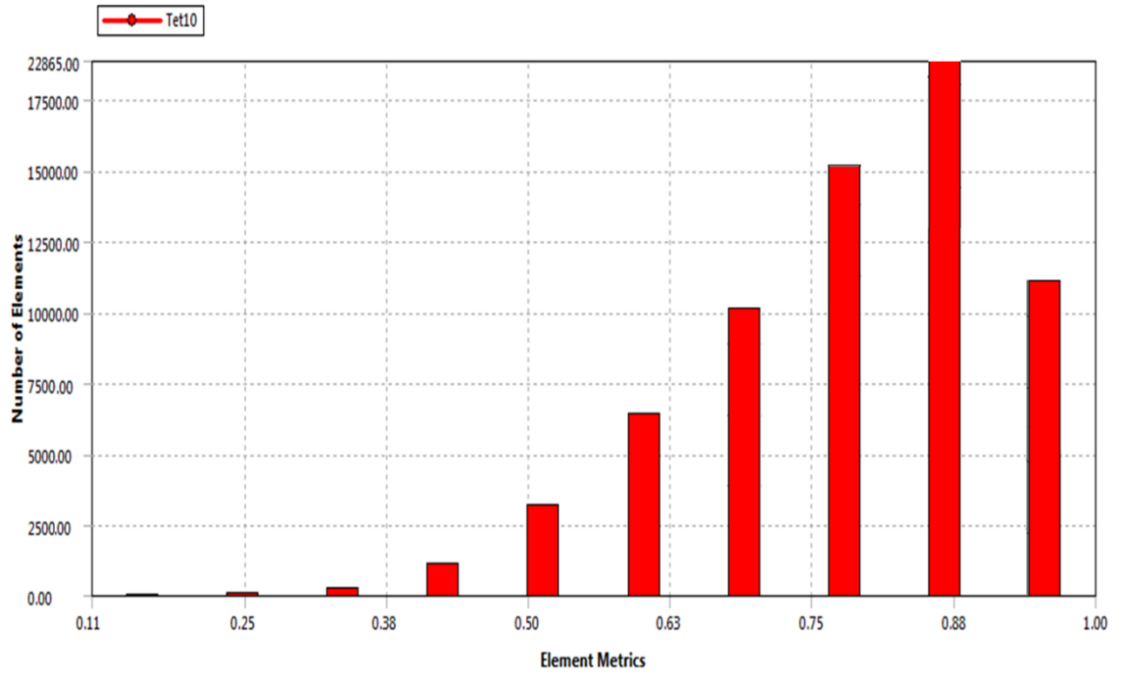
Mesh No.	Transient sistem mesh sayıları (eleman)	CFX sistem mesh sayıları (eleman)	Partikül boyutlarına göre çökeltme oranı (%)		Farklar (%)	
			5(μm)	1(μm)	5(μm)	1(μm)
A	10436	25432	5.9	49.3	3.4 %	14.1 %
B	23609	50906	6.1	42.3	11.5 %	11.34 %
C	31368	86706	5.4	39.5	7.4 %	5.6 %
D	49503	130911	5.8	37.3	5.1 %	1.6 %
E	93243	197006	5.5	36.7	1.8 %	0.8 %
F	337504	663456	5.6	36.4	–	–

Çizelge 3.5’de görülen CFX sistemi ile yapılmış akış alanına ait meshler tetrahedral elemanlardan oluşmaktadır ve toplamda 197006 eleman ve 415610 düğüm için tesbit edilmiştir (Şekil 3.25). Bu meshler Transient Structural sistem süresinde hesaplamalara katılmamaktadır. Bununla birlikte, katı modelinde toplam 93243 eleman ve 184615 düğüm bulunmaktadır (Şekil 3.26). Her iki sistemdede üretilen meshlerin kalitesi kontrol edilmiştir (Şekil 3.27 ve Şekil 3.28).

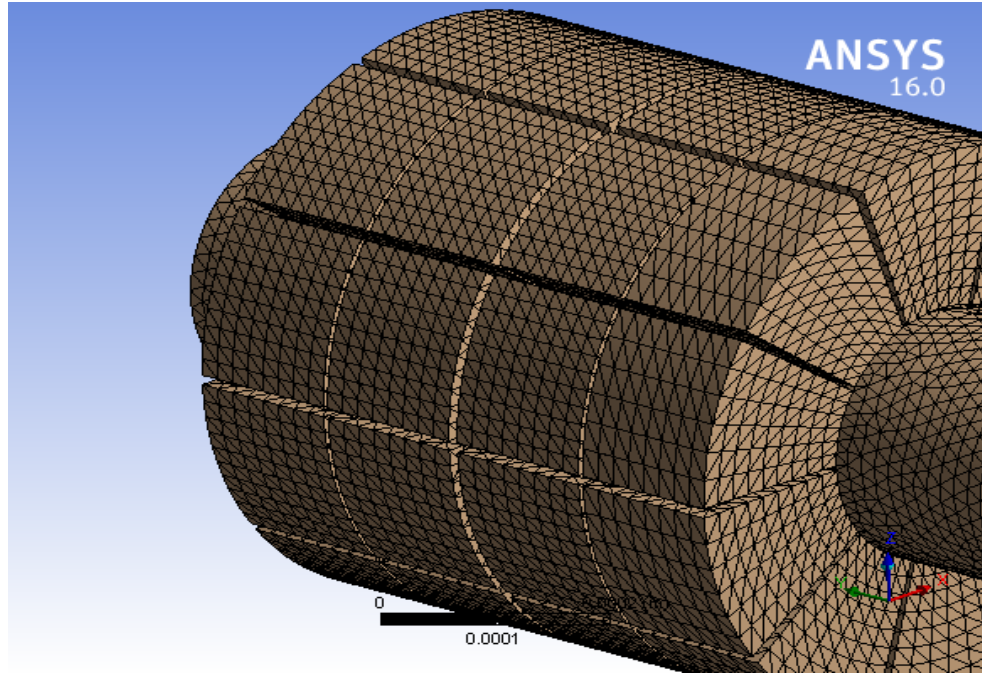
FSI yöntemi, Transient Structural sistemindeki yapı alanı ile CFX sisteminde oluşan akışkan alanı arasındaki arayüzü tanımlamaktadır. Simülasyon uygulanması sırasında, katı ve akışkana ait şartlar bu arayüzde değişebilmektedirler. Bütün değişkenlerin hesaplamalarında yakınsama kriteri $\leq 10^{-3}$ olana kadar, hesaplamalara devam edilmiştir.



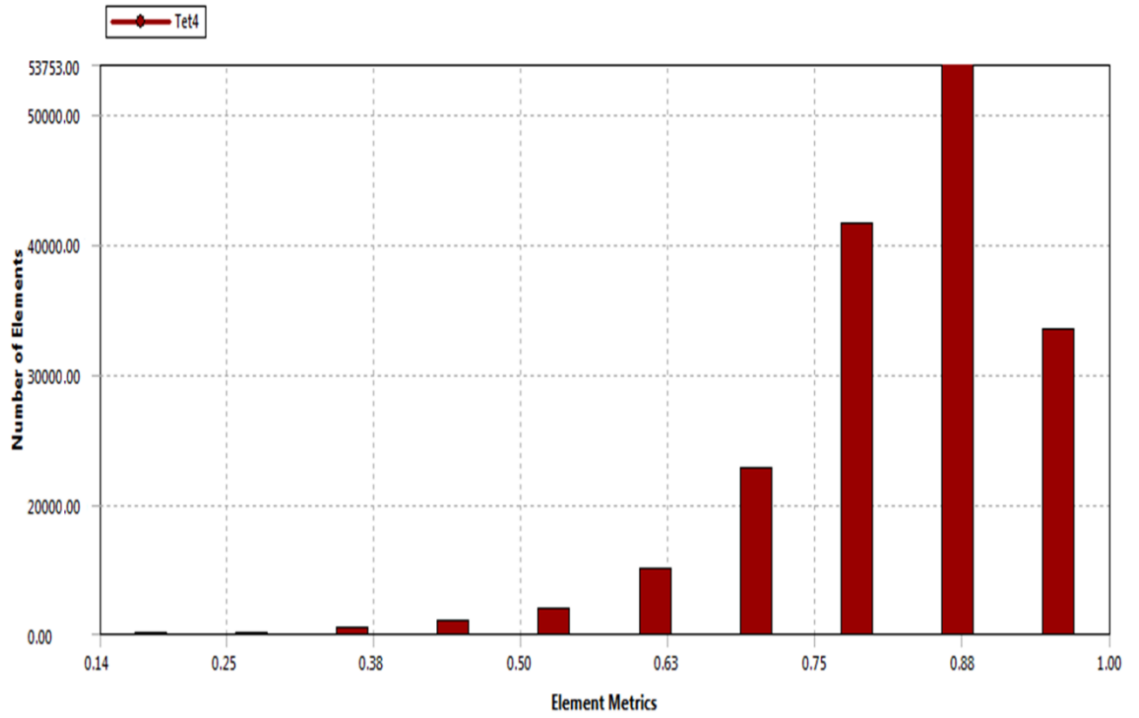
Şekil 3.25. Transient Structural sistem ile oluşturulan ağ modeli



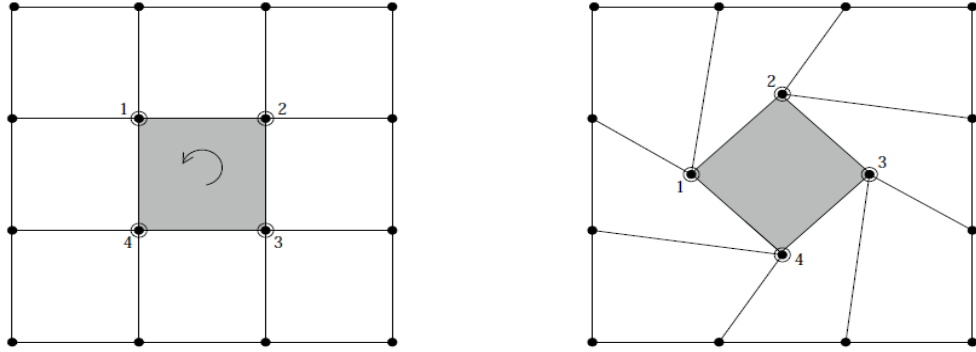
Şekil 3.26. Transient Structural sistem ile oluşturulan ağ modelinin kalite kontrolü



Şekil 3.27. CFX ile oluşturulan ağ modeli



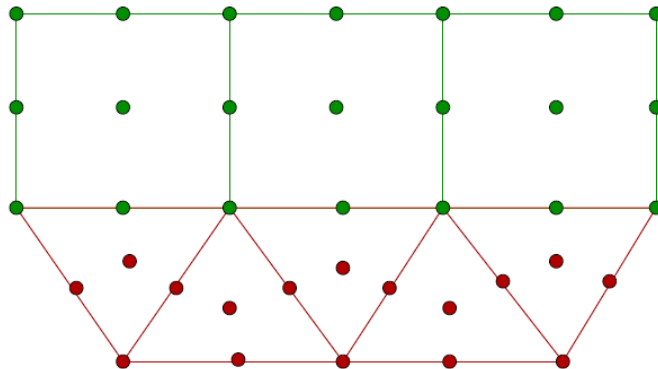
Şekil 3.28. CFX ile oluşturulan ağ modelinin kalite kontrolü



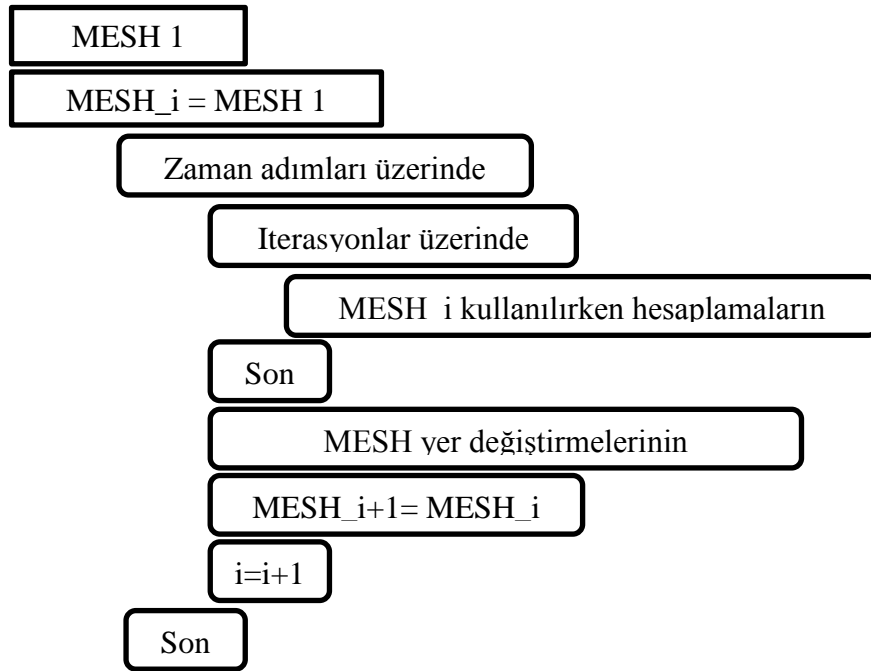
Şekil 3.29. Lagrange-Euler (ALE) formülüne bağlı olan meshlendirme modeli

Mühendislik problemlerinin sayısal çözümlerinde, hareketli ağ yöntemi kabul edilmiş birçok çalışmada bulunmaktadır. Zamana bağlı kısmi diferansiyel denklemlerin sayısal çözümü için, uyarlanabilir hareketli ağ tekniği (The adaptive moving grid techniques) gerçeğe yakın sonuçların elde edilmesinde çok faydalı olduğu bilinmektedir (Şekil 3.31).

Hareketli ara yüzeyde meshlerin hareketini hesaplamak için ALE yönteminde sürekli güncellenen çözüm bölgesi üzerinde mesh bilgileri iterasyon sıralarında akış ve yapı arasında birbirine aktarılır (Şekil 3.30). Bu mesh bilgilerinin aktarılması ve aynı anda güncelleme algoritması Şekil 3.31’de gösterilmektedir.



Şekil 3.30. ALE yönteminde arayüzey meshlerinin gösterimi



Şekil 3.31. Hareketli meshlerin her iterasyon için güncellenme şematığı

Mesh hareketi bilgileri FSI simülasyon süresinde sürekli Transient Structural sistem ve CFX sistem arasında aktarılmaktadır. Sayısal çözümün sırasında ve sonunda yapılan meshlerin kalite kontrolü mümkündür (Şekil 3.32).

Mesh Statistics									
Domain Name	Orthog. Angle			Exp. Factor			Aspect Ratio		
	Minimum [deg]			Maximum			Maximum		
Fluid	52.0 OK			384 !			1308 OK		
	%!	%ok	%OK	%!	%ok	%OK	%!	%ok	%OK
Fluid	0	0	100	3	<1	97	0	0	100

kalitesiz mesh (!)
orta kaliteli mesh (ok)
kaliteli mesh (OK)

Şekil 3.32. Yapılan meshlerin kalite kontrolü

3.4.6. Partikül taşınımı modeli

Partikül izlemesi partiküllerin modele giriş noktasından çıkış noktasına kadar Lagrange metodu uygulaması ile entegre edilmektedir.

Akışkana etki eden kuvvetler yardımıyla partikül taşınırken aynı anda partiküllerde akışkan akışına karşı direnç oluşturmaktadır. Bu olaya akışkan ve partiküllerarası etkileşim (coupling) adı verilir. Akışkanın, akış yolunu etkilemeden partikül hareketini etkilemesine izin verilmesi halinde, bu etkileşim tek-yön coupling olarak tanımlanır. Eğer partiküller akışkan davranışını karşılıklı olarak etkilerse buna iki-yönlü coupling adı verilir.

Eğer partiküller hava akımı üzerinde ihmal edilebilir bir etkiye sahipse veya hava akımı içerisinde partikül yoğunluğu düşük ise (low dispersed phase loadings), tek yönlü coupling sistemi hesaplamalarda kabul edilebilir bir yaklaşım olabilir. Ayrıca, iki yönlü bağlaşım sistemi kullanılması durumunda partikül kaynağı terimleri akışkan momentum denklemlerinde hesaba katılmalıdır.

Bu çalışmada partiküllerin izlemesinde ayrık elemanlar yöntemi (discrete phase method DPM) kullanılarak tek yönlü ve iki yönlü partikül akışkan bağlantısı modellenmiştir. Hava akımı ve partiküllerin karşılıklı etkileri, ikili çarpışmalar yoluyla küresel partiküller arasındaki karşılıklı etkileşimle birlikte hesaplanmıştır (Hussmann *et al.* 2007).

3.4.6.a. Partiküllerin izlenmesi

Partiküllerin takibi Lagrange yaklaşımı yöntemi kullanılarak, (post-processor) CFD paketinin işlemcisi ile hesaplanmıştır. Şayet partikül yoğunluğu akışkanın yoğunluğundan büyükse partikül yörüngeleri, partikül üzerinde etkili kuvvetlerle partikülün hareketini dengeleyen Langevin denklemi ile izlenir.

$$m \frac{du_p}{dt} = F_D + mg + F_{Br} + F_{VM} + F_{C,ij} \quad (3.16)$$

Bu denklemde, u_p , F_D , F_{Br} , mg ve F_{VM} sırasıyla, partiküllerin hızı, sürtünme kuvveti, Brownian harekenden kaynaklanan kuvvet, yerçekimi kuvveti ve sanal (veya eklenen) kuvveti ifade eder. $F_{C,ij}$ temas kuvvetidir. Sürtünme kuvveti aşağıdaki denklemle ifade edilir (Harrington *et al.* 2006) :

$$F_D = \frac{1}{2} C_D \rho A_p |U - U_p|(U - U_p) \quad (3.17)$$

Burada, U , ρ ve A_p akışkan hızı, akışkan yoğunluğu ve partiküllerin kesit alanıdır ve $Re \leq 1000$ için sürüklenme katsayısı (C_D):

$$C_D = \frac{24}{Re_p} \left(1 + \frac{1}{6} Re_p^{\frac{2}{3}}\right) \quad (3.18)$$

ile ifade edilir. Reynold sayısı;

$$Re_p = \frac{\rho |U - U_p| d_p}{\mu} \quad (3.19)$$

ile ifade edilir. Bu denklemde μ hava viskozitesi ve d_p partikül çapıdır. Eşitlik 3.20'de gösterilen Brownian terimi (F_i^B) stokastik vektör ve Δt çözüm için zaman adımıdır (Li and Ahmadi 1992).

$$F_i^B = \zeta_i \sqrt{\frac{\pi s_0}{\Delta t}} \quad (3.20)$$

$$s_0 = \frac{216 \nu k T}{\pi^2 \rho d_p^5 \left(\frac{\rho_p}{\rho}\right)^2 C_C} \quad (3.21)$$

Burada, ζ_i varyans Gauss stokastik vektörünü, S_0 beyaz gürültü genliğini ve v havanın kinematik viskozitesini göstermektedir. Ayrıca, $k=1,38 \times 10^{-16}$, Boltzman sabiti ve $T=37^\circ\text{C}$ hava sıcaklığıdır.

Langevin denkleminde sanal kütle kuvveti F_{VM} şeklinde gösterilmektedir. Bu kuvvet, partiküller ile hacminin büyük kısmı dolduran akışkanlarda çok etkindir ve sanal olarak kütle hızlandırmasında etkin bir kuvettir.

$$F_{VM} = \frac{C_{VM}}{2} M_F \left(\frac{dU}{dt} - \frac{dU_P}{dt} \right) \quad (3.22)$$

Bu kuvvetin hesaplamasında C_{VM} ve M_F katsayıları sırasıyla 1 ve 0,5 olarak ayarlanır.

Partiküller arasında temasdan dolayı kuvvetler normal ve teğetsel kuvvetlerine ayrılır.

$$\vec{F}_{C,ij} = \vec{F}_{C,ij}^N + \vec{F}_{C,ij}^T \quad (3.23)$$

Temas kuvveti sönümlü harmonik osilatör olarak partikül temasında tanımlanabilir ve normal bileşen kuvvet, $\vec{F}_{C,ij}^N$, Hertz-Mindlin no-slip modeli kullanılarak hesaplanmıştır (Croweetal 2011;. Renetal 2011).

$$|\vec{F}_{C,ij}^N| = \frac{4}{3} E_{eq} \sqrt{R_{eq}} \delta_n^{\frac{3}{2}} + 2 \sqrt{\frac{5}{6}} \sqrt{s_n m_{eq}} U_n^{rel} \frac{\ln e}{\sqrt{\ln^2 e + \pi^2}} \quad (3.24)$$

Burada δ_n , E_{eq} , R_{eq} sırasıyla normal deplasman, eşdeğer Young modülü ve eşdeğer yarıçaptır.

$$\frac{1}{E_{eq}} = \frac{(1-\nu_i^2)}{E_i} + \frac{(1-\nu_j^2)}{E_j} \quad (3.25)$$

$$\frac{1}{R_{eq}} = \frac{1}{R_i} + \frac{1}{R_j} \quad (3.26)$$

Yukarıdaki eşitliklerde E, ν ve R, sırasıyla Young modülü, Poisson oranı ve elemanların yarıçapıdır. Ayrıca U_n^{rel} göreceli hızın normal bileşeni, e düzeltme katsayısı, m_{eq} eşdeğer kütle ve S_n normal sertlik olarak tanımlanır ki:

$$\frac{1}{m_{eq}} = \frac{1}{m_i} + \frac{1}{m_j} \quad (3.27)$$

$$S_n = 2E_{eq}\sqrt{\delta_n R_{eq}} \quad (3.28)$$

denklemleri ile gösterilir. m partikül elemanlarının kütlesidir. Teğet kuvveti; elastik ve teğetsel sönümleme kuvveti ile tanımlanmaktadır.

$$|\vec{F}_{C,ij}^T| = S_t \delta_t + 2 \sqrt{\frac{5}{6}} \sqrt{S_t m_{eq}} U_t^{rel} \frac{\ln e}{\sqrt{\ln^2 e + \pi^2}} \quad (3.29)$$

Burada U_t^{rel} göreceli hızın tanjant bileşeni, δ_t teğet deplasmanı, μ_p statik sürtünme katsayısı ve S_t teğetsel sertlik olarak aşağıda verilmektedir.

$$S_t = 8G_{eq}\sqrt{\delta_n R_{eq}} \quad (3.30)$$

Bu denklemde G_{eq} kesme modülün eşdeğeri olarak tanımlanır.

$$\frac{1}{G_{eq}} = \frac{(2-\nu_i)}{G_i} + \frac{(2-\nu_j)}{G_j} \quad (3.31)$$

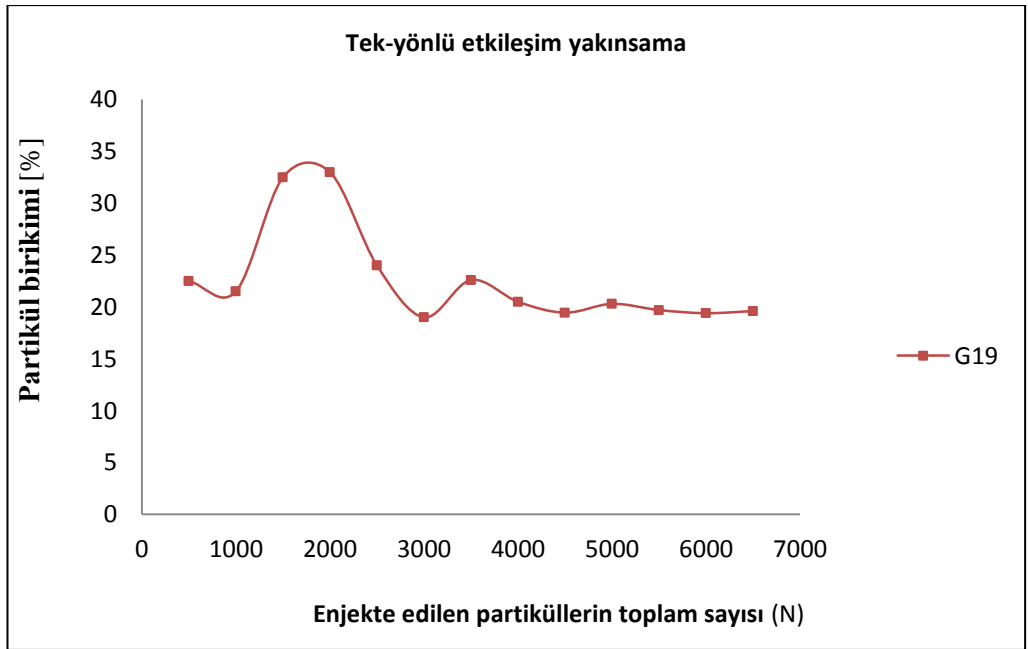
Akışkan model ortamı oluşturduğunda, partiküller ve sürekli fazın arasındaki coupling'i ya tek yönlü ya da iki (full) yönlü seçilmiştir. İki yönlü coupling sürekli faz akış alanı üzerindeki partiküllerin etkisinin hesaplanması için gereklidir. Ayrıca, tek yönlü

coupling akış alanını etkilemeksizin post-proses süresince partikül yolunu hesaplamasına karşın, iki yönlü coupling daha yüksek bir işlemci gerektirir. CPU kullanımını optimize etmek için, tek ve iki yönlü benzer partiküllerden iki grup olarak oluşturabiliriz. 1 g/cm^3 bir yoğunluğa sahip olan 1-5 μm partiküllerin birikmesi bahsedilen inspirasyon periyodları için hesaplanmıştır.

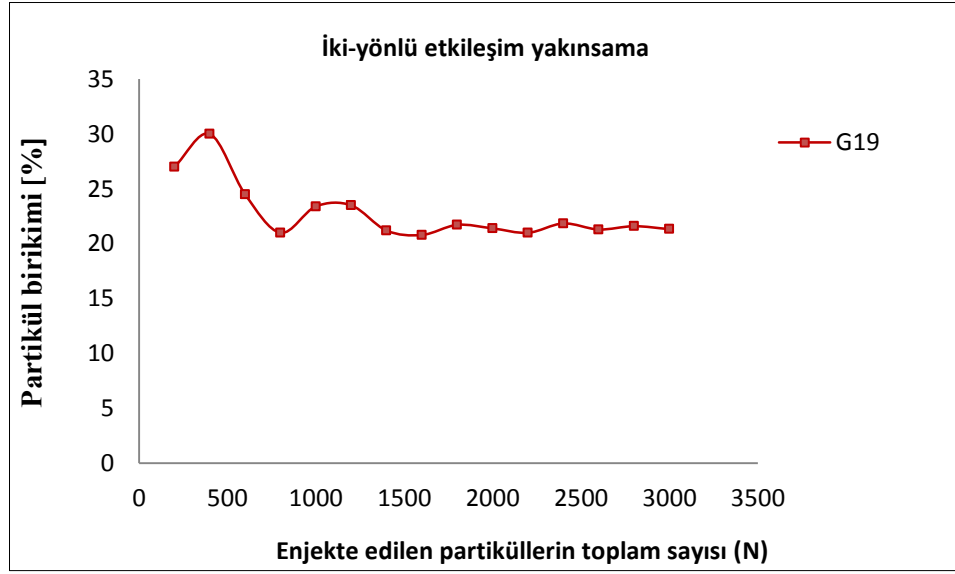
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

Geliştirilen modele enjekte edilen partiküller giriş kısmında üniform olarak dağıtılmıştır.

Enjekte edilen partiküllerin kritik sayısı (N'nin) olası küçük değerleri için birikim miktarı sabitlendiğinde, partikül sayısı da bu değere ayarlanmıştır. Şekil 4.1 ve 4.2'de gösterildiği gibi N miktarı tek yönlü ve iki yönlü partiküller için sırasıyla yaklaşık olarak 1500 ve 5000 değerine ulaştığında, sonuçlar N sayısından bağımsız olmaktadır.



Şekil 4.1. Modeldeki tek-yönlü partiküllerin bir fonksiyonu olarak N değeri, 5000'e ulaştığında 5 µm çapında partiküllerin çökme oranı kararlı hale gelir



Şekil 4.2. Modeldeki iki-yönlü partiküllerin bir fonksiyonu olarak N değeri, 1500'e ulaştığında 5 µm çapında partiküllerin çökeltme oranı kararlı hale gelir.

Her bir jenerasyon girişinde üniform partikül dağılımı kabul edilmiştir. Her bir jenerasyonlarda (18-22) çökelmeyi karşılaştırmak için, akış alanının farklı giriş şartlarıyla aynı tür partikül dağılımı kullanılmıştır. Daha sonra çökeltme oranı, her bir partikül boyutu, solunum tedavi dönemleri, doku özellikleri ve farklı yerçekimi yönleri için hesaplanmıştır.

4.1. Akış Alanı

Şimdiye kadar literatürde yapılan çalışmalarda araştırmacılar, partiküllerin akış alanı üzerindeki etkisini incelemek için tek-yönlü etkileşimli partikül modellerini (veya modellemeler) kullanmışlar ve partiküllerin taşınma mekanizmasında etkili bir çok kuvveti (Brownian ve sanal kuvvet gibi) ihmal etmişlerdir (Taulbee and Yu 1975; Darquenne and Paiva 1994; Harrington *et al.* 2006; Darquenne *et al.* 2009). Bu çalışmalarda partikül birikimini hesaplamak için konvektif-difüzyon terimlerini içeren tek veya iki boyutlu denklemler çözülmüştür. İlk olarak Harrington *et al.* (2006) tarafından, 1–5 µm çapında partiküllerin çökeltme oranını hesaplamak için üç boyutlu ve bifürkasyonlu model kullanılmıştır. Ancak bu model geometri açısından uygun

olmasına ramen, cidarları rijit bir modeldir ve gerçek alveolun hareket şartlarını sağlamamaktadır. Ayrıca, bu çalışmalarda asinus bölgesinde düşük Reynolds sayısı nedeniyle ($Re \ll 1$) alveol boşluklarında modellenen akış basit bir poiseuille akış olarak kabul edilmiştir (Tsuda *et al.* 1994a,b; Darquenne and Paiva 1996; Darquenne 2001, 2002; Harrington *et al.* 2006; Darguenne *et al.* 2009). Ancak, asinus bölgesinde alveol hareketleri akış tipini belirlediği için bu varsayımlar doğru değildir ve elde edilen sonuçlar gerçeğinden oldukça uzaktır. Asinus bölgesinde uygulanan basınç farkından dolayı partiküllerin akış hareketi üzerinde etkisi daha hassas olarak hesaplanmalıdır. Asinus bölgelerinde akış alanı sadece modelin akış yörüngeleri ve resirkülasyonları ile temsil edilebilir, çünkü gerçek alveol duvarlarının hareketi karmaşık akış rejimlerini üretmektedir. Bu çalışmada ise, rijit model ile gerçeğine yakın esnek model, tek-yönlü ile iki-yönlü etkileşimli partikül modellerinin arasındaki akış alanlarını irdelemek için farklı modeller ayrı ayrı oluşturulmuş ve incelenmiştir.

4.1.1. Rijit modelde saf havanın akış çizgileri

Şekil 4.3'te, rijit modele ait 18-22 jenerasyonlarında saf (partikülsüz) hava için hesaplanan akış alanı gösterilmiştir. Alveol modeldeki hava akışı hesaplanan ayırık akım çizgileri yardımıyla gösterilmektedir. Aynı zamanda, akış alanı eğrisel çizgiler ile alveol modelinin girişinden çıkışına kadar karakterize edilmektedir. Sonuçlar 10 saniyelik solunum süresi için elde edilmiştir. Şekil 4.3'te görüldüğü gibi, alveol modelinin boşluklarında resirkülasyon akış çizgileri alt ve üst kısımlarda yaklaşık olarak aynı düzene sahiptirler ve farklı jenerasyonlarda farklı Re sayısından dolayı sadece maksimum ve minimum hız değişmektedir. Ayrıca rijit modelin ortasından boşluk yerlerine kadar saf havanın içindeki resirkülasyon akış çizgileri arasında önemli bir toplu konvektif değişimi (bulk convective exchange) görülmemektedir ve ayırma aerodinamik çizgisi her alveolun tam olarak girişinde gözlenmektedir. Bununla birlikte resirkülasyonlar her alveol boşluğunun tam ortasında bulunmaktadır.

4.1.2. Rijit modelde tek yönlü partiküllere sahip havanın akış çizgileri

Şekil 4.7’de görüldüğü gibi 5µm çapında tek-yönlü akışkana bağlı olan partiküller için saf hava ve partikül karışımli hava modeller arasında hesaplanan akım çizgileri arasında önemli bir fark görülmemektedir. Çünkü tek yönlü etkileşimli partiküller akış üzerinde bir etkiye sahip değildir ve sadece akışkan partiküllerin hareketini etkilemektedirler. Ayrıca her iki model arasında resirkülasyon çizgileri tüm jenerasyonlar için (18-22) yaklaşık olarak aynıdır.

4.1.3. Rijit modelde iki yönlü partiküllere sahip havanın akış çizgileri

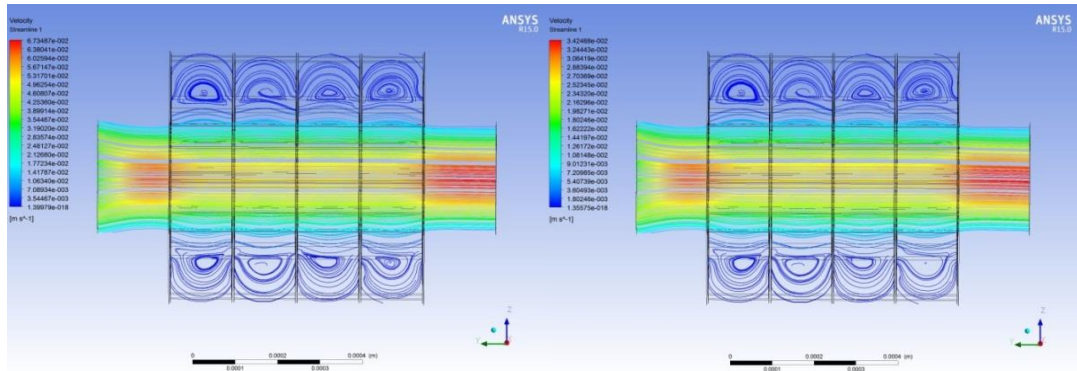
Şekil 4.4’de gözlendiği gibi, saf hava ve 1µm çapında iki-yönlü akışkana bağlı olan partiküllere sahip havanın akımının çizgileri arasında farklar rijit model için gösterilmektedir. Bu farklar özellikle 21. ve 22. jenerasyonlar için daha belirgindir. Bu jenerasyonlarda partiküllerin çökme oranı daha büyüktür ve dolayısıyla akış çizgilerinden ayrılan ve çöken partiküller akım çizgilerini ve alveol boşluklarına ait resirkülasyon çizgilerini etkilemektedirler. Şekilde görüldüğü gibi 21. jenerasyonda aşağıda bulunan alveol boşluklarının sadece ilk iki boşlukta resirkülasyon düzenli şeklini kaybetmiştir. 22. jenerasyon ise dördüncü boşluk kadar bu düzensizlik devam etmiştir. Tüm hesaplamalarda yer çekimi yönü z ekseninde $[0,0,-1]$ olduğu için akış çizgileri alveol modelinin üst boşluklarında değişmemiştir.

Şekil 4.5’de akım çizgileri 5 µm çapında iki-yönlü partiküllere sahip hava akışı için rijit model için hesaplanmıştır. Büyük partiküllerin sedimentasyon nedeni ile daha büyük çökme oranına sahip olduğu için daha hızlı şekilde akış çizgilerinden ayrılmakta ve daha çok resirkülasyon çizgilerini etkilemektedirler.

Çöken partiküllerin yörüngelerine sahip olan alveol boşluklarında resirkülasyon çizgileri toplu konvektif şeklinde gözükmektedirler. Bu etki alt jenerasyonlarda güçlü viskoz kuvvetlerinden dolayı daha belirgindir. Örneğin, 22. jenerasyonda aşağıda ilk boşlukta partiküllerin büyük kısmının çökmesi nedeniyle oluşan resirkülasyon

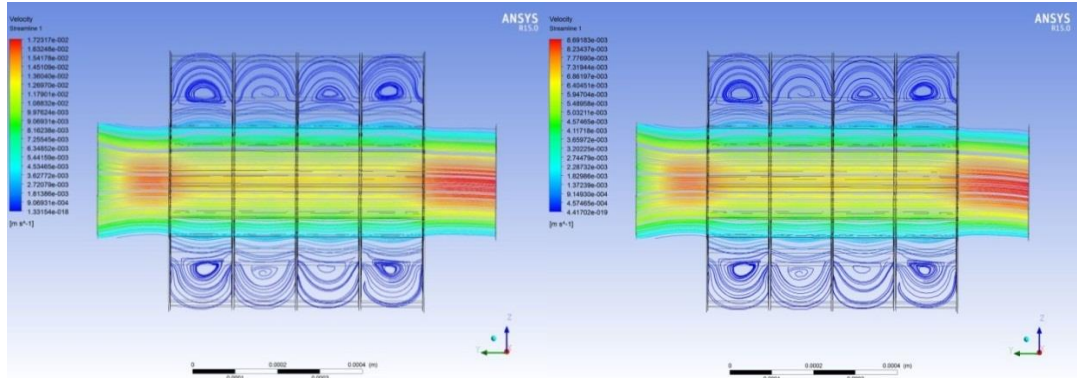
çizgilerinin düzensizliği tespit edilmiştir. Ayrıca, çökmüş partiküllere sahip alveol boşluklarında resirkülasyon halkaları artık modelin tam ortasında bulunmamaktadır ve çöken partiküllerin yörüngelerinin çevresinde resirkülasyonlar oluşmaktadır.

Sonuç olarak elde edilen akış alanları benzer geometri ve akışın dinamik şartlarından dolayı, simüle edilen bütün jenerasyonlar için benzer akım çizgilerine sahiptirler.



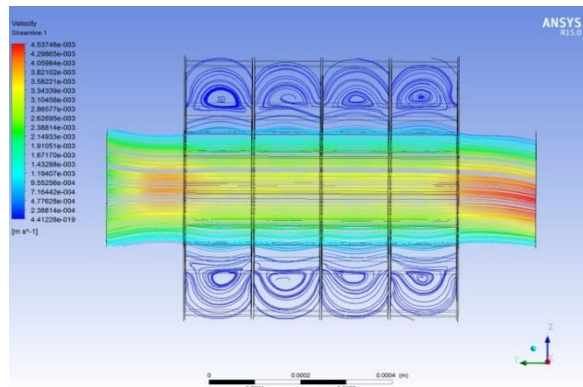
18.jenerasyon için (Re=0,55)

19.jenerasyon için (Re=0,22)



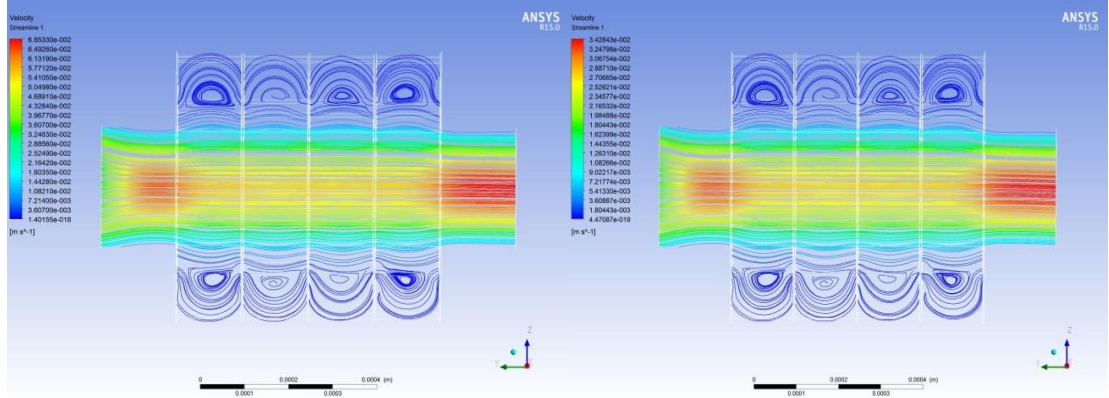
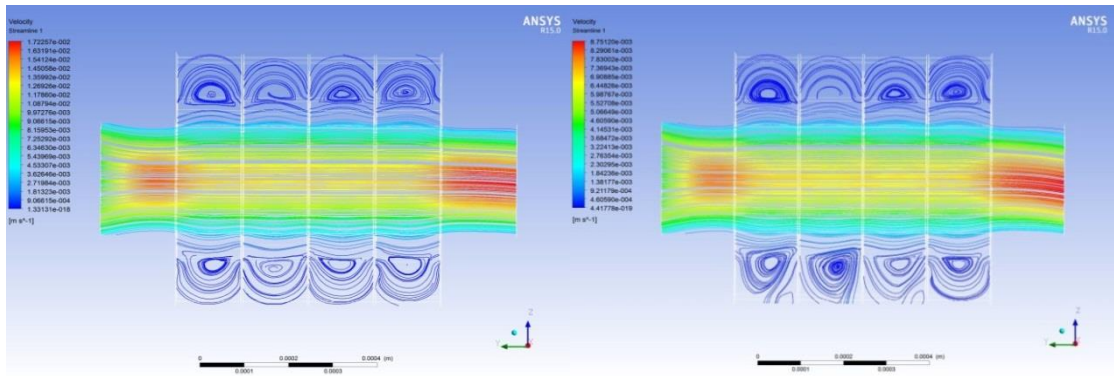
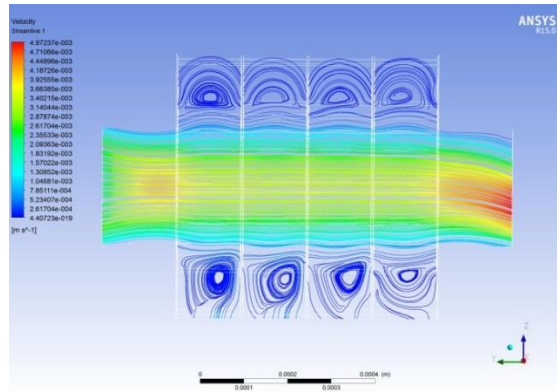
20.jenerasyon için (Re=0,13)

21.jenerasyon için (Re=0,06)

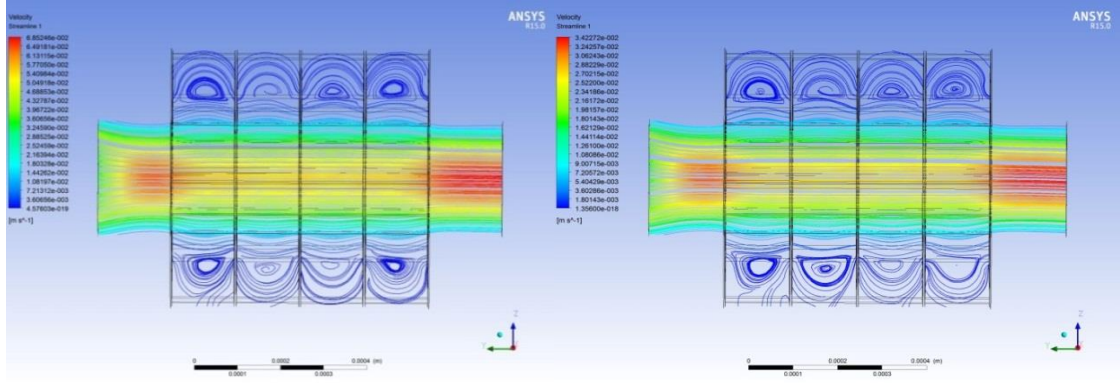


22.jenerasyon için (Re=0,034)

Şekil 4.3. Rijit modelde saf hava için hesaplanan akım çizgileri

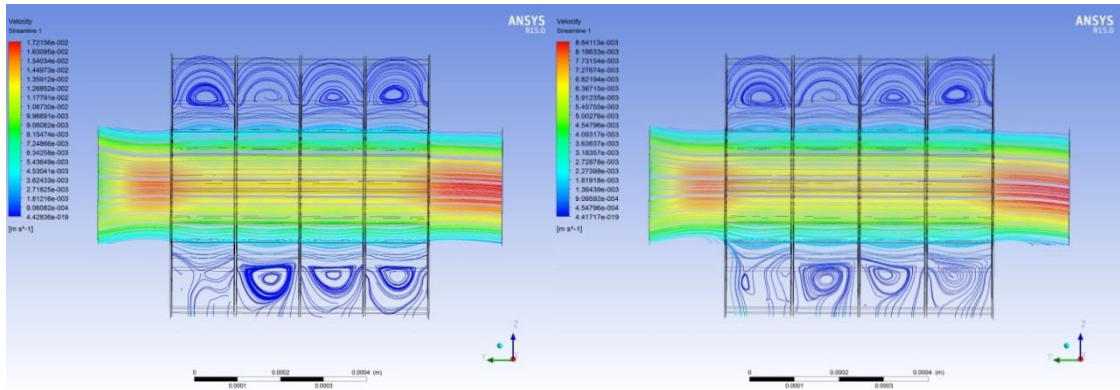
18.jenerasyon için ($Re=0,55$)19.jenerasyon için ($Re=0,22$)20.jenerasyon için ($Re=0,13$)21.jenerasyon için ($Re=0,06$)22.jenerasyon için ($Re=0,034$)

Şekil 4.4. Rijit modelde iki yönlü etkileşimli ve $1\mu\text{m}$ partiküllere sahip hava için akım çizgileri



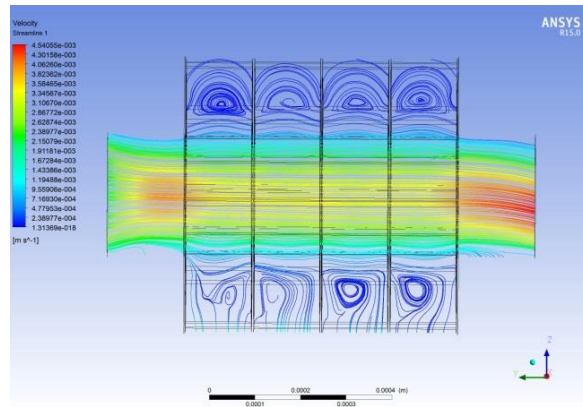
18.jenerasyon için (Re=0,55)

19.jenerasyon için (Re=0,22)



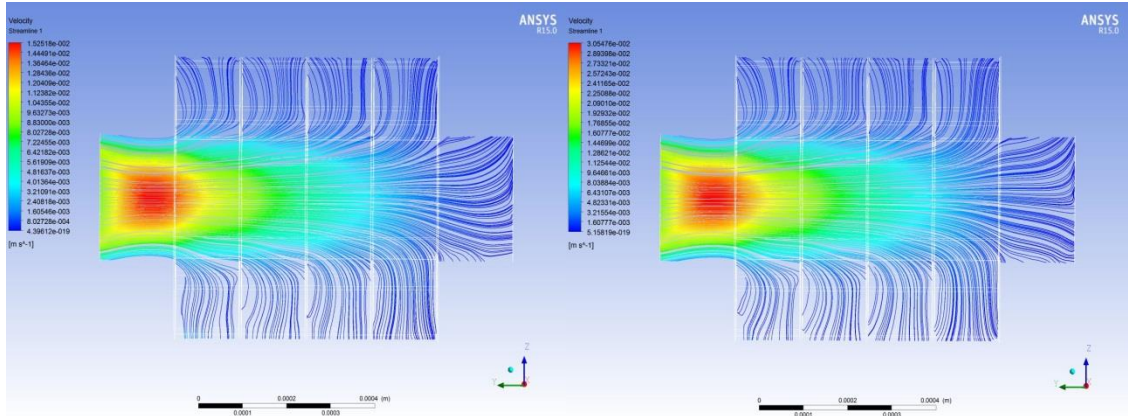
20.jenerasyon için (Re=0,13)

21.jenerasyon için (Re=0,06)



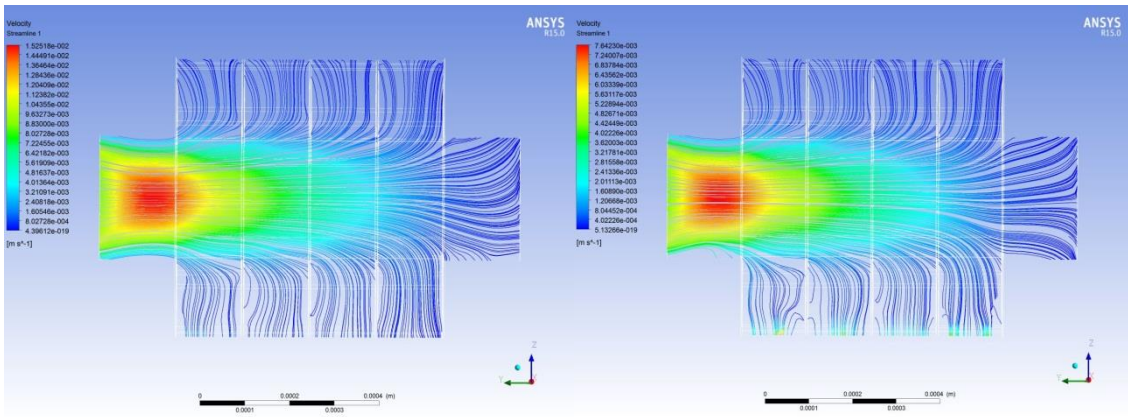
22.jenerasyon için (Re=0,034)

Şekil 4.5. Rijit modelde iki yönlü etkileşimli ve 5 μm partiküllere sahip hava için akım çizgileri



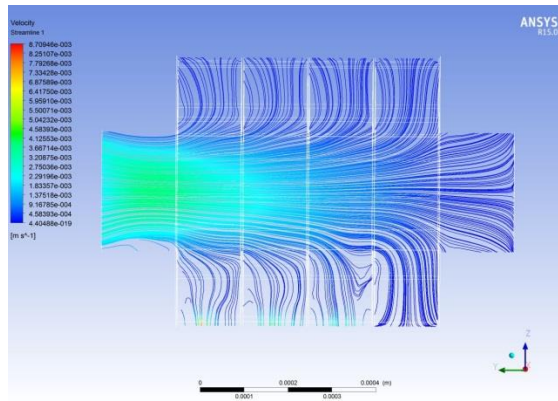
18.jenerasyon için (Re=0,55)

19.jenerasyon için (Re=0,22)



20.jenerasyon için (Re=0,13)

21.jenerasyon için (Re=0,06)



22.jenerasyon için (Re=0,034)

Şekil 4.6. Geliştirilen esnek modelde iki yönlü etkileşimli ve 5 μm partiküllere sahip hava için akım çizgileri

4.1.4. Geliştirilmiş esnek modelde iki partiküllere sahip havanın akış çizgileri

Şekil 4.6'da, geliştirilen esnek modelde ($\lambda=5$ (s), $E=40000$ dyn/cm² ve $\eta= 30000$ g/cms) 5 μ m çapında ve iki yönlü partiküllere sahip hava için akım çizgileri görülmektedir. Görüldüğü gibi esnek modelde kütlelenin korunumundan dolayı akışkanın büyük bir kısmı alveol boşluklarına doğru akmaktadır ve dolayısıyla akışkana ait elde edilen çizgiler rijit modele göre oldukça değişmektedir. Ayrıca iki-yönlü partiküllerin akım çizgisi üzerindeki etkileri, geliştirilen modelin alt kısmında bulunan alveol boşluklarında daha belirgindir. Bu etki jenerasyon sayısı arttıkça daha belirgin olmaktadır. Bununla birlikte, geliştirilen esnek modelin çıkışında elde edilen akışkanın karmaşık halinden dolayı, çıkış bölgesinin uzunluğu akışkanın gelişmesi için yeterli değildir ve akışkan çıkış bölgesinde rijit model gibi tam gelişmiş duruma ulaşamamaktadır. Ayrıca bu modelde alveol boşluklarına ulaşan havanın miktarı rijit modele göre fazla olmasından dolayı resirkülasyon akışları üzerinde partiküllerin etkisi zayıf olarak gözlenmiştir.

Deforme olabilen duvarlara sahip modellerde iki yönlü etkileşimli partiküllerin kullanılması ile asinusda proksimal bölgelerin uzak yerlerini daha hassas bir şekilde incelenebilmesi mümkündür. Bölüm 4.4de göreceği gibi bu sonuçların gerçeğe daha yakın olması gözlemlenmiştir. Ayrıca geliştirilmiş alveol modelinin akış çizgileri ve diğer çalışmalar ile elde edilen sonuçların arasında önemli farklar vardır (Tsuda *et al.* 1994 a,b; Darquenne and Paiva 1996; Darquenne 2001, 2002; Harrington *et al.* 2006). İki yönlü partiküllerin kullanılması bu sonuçların gerçeğe daha da yakın olmasını sağlamaktadır.

4.2. Partikül Yörüngeleri

Partiküllerin birikme ve çökmesinde rol oynayan başlıca faktörler; sıkışarak çökme sedimentasyonu, difüzyon ve kümeleşmedir (inertial impaction). Kümeleşme çapı 3 μ m'den daha büyük partiküller ve yüksek Reynolds sayılarında daha etkin olarak görülmektedir. Sedimentasyondan dolayı partikül çökme hızı partikülün kütlesi ile

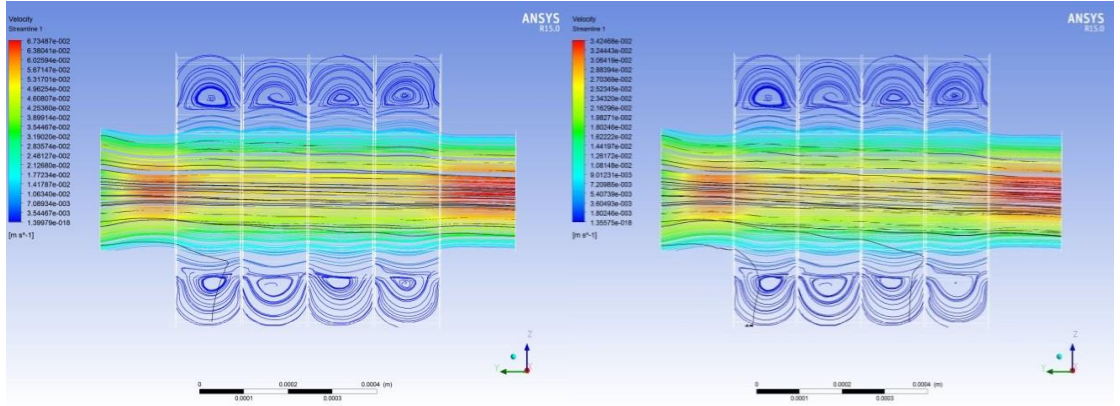
doğru orantılıdır. Difüzyon terimi sadece 1 μm ve daha küçük partiküllerin hareketinde etkilidir.

Partiküller insan vücudunda ağız veya burundan inhale edilince bu mekanizmaların hepsi devreye girer. Büyük çaptaki partiküller ($>10 \mu\text{m}$) ilk jenerasyonlarda daha çok Kümeleşme nedeniyle cidarlara tutunurlar ve sadece 1-10 μm çaptaki partiküller alt jenerasyonlara ulaşabilir. Genelde 1-5 μm çapına sahip olan partiküller akciğerin proksimal (akciğer periferine veya asinus) bölümlerine ulaşabilirler. Bu nedenle, alveol bölgelerinde partiküllerin çökmesi farklı çökme mekanizmalarından dolayı partikül boyutu ve giriş Reynolds sayısına bağlı olmaktadır.

Şekil 4.7'de, 18-22 jenerasyonlar ve z-ekseni yönünde [0, 0,-1] etkiyen yerçekimi için, akım çizgileri (akış hızına göre renklendirilmiş) ile birlikte, 5 μm çapında ve tek-yönlü etkileşimli partiküllerin yörüngeleri siyah renkli olarak gösterilmektedir. Şekil 4.7'de, tek yönlü partiküllerin akış alanı üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı görülmektedir. Asinus bölgesine ulaşan partiküllerin sayısı çok olduğundan dolayı partiküllerin akış üzerinde etkisi çok önemlidir ve dolayısıyla gözleendiği gibi tek yönlü partiküllerin sonuçları gerçek sonuçlardan farklı olabilmektedir. Bu nedenle iki-yönlü etkileşimli partiküllerin kullanılması gerekmektedir. Feng and Kleinstreuer (2014) benzer durumlarda rijit modellerde iki-yönlü partiküllerin kullanılması gerektiğini göstermiştir.

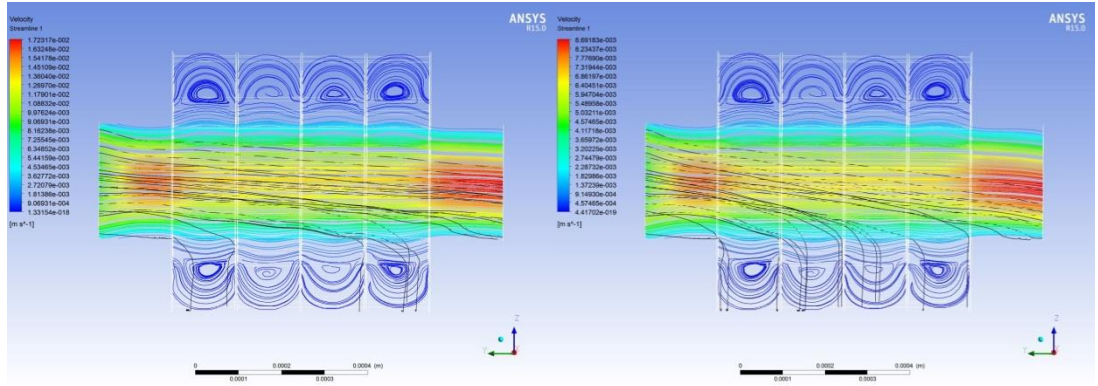
Şekil 4.8 ve 4.9, 18-22 jenerasyonlarda akım çizgileri (hıza göre renklendirilmiş) üzerine bindirilmiş, 1 μm ve 5 μm büyüklüğünde iki yönlü partiküllerin yörüngelerini (siyah renkte) rijit model için göstermektedir. Şekil 4.8'de görüldüğü gibi, yeterince küçük çökme hızına sahip olan 1 μm büyüklüğünde partikül yörüngeleri akış yollarını daha hassas bir şekilde takip ediyor ve uyum içindedir. Ayrıca akışkanın akım çizgilerinden sapma yapan lümenin dış tarafındaki partiküllerden ziyade, lümen merkezindeki 1 μm 'lik partiküllerin eğrisel yörüngeleri akış yolları ile daha fazla uyum göstermektedir. Bu sonuç beklenen bir sonuçtur ki, 5 μm 'lik partiküller 20. jenerasyondan sonra lümen merkezinde bile havanın akım çizgilerini takip edememişlerdir. Bunun nedeni, 5 μm 'lik partiküllerin 1 μm 'lik partiküllere göre

sedimentasyon hızlarının büyük olmasıdır. Şekil 4.10, 18-22 jenerasyonlarda akım çizgileri üzerine bindirilmiş 5 μm çapında iki-yönlü partiküllerin yörüngelerini (siyah renkte) geliştirilen esnek model için göstermektedir.



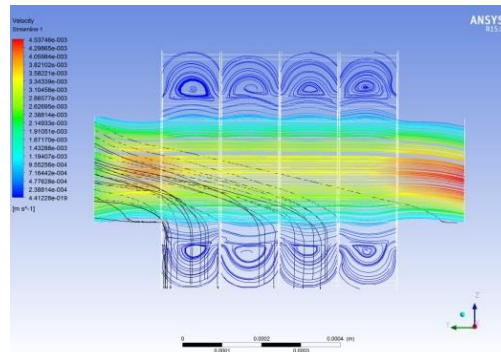
18.jenerasyon için (Re=0,55)

19.jenerasyon için (Re=0,22)



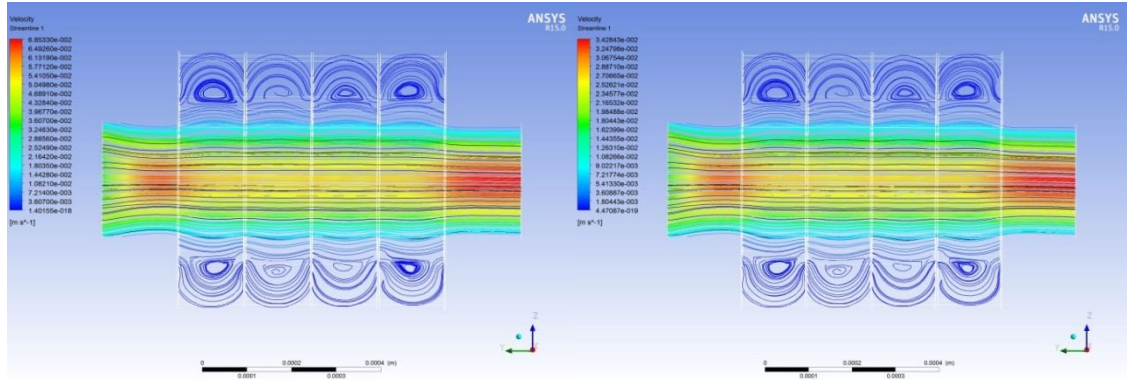
20.jenerasyon için (Re=0,13)

21.jenerasyon için (Re=0,06)



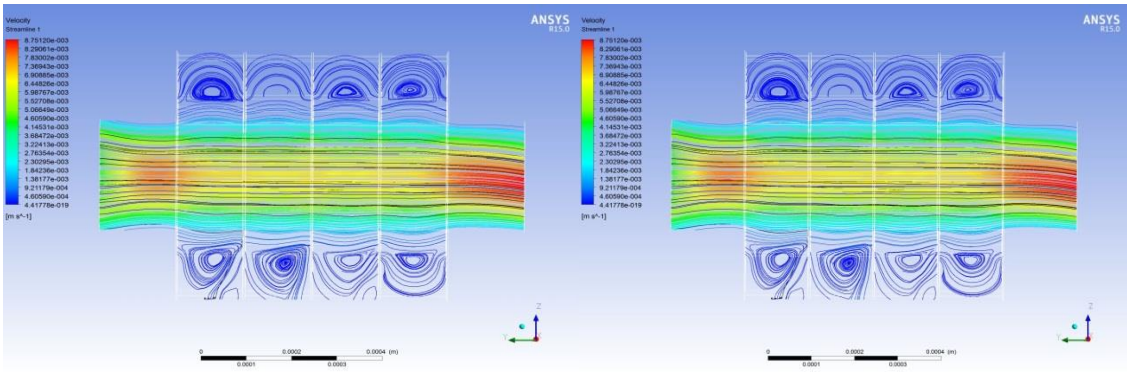
22. jenerasyon için (Re=0,03)

Şekil 4.7. Rijit modelde, yer çekiminin $[0, 0, -1]$ yönünde etkisi durumunda, hıza göre renkli akışkanın akım çizgileri ve 5 μm büyüklüğünde tek-yönlü etkileşimli siyah renkli partiküllerin yörüngeleri



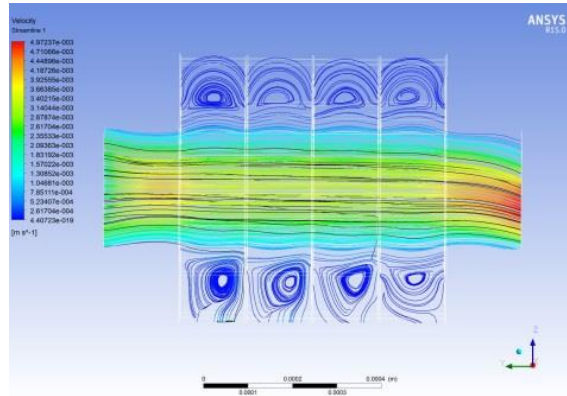
18.jenerasyon için (Re=0,55)

19.jenerasyon için (Re=0,22)



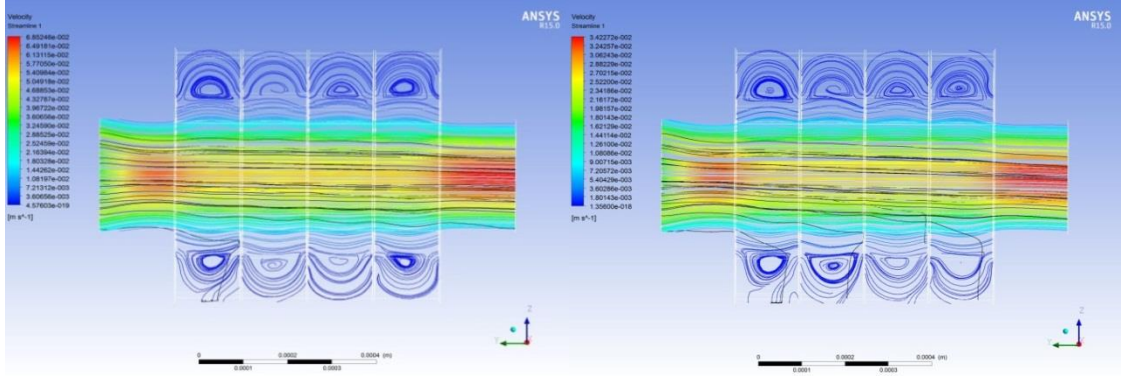
20.jenerasyon için (Re=0,13)

21.jenerasyon için (Re=0,06)



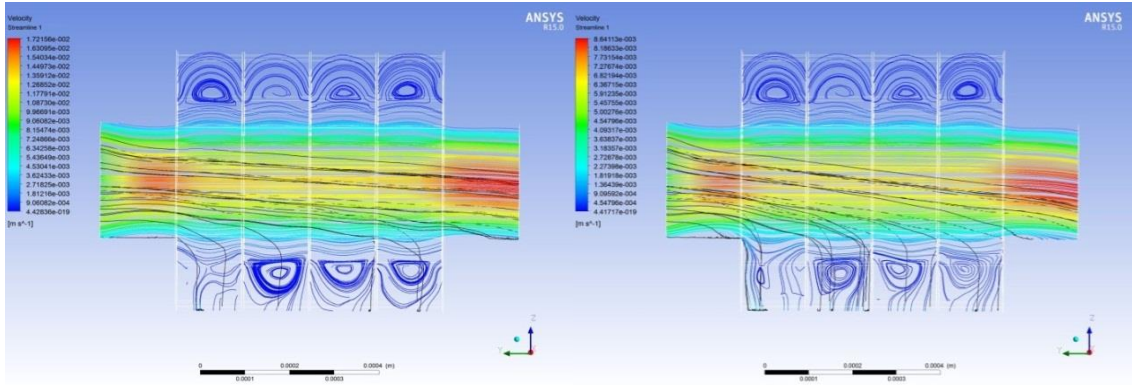
22. jenerasyon için (Re=0,03)

Şekil 4.8. Rijit modelde, yer çekiminin $[0, 0, -1]$ yönünde etkisi durumunda, hıza göre renkli akışkanın akım çizgileri ve $1 \mu\text{m}$ büyüklüğünde tek-yönlü etkileşimli siyah renkli partiküllerin yörüngeleri



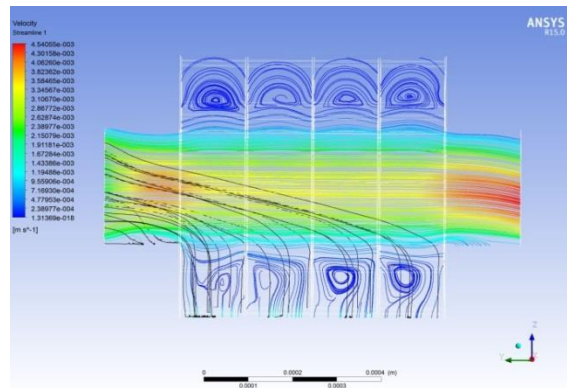
18.jenerasyon için (Re=0,55)

19.jenerasyon için (Re=0,22)



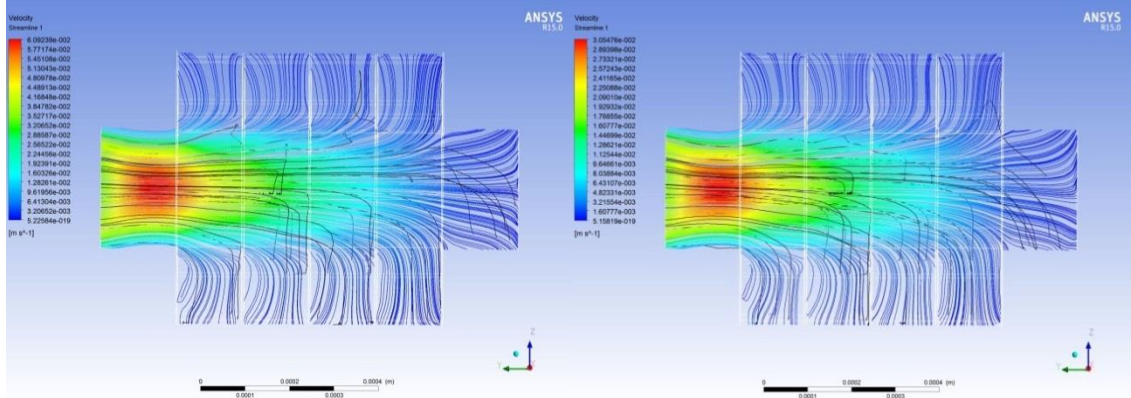
20.jenerasyon için (Re=0,13)

21.jenerasyon için (Re=0,06)



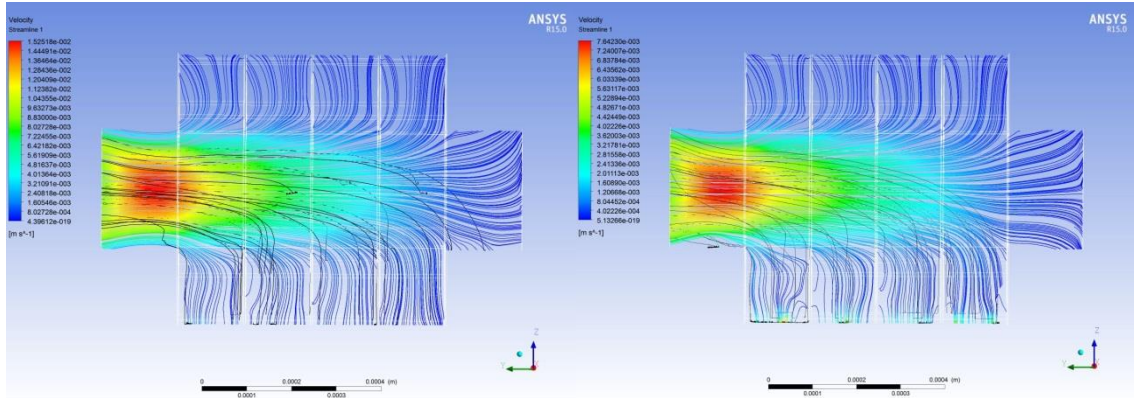
22. jenerasyon için (Re=0,03)

Şekil 4.9. Rijit modelde, yer çekiminin $[0, 0, -1]$ yönünde etkisi durumunda, hıza göre renkli akışkanın akım çizgileri ve $5 \mu\text{m}$ büyüklüğünde iki-yönlü etkileşimli siyah renkli partiküllerin yörüngeleri



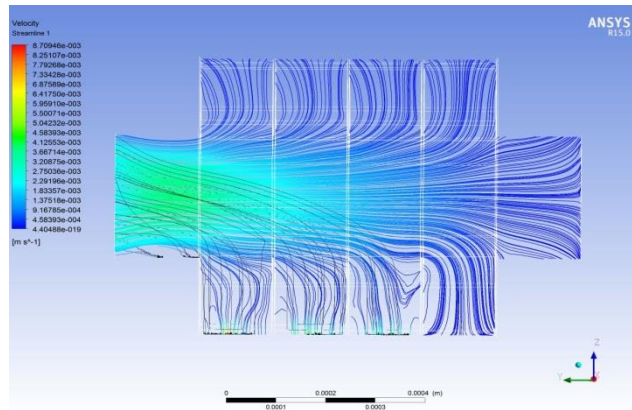
18.jenerasyon için (Re=0,55)

19.jenerasyon için (Re=0,22)



20.jenerasyon için (Re=0,13)

21.jenerasyon için (Re=0,06)



22. jenerasyon için (Re=0,03)

Şekil 4.10. Geliştirilen esnek modelde, yer çekiminin $[0, 0, -1]$ yönünde etkisi durumunda, hıza göre renkli akışkanın akım çizgileri ve $5 \mu\text{m}$ büyüklüğünde tek-yönlü etkileşimli siyah renkli partiküllerin yörüngeleri

Şekil 4.10'da görüldüğü gibi geliştirilen modelin esnemesinden dolayı akışkanın büyük bir kısmı alveol boşluklarına doğru hareket etmiş ve dolayısıyla iki-yönlü etkileşimli partiküllerin bir kısmı hava akımı ile birlikte üst boşluklara doğru çekilmişlerdir. Böyle bir hareket için yüksek hızlı havanın sedimentasyon etkisini yenmesi gerekmektedir.

Normalde seyreltilmiş inhale süspansiyon partiküller için partiküller arasındaki çarpışmalar ve etkileşimler ihmal edilebilir. Bu nedenle kullanılan Euler-Lagrange veya Euler-Euler yöntemleri insan solunum sistemlerinde nano veya mikro boyutta partikül çökelmeleri ve taşınımının simülasyonu için yeterlidir. Eğer yüksek hız gradyanı, basınç farkları ve yoğun partikül çarpışmaları söz konusu ise, akışkan-partikül etkileşimlerini inceleyen alternatif yaklaşımlar sayısal çözüm için kullanılmalıdır. Ancak, akciğer solunum sisteminde mikron boyutlarında inhale olan tek-yönlü veya iki-yönlü akışkan-partikül etkileşimini inceleyen bir deneysel çalışma mevcut değildir. Yapılan bu çalışmaya benzer olarak sadece iki çalışma gösterilebilir (Chen *et al.* 2012; Feng and Kleinstreuer 2014). Ancak bu çalışmalarda ise 3-12. rijit model jenerasyonlar için partiküllerin taşınımını incelenmiştir.

4.3. DPM Yaklaşımını Kullanarak Çökeltme Oranı Üzerinde Etkin Parametrelerin İncelenmesi

4.3.1. Boyut analizi

Boyut analizi yardımıyla elde edilen denklem, incelenen probleme etki eden bütün parametreler arasındaki ilişkiyi gösterir. Bununla birlikte denklemde bulunan her parametreyi etkileyen kuvvetler için yapılacak uygun bir boyutsuzlaştırma sonucunda, "boyutsuz sayı grupları" yardımıyla çalışılmış sayısal ve deneysel çalışmaların ölçümleri arasında doğru kıyaslama yapılabilir. Partikül çökeltme değerini (DE) etkileyen parametreler arasındaki ilişkiyi tespit etmek için tüm parametreler simgeleri ile birlikte Çizelge 4.1'de verilmiştir.

- 1) Partikül çapı (d_p)

- 2) Akışkanın jenerasyon girişinde ortalama hızı (\bar{v})
- 3) Solunum periyodu (λ)
- 4) Doku elastisitesi (E)
- 5) Doku viskozitesi (η)
- 6) Yerçekimi ivmesi (g)
- 7) Partikül çökme oranı (DE)

Çizelge 4.1. Partikül çökme değerini (DE) etkileyen parametreler ve MLT boyut sistemi

Sembol	İfade	MLT boyut sistemi
d_p	Partikül çapı	L
\bar{v}	Akışkanın jenerasyon girişinde ortalama hızı	LT^{-1}
λ	Solunum periyodu	T^{-1}
E	Doku elastisite katsayısı	$ML^{-1}T^{-2}$
η	Dokuya ait viskozite	$ML^{-1}T^{-1}$
g	Yerçekimi ivmesi	$L T^{-2}$
DE	Partikül çökme oranı	–

$n = 7$ (Partikül çökmesini etkileyen parametre sayısı)

$m = 3$ (Partikül çökmesini etkileyen parametrelerde gözlenen büyüklük sayısı)

$r = n - m = 4$ (Elde edilebilecek boyutsuz sayısı)

$$DE = f(d, \bar{v}, \lambda, E, \eta, g)$$

$$DE = f(Re, Pe, \frac{v_g}{\bar{v}})$$

$$Re = \frac{\rho \bar{v} D}{\mu}$$

$$\frac{v_g}{\bar{v}} = \frac{\rho_p g d_p^2}{18\mu\bar{v}}$$

$$Pe = \frac{d_{max} L_e}{\lambda} \left(\frac{3\pi\mu}{kT d_p} \right)$$

$$L_e = 0.05 D Re$$

Bu denklemlerde, λ solunum periyodu, D lümen çapı, μ havanın viskozitesi, d_{\max} alveoler duvarının maksimum deplasmanı ve $k = 1.38 \times 10^{-16}$ Boltzman sabitidir.

4.3.2. Yerel çökme

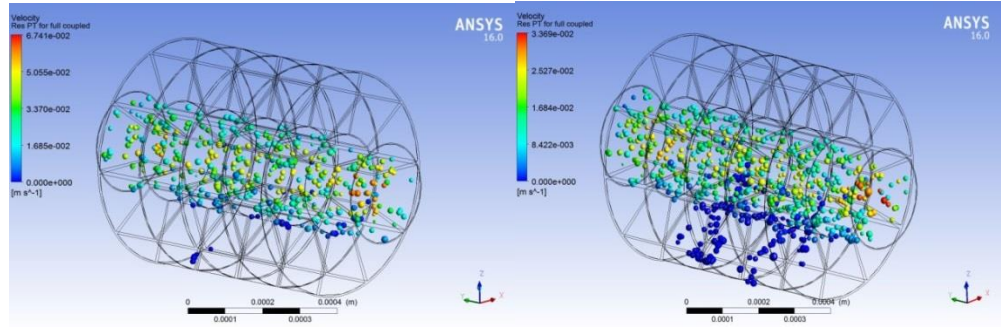
İnsan akciğerine inhale edilen aerosoller ve partiküller seyreltilmiş olarak veya yoğun şekilde alınabilir. Inhale edilen partiküllerin miktarı ve tipi hava akışını etkilemektedir. Daha hassas hesaplamalarda (veya daha yüksek hız ve basınç gradyanına sahip akışlarda) akışkanın hareketi üzerinde partiküllerin etkisinin ihmal edilmesi sonuçları etkileyebilir. Bu yüzden partiküllerin hareketinin ve dinamiğinin gerçek ve doğru şekilde belirlemek için gerçek hava akışının modellenmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada, tek yönlü ve iki yönlü DPM yöntemlerini kullanarak partikül çökme oranının üzerinde viskoelastisite özellikleri, tidal nefes periyotları, partikül çapı ve değişik yerçekim yönleri gibi parametrelerin etkileri incelenmiştir. Bu hesaplamalarda, Re ve hız oranları iki boyutsuz sayı olarak kullanılmıştır. Partiküllerin yoğunluğu eşit olduğundan dolayı hızların oranı, $\left(\frac{V_g}{\bar{v}} = \frac{\rho g d_p^2}{18\mu\bar{v}}\right)$ boyutsuz sayısını değiştiren faktor (parametre) sadece partiküllerin çapı ve jenerasyonların ortalama giriş hızıdır.

Bu çalışmada partikül hareketinin incelenmesinde, partiküllerin injeksiyon hızının yerel hava akımı hızına eşit olduğu kabul edilmiştir. Ayrıca, akciğer hava yollarının iç duvarları mukus katmanıyla kaplandığı için partikül-duvar etkileşim sınır şartı “hapsolmuş duvar” %100 olarak kabul edilmiştir (Feng and Kleinstreuer 2014).

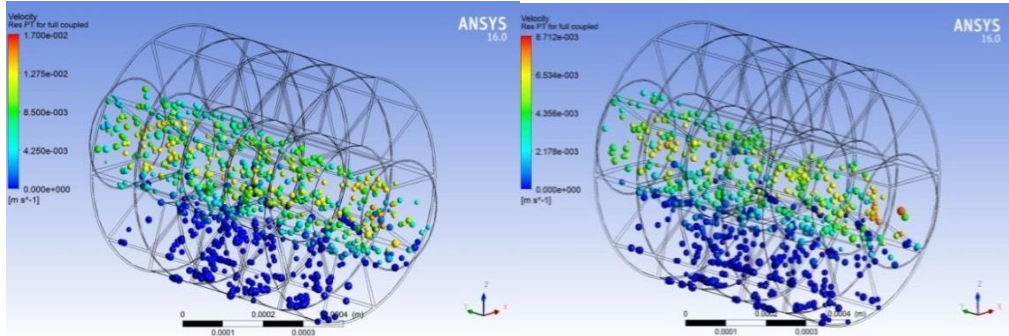
Şekil 4.11 ve 4.12’de 1-5 μm aralığında partiküllerin yerel çökmesini farklı giriş Reynolds sayılarına göre ($0,034 < Re < 0,55$) ve hız oranı ($1,6 \text{ E-}5 < \frac{V_g}{\bar{v}} < 4,5\text{E-}1$) esnek model için iki ve üç boyutlu olarak gösterilmektedir. Üst jenerasyonda daha yüksek Reynolds sayısından dolayı ($Re=0,55$) impaksiyon etkisi partikül çökmesini etkileyen önemli bir mekanizma olmakta ve partiküller ilk alveol boşluğunda çökmektedirler. Reynolds sayısı, farklı jenerasyonlarda alveol boşluklarında yer alan partiküller

üzerinde doğrudan etkilidir. Örneğin, ilk jenerasyonda sadece birinci boşluk ve dördüncü jenerasyon için dördüncü boşluğa kadar daha güçlü viskoz kuvvetlerinden dolayı partiküllerin çökeldiği gözlenmektedir. Şekiller’de gösterildiği gibi, 20. jenerasyondan sonra partiküllerin dağılımı modelin her yerinde yaklaşık olarak benzer şekildedir.



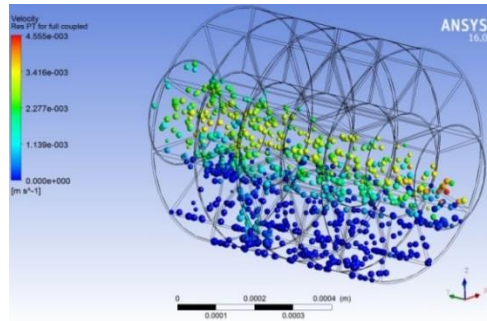
G=18, t=10s, Re=0, 55, $1 < d_p < 5 \mu\text{m}$

G=19, t=10s, Re=0, 2, $1 < d_p < 5 \mu\text{m}$



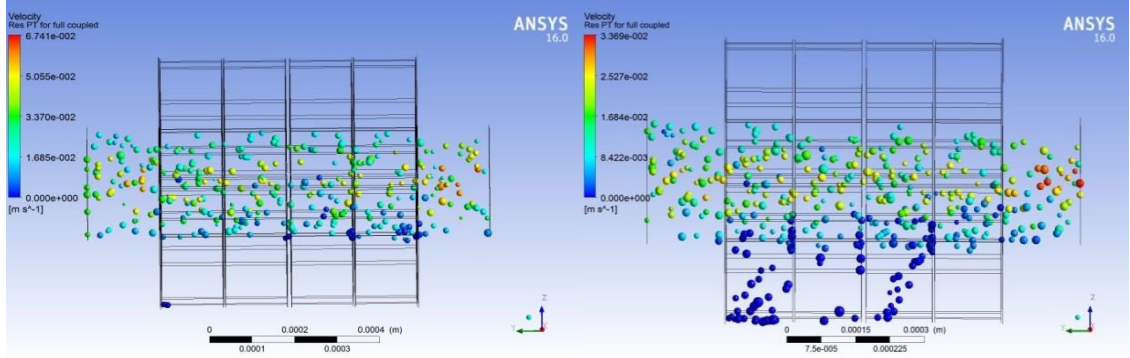
G=20, t=10s, Re=0, 13, $1 < d_p < 5 \mu\text{m}$

G=21, t=10s, Re=0, 06, $1 < d_p < 5 \mu\text{m}$



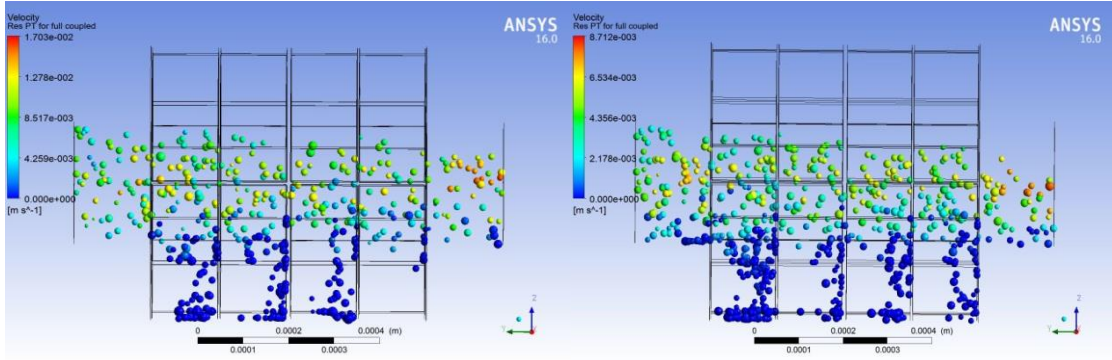
G=22, t=10s, Re=0, 034, $1 < d_p < 5 \mu\text{m}$

Şekil 4.11. 1-5 μm çapında ve iki yönlü etkileşimli partiküllerin giriş Reynolds sayısına göre 3D esnek modelleri (yer çekimi yönü $[0, 0, -1]$).



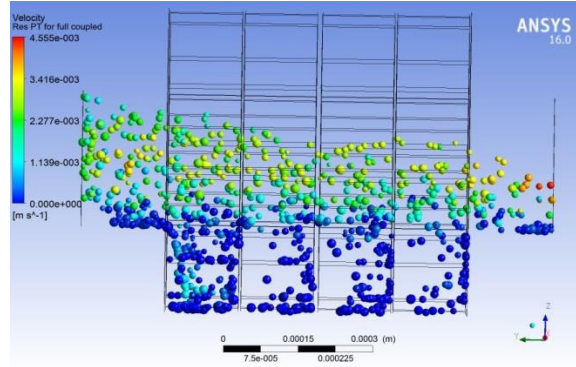
$t=10s$, $Re=0,55$, $1 < d_p < 5 \mu m$

$t=10s$, $Re=0,20$, $1 < d_p < 5 \mu m$



$t=10s$, $Re=0,13$, $1 < d_p < 5 \mu m$

$t=10s$, $Re=0,06$, $1 < d_p < 5 \mu m$



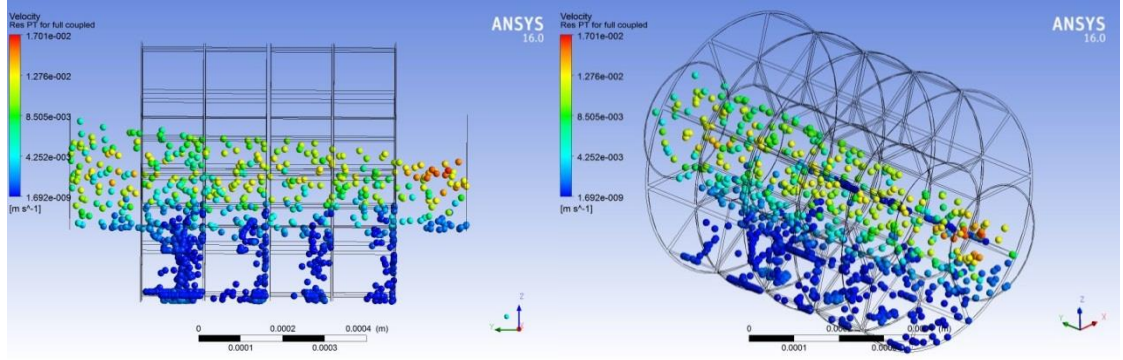
$t=10s$, $Re=0,034$, $1 < d_p < 5 \mu m$

Şekil 4.12. 1-5 μm φ apında ve iki yönlü etkileşimli partiküllerin giriş Reynolds sayısına göre 2D esnek modelleri (yer çekimi yönü $[0, 0, -1]$).

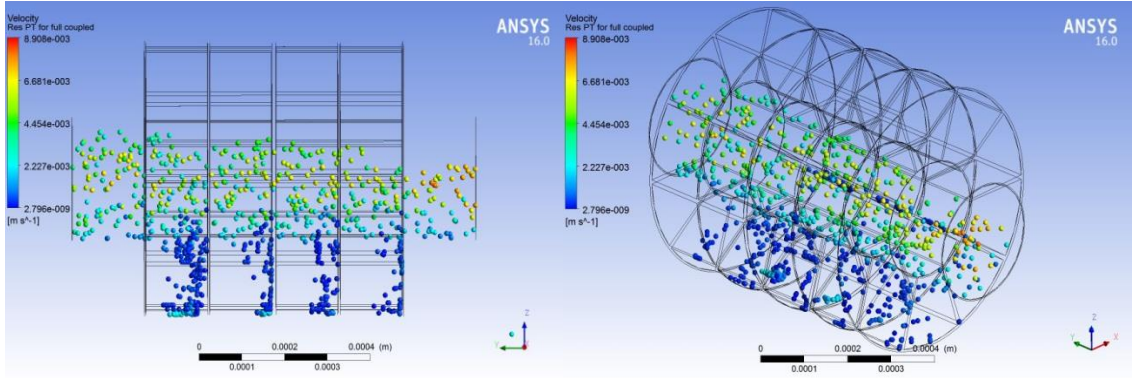
Asinus jenerasyonlarında partiküllerin çökme mekanizmaları temel olarak aşağıdaki gibidir.

- 1) Alveol boşluklarının yakınlarında direk atalet impaksiyon nedeniyle partiküller birikebilir.
- 2) Alveol boşluklarının içinde üç boyutlu düşük hıza sahip ikincil akış etkileri ve partikül-partikül arasında çekim kuvvetleri çökmeye neden olabilir.
- 3) Daha büyük ($d_p > 4 \mu\text{m}$) partiküller yerçekiminden dolayı sedimantasyon kuvvetlerin etkinliği altında çökeldikleri belirlenmiştir. Küçük partiküller ($d_p < 2 \mu\text{m}$) ise akışkan hareketinden dolayı konvektive kuvvetler ile alveol boşluklarına çekilirler ve ikinci akışın düşük hızından dolayı tekrar modelin lümen bölgesine dönemezler.

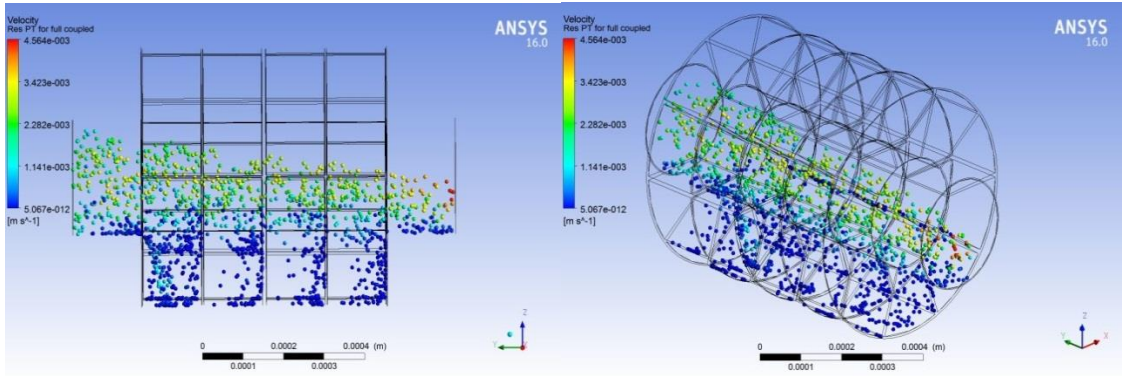
Şekil 4.13'te, sabit $\frac{V_g}{\bar{v}}$ sayısına göre farklı Reynolds sayısının partikül hareketi ve çökme oranı üzerinde etkisini gösterilmektedir. Sonuçlar $t=10\text{s}$ 'lik çözüm süresi için hesaplanmıştır. Düşük Re sayısı için partiküllerin dağılım homojenliği daha çok alveol modelinin farkı boşluklarında görülmektedir. Ayrıca jenerasyonlar arasında sabit $\frac{V_g}{\bar{v}}$ sayısı şartını sağlamak için partiküllerin boyutları değişmektedir. Sonuçlar, sabit $\frac{V_g}{\bar{v}}$ değerleri için, Reynolds sayısının artması ile çökme oranının arttığını göstermektedir. Ancak bu hesaplamada Reynolds sayısının partikül çökme oranı üzerine etkisi çok az olduğu görülmektedir. Benzer sonuçlar Feng and Kleinstreuer (2014) tarafından yapılan sayısal bir çalışmada 3., 6. ve 9. jenerasyonlarında da gözlenmiştir (Şekil 4.14). Bu araştırmacıların çalışmalarında farklı hacimsel giriş debilerinden dolayı, her jenerasyon için iki farklı Reynolds sayısı üretilmiş ve sabit bir $\frac{V_g}{\bar{v}}$ sayısı için partiküllerin çökme oranı ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre, sabit $\frac{V_g}{\bar{v}}$ sayılarda Reynolds sayısının çökme üzerine etkisinin çok az olduğu ve Reynolds sayısı arttığında çökme oranının arttığını belirlenmiştir. Benzer sonuçlar Kim and Fisher (1999) ve Zhang and Kleinstreuer (2001) tarafından yapılan deneysel çalışmalarda sabit stokes sayısı için elde edilmiştir.



G=20, t=10s, Re=0,13, DE=35,33%

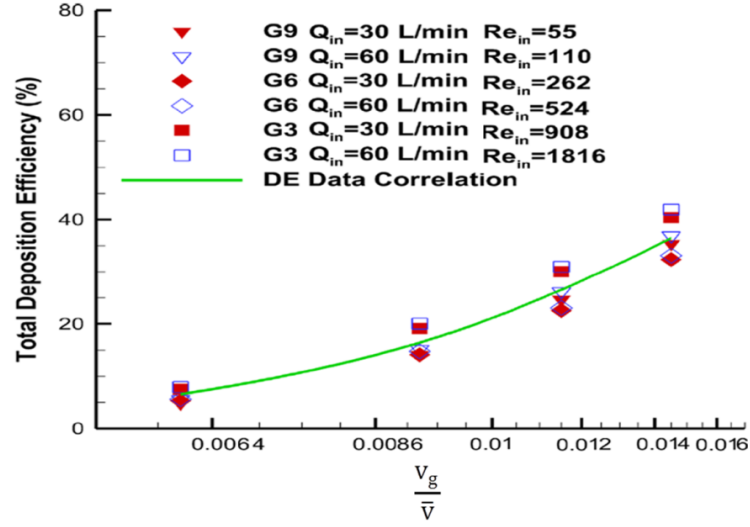


G=21, t=10s, Re=0,06, DE=31,2%



G=22, t=10s, Re=0,034, DE=29,4%

Şekil 4.13. İki yönlü hava akışından etkilenen partiküllerin farklı jenerasyonlarda sabit ($\frac{V_g}{V} = 0,1$) miktarı için 2D ve 3D esnek çökeltme modelleri



Şekil 4.14. Feng and Kleinstreuer (2014) çalışmalarında 3.,6. ve 9. jenerasyonlarında farklı Re ve $\frac{V_g}{\bar{V}}$ sayıları için çökeltme oranı

4.3.3. Viskoelastisite doku etkisi

Literatürde şimdiye kadar yapılan çalışmaların çoğunda, alveollerdeki doku hareketi ve bundan dolayı üretilen hava akımı ve gerçekçi partikül dinamiği gibi önemli parametreler göz ardı edilmiştir. Bu nedenle, geliştirilen üç boyutlu model ile daha doğru partikül izleme sistemi gerçekleştirilmiştir ve aynı zamanda FSI etkileşim tekniği ile de fizyolojik olarak daha gerçek alveol modellenmesi yapılmıştır.

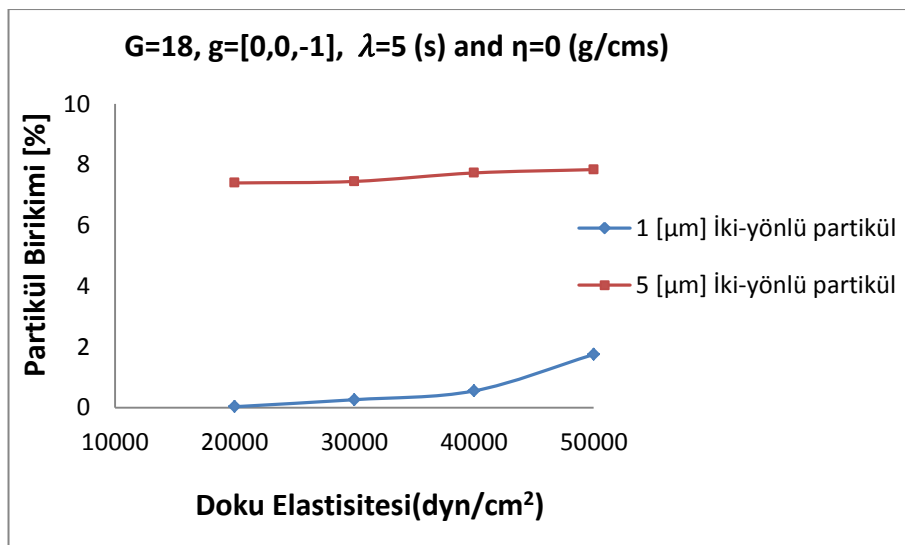
Doku elastisite veya viskozite nedeniyle oluşan duvar hareketi ve dolayısıyla basınç gradyanı, alveol içinde akış modellerini ve partikül yollarını etkileyebilir. Bu çalışmada kullanılan teknikler ile bir alveol morfolojisine uygun osilatör basıncının dokuya uygulanmasıyla hava akışı üretilmekte ve çok karmaşık bir hesaplama sağıp olmasına rağmen, arzu edilen birçok özelliğı içermektedir.

Geliştirilen modelde akış alanı ve tüm özellikler diğer çalışmalardaki (Tsuda *et al.* 1994; Tsuda *et al.* 1995; Darquenne 2001; Darquenne and Prisk 2002; Henry *et al.* 2002; Haber *et al.* 2003) akış şartlarından farklıdır ve akışkanın tüm hareketlerinin kaynağı structure modelin hareketleridir. Dokuya ait mekanik özellikleri partiküllerin

çökmesi üzerindeki kısmi etkisi iki ana bölümde incelenmiştir; elastik ve viskoelastik doku tipi. Şekil 4.15'te, 18-22 jenerasyonlar için 1-5 μm çapına sahip ve akışkana iki yönlü etkileşimli partiküllerin çökme oranını dokunun çeşitli elastisite özellikleri için gösterilmektedir.

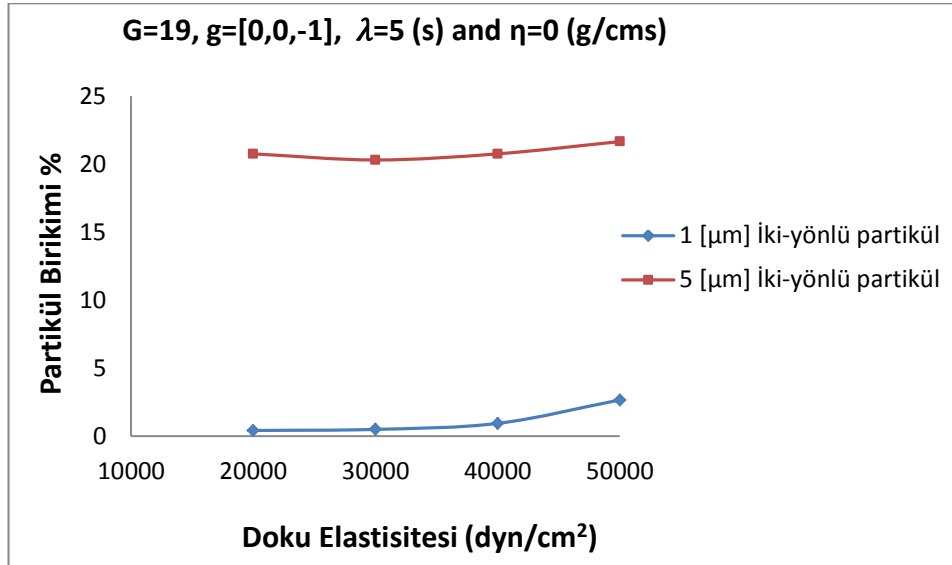
Elastik doku duvarlarının incelenmesinde doku sertliği artınca (daha büyük E değeri için) alveol duvarının deformasyonu sınırlanmaktadır ve negatif basınç gradyanı ile üretilen hava akışı hızı düşmektedir. Düşük hava akış hızı daha düşük konvektif kuvvetlere yol açmaktadır. Böylece daha düşük hıza sahip hava akımı, partikülleri radyal alveollerin içine çekmektedir. Ayrıca doku elastisitesinin artması, partikül ataleti ve sedimentasyon etkilerinin alt jenerasyonlarda (yüksek jenerasyon sayılarında) daha da etkinleşmesine sebep olur. Bu nedenle partiküller akım çizgilerinden daha fazla ayrılır ve alveol duvarlarında çöklerler.

Bununla birlikte ağızdan alınan sabit hava debisi alt jenerasyonlara indikçe daha düşük hava hızı oluşmaktadır. Hava akışının düşük hızı düşük konvektif kuvvetlere neden olur. Bu nedenle jenerasyon sayısı arttığında doku elastisite etkisi daha etkin olarak görülmektedir.

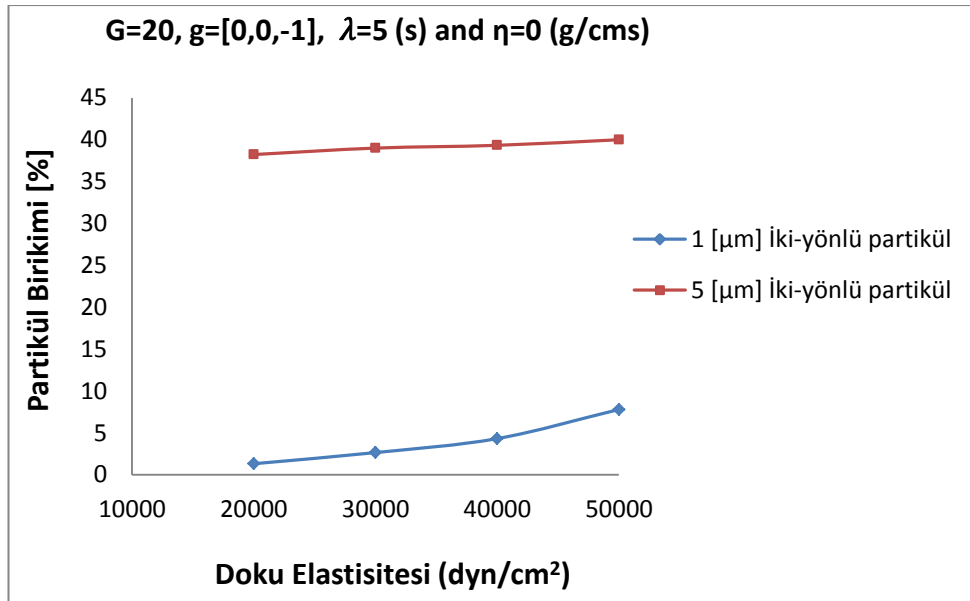


a. 18.jenerasyon

Şekil 4.15. (devam)

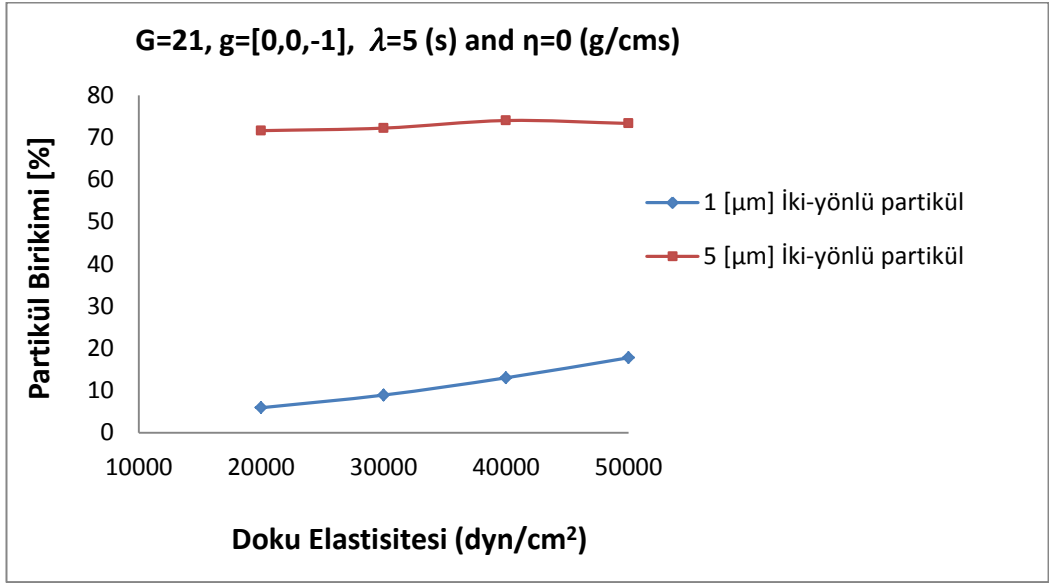


b. 19. jenerasyon

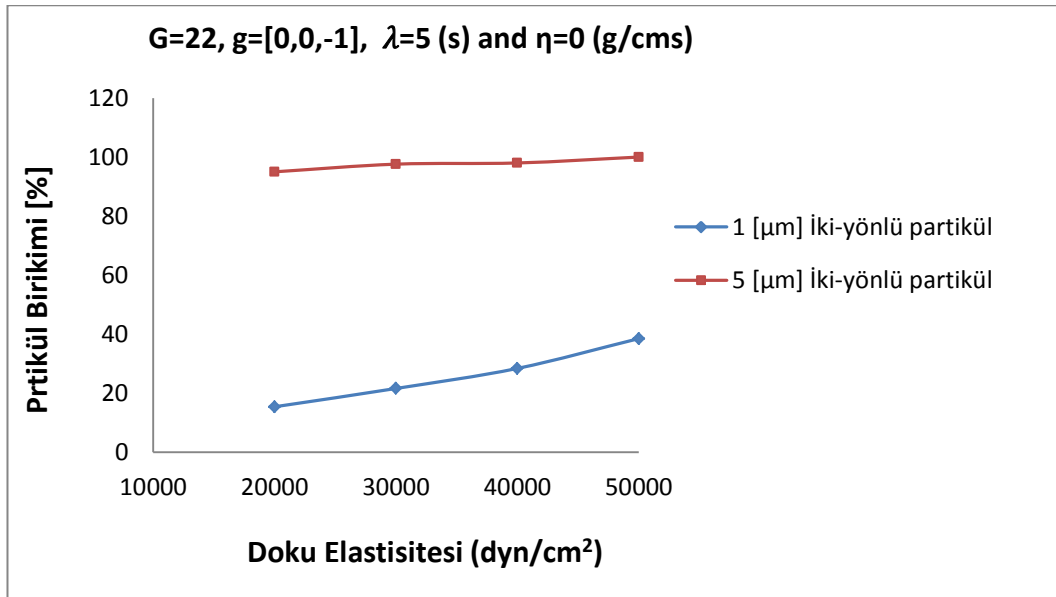


c. 20. jenerasyon

Şekil 4.15. (devam)



d. 21.jenerasyonda

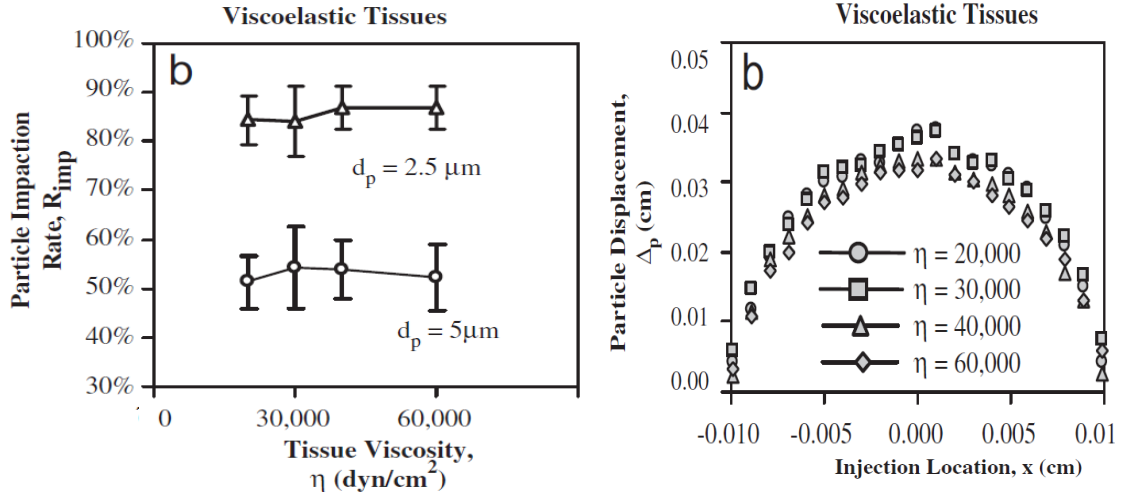


e. 22.jenerasyonda

Şekil 4.15. 18-22.jenerasyonlarda 1 ve 5 μm iki yönlü partiküller için çeşitli doku elastisite değerlerinin partikül çökmesi üzerine etkisi

Partiküllerin hareketi ve transport dinamiği (dynamic transport), dokunun visko-elastik özellikleri ile etkilenmektedir. Bu visko-elastik özellikler, uygulanan basınç gradiyanına karşı modelin zamana bağlı tepkisini ve dolayısıyla partikülleri etkileyen konvektif kuvvetleri etkilemektedirler. Bu nedenle gerçek sonuçlara ulaşmak için fizyolojik olarak uygun viskozite (η) değerlerinin seçilmesi önemlidir (Yuan *et al.* 1997).

Visko-elastik doku özelliğini içeren modelin sonuçlarına göre, sabit elastisitede ($E=40000 \text{ dyn/cm}^2$) doku viskozitesinin (η) artışı için çökme oranı ve partiküllerin dinamik hareketi üzerinde önemli bir etki görülmemektedir (Şekil 4.15). Diğer sayısal çalışmalarda farklı alveol modelleri için viskozite parametresinin partiküllerin hareketi üzerinde etkisiz olduğu belirlenmiştir. Dailey and Ghadiali (2007) farklı viskoziteye sahip modellerde, partikül deplasmanı ve alveol duvarlarına çapma oranını (impaction rate) incelemişlerdir (Şekil 4.16). Elde ettikleri sonuçlara göre, yazarlar visko-elastik özelliğin değişmesi durumunda sayısal sonuçların çok az etkilendiğini belirlemişlerdir.

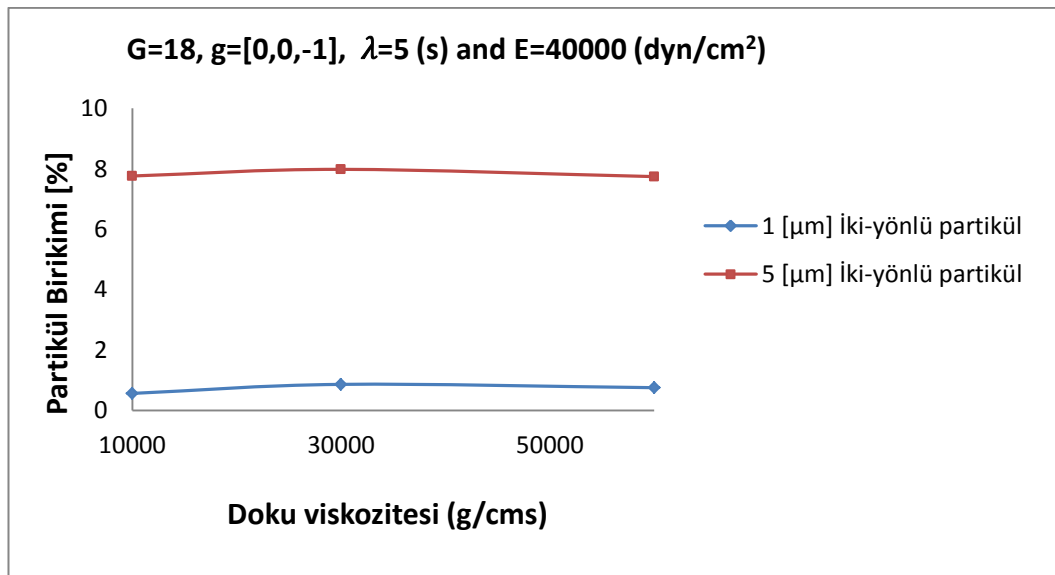


Şekil 4.16. Dailey and Ghadiali (2007) modelinde farklı viskozitelerin etkisi

Gerçek şartların esas alındığı bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre, düşük Re sayılarında sedimentasyon etkisinin büyük partiküller üzerinde difüzyon ve impaksiyon etkilerinden daha etkin olduğu ve ayrıca partikül dinamiği üzerine baskın olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, sadece küçük partiküller düşük sedimentasyondan dolayı

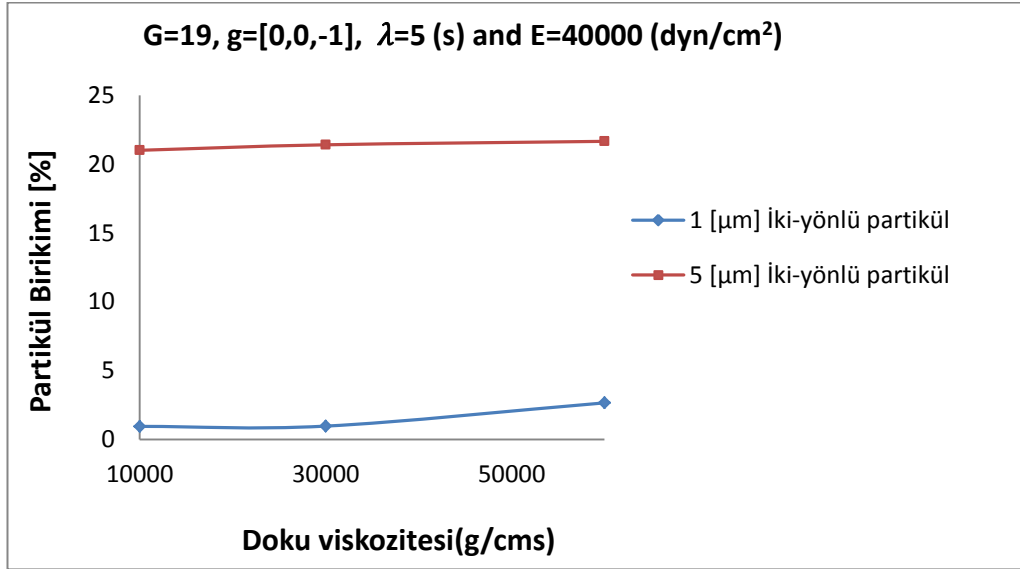
difüzyon kuvvetlerinden duyarlı hale gelebilirler. Bununla birlikte partiküllerin hızlı çökmesi viskozite etkisini pasif hale getirir. Visko-elastisitenin partikül çökmesi üzerine etkisinin belirlenebilmesi için partiküllerin çökme hızının yavaş olması gereklidir. Bu çalışmada incelenen jenerasyonlarda düşük Reynolds sayısından dolayı konvektive kuvvetler çok zayıftır ve partiküllerin çökme hızı $(\frac{\rho_p g d_p^2}{18\mu})$ boyutlarına göre sedimantasyon etkisinden dolayı çok yüksektir. Bu nedenle visko-elastisitenin etkili olacağı yeterli zaman bulunmamaktadır. Bu sonuç önceden yapılan çalışmalarla da uyum içindedir (Tsuda *et al.* 1994; Darquenne and Paiva 1996; Dailey and Ghadiali 2007).

Geliştirilen modelde visko-elastisite özelliğinin farkı değerleri alveol modelinin basınç gradyanına karşı cevaplama süresi değişir ve bununla birlikte bu özellik alveol içinde en çok akışkanın (havanın) konvektive kuvvetlerini etkiler. Büyük partiküllerde hızlı sedimantasyon konvektive kuvvetlerin etkisini ve dolayısıyla modelin farklı viskoziteler için verdiği tepkiyi azaltır. Bu nedenle geliştirilen model ile elde edilen sonuçlar üzerinde visko-elastik özelliklerin etkisi oldukça azdır.

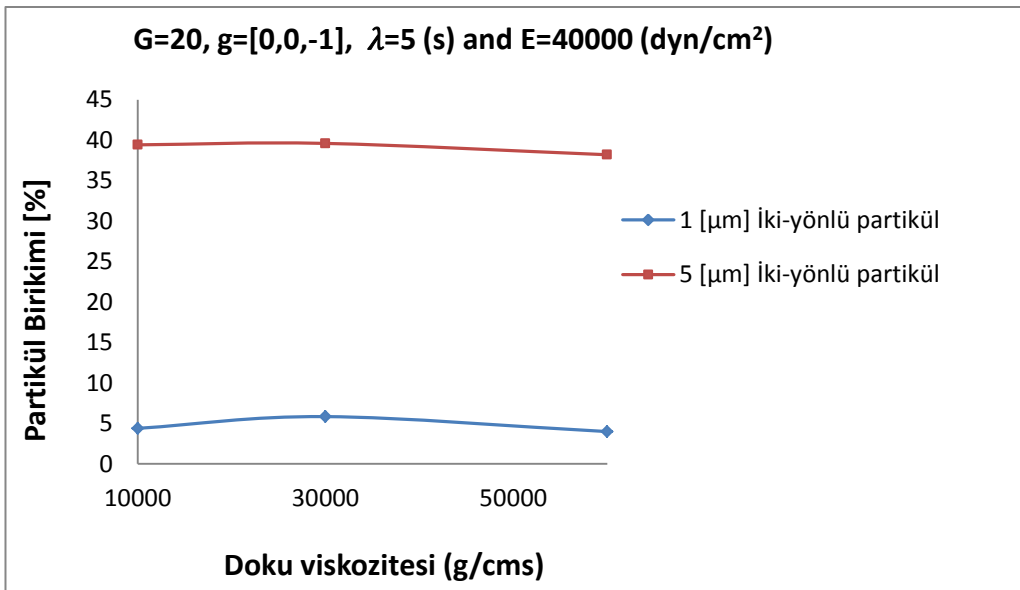


a. 18.jenerasyonda

Şekil 4.16. (devam)

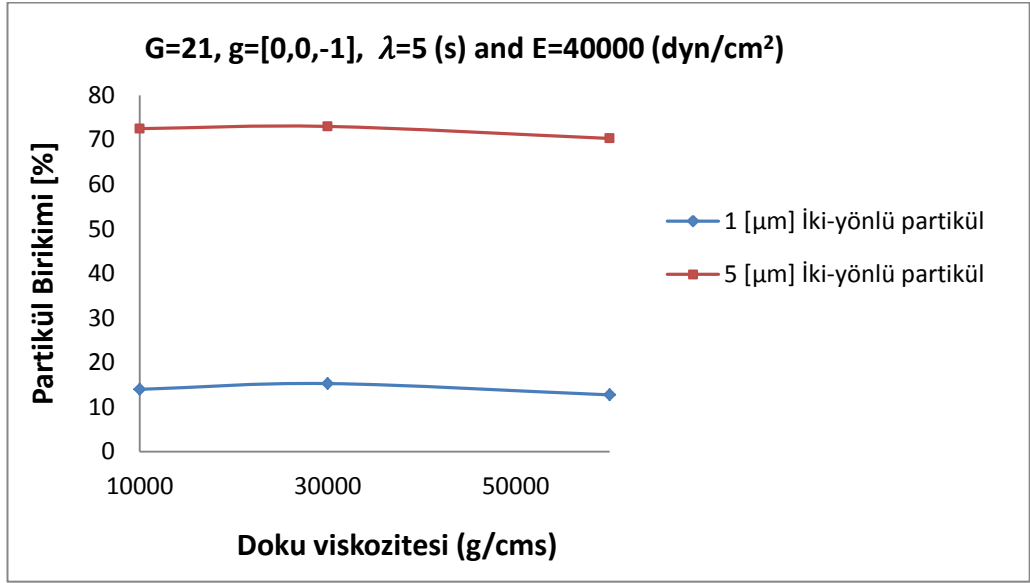


b. 19.jenerasyonda

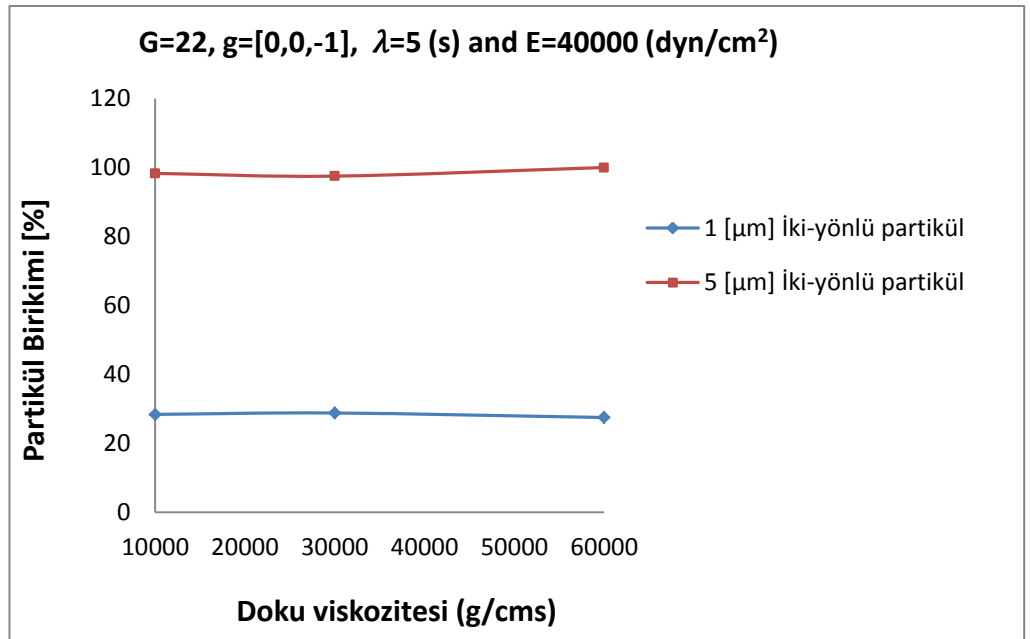


c. 20.jenerasyonda

Şekil 4.16. (devam)



d. 21. jenerasyonda



e. 22. jenerasyonda

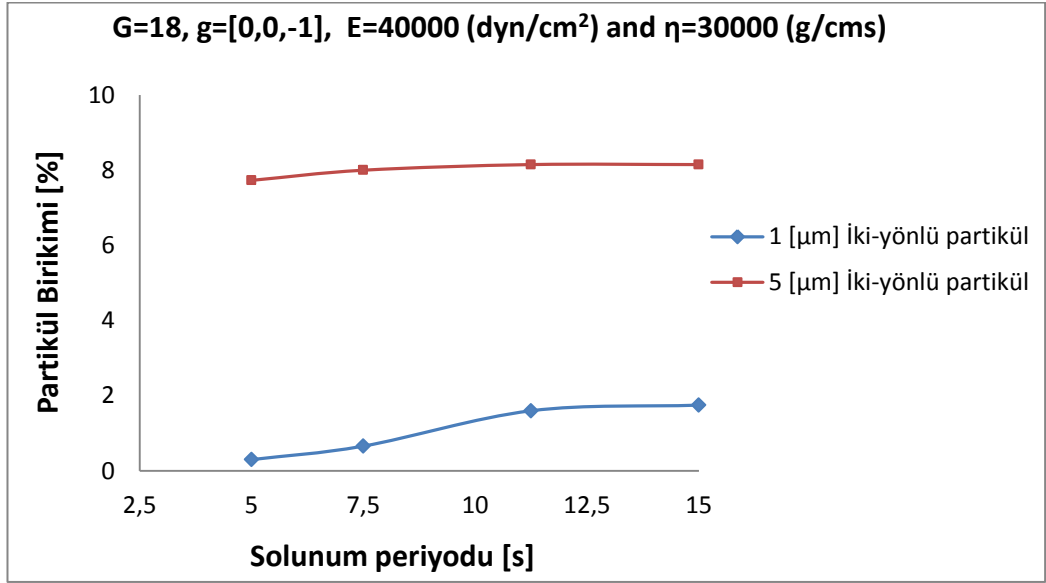
Şekil 4.16. 18-22.jenerasyonlarda 1 ve 5 μm iki yönlü partiküller için çeşitli doku viskozite değerlerinin etkinliğini partikül çökeltme üzerine etkisi

Diğer parametrelerin etkisini partikül çökme oranı üzerinde incelemesi için dokunun visko-elastik değerleri $E=40000 \text{ dyn/cm}^2$ ve $\eta=30000 \text{ g/cms}$ olarak seçilmiştir (Dailey and Ghadiali 2007).

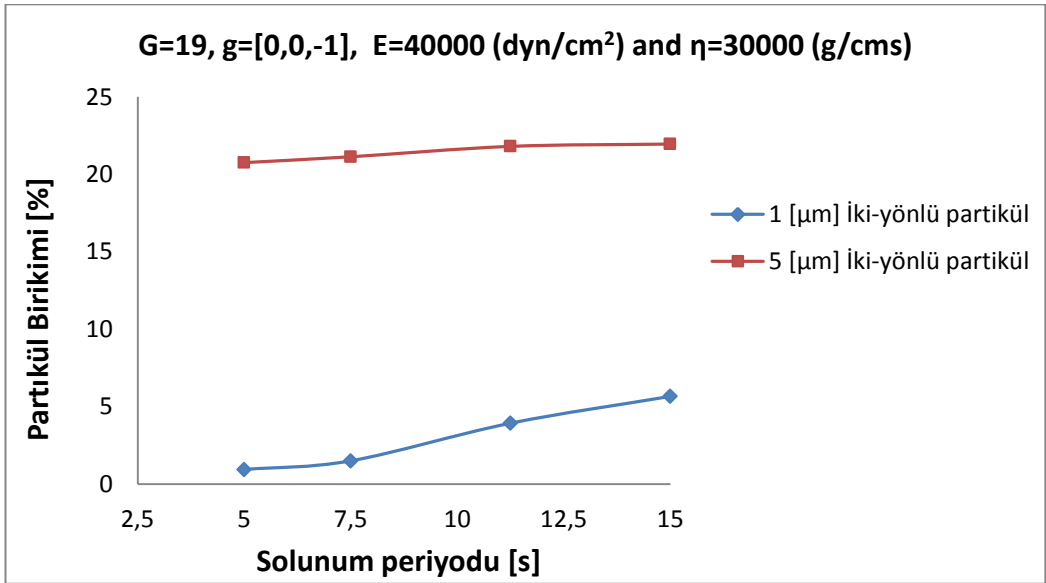
4.3.4. Solunum tidal periyodunun etkisi

Yapılan çalışmalarda, partiküller ve alveol duvarları arasında çarpışma gerçekleşince partiküllerin çökmesi olarak kabul edilir. İmpaksiyon olayı bir partikülün hesaplanan yörüngesini ifade eden akışkanın akım çizgilerinden ayrılması anlamına gelir. Şekil 4.17'de gösterildiği gibi, farklı solunum tedavi periyotları küçük partiküllerin çökme oranını önemli ölçüde etkilemektedir. Şekilde 1 ve 5 μm çapında ve iki yönlü hava akışından etkilenen partiküllerin çökme durumu farklı nefes periyotları için karşılaştırılmıştır. Bu kıyaslamalarda yerçekimi z-ekseninde etkileyen bir durum için asinus bölgesinin farklı (18-22) jenerasyonlarda çeşitli solunum tedavi periyotlarının ($\lambda_{TB}=5, 7.5, 11.25, 15\text{s}$) etkisi partikül çökme oranı üzerinde incelenmiştir.

Yapılan çalışmanın elde edilen sonuçlarına göre küçük partiküllerin (1 μm) çökme oranı büyük partiküllere (5 μm) göre nefes solunum periyotlarıyla daha fazla etkilenir. Ayrıca, küçük partiküllerin çökme oranının, hızlı solunum süresine (küçük λ_{TB}) göre yavaş solunum süresinden (daha büyük λ_{TB} için) daha fazla etkilendiği gözlenmiştir (Şekil 4.17). Bunun nedeni küçük partiküllerin daha az sedimantasyondan etkilenmesi ile çökme hızlarının düşük olmasıdır ve böylece alveollerin daha yavaş esnemesi ile düşük konvektif kuvvetlerden dolayı partikül deforme olabilen duvarların içine doğru çekilebilir ve burada tutulabilir. Ayrıca, küçük partiküller geliştirilen bu modelde uygulanan farklı şartlar için uzun süre zarfında askıda kalma özelliğine sahiptirler ve bu durum küçük partiküllerin çeşitli solunum periyotlarına karşı daha net cevap vermelerine neden olmaktadır. Alt jenerasyonlarda düşük Reynolds sayısından dolayı partiküllerin ve özellikle küçük partiküllerin hareketleri daha yavaştır ve farklı solunum periyotlarının etkisi daha belirgindir. Elde edilen bu sonuçlar Şekil 4.17'de gösterilmiştir. Mikro-gravite şartlarında (düşük sedimantasyon etkilerinde) solunum periyodlarının daha belirgin ve hassas incelenmesi gerçekleştirilebilir.

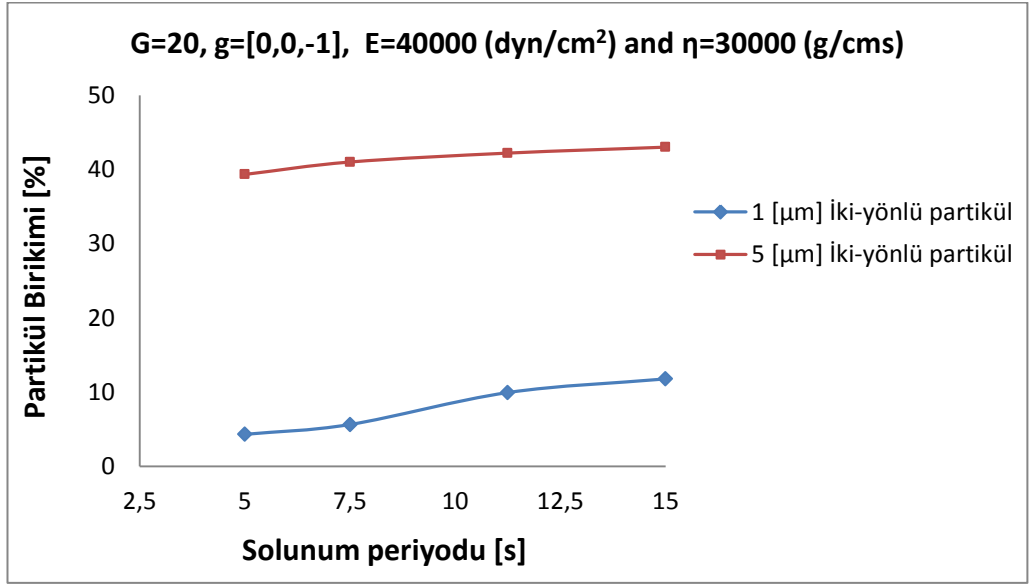


a. 18. jenerasyonda

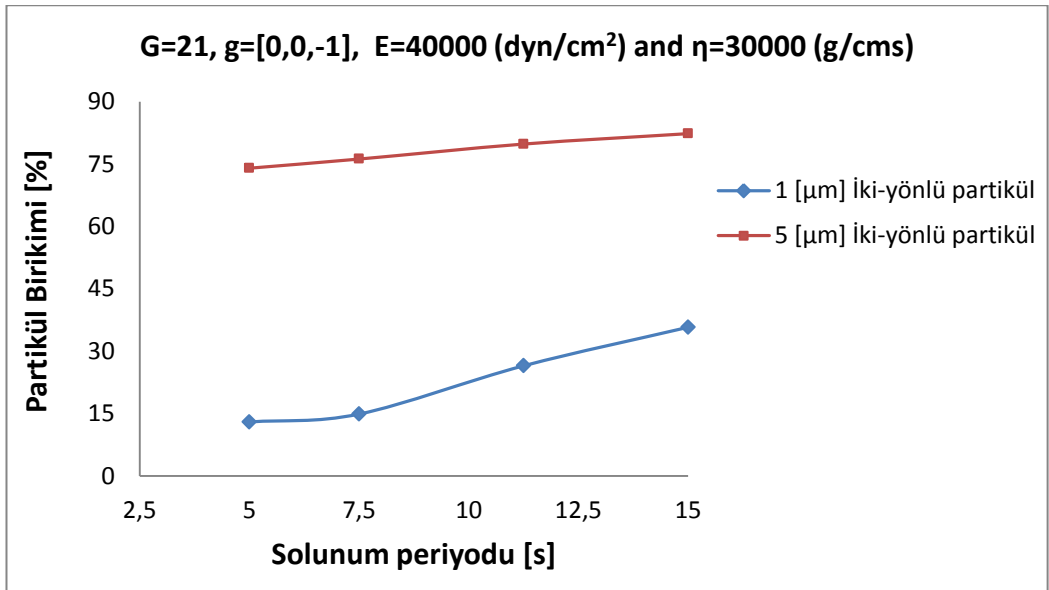


b. 19. jenerasyonda

Şekil 4.17. (devam)

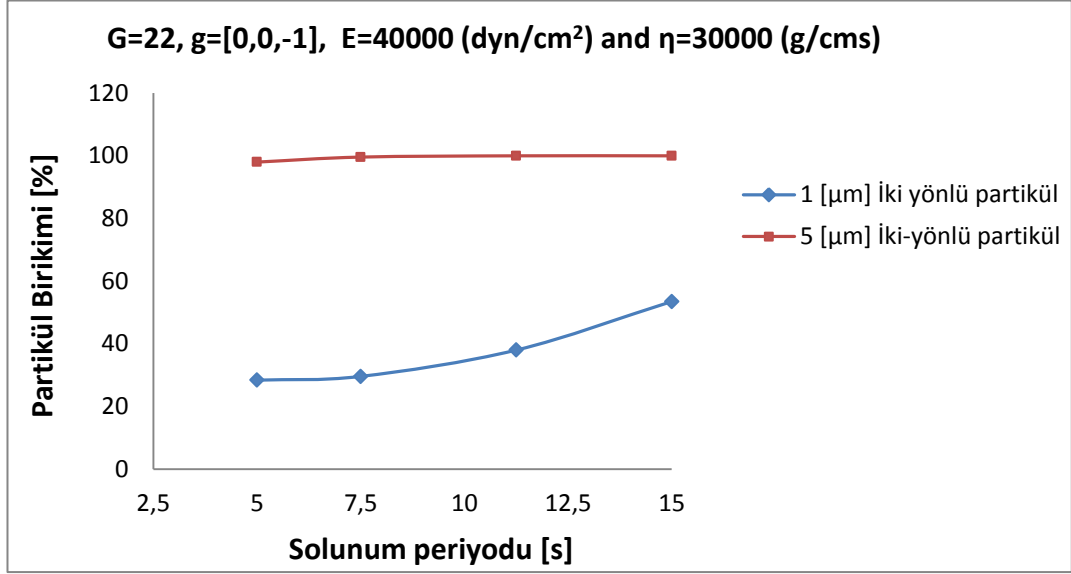


c. 20. jenerasyonda



d. 21. jenerasyonda

Şekil 4.17. (devam)



e. 22. jenerasyonda

Şekil 4.17. 18-22.jenerasyonlarda 1 ve 5 μm iki yönlü partiküller için çeşitli solunum tedavi periyotlarında partikül çökme oranı

Çökme oranını etkileyen diğer parametrelerin incelenmesinde tidal solunum periyodu $\lambda_{TB}=5$ (s) olarak kabul edilmiştir (Dailey and Ghadiali 2007).

4.3.5. Partikül büyüklüğü etkisi

Şekil 4.18 ve 4.19'da, 18-22 jenerasyonlarda 1-5 μm aralığında ve yerçekimi z-ekseni yönünde alındığında, tek yönlü ve iki yönlü etkileşimli partiküllerin çökme oranı gösterilmektedir.

Şekil 4.18'de görüldüğü gibi, tek yönlü ve iki yönlü etkileşimli partiküllerin çökme oranlarının arasındaki farklar küçük olmasına rağmen belirgindir. Burada tek yönlü etkileşimde akışkanın akımı ve dinamiği üzerinde tek yönlü partiküllerin etkisi çok düşüktür. Ancak iki yönlü etkileşimli partiküller ile hava akışının arasındaki karşılıklı etkileşim daha fazladır. Bundan dolayı dayalı iki yönlü akışkan-partikül etkileşimine ait kuvvetler momentum denkleminin bir parçası olarak momentum denklemi ile birlikte çözülür ve dolayısıyla elde edilen sonuçları etkilemektedir.

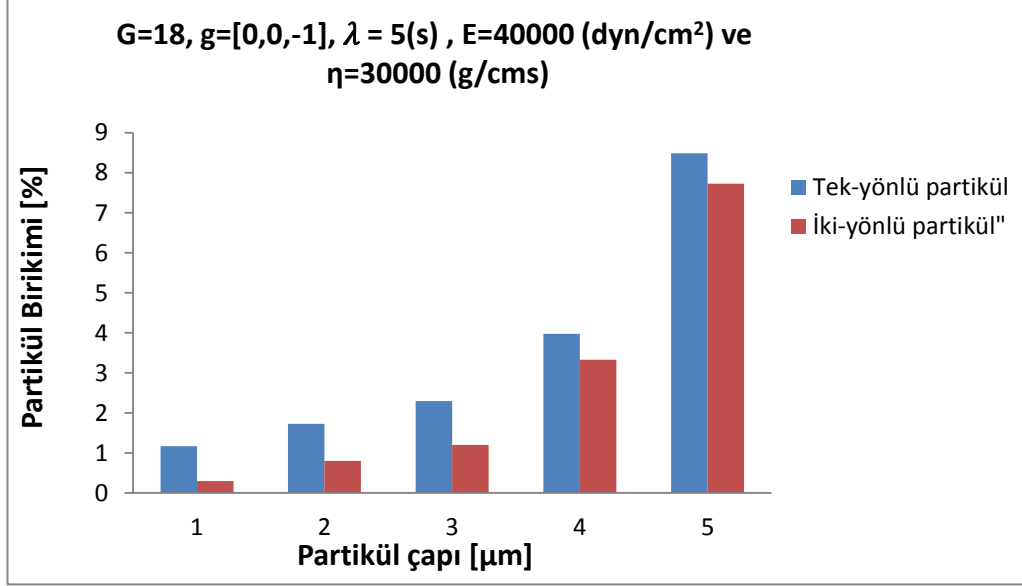
Gerçek şartlarda (gravite etkisi dahil) durumlarda büyüklüğü 3-5 μm çaptındaki partiküllerin çökmesinde etkili olan temel mekanizma yerçekiminden dolayı sedimentasyon etkisidir. Yerçekimi etkisi ile partiküller alveol boşluğunun en derin bölgelerine yerleşebilir. Şekil 3.16'da gösterildiği gibi, yer çekiminin ivme yönü model düzlemlerine dik olarak kabul edilmiştir.

Literatürde yapılan çalışmalarda kullanılan alveol modellemelerinde farklı geometrilerin partikül çökme oranı üzerinde önemli bir rola sahip olduğu belirlenmiştir (Darquenne *et al.* 2002; Harrington *et al.* 2006). Yapılan bu çalışmada geliştirilen alveol modelinin girişinde hava akımının yaklaşık 170 μm mesafeli lümen bölümü ile paralel olduğu için, akış giriş geometrisinden önemli bir şekilde etkilenmektedir. Bu mesafe akışın gelişmiş bir hız profiline sahip olması için yeterlidir. Alveol modelinin geometrisi uzun oldukça partiküllerin çökme oranı daha büyük olabilir, çünkü partiküllerin alveol geometrisi içinde hareket mesafesi artmış ve dolayısıyla yerçekimi ivmesinden kaynaklanan sedimentasyon zamanı daha büyümüş ve partiküllerin alveol duvarlarına yakınlaşmaları için yeterli zaman elde edilmiş olur.

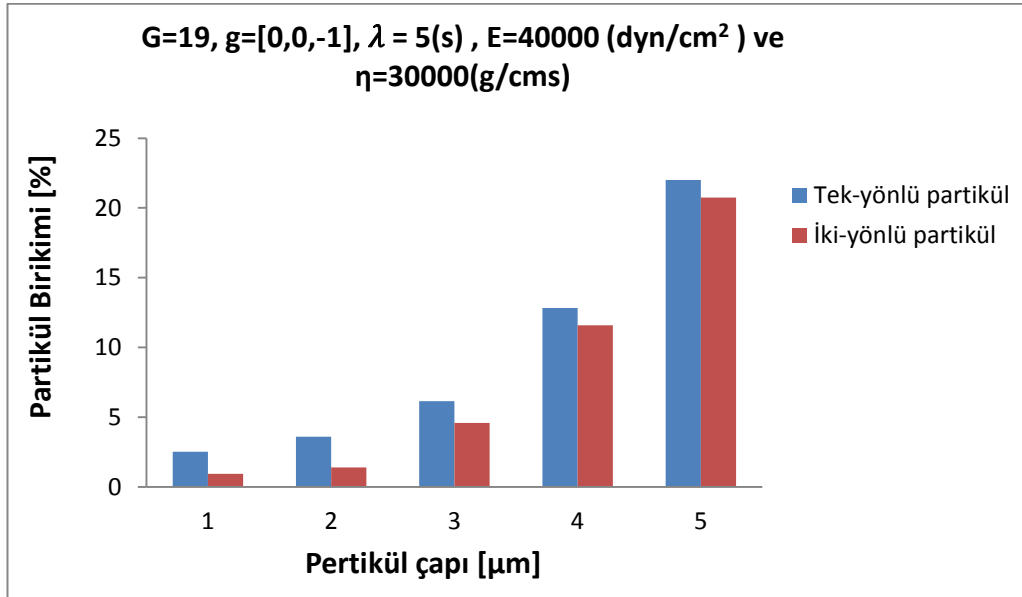
Partikül boyutu arttıkça ($>5 \mu\text{m}$) sedimentasyon mekanizması önem kazanır. Ancak küçük partiküllerde ise partikül ataleti olarak Brownian difüzyonu gibi kuvvetler partikül taşınımı üzerinde daha güçlü etkiye sahiptir. Beklendiği gibi DPM yaklaşımını kullanarak tek yönlü ve iki yönlü etkileşimli partiküllerin çökme oranları, jenerasyon sayısı arttığında artmakta ve bu durum, düşük jenerasyonlarda (daha büyük sayıda) düşük Reynolds sayılı ve hava akışı üzerinde baskın viskoz etkisi nedeniyle gerçekleşmektedir.

Ayrıca, geliştirilen modelin üst jenerasyonlarında tek yönlü partiküller iki yönlü partiküllere göre daha çok çökme oranına sahiptirler. Bu sonuç özellikle 18-20 jenerasyonlarda daha önemli ölçüde gözlenmektedir, çünkü Reynolds sayısı bu jenerasyonlarda daha büyüktür ve bu nedenle iki yönlü etkileşimli partiküller daha etkili şekilde tekrardan hareketlendirebilirler. Feng ve Kleinstreuer (2014) tarafından yapılan çalışmaya göre bu sonuçlar muhtemelen partikül-akışkan etkileşimleri nedeniyle

gerçekleşebilir, çünkü çöken partiküller yeniden hava akımı etkisi ile askıya alınırlar ve bu nedenle çökdikleri jenerasyonlardan diğer jenerasyona geçebilirler.

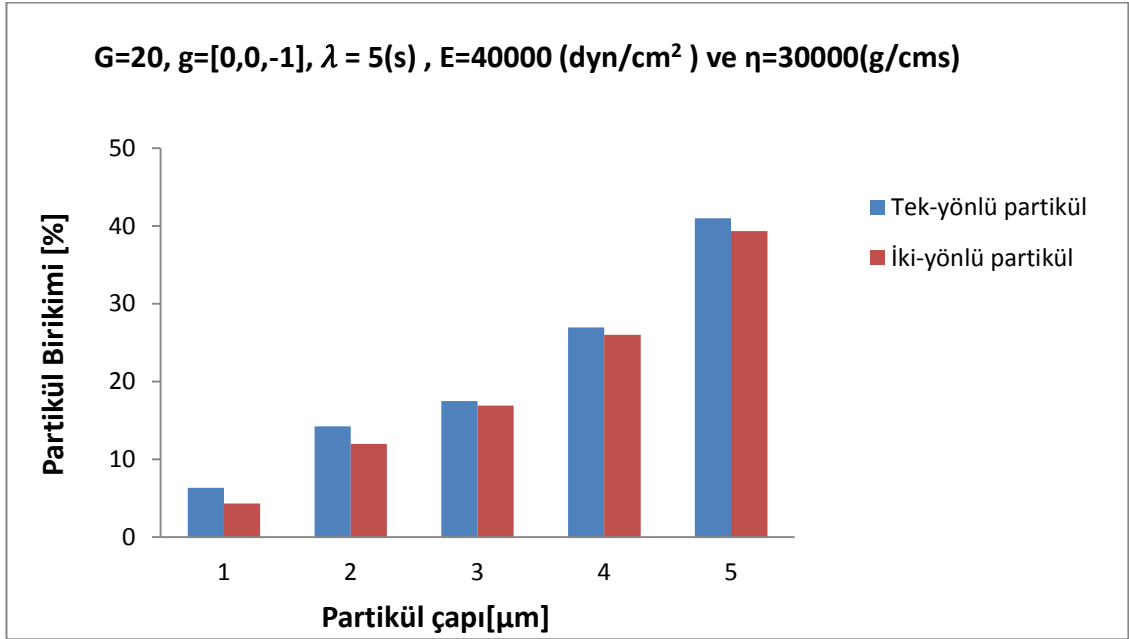


a. 18. jenerasyonda

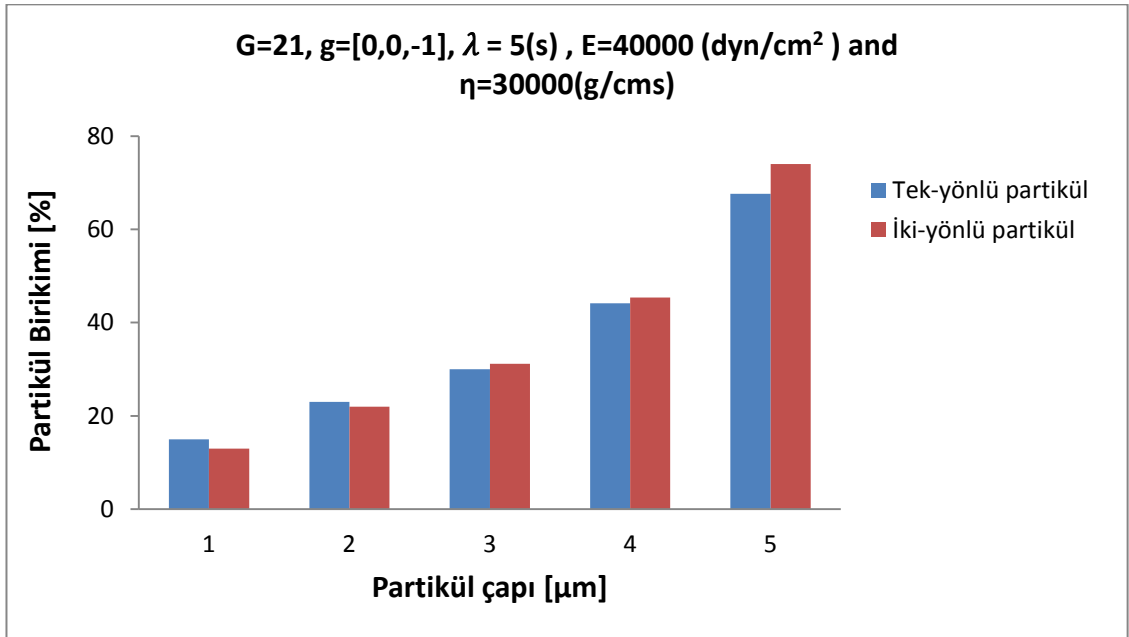


b. 19. jenerasyonda

Şekil 4.18. (devam)

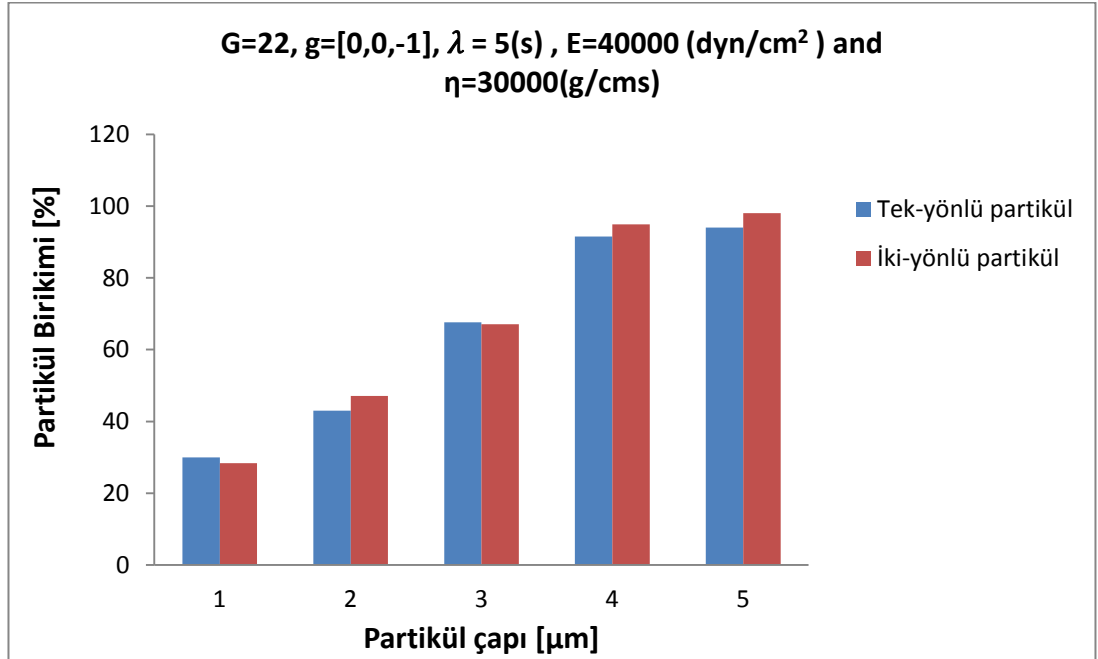


c. 20. jenerasyonda



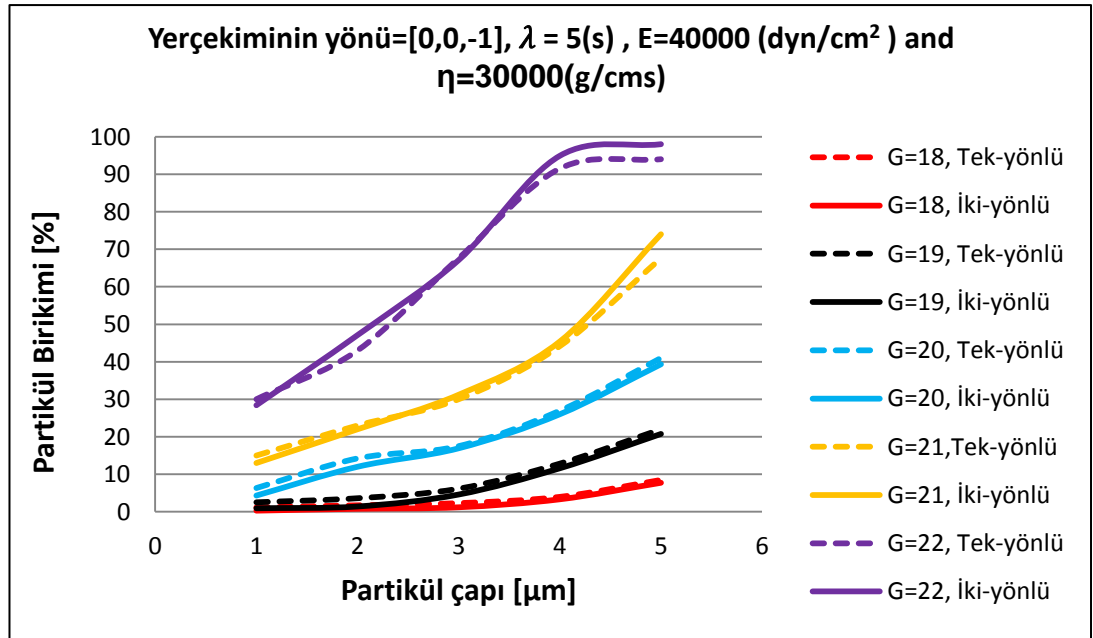
e. 21. jenerasyonda

Şekil 4.18. (devam)



f. 22. jenerasyonda

Şekil 4.18. 18-22.jenerasyonda farklı partikül çapları için tek ve iki yönlü etkileşimli partiküllerin çökelme oranı



Şekil 4.19. Tüm jenerasyonlarda farklı partikül çapları için tek ve iki yönlü etkileşimli partiküllerin çökelme oranı

İki yönlü yaklaşım metodunun etkisi alt jenerasyonlarda ve daha büyük partiküller için çok belirgin değildir, çünkü daha düşük Reynolds şartlarının altında partiküller akışkan hızından daha az etkilenmektedirler ve partikülleri tekrardan hareketlendirmeye akışkanın konvektive kuvveti yeterli değildir. Bununla birlikte küçük partiküllerde partikül Reynolds sayısı küçük olduğundan dolayı önce C_D sürüklenme katsayısı ve sonra F_D sürtünme kuvveti artmaktadır ki bu kuvvet, iki yönlü etkileşimli partiküllerin tekrardan hareketlenmelerine sebep olur ve partikülün çökmesini engeller.

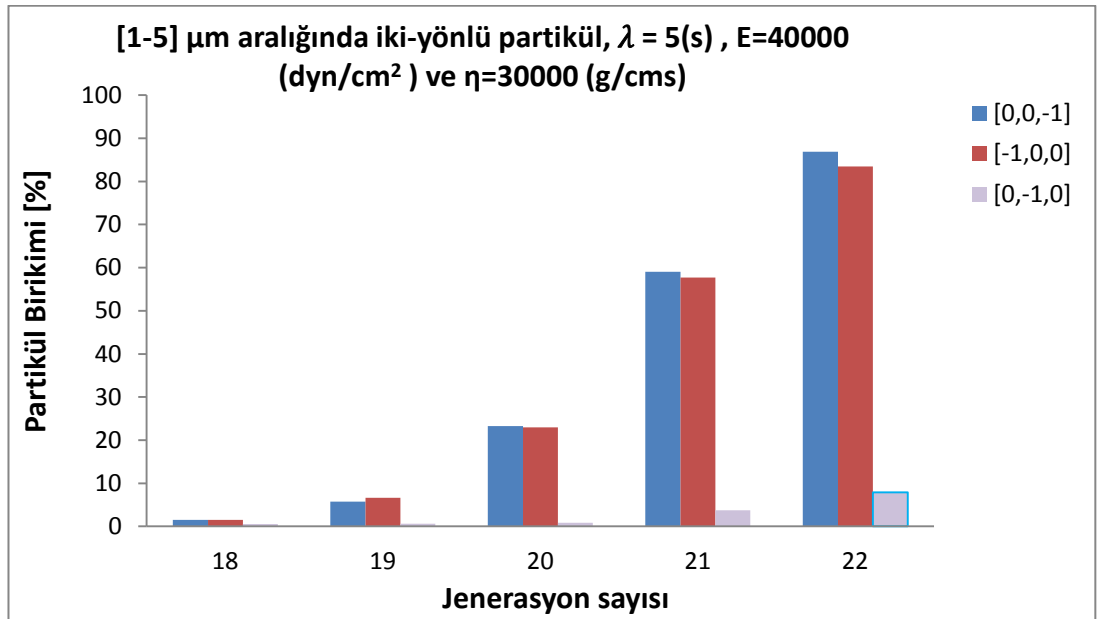
İki yönlü DPM yönteminin hesaplamalarının zor ve karmaşıklığına rağmen, tek yönlü DPM yöntemine göre partikül etkileşimi ve ulaşımında daha kapsamlı ve gerçek sonuçlar sağlanmaktadır. Bu nedenle iki-yönlü DPM yaklaşımının sonuçları başka yaklaşımlara göre daha güvenilirdir. Tüm jenerasyonlarda tek ve iki yönlü partiküllerin çökme oranlarını Şekil 4.19’de gösterilmiştir.

4.3.6. Farklı yerçekim yönlerinin etkisi

Şekil 4.20’de, iki yönlü DPM yaklaşımını kullanarak partiküllerin çökme oranı, jenerasyon sayısı ve farklı üç yerçekim yönlerinin (x-ekseni [-1,0,0], y-ekseni: [0,-1,0], z-ekseni: [0,0,-1]) bir fonksiyonu olarak gösterilmektedir. Çökme oranı, modelin içinde tutulan veya çökelen partiküllerin modelin girişinde enjekte edilen partiküllerin oranı olarak tanımlanır. Görüldüğü gibi, çökme oranının miktarı tüm yerçekim yönlerinde partikül boyutu ve jenerasyon sayısı arttığında artmaktadır. Şekil 4.20’de görüldüğü üzere, elde edilen sonuçlar yerçekiminin farklı yönlerinin partikül çökmesi üzerinde önemli bir etkisinin olduğunu göstermiştir. Darquenne and Paiva (1996) da rijit bir model üzerinde bir çok farklı yönlerde aynı hesaplamaları yapmışlar ve yerçekiminin partikül çökmesinde etkili olduğunu göstermişlerdir.

Gözlenen sonuçlara göre en düşük çökme yerçekiminin y eksenine [0, -1, 0] yönünde olması durumunda gerçekleşmiştir. Bu durum, yerçekiminden dolayı ivme yönü ve partiküllerin hız vektörleri aynı rotada olduğundan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle partiküllerin hızı ve Reynolds sayıları artar ve hava akışının viskozite kuvvetleri azalır.

Bu çalışmada, alveol modelinin radyal ve simetrik duvarları nedeniyle diğer iki eksen yönü (x-eksen $[-1, 0, 0]$ ve z-eksen $[0, 0, -1]$) için benzer sonuçlar elde edilmiştir. Şekil 3.16'da görülen radyal duvarlar daha önce yapılan 1 ve 2 boyutlu çalışmaların çoğunda göz ardı edilmiştir. Darquenne ve Paiva, (1996) radyal duvarlar için $0.01-5 \mu\text{m}$ çapında partiküllerin sedimentasyon nedeniyle çökelmelerinde bu tip duvarların çok önemli olduğunu göstermişlerdir. Ancak şimdiye kadar yapılan radyal duvarlara sahip modellerin tamamında duvarlar rijit olarak oluşturulmuştur. Geliştirilen bu modelde duvarlar, alveol içindeki fizyolojik koşullara uygun gradyan basıncı kullanılarak daha gerçek sonuçları vermektedir. Sonuçların doğrulanması için çalışmanın sonunda elde edilen değerler diğer sayısal ve in vivo değerleri ile karşılaştırılmıştır.



Şekil 4.20. Tüm jenerasyonlarda farklı yerçekim yönlerinde iki yönlü etkileşimli partiküllerin çökme oranı

4.4. Sayısal Sonuçların Doğrulaması

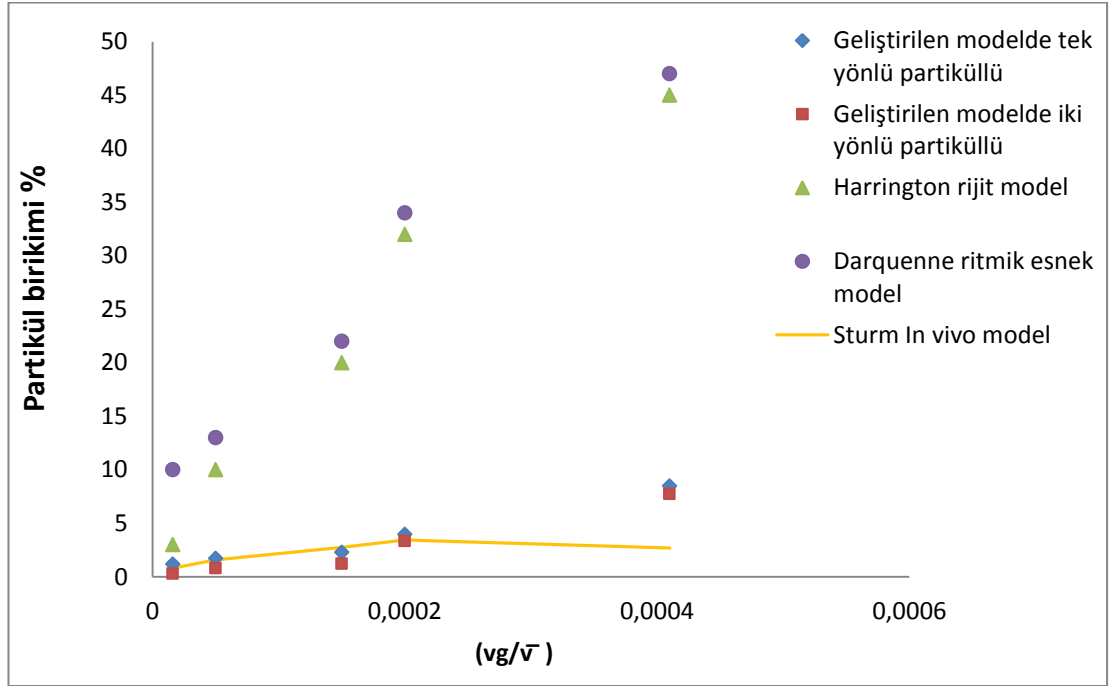
Geliştirilen alveol modelinde ANSYS-CFX programının yardımıyla hesaplamalı akışkan dinamiğinin (HAD) formülasyonları ve FSI tekniği birlikte kullanılarak alveollerin daha hassas bir sayısal model elde edilmiştir.

Kullanılan sayısal metotların yardımıyla elde edilen sonuçları doğrulamak için, partiküllerin çökme oranı literatürdeki benzer çalışmaların sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Kullanılan modelin rijit hali Harrington *et al.*(2007) modelinde elde edilen sonuçlar ile aynı dinamik şartlar altında karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmada her iki modelde aynı şartlar (aynı akışı tipi, rijit model, tek yönlü etkileşimli partiküller ve yerçekimi kuvveti z-ekseni yönünde [0, 0, -1] olarak) uygulanmış ve sonuçlar Çizelge 4.2'de gösterilmiştir. Görüldüğü gibi, her iki modelde elde edilen sonuçların arasında büyük bir fark görülmemektedir. Gözlenen hafif farklar enjekte edilen partiküllerin sayısından kaynaklanabilir.

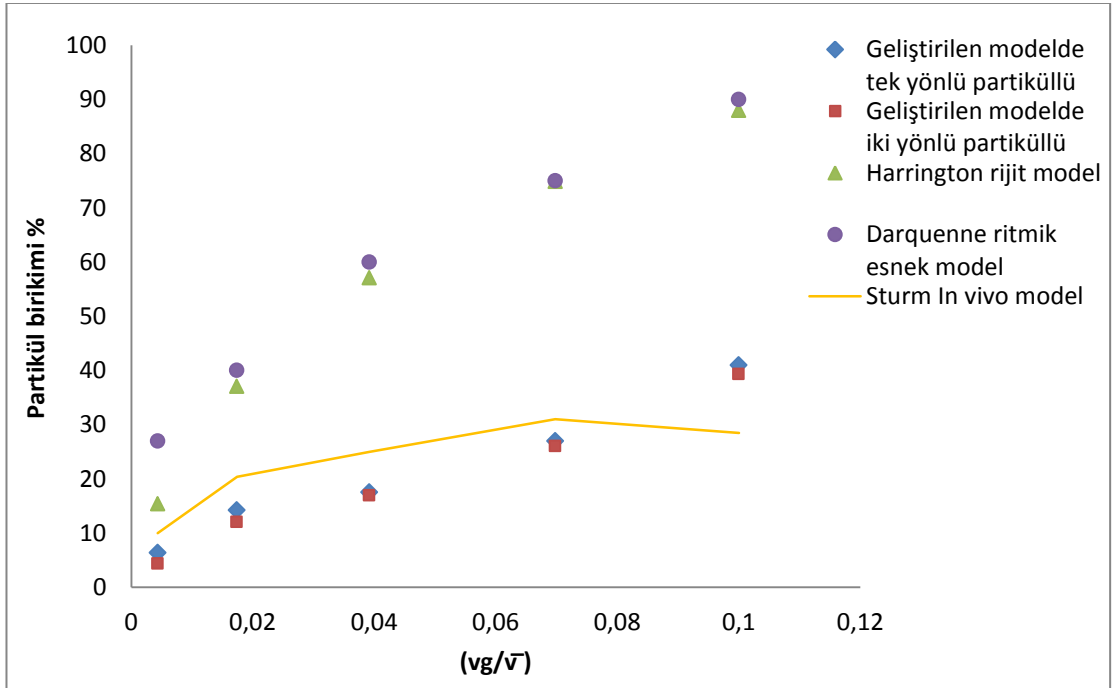
Çizelge 4.2. Kullanılan modelin rijit hali ile Liam Harrington *et al.* (2007) modelinde elde edilen sonuçların aynı dinamik şartlar altında karşılaştırılması

Partikül çökme oranı		Geliştirilen modelin rijit sonuçları	Harrington <i>et al.</i> (2007) çalışması ile rapor edilen sonuçlar
Jenerasyon sayısı	Partikül çapı (μm)		
18	1	2.2%	3%
	5	41.7%	45%
22	1	9.4%	12%
	5	100%	100%

Elde edilen tüm sonuçlarda görüldüğü gibi, aynı partikül çapı ve yer çekimine göre modelin yönelmesi için partiküllerin çökme oranı jenerasyon sayısının artışıyla (lümen içinden geçen akış debisi azalınca) artmaktadır. Jenerasyon sayısının artması viskoz sürüklenme sedimantasyon kuvvetini daha çok etkiler. Bu etkinliği diğer çalışmalar ile kıyaslamak için $\frac{v_g}{v}$ boyutsuz sayısına bağlı olarak partiküllerin çökme oranı hesaplanmıştır.



Şekil 4.21. 18.jenerasyonda $(\frac{vg}{\bar{v}})$ boyutsuz sayısına göre farklı modeller arasında partikül birikimi



Şekil 4.22. 20.jenerasyonda $(\frac{vg}{\bar{v}})$ boyutsuz sayısına göre farklı modeller arasında partikül birikimi

Şekil 4.21 ve 4.22'de görüldüğü gibi geliştirilen sayısal modelin yardımıyla bir ve iki yönlü etkileşimli partiküllerin çökme oranı Harrington *et al.* (2007)'un rijit modeli, Darguene *et al.* (2009)'un ritmik esnek modeli ve Sturm (2011) tarafından yapılan *in vivo* modelinin sonuçları ile $(\frac{v_g}{v})$ boyutsuz sayı değerlerin için karşılaştırılmıştır. Şekillerde de görüldüğü gibi, ritmik olarak esneyen modelin partikül çökme oranı rijit modelin sonuçlarına göre daha büyüktür ve bu artış küçük ($1\mu\text{m}$) partiküllerde daha da belirgindir.

Çizelge 4.3 ve 4.4'de sonuçların karşılaştırması özet olarak gözlenmektedir. Pariküllerin hareketi ve çökme dinamiği alveol bölgesinde modelin geometrisinden ciddi biçimde etkilenmektedir. Ritmik esnek modelde partiküllerin çökme oranı alveollerin etkili yüzey alanının artmasından dolayı (alan birimi için biriken partiküllerin konsantrasyonu) artmaktadır. Ayrıca kütle sürekliliğini sağlamak için esnek modelde akışkanın alveol boşluklarına doğru hareketi daha hızlıdır ve dolayısıyla kenarlara doğru konvektif taşınım etkisi daha güçlüdür. Bu yüzden akışkan ile birlikte alveol boşluklarına taşınabilecek partiküllerin sayısı daha fazladır. Bu nedenle partiküller esnek modelin içinde tutulurlar ve bu durum çökme oranının artmasına neden olmaktadır. Küçük partiküllerin modelin boşluklarına doğru çekilme potansiyelleri zayıf sedimantasyondan dolayı daha büyüktür ve dolayısıyla çökme oranı da (tutulma oranı) artmış olur. Ancak, eğer alveollerin sınırlarındaki hareket akciğer solunum mekanizmasını temsil eden hareket ise, çökelmiş partikülleri tekrardan hareketlendirip modelin dışına gönderebilir. Görüldüğü gibi geliştirilen modelin sonuçları gerçek sonuçlara oldukça yakındır. Yapılan deneysel çalışmada tidal solunum hacmi 500 cm^3 ve solunum periyodu 5 s olarak kabul edilmiştir.

Elde edilen sayısal çalışmanın sonuçları ile deneysel araştırmanın sonuçlarını karşılaştırılmasında bir kaç önemli noktanın dikkate alınması gerekmektedir. Geliştirilen sayısal modelde partiküllerin yörüngeleri ve çökme oranını belirlemek için belli sayıda enjekte partiküller üzerinde hesaplamalar yapılmıştır. Ancak bu durumun aksine deneysel çalışmalar da inhale partiküller ağaç şeklindeki solunum yollarından geçer ve belirsiz sayıda akciğerin alt kısımlarına ulaşırlar. Bu nedenle sonuçların

kıyaslamaları sadece çökelme sonuçlarının yüksek oranı ile yapılabilmektedir, çünkü partiküllerin çoğu üst solunum yollarında çökelmekte ve akciğerin alt jenerasyonlarına ulaşamamaktadırlar. Bu kısıtlamaya rağmen, yayınlanmış deneysel veriler geliştirilen gerçeğe yakın alveol modelinin sonuçları ile uyum sağlamaktadır.

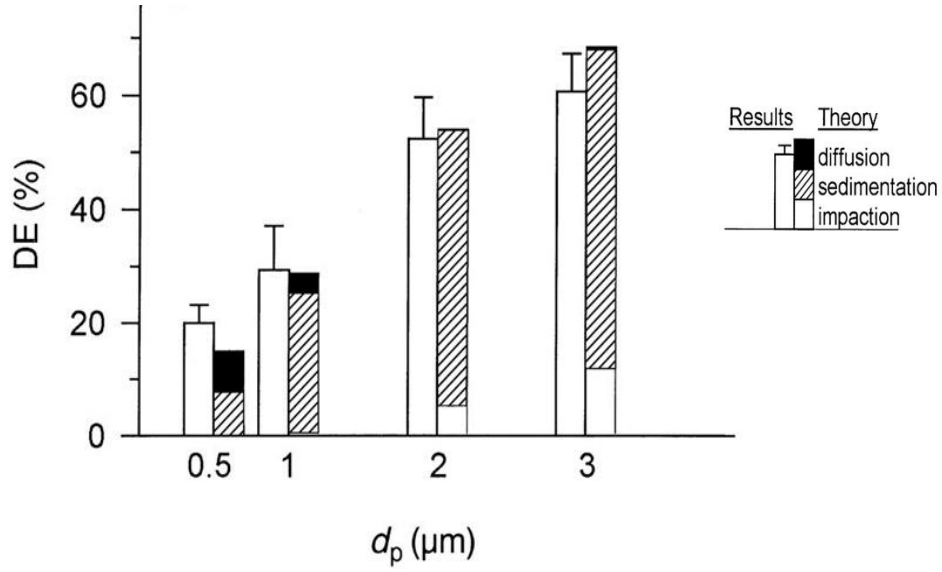
Çizelge 4.3. 18. jenerasyonda ($\frac{V_g}{\bar{V}}$) boyutsuz sayısına göre farklı modeller arasında partikül birikimi

Modeller	$\frac{V_g}{\bar{V}}$	18. Jenerasyon için partiküllerin çökelme oranı (%)	Gerçek in vivo modelinin sonuçlarına göre hatalar
Harrington <i>et al.</i> (2007) çalışması ile rapor edilen sonuçlar	1,6 E-5	3	0,74
	5 E-5	10	0,82
	1,5 E-4	20	0,85
	2 E-4	32	0,89
	4,1 E-4	45	0,90
Geliştirilen model'de tek-yönlü etkileşimli partiküllerin sonuçları	1,6 E-5	1,2	0,25
	5 E-5	1,8	0,15
	1,5 E-4	2,5	0,17
	2 E-4	4	0,12
	4,1 E-4	8,5	0,64
Geliştirilen model'de iki-yönlü etkileşimli partiküllerin sonuçları	1,6 E-5	0,3	0,16
	5 E-5	0,8	0,10
	1,5 E-4	1,2	0,12
	2 E-4	3,4	0,05
	4,1 E-4	7,7	0,55

Çizelge 4.4. 20. jenerasyonda ($\frac{V_g}{\bar{V}}$) boyutsuz sayısına göre farklı modeller arasında partikül birikimi

Modeller	$\frac{V_g}{\bar{V}}$	20. Jenerasyon için partiküllerin çökme oranı (%)	Gerçek in vivo modelinin sonuçlarına göre hatalar
Harrington <i>et al.</i> (2007) çalışması ile rapor edilen sonuçlar	4,4 E-3	15,4	0,40
	1,7 E-2	37,1	0,47
	4 E-2	57,1	0,55
	7 E-2	74,91	0,57
	1 E-1	88	0,69
Geliştirilen model'de tek-yönlü etkileşimli partiküllerin sonuçları	4,4 E-3	6,3	0,66
	1,7 E-2	14,2	0,42
	4 E-2	17,5	0,48
	7 E-2	26,9	0,15
	1 E-1	41	0,25
Geliştirilen model'de iki-yönlü etkileşimli partiküllerin sonuçları	4,4 E-3	4,32	0,68
	1,7 E-2	12	0,50
	4 E-2	16,93	0,48
	7 E-2	26	0,14
	1 E-1	39,33	0,22

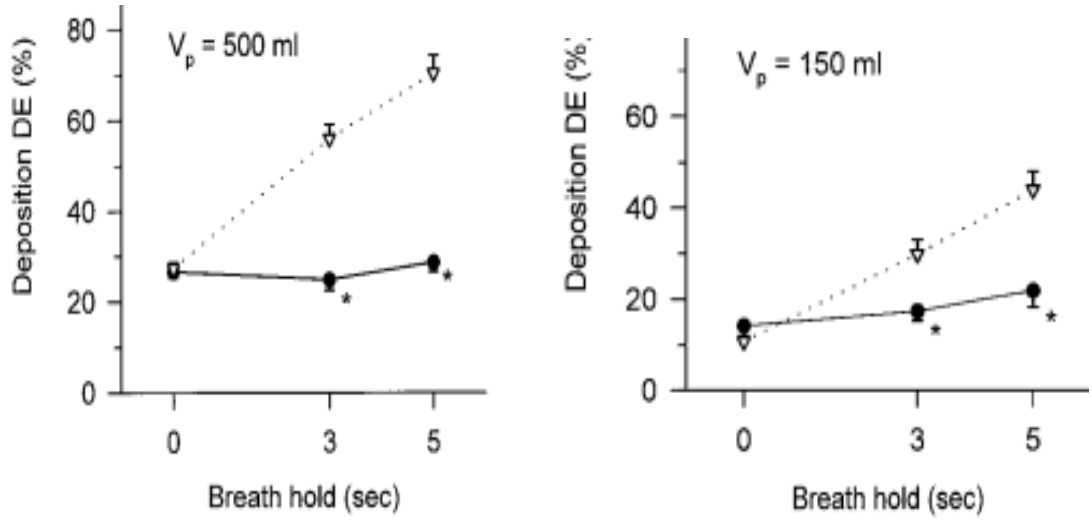
Ayrıca çözümlenmelerin bir önemli sonucu olarak, difüzyon esaslı parametrelerin (doku viskoelastisitesi ve solunum periyodu gibi) küçük partiküllerin çökme oranı üzerinde büyük partiküllere göre daha etkin olmasıdır. Benzer sonuçlar Darquenne *et al.* (1997) tarafından bir deneysel çalışmada rapor edilmiştir (Şekil 4.23). Bu çalışmanın sonucu olarak alveol bölgesinde diffüzyon etkisinden dolayı 1µm partiküllerin çökme oranı büyük partiküllere göre oldukça fazladır. Ancak bu çalışmada sadece yüksek çökme oranına dayanan veriler hesaba katılmıştır, çünkü inhaler partiküller transiyadan içine alınarak ve jenerasyonlardan geçirilip alveollere gelinceye kadar partiküllerin büyük çoğunluğu tutulmaktadır.



Şekil 4.23. Darquenne *et al.* (1997) çalışmaları ile elde edilen deneysel ve sayısal sonuçlar

Elde edilen farklı nefes solunum periyotlarına göre partikül çökeltme oranları deneysel çalışmalar ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Darquenne *et al.* (2000) daha yavaş nefes almalar veya daha uzun solunum periyotları (hava debisini artması ve uzun nefes tutmalar) için partiküllerin çökeltme oranının artmasını ispatlamışlardır (Şekil 4.24). Bu deney sonuçları mikro gravite şartları altında daha etkin olarak gözükmektedir.

Kim *et al.* (1996), akciğerin alt jenerasyonlarında daha yavaş solunum (uzun nefes periyotları) için $1 < d_p < 5$ μm aralık çapında olan partiküllerin çökeltme oranının arttığını göstermişlerdir. Bu durum 1 μm çapında olan partiküller için daha belirgindir. Ayrıca, Darquenne *et al.* (1997), 0,87 μm çapında partikülleri kullanarak tüm akciğer modeli için yavaş solunum periyotları ile çökeltme verimliğinin arttığını belirtmişlerdir.



Şekil 4.24. Darquenne *et al.* (2000)'e ait deneysel sonuçlar
 ●normal şartlar mikro gravite şartlar

Bu çalışma ile elde edilen sonuçlara göre 18-20 jenerasyonlar arasında tek yönlü etkileşimli partiküller, iki yönlü bağlanan partiküllere göre daha yüksek çökeltme oranına sahip oldukları belirlenmiştir. Bu sonuç Feng and Kleinstreuer (2014) tarafından elde edilen sonuçlarla uyum sağlamaktadır. Çünkü iki yönlü partiküller çökeldikten sonra tekrar akışkanın hareketlerinden etkilenip alveol modelinin içinden dışarı çıkabilirler. Ancak 20-22 jenerasyonlar arasında akış hızının çok düşük olması nedeniyle bu etki azalmaktadır.

5. SONUÇ

Bu çalışmada alveoler solunum mekaniği ve partikül çökme mekanizmalarını gerçek şartlara daha yakın olarak incelenmesi için akışkan-yapı etkileşimini kullanarak ideal ve tam hücreli bir alveol modeli geliştirilmiştir. Ayrıca, solunum tedavi grupları olarak 4 solunum periyodu ($\lambda_{TB}=5, 7.5, 11.25, 15$ s) ve akciğer parankim dokusu olarak 7 viskoelastik model özellikleri () kullanılarak partikül çapı, farklı yerçekimi yönleri, hava akış hızı veya jenerasyon numarası, doku özellikleri, solunum periyodu ve partikül-akışkan etkileşimi gibi birçok parametrenin partikül çökmesi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Partiküllerin çökmesini incelemek için bu parametrelerin dikkate alınması gereklidir ve dolayısıyla bu çalışmada geliştirilmiş model ve kullanılan metotlar, önceki çalışmaların modellerine göre daha uygun olduğu görülmüştür. Geliştirilen modelde alveollerin radyal duvarlarını içeren visko-elastik doku modellerinin yardımıyla akışkan hareketini gerçeğe daha yakın olarak hesaplanabilmektedir.

Bu çalışma ile hava akımı çizgileri, tek-yönlü ve iki-yönlü etkileşimli partiküllerin çökme oranı ve yörüngeleri geliştirilen model yardımıyla daha gerçekçi bir şekilde belirlenmiştir. İki-yönlü DPM yaklaşımının karmaşıklığına rağmen elde edilen sonuçlar gerçek koşullardaki partikül etkileşimlerini içermektedir. Ayrıca elde edilen sonuçlarda iki-yönlü akışkan hareketinden etkilenen partiküller, tek-yönlü partiküllere göre çökme sonuçları gerçeğe (in vivo sonuçlarına) daha yakındır ve dolayısıyla daha güvenilir bir hesaplama sistemi olarak kabul edilebilir.

İki-yönlü DPM yaklaşımında çökelmiş partiküllerin yeniden hava akışının içine aksıya alınmaları tek-yönlü ve iki-yönlü partikül sonuçlarının arasındaki farklara neden olmaktadır. Bu nedenle iki-yönlü partiküllerin bir kısmı partikül-akışkan etkileşimleri nedeniyle tekrardan hareketlenip buldukları jenerasyondan bir alt jenerasyona geçerler. Bu yüzden iki-yönlü partiküllerin çökme oranı yüksek Reynolds sayılarında tek-yönlü partiküllere göre daha düşüktür.

Geliştirilen model ile elde edilen sayısal sonuçlar, insan akciğerinin 18-22 jenerasyonlarında partikül çökme oranı üzerinde yerçekimi yönünün etkisini içermektedir. Ayrıca bu çalışmada, 22.jenerasyonda tüm partikül çaplarında partikül çökme oranının yerçekimi yönü x-ekseni $[-1,0,0]$ olması durumunda y-eksenine göre oranla yaklaşık 8 kat farklı olduğu gözlenmiştir. Ancak alveol modelin radyal duvarları nedeniyle yerçekiminin x-ekseni $[-1, 0, 0]$ ve z-ekseni $[0, 0, -1]$ yönünde etkimesi partikül çökmesini fazla etkilememiştir.

Elde edilen sonuçlara göre, tek yönlü ve iki yönlü DPM yöntemleri ile incelenen partiküllerin çökme oranı partikül çapı ve jenerasyon sayısındaki artış ile arttığı belirlenmiştir. Fiziksel açıdan daha düşük Reynolds sayısı hava akımında baskın viskoz kuvetlere neden olur ve dolayısıyla büyük partiküllerin sedimentasyon etkileri alt (daha büyük bir sayı) jenerasyonlarda daha etkin olarak görülür.

Ayrıca, bu çalışma ile elde edilen sonuçlar kullanılarak, doku özellikleri ve nefes solunum periyotlarının etkileri ve partiküllerin hareketi ve çökmesi gibi durumlar daha gerçekçi olarak incelenebilir.

5.1. Doku Özelliklerinin Etkisi

Doku elastisitesinin (E) artması ile duvar hareketi kısıtlanır ve böylece hava akışının hızı düşer. Akış hızındaki azalma konvektif kuvvetleri de düşürür ve partiküllerin buldukları jenerasyondan dışarı çıkma şansları azalır. Bu durumda partiküllerin çökme ihtimalleri artar ve düşük akış hızı nedeniyle partiküller radyal alveollerin içine doğru itilirler.

Ayrıca, bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre, doku elastisite etkisi alt jenerasyonlarda daha belirgin hale gelmektedir. Bu jenerasyonlarda havanın düşük hızı daha düşük konvektif kuvvetlere yol açmaktadır. Böylece daha düşük hızlı hava akımı partikülleri radyal alveollerin içine çekmektedir ve dolayısıyla partiküller akım çizgilerinden ayrılıp alveollerin duvarlarında çökerler. Bununla birlikte, yerçekimi

etkisinin olmadığı durumda (insan vücudunun dışında özel bir durum için), doku özelliklerinin etkisi daha net görülebilir olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle normal yer çekimi şartları altında partiküllerin yayılma derinliği dokunun mekanik özellikleri ile belirgin olarak etkilenmemektedir, çünkü sedimentasyon etkisi 1-5 µm partikül çaplarında daha etkindir ve doku mekanik özelliklerinin etkisi ona göre bir derece düşüktür. Ayrıca sedimentasyon etkisinden dolayı partiküllerin hızlı çökmesi doku viskozite özelliğine etkili olmak için yeterli zamanı vermemekte ve bu yüzden partikül çökme sonuçlarında viskozite özelliğinin belirgin bir etkisi görülmemektedir.

5.2. Solunum Nefes Periyotlarının Etkisi

Farklı jenerasyonlarda (18-22) solunum periyotlarının partikül çökme oranı üzerinde solunum periyodunun artışı ile partikül çökme oranında artışı görülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre, küçük partiküller solunum periyodunun değişmesinden daha fazla etkilenmektedirler. Çünkü büyük partiküller sedimentasyon mekanizmasından daha çok etkilenmektedirler ve dolayısıyla hızlı şekilde çökmektedirler. Ayrıca, daha yavaş nefes alma (büyük solunum periyotları λ_{TB}) sürecinde hızlı nefes almaya (küçük solunum periyotları λ_{TB}) göre akışkanın konvektif kuvvetleri zayıflamakta ve partiküllerde hızlı çökme ihtimali yükselmektedir. Dolayısıyla çökme oranı da artmaktadır. Bu etki küçük partiküllerde daha belirgindir çünkü küçük partiküller üzerinde zayıf sedimentasyondan dolayı konvektif kuvvetlerin etkisi daha büyüktür. Bu yüzden yavaş nefes alması ile konvektif kuvvetlerin zayıflaması küçük partiküller üzerinde daha belirgin olarak gözlenmiştir.

Sonuç olarak, partikül hareketini etkileyen partikül çapı, solunum periyodu ve doku visko-elastisitesi gibi önemli parametrelere bağlı olarak geliştirilen modelde CFD yardımıyla elde edilen sonuçlar farmakoloji alanında kullanılabilir. Ayrıca, geliştirilen sayısal metod tümör dokusuna ilaç taşınması olarak kullanılan manyetik hedeflendirme metodunda da uygulanabilir ve bu sonuçlar ile yeni ilaç taşıyıcı sistemleri modifiye edilebilir ve geliştirilebilir.

KAYNAKLAR

- Al-Qadi, S., Grenha, A., Carrion-Recio, D., Seijo, B. and Remunan-Lopez, C., 2012. Microencapsulated chitosan nanoparticles for pulmonary protein delivery: in vivo evaluation of insulin-loaded formulations. *J. Control Release*, 157: 383-390.
- Arslan, N. and Sengul A.B., 2010. Experimental detection of Critical Flow regions inside a Complex Graft to Vein Connection using laser Doppler anemometer. *Experimental Techniques*, 34(2): 30-37.
- Arslan, N., 2007. An In Vitro Investigation of Steady Transitional Flow in an Arteriovenous Graft-to-Vein Anastomosis. *Turkish Journal of Engineering and Environmental Sciences*, 31(2): 1-9.
- Arslan, N., Loth, F., Bertram, C. and Bassiouny, H. 2005. Transitional flow field characterization inside an arteriovenous graft-to-vein anastomosis under pulsatile flow conditions. *European Journal of Mechanics B/Fluids*, 24(3): 353-365.
- Asgharian, B., Hofmann, W. and Bergmann, R., 2001. Particle deposition in a multiple-path model of the human lung. *Aerosol Science and Technology*, 34: 332-339.
- Asgharian, B., Wood, R. and Schlesinger, R.B., 1995. Empirical modeling of particle deposition in the alveolar region of the lungs: a basis for interspecies extrapolation. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 27, 232-238.
- Balashazy, I., Hofmann, W. and Heistracher, T., 1999. Computation of local enhancement factors for the quantification of particle deposition patterns in airway bifurcations. *Journal of Aerosol Science*, 30, 185-203.
- Baoshun, Ma, Vincent, R., Patricia. C., Raf, Th., Michel, R. and Chantal, D., 2009. CFD simulation and experimental validation of fluid flow and particle transport in a model of alveolated airways. *Aerosol Science*, 34, 403-414.
- Bennett, W.D., Brown, J. S., Zeman, K. L., Hu, S.C., Scheuch, G. and Sommerer, K., 2002. Targeting delivery of aerosols to different lung regions. *Journal of Aerosol Medicine*, 15, 179-188.
- Berg, E.J., Weisman, J.L., Oldham, M.J. and Robinson, R.J., 2010. Flow field analysis in a compliant acinus replica model using particle image velocimetry (PIV). *Journal of Biomechanics*, 43, 1039-1047.
- Brain, J., and Valberg, P., 1979. Deposition of aerosol in the respiratory tract. *American Review of Respiratory Disease*, 120, 1325-1373.
- Broday, D.M. and Georgopoulous, G., 2001. Growth and deposition of hygroscopic particulate matter in the human lung. *Aerosol Science and Technology*, 34, 144-159.
- Chanock, R.M., Kim, H.W., Brandt, C.D. and Parrott, R.H., 1982. Respiratory syncytial virus. In A. S. Evans (Ed.), *Viral infections of humans*. 471-489. New York: Plenum Medical Book Company.
- Comer, J.K., Kleinstreuer, C. and Zhang, Z., 2001. Flow structures and particle deposition patterns in double-bifurcation airways models Part 1. Air flow fields. *Fluid Mech.*, 435, 25-54.

- Dailey, H.L. and Ghadiali, S.N., 2007. Fluid-structure analysis of microparticle transport in deformable pulmonary alveoli. *Aerosol Science*, 38, 269-288.
- Darquenne, C. and Paiva, M., 1996. Two- and three-dimensional simulations of aerosol transport and deposition in alveolar zone of human lung. *Journal of Applied Physiology*, 80, 1401-1414.
- Darquenne, C. and Prisk, G.K., 2002. Effect of gravitational sedimentation on simulated aerosol dispersion in the human acinus. *Journal of Aerosol Science*, 34, 405-418.
- Darquenne, C., 2001. A realistic two-dimensional model of aerosol transport and deposition in the alveolar zone of the human lung. *Journal of Aerosol Science*, 32, 1161-1174.
- Darquenne, C., Paiva, M. and Prisk, G.K., 2000. Effect of gravity on aerosol dispersion and deposition in the human lung after periods of breath holding, *J Appl Physiol* 89: 1787-1792.
- Darquenne, C., Paiva, M., West, J.B. and Prisk, G. K., 1997. Effect of microgravity and hypergravity on deposition of 0.5 μm to 3 μm diameter aerosol in the human lung. *Journal of Applied Physiology*, 83, 2029-2036.
- DeHaan, W.H. and Finlay, W.H., 2004. Predicting extra thoracic deposition from dry powder inhalers. *Journal of Aerosol Science*, 35, 309-331.
- Edwards, D.A. and Dunbar, C., 2002. Bioengineering of therapeutic aerosols. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 4, 93-107.
- Einstein, A., 1926. *Investigations on the theory of the Brownian movement*. New York: E. P. Dutton.
- Feng, Y. and Kleinstreuer, C., 2014. Micron-particle transport, interactions and deposition in triple lung-airway bifurcations using a novel modeling approach. *Journal of Aerosol Science*, 71, 1-15.
- Ferron, G.A., Oberdorster, G. and Hennenberg, R., 1989. Estimation of the deposition of aerosolized drugs in the human respiratory tract due to hygroscopic growth. *Journal of Aerosol Medicine*, 2, 271-290.
- Finlay, W.H. and Martin, A.R., 2008. Recent advances in predictive understanding of respiratory tract deposition. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 21, 189-205.
- Fischer, P.F., Loth, F., Lee, S.E., Lee, S.W., Smith, D.S. and Bassiouny H.S., 2007. Simulation of High-Reynolds Number Vascular Flows. *International Journal Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 196, 3049-3060.
- Fung, Y.C., 1993. *Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues*, second ed. Springer-Verlag, New York.
- Glezen, W.P., Loda, F.A., and Denny, F.W., 1982. Parainfluenza viruses. In A. S. Evans (Ed.), *Viral infections of humans*. New York: Plenum Medical Book Company, 441-454.
- Haber, S., Butler, J.P., Brenner, H., Emanuel, I. and Tsuda, A., 2000. Shear flow over a self-similar expanding pulmonary alveolus during rhythmical breathing. *J. Fluid Mech.*, 405, 243-268.
- Haefeli-Bleuer, B. and Weibel, E., 1988. Morphometry of the human pulmonary acinus. *Anatomical Record*, 220, 401-414.

- Henry, F., Butler, J. and Tsuda, A., 2002. Kinematically irreversible acinar flow: A departure from classical dispersive aerosol transport theories. *J. Applied Phys.*, 92, 835-845.
- Heyder J. and Rudolf G., 1984. Mathematical-models of particle deposition in the human respiratory-tract. *J. Aerosol Sci.*, 15, 697-707.
- Hofmann, W., Asgharian, B. and Winkler-Heil, R., 2002. Modeling intersubject variability of particle deposition in human lungs. *J. Aerosol Sci.*, 33, 219-235.
- Hussmann, B., Pfitzner, M., Esch, T. and Frank, T.A., 2007. Stochastic particle-particle collision model for dense gas-particle flows implemented in the Lagrangian solver of ANSYS CFX and its validation. 6th International Conference on Multiphase Flows, ICMF 2007, Leipzig, Germany, July 9-13.
- Isaacs, K.K., Rosati, J.A. and Martonen, T.B., 2005. Mechanisms of particle deposition, in: L.S. Ruzer, N.H. Harley (Eds.). *Aerosols Handbook*, CRC Press, New York, , 75-99.
- Khajeh-Hosseini-Dalasm, N. and Worth Longest, P., 2015. Deposition of particles in the alveolar airways: Inhalation and breath-hold with pharmaceutical aerosols. *J. Aerosol Sci.*, 79, 15-30.
- Kim, C.S., Hu, S.C., DeWitt, P. and Gerrity, T.R., 1996. Assessment of regional deposition of inhaled particles in human lungs by serial bolus delivery method. *Journal of Applied Physiology*, 81, 2203-2213.
- Kleinerman, J., 1974a. Industrial pulmonary diseases: Coalworker's pneumonconiosis, berylliosis, and miscellaneous causes. In G. L. Baum (Ed.), *Textbook of pulmonary diseases*, 509-524.
- Kleinerman, J., 1974b. Industrial pulmonary diseases: Silicosis, asbestosis, and talc pneumoconiosis. In G. L. Baum (Ed.), *Textbook of pulmonary diseases*, 489-507.
- Kleinstreuer, C. and Zhang, Z., 2009. An adjustable triple-bifurcation unit model for airparticle flow simulations in human tracheobronchial airways. *Journal of Biomechanical Engineering*, 131(2), 021007.
- Kleinstreuer, C., Shi, H. and Zhang, Z., 2007. Computational analyses of a pressurized metered dose inhaler and an new drug-aerosol targeting methodology. *Journal of Aerosol Medicine*, 20, 294-309.
- Koblinger, L. and Hofmann, W., 1990. Monte-Carlo modeling of aerosol deposition in human lungs. 1. Simulation of particle-transport in a stochastic lung structure. *J. Aerosol Sci.*, 21, 661-674.
- Kojic, M. and Tsuda, A., 2004. A simple model for gravitational deposition of non-diffusing particles in oscillatory laminar pipe flow and its application to small airways *Journal of Aerosol Science*, 35, 245-261.
- Lambert, A.R., O'Shaughnessy, P.T., Tawhai, M.H., Hoffman, E.A. and Lin, C.L., 2011. Regional deposition of particles in an image-based airway model: large-eddy simulation and left-right lung ventilation asymmetry. *Aerosol Science and Technology*, 45, 11-25.
- Lee, D.Y. and Lee, J.W., 2003. Characteristics of particle transport in an expanding or contracting alveolated tube. *Journal of Aerosol Science*, 34, 1193-1215.
- Lee, S.W., Smith, D.S., Loth, F., Fischer P.F. and Bassiouny, H.S., 2007. Experimental and Numerical Simulation of Transitional Flow in a Blood Vessel Junction. *Numerical Heat Transfer Part A*, 51(1), 1-22.

- Levitzky, M.G., 1991. Pulmonary physiology. New York: McGraw-Hill.
- Liam-Harrington, G., Prisk, K. and Darquenne, C., 2006. Importance of the bifurcation zone and branch orientation in simulated aerosol deposition in the alveolar zone of the human lung. *Aerosol Science*, 37, 37-62.
- Lin, C.L., Tawhai, M.H., McLennan, G. and Hoffman, E.A., 2009. Multiscale simulation of gas flow in subject-specific models of the human lung. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 28, 25-33.
- Longest, P.W. and Hindle, M., 2010. CFD simulations of enhanced condensational growth (ECG) applied to respiratory drug delivery with comparisons to in vitro data. *Journal of Aerosol Science*, 41, 805-820.
- Longest, P.W. and Kleinstreuer, C., 2005. Computational models for simulating multicomponent aerosol evaporation in the upper respiratory airways. *Aerosol Science and Technology*, 39, 124-138.
- Longest, P.W. and Oldham M.J., 2008. Numerical and experimental deposition of fine respiratory aerosols: development of a two-phase drift flux model with near wall velocity corrections. *Aerosol Science*, 39, 48-70.
- Longest, P.W., Hindle, M. and Das Choudhuri, S., 2009. Effects of generation time on spray aerosol transport and deposition in models of the mouth-throat geometry. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 22, 67-84.
- Longest, P.W., Hindle, M. Das Choudhuri, S. and Byron, P.R., 2007. Numerical simulations of capillary aerosol generation: CFD model development and comparisons with experimental data. *Aerosol Science and Technology*, 41, 952-973.
- Longest, P.W., Hindle, M., Das Choudhuri, S. and Xi, J., 2008. Comparison of ambient and spray aerosol deposition in a standard induction port and more realistic mouth-throat geometry. *Journal of Aerosol Science*. 39, 572-591.
- Longest, P.W., Vinchurkar, S. and Martonen, T.B., 2006. Transport and deposition of respiratory aerosols in models of childhood asthma. *Journal of Aerosol Science*, 37, 1234-1257.
- Loth, F., Fischer P.F. and Bassiouny, H.S., 2008. Blood Flow in Anastomoses. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 50, 367-393.
- Loth, F., Fischer, P.F., Arslan, N., Bertram, C.D., Lee, S.E., Royston, T.J., Shaalan, W.E. and Bassiouny H.S., 2003. Transitional flow at the venous anastomosis of an arteriovenous graft: Potential activation of the ERK1/2 mechanotransduction pathway. *Journal of Biomechanical Engineering*, 125 (1), 49-61.
- Ma, B., Darquenne, C., 2011. Aerosol deposition characteristics in distal acinar airways under cyclic breathing conditions. *Journal of Applied Physiology*, 110, 1271-1282.
- Malvè, M., Barreras, I., López-Villalobos, J.L., Ginel, A. and Doblaré. M., 2012. Computational fluid-dynamics optimization of a human tracheal endoprosthesis. *International Communications in Heat and Mass Transfer*, 39, 575-581.
- Martonen, T.B. and Katz, I., 1993. Deposition patterns of polydisperse aerosols within human lungs. *Journal of Aerosol Medicine-Deposition Clearance and Effects in the Lung*, 6, 251-274.
- Martonen, T.B., 1982. Analytical model of hygroscopic particle behavior in human airways. *Bull. Math. Biol.*, 44, 425-442.

- Martonen, T.B., 1993. Mathematical model for the selective deposition of inhaled pharmaceuticals. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 82, 1191-1199.
- Martonen, T.B., Burton, R. and Fleming, J.S., 2005. 3D in silico modeling of aerosol behavior within airways of the human head and throat. *Frontiers in Aerosol Dosimetry Research*, Irvine, CA.
- Matida, E.A., Finlay, W.H., Breuer, M. and Lange, C.F., 2006. Improving prediction of aerosol deposition in an idealized mouth using large-eddy simulation. *Journal of Aerosol Medicine*, 19, 290-300.
- Mead-Hunter, R., King, A.J., Larcombe, A.N. and Mullins, B.J., 2013. The influence of moving walls on respiratory aerosol deposition modelling. *Journal of Aerosol Science*, 64, 48-59.
- Mitsakou, C., Helmis, C. and Housiadas, C., 2005. Eulerian modeling of lung deposition with sectional representation of aerosol dynamics. *J. Aerosol Sci.*, 36, 75-94.
- Nowak, N., Kakade, P.P., and Annapragada, A.V. 2003. Computational fluid dynamics simulation of airflow and aerosol deposition in human lungs. *Annals of Biomedical Engineering*, 31, 374-390.
- Oncu, L., Yanangonul, A., and Nikbay, M., 2008. *Multidisciplinary Design Optimization of Aerospace Structures with Static Aeroelastic Criteria. II. Ulusal Havacılık ve Uzay Konferansı*, Istanbul, Turkey.
- Parka, S.S. and Wexler, A.S., 2008. Size-dependent deposition of particles in the human lung at steady-state breathing. *Aerosol Sci.*, 39, 266-276.
- Pichelstorfer, L., Winkler-Heil, R. and Hofmann, W., 2013. Lagrangian/Eulerian model of coagulation and deposition of inhaled particles in the human lung. *Journal of Aerosol Science*, 64, 125-142.
- Pilcer, G., and Amighi, K., 2010. Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery. *Int. J. Pharm.*, 392, 1-19.
- Rainhill, K. and Wolfgang, S., 2008. Numerical investigation of the three-dimensional flow in a human lung model. *Biomechanics*, 41, 2446-2457.
- Saidi, M.S., Rismanian, M., Monjezi, M., Zendeabad, M. and Fatehiboroujeni, S., 2014. Comparison between Lagrangian and Eulerian approaches in predicting motion of micron-sized particles in laminar flows. *Journal of Atmospheric Environment*, 89, 199-206.
- Scarano, F. and Riethmuller, M.L., 2000. Advances in iterative multigrid PIV image processing. *Experiments in Fluids*, 26, 51-60.
- Soni, B. and Aliabadi, Sh., 2013. Large-scale CFD simulations of airflow and particle deposition in lung airway. *Journal of Computers & Fluids*, 88, 804-812.
- Stahlhofen, W., Rudolf, G. and James, A.C., 1989. Intercomparison of experimental regional aerosol deposition data. *Journal of Aerosol Medicine*, 2, 285-308.
- Tian, G. Longest, P.W., Su, G. and Hindle, M., 2011. Characterization of respiratory drug delivery with enhanced condensational growth (ECG) using an individual path model of the entire tracheobronchial airways. *Annals of Biomedical Engineering*, 39, 1136-1153.
- Tsuda, A., Henry, F.S. and Butler, J.P., 1995. Chaotic mixing of alveolated duct flow in rhythmically expanding pulmonary acinus. *Journal of Applied Physiology*, 79, 1055-1063.

- Van, E.C., Corieri, P., Theunissen, R., Riethmuller, M.L. and Darquenne, C., 2008. Validation of CFD predictions of flow in a 3D alveolated bend with experimental data. *Journal of Biomechanics*, 41, 399-405.
- Weibel, E.R., 1963. *Morphometry of the human lung*. Academic Press, New York.
- Xi, J. and Longest, P.W., 2007. Transport and deposition of micro-aerosols in realistic and simplified models of the oral airway. *Annals of Biomedical Engineering*, 35, 560-581.
- Xi, J. and Longest, P.W., 2008a. Numerical predictions of submicrometer aerosol deposition in the nasal cavity using a novel drift flux approach. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 51, 5562-5577.
- Xi, J. and Longest, P.W., 2008b. Evaluation of a novel drift flux model for simulating submicrometer aerosol dynamics in human upper trachea bronchial airways. *Annals of Biomedical Engineering*, 36, 1714-1734.
- Yang, X., Liu, Y., Liu, C. and Zhang, N., 2012. Biodegradable solid lipid nanoparticle flocculates for pulmonary delivery of insulin. *J. Biomed. Nanotechnology*, 8, 834-842.
- Yeh, H. and Schum, G., 1980. Models of human lung airways and their application to inhaled particle deposition. *Bulletin of Mathematical Biology*, 42, 461-480.
- Yuan, H., Ingenito, E.P. and Suki, B., 1997. Dynamic properties of lung parenchyma: Mechanical contributions of fiber network and interstitial cells. *Journal of Applied Physiology*, 83, 1420-1431.
- Zhang, Z., Kleinstreuer, C., Donohue J.F. and Kim, C.S., 2005. Comparison of micro- and nanosize particle depositions in a human upper airway model. *Journal of Aerosol Science*, 36, 211-233.
- Zhang, Z. and Kleinstreuer, C., 2004. Airflow structures and nano-particle deposition in a human upper airway model. *Journal of Computational Physics*, 198, 178-210.
- Zhang, Z., Kleinstreuer, C. and Kim, C.S., 2002. Cyclic micron-size particle inhalation and deposition in a triple bifurcation lung airway model. *J. Aerosol Sci.*, 33, 57-81.

ÖZGEÇMİŞ

02 Şubat 1984 yılında İran'ın Batı Azerbaygan Bölgesinin Khoy ilçesinde doğdu. İlköğrenimini Jami İlkokulu, orta öğrenimini Numune Moallem erkek okulu, ve lise öğrenimini ise Numune Modarres'de tamamladı. 2002 yılında Urmieh Üniversitesinde Makine Mühendisliği bölümünü kazandı ve 2006 yılında mezun oldu. 2007 yılında Tabriz'in Azad İslamic Üniversitesinde Enerji Mühendisliği bölümünü kazandı ve 2009 yılında mezun oldu. Erzurum Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde 2011 yılında beri doktora eğitimine başlamıştır.