T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNASYON BİRİMİ

PROJE BAŞLIĞI

Post-Covid-19 Hastalarda Bronkodilatör Tedavinin Trakeobronşial Sistem Üzerine Etkisinin Sayısal İncelenmesi

Proje ID : **9835**
Proje Kodu : **FYL-2022-9835**

Proje Türü: Temel Araştırma Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Doç. Dr. Doğan ÇİLOĞLU
Mühendislik Fakültesi/Makine Müh. Bölümü

Araştırmacı:
Doç. Dr. Ali Bilal ULAŞ-Tıp Fakültesi/Göğüs Cerrahisi A.B.D.

Eylül 2026

ERZURUM

ATATÜRK
ÜNİVERSİTESİ

Önsöz: Solunan aerosol partiküllerin insan akciğer hava yollarında taşınmasını ve birikmesini doğru bir şekilde analiz etmek, sağlık riskinin değerlendirilmesi ve hedeflenen ilaç dağıtımının terapötik etkinliği açısından önemlidir. İnsan akciğerindeki aerosol partikül dinamiği, akciğer anatomisine, solunum şekline ve partikül özelliklerine bağlıdır. Bu çalışmada hesaplamalı akışkanlar dinamiği (CFD) kullanarak post-Covid 19 hastalarda bronkodilatör tedavinin trakeobronşial sistem üzerine etkisi sayısal olarak incelenmiştir. Bu amaçla yetişkin bir erkek hastanın trakeobronşial bölgesini temsil eden G3-G15 jenerasyonlarını içeren üçlü bifurkasyon hava yolu modelleri bilgisayar ortamında üretilmiştir. G0 ila G14 akciğer hava yollarındaki partikül taşınımı ve birikimini simüle etmek için uygun bir CFD yöntemi kullanılmıştır. Üç aerodinamik çapa sahip (2 µm, 5 µm ve 7 µm) mikron ölçekli partiküllerin solunması ve solumada sabit hava akış hızı dikkate alınmıştır. Farklı jenerasyonlara ait hava yollarında farklı büyüklükte partiküllerin biriktiği belirlenmiştir. 7 µm partiküllerin neredeyse %100'ü üst akciğer hava yollarında (G0-G5) birikmiş ve G7'den hiçbir partikül geçmemiştir. Partikül çapı küçüldükçe daha derin hava yollarına iletildikleri gözlenmiştir. Partikül boyutu 2 µm'ye düştüğünde partiküllerin %48'den fazlası G14'ten geçerek daha derin akciğer hava yollarına girebilirler. Hava debisinin azalması, üst hava yollarında daha fazla parçacığın birikmesine ve daha derin hava yollarına daha az partikülün girmesine neden olmuştur. Bu proje çalışması Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından FYL-2022-9835 proje kodu ile desteklenmiştir.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	1
ABSTRACT	1
1. Giriş	2
2. Genel Bilgiler	2
3. Materyal ve Yöntem	4
4. Bulgular ve Tartışma	9
5. Sonuç	11

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

Tablo 1: Akciğer hava yollarının geometrik parametreleri Weibel (1963) yöntemini kullanarak oluşturulmuştur.

Tablo 2: Dört bifurkasyon model grubu için giriş hava hızları.

Şekil 1 : Yetişkin bir insan için trakeobronşial bölgedeki üçlü bifurkasyon akciğer hava yolu modelleri

Şekil 2. Literatürdeki verilerle mevcut modelin partikül birikimi verilerinin karşılaştırılması. Burada, impaksiyon parametresi $Q.d_a^2$ ile tanımlanır ve Q akış debisi ve da aerodinamik çaptır.

Şekil 3. G4 bölümü için hesaplamalı ağ ve inflation tabakası.

Şekil 4. G3-G6 modelinde 60L/dk akış debisi için havanın hız konturları.

Şekil 5. G3-G6 modelinde duvar kayma gerilimi.

Şekil 6. 60 L/dk hava debisinde G3-G6 modelinde lokal partikül birikimi (a) 2 μm partiküller, (b) 5 μm partiküller ve (c) 7 μm partiküller.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

Özet:

Solunan aerosol partiküllerin insan akciğer hava yollarında taşınmasını ve birikmesini doğru bir şekilde analiz etmek, sağlık riskinin değerlendirilmesi ve hedeflenen ilaç dağıtımının terapötik etkinliği açısından önemlidir. İnsan akciğerindeki aerosol partikül dinamiği, akciğer anatomisine, solunum şekline ve partikül özelliklerine bağlıdır. Bu çalışmada hesaplamalı akışkanlar dinamiği (CFD) kullanarak post-Covid 19 hastalarda bronkodilatör tedavinin trakeobronşial sistem üzerine etkisi sayısal olarak incelenmiştir. Bu amaçla yetişkin bir erkek hastanın trakeobronşial bölgesini temsil eden G3-G15 jenerasyonlarını içeren üçlü bifurkasyon hava yolu modelleri bilgisayar ortamında üretilmiştir. G0 ila G14 akciğer hava yollarındaki partikül taşınımı ve birikimini simüle etmek için uygun bir CFD yöntemi kullanılmıştır. Üç aerodinamik çapa sahip (2 µm, 5 µm ve 7 µm) mikron ölçekli partiküllerin solunması ve solumada sabit hava akış hızı dikkate alınmıştır. Farklı jenerasyonlara ait hava yollarında farklı büyüklükte partiküllerin biriktiği belirlenmiştir. 7 µm partiküllerin neredeyse %100'ü üst akciğer hava yollarında (G0-G5) birikmiş ve G7'den hiçbir partikül geçmemiştir. Partikül çapı küçüldükçe daha derin hava yollarına iletildikleri gözlenmiştir. Partikül boyutu 2 µm'ye düştüğünde partiküllerin %48'den fazlası G14'ten geçerek daha derin akciğer hava yollarına girebilirler. Hava debisinin azalması, üst hava yollarında daha fazla parçacığın birikmesine ve daha derin hava yollarına daha az partikülün girmesine neden olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Bronkodilatör tedavi, havayolu modeli, hava ve partikül dinamikleri, partikül birikimi, Covid-19, CFD

Abstract:

Accurately analyzing the transport and deposition of inhaled aerosol particles in human lung airways is important for the assessment of health risk and therapeutic effectiveness of targeted drug delivery. Aerosol particle dynamics in the human lung depend on lung anatomy, breathing pattern, and particle properties. In this study, the effect of bronchodilator therapy on the tracheobronchial system in post-Covid 19 patients was numerically examined using computational fluid dynamics (CFD). For this purpose, triple bifurcation airway models containing G3-G15 generations representing the tracheobronchial region of an adult male patient were produced in a computer. A suitable CFD method was used to simulate particle transport and deposition in G0 to G14 lung airways. Inhalation of micron-scale particles with three aerodynamic diameters (2 µm, 5 µm, and 7 µm) and constant air flow rate in inhalation were considered. It has been determined that particles of different sizes accumulate in the airways of different generations. Almost 100% of 7 µm particles accumulated in the upper lung airways (G0-G5), with no particles passing through G7. It has been observed that as the particle diameter decreases, they are transmitted to deeper airways. When the particle size decreases to 2 µm, more than 48% of the particles can pass through G14 and enter the deeper lung airways. The decrease in air flow caused more particles to accumulate in the upper airways and fewer particles to enter the deeper airways.

Keywords: Bronchodilator therapy, airway model, air and particle dynamics, particle deposition, Covid-19, CFD

1. Giriş

Yeni tip Coronavirus (Covid-19) hastalığını geçiren insanların bir kısmı kısa sürede günlük hayatlarına geri dönse de durum herkes için aynı olmamaktadır. Covid-19'un neden olduğu semptomlar hastalığın başlangıcından 3 hafta sonra da devam ediyorsa hastaya "post-Covid-19 sendromu" teşhisi konulmaktadır. Post-Covid-19 hastalarda akciğer havayolları kronik inflamasyona maruz kalır, hava akımı kısıtlanır ve böylece yorgunluk, nefes darlığı, öksürük, eklem ve kas ağrıları, uyku bozuklukları ve baş ağrısı görülebilir. Herhangi bir ilaç tedavisi önerilmemiş olsa da post-Covid-19 hastalarda hastalığın seyrini değiştirmek ve ilerlemesini engellemek amacıyla farmakolojik tedavi sıklıkla kullanılmaktadır. Bu hastalarda yakınmaları azaltmak ve onları eski sağlığına döndürmek için kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ana tedavisi olarak halen kullanılmakta olan bronkodilatör tedavi yöntemi kullanılmaktadır. Bronkodilatör grubundaki ilaçlar post-Covid-19 hastalarda bronşlardaki düz kaslarda gevşemeye ve böylece hava akımında artışa, diğer taraftan, foksiyonel rezidiüal kapasite miktarında azalma sonucu hava hapsine neden olmaktadırlar. Böylece, inspirasyon kapasitesindeki artış sonucu egzersiz kapasitesi artar ve nefes darlığı hissi azalmaktadır. Tedavinin etkinliğini artırmak için aerosollerin doğru formülasyonda ve havayollarına etkin ulaştırabilecek uygun teknikle kullanılması gerekmektedir. Bu durum birtakım biyolojik (akciğer morfolojisi, nefes periodu) ve fizyolojik (akış dinamiği, partikül özellikleri ve partikül birikim mekanizması) parametrelere bağlıdır.

2. Genel Bilgiler

Solunum sistemi üst ve alt solunum sistemi olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Burun (nasus), yutak (pharynx) ve gırtlak (larynx) üst solunum sistemini, soluk borusu (trachea), bronşlar (bronchi) ve respiratuar bronşioller ise alt solunum sistemini oluşturur. Bronşlar bir ağaç dallarını andıran şekliyle tüm akciğere dağılır ve solunan havanın alveollere kadar taşınmasını sağlarlar. Alveoller, solunum yollarını kısmen veya tamamen kapsayan ve solunan havadaki oksijen ile kanda bulunan karbondioksitin yer değiştirdiği hava kesecikleridir. Yaklaşık 75 m^2 gibi oldukça büyük bir yüzey alanına sahip olan insan akciğerleri, ortalama 480 milyon alveol bulundurmaktadır. Bir alveolün çapı ise sağlıklı bireylerde 0.2 ila 0.45 mm (ortalama 0.36 mm) ve hasta bireylerde ise 0.46 ila 0.89 mm (ortalama 0.7 mm) 'dir (Bennett vd., 1985; Knudsen vd., 2010). Oldukça karmaşık yapıya sahip olan solunum sisteminde bireysel bir hava yolunun konumu, genellikle onu gösteren bir jenerasyon numarası ile tanımlanır (Kleinstreuer vd., 2008a). Weibel (1963)'in modeline göre 23 jenerasyondan oluşan insan solunum sisteminin ilk 16 jenerasyonu (G0-G15) trake ve ağaç dalları şeklinde hava iletim kanallarından yani bronş ve bronşiollerden oluşmaktadır. Bu bölge "**trakeobronşial bölge**" olarak bilinir. Daha sonra alveol keselerinin görülmeye başlandığı respiratuar bronşioller ile devam eden solunum yolları 23. jenerasyonda alveol kesecikleri ile son bulur.

Solunan hava solunum sistemi boyunca hareket ettiğinde filtrelenmiş gibi görünse de, Covid-19 benzeri zararlı patojenler respiratuar bronşiolleri geçerek akciğerlerin alveoler bölgesine kadar ulaşabilmektedirler. Covid-19 virüsü esas olarak alt ve üst solunum yollarıyla insan vücuduna girmektedir. Akciğerlerde hava kanallarının iltihaplanması ile onların tıkanmasına yol açarak oluşturduğu organize akut akciğer pnömanisi nedeniyle son 1,5 yılda birçok insanın ölümüne neden olan Coronavirus, bu hastalığı atlatan bireylerin akciğerlerinde ise uzun dönem "**post-Covid fibrosis (pulmoner fibrozis)**" gibi ciddi kronik akciğer fonksiyon bozuklukları ile akciğer hasarı bırakabilir ve böylece hayat kalitesini düşürebilir (George vd., 2020). Covid-19'un neden olduğu semptomlar hastalığın başlangıcından 3 hafta sonra da devam ediyorsa hastaya "**post-Covid-19 sendromu**" teşhisi konulmaktadır (Kamal vd, 2021). Post-Covid-19 hastalarda havayolları kronik inflamasyona maruz kalır ve yeniden şekillenen hava kanalları ise hava akımının kısıtlanmasına neden olur (Çiloğlu, 2021). Diğer taraftan, sıklıkla gözlenen alveolar deformasyon, küçük hava yolu destek kaybı nedeniyle havayolunun kapanması (hava yolu tutulumu/küçük hava yolu hastalığı), havanın bu bölgede hapsi ve hiperinflasyon gibi olumsuz etkiler nedeniyle bireylerde solunum iş yükü artmaktadır. Post-Covid-19 hastalarda

sıklıkla yorgunluk, nefes darlığı, öksürük, eklem ve kas ağrıları, uyku bozuklukları ve baş ağrısı görülebilmektedir.

Hastaların yoğun bakıma yatış nedenleri genellikle %71 oranla solunum yetmezliği ve %11,3 oranla postoperatif bakım sebebiyledir ve inhaler tedaviler bu hastaların yönetiminde sistemik tedavilere önemli bir alternatif oluşturmaktadırlar (Koşar, 2018). Çünkü inhaler tedavide alt solunum yollarında yüksek konsantrasyonla birikim sağlanır, ilacın etki süresi kısadır, daha az sistemik etki ve toksisite meydana gelmektedir. Diğer taraftan, Coronavirus hastalığını geçiren insanların bir kısmı kısa sürede günlük hayatlarına geri dönse de durum herkes için aynı olmayabilir. Covid-19 tedavisi tamamlanmış ve testi negatife dönen ancak dispnesi devam eden ya da akciğer fibrozisi gelişen hastalar bulunmaktadır ve bunların tedavisine dair bir veri henüz mevcut değildir. Herhangi bir ilaç tedavisi önerilmemiş olsa da bu hastalarda gerektiğinde akciğer rehabilitasyonu ve/veya oksijen tedavisi uygulanmaktadır. Bu günlerde ise post-Covid-19 hastalarda hastalığın seyrini değiştirmek ve ilerlemesini engellemek amacıyla farmakolojik tedavi sıklıkla kullanılmaktadır. Bu hastalarda yakınmaları azaltmak ve onları eski sağlığına döndürmek için KOAH ana tedavisi olarak halen kullanılmakta olan **bronkodilatör tedavi yöntemi** kullanılmaktadır. **Bronkodilatörler**; betamimetik ilaçlar, antikolinerjik ilaçlar, fosfodiesteraz inhibitörleri ve magnezyum olarak çeşitlilik göstermektedir. Bu tedavide aerosol ilaçların partikül boyutları genellikle 1-20μm aralığında değişmektedir (Kleinstreuer vd., 2008b). İnhalasyon yoluyla verilen bu partiküller kimyasal ve fiziksel özelliklerine, solunum yollarının yapısına ve mevcut olan patolojik duruma göre farklı bölgelere ulaşırlar ve orada etki gösterirler. Özellikle hava yolları gibi dallanarak perifere giden yapılarda ilk 10 dallanmada partiküller yön ve hızlarını değiştiremez ve dallanma yerlerine çökerler (inertial impaction), daha distaldeki 5-6 dallanmada sedimantasyon ve daha distalde yani alveoler düzeyde hava akımı olmadığı için sedimantasyon ve difüzyon ilaç depolanmasına neden olur. Laminer akım biçimi verilen ilacın depolanma oranını arttırır iken, türbülans oluşumu tersine çokmeyi arttırarak perifere ulaşan ilaç miktarını azaltır. Terapötik amaçla kullanılan ilaçların pek çoğu 2-5 mikron çapında oldukları için düfüzyon predominant mekanizmadır (Koşar, 2018). Sonuç olarak, ağız yoluyla alınan ilaç partiküllerinin büyük bir bölümünün üst solunum yollarında biriktiği ve geri kalan bölümünün ise akciğerin iç kısımlarına doğru ilerlediği söylenebilir. Ancak tedavi başarısı açısından bu partiküllerin nerede ve ne kadar tutunduğunun belirlenmesi hayati öneme sahiptir.

Post-Covid'te bronkodilatörlere yanıt süreklilik göstermemekte ve hastalar arasında da değişmektedir. Bronkodilatör tedavinin etkinliğinin tespit edilmesinde klinik yanıt ve spirometrik değerlendirme yapılmaktadır. Bronkodilatör grubundaki ilaçlar post-Covid-19 hastalarda bronşlardaki düz kaslarda gevşemeye ve böylece hava akımında artışa, diğer taraftan, foksiyonel rezidiüel kapasite miktarında azalma sonucu hava hapsine neden olmaktadırlar. Böylece, inspirasyon kapasitesindeki artış sonucu egzersiz kapasitesi artar ve nefes darlığı hissi azalır. Bu tedavi yöntemi stabil dönemde ve özellikle atak durumu baş gösterdiğinde kurtarma tedavisi olarak kullanılmaktadır. Tedavinin etkinliğini artırmak için aerosollerin doğru formülasyonda ve havayollarına etkin ulaştırabilecek uygun teknikle kullanılması gerekmektedir. Bu durum birtakım biyolojik (akciğer morfolojisi, nefes periodu) ve fizyolojik (akış dinamiği, partikül özellikleri ve partikül birikim mekanizması) parametrelere bağlıdır. Akciğer gibi kompleks bir yapıda akışkanlar mekaniği temelli teorik hesaplamaların kullanımı, bronkodilatör tedavinin etkinliğini değerlendirmek için faydalı olabilir.

Akciğer hava kanallarında (conducting zone) hava akışına ait Reynolds sayıları 0,5-24 aralığında değişmektedir (Lee ve Lee, 2002). Bu nedenle bu bölgede hava laminer bir akış karakteri sergilemektedir. Literatürde, in vivo (canlıda), in vitro (modelde) ve in siliko (sayısal) yaklaşım kullanılarak hava kanallarındaki hava akışı ve partikül taşınımının incelendiği birçok araştırma bulunmasına rağmen, bugünlerde kendini gösteren post-covid-19 hastalarda bronkodilatör tedavinin etkisi konusundaki bilgilerimiz hala yeterli değildir. Genel olarak solunum güçlüğü çeken hastaların akciğer hava kanallarında aerosol ilaç partiküllerinin davranışlarının belirlenmesi; farmasötik

aerosollerin veya diğer ilaçların iletim stratejilerinin gelişmesine, hedef bölgelere partiküllerin iletiminin sağlanmasına, yan etkilerinin azaltılmasına ve zararlı partikül tutulumunun değerlendirilmesine önemli bir katkı sağlayacaktır. Laminer bir akış koşulunun gözlendiği bu bölgede etkili partikül taşınımının nasıl gerçekleştiği konusu bu projenin temelini oluşturmaktadır.

Düşük maliyetli ve etkin çözüm olanağı nedeniyle bilgisayar simülasyonları ve sayısal modellerin kullanıldığı *in silico* yöntemler bilim insanlarının solunum sisteminde akış alanı ve aerosol dinamiklerini tespit etmekte kullandığı etkili yöntemlerdendir. Simülasyonlar için analitik (stokastik) ve sayısal (hesaplamalı akışkanlar dinamiği tabanlı, CFD) olmak üzere iki ana model geliştirilmiştir. CFD modellerinde aerosol partiküllerinin takip ettiği yörüngeler geliştirilen basit ya da gerçekçi bir model geometrisi kullanılarak sayısal algoritmalarla hesaplanmaktadır (Kerekes vd., 2016). Bu amaçla CFD tabanlı *in silico* modelleri araştırmacılara model geometrisi, akış parametreleri ve partikül boyutları açısından geniş bir yelpaze sunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, trakeobronşial sistemde bifürkasyonlu akciğer hava kanalı modelleri kullanarak ilaç aerosollerinin birikimini sayısal olarak incelemektir. Bu veriler ışığında bronkodilatör tedavinin trakeobronşial sistem üzerine etkisi değerlendirilecektir. Bu çalışma ile Weibel (1963)'in modeline göre bilgisayar ortamında üç boyutlu bifurkasyonlu akciğer hava kanalı modellerini üretilmiştir. Bu modeller üzerinden zamana bağlı ve üç farklı çapa sahip aerosol partiküllerin dinamikleri farklı hava debilerinde sayısal olarak incelenmiştir. Bu şekildeki bir bronkodilatör tedavinin trakeobronşial sistem üzerini etkisi tespit edilmiştir.

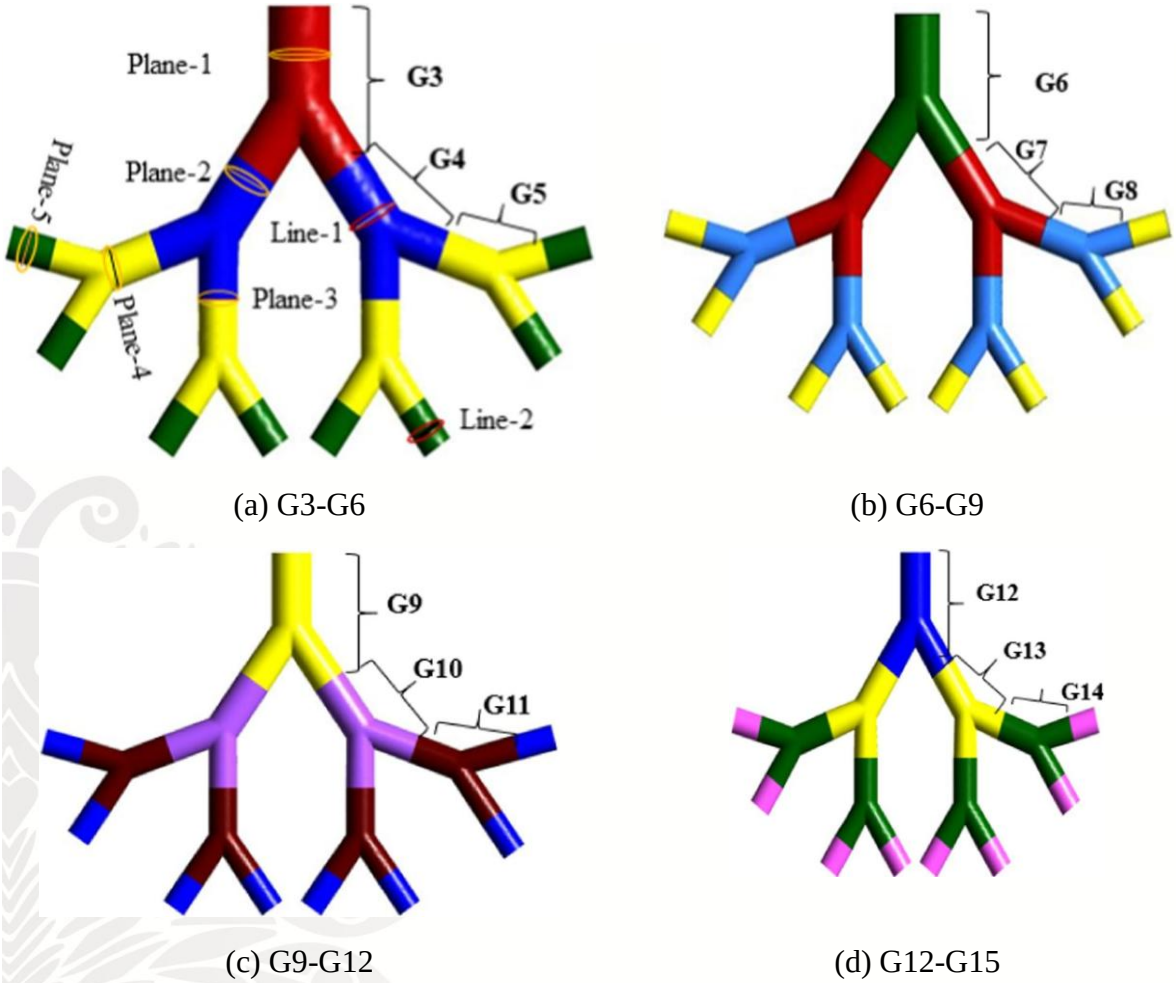
3. Materyal ve Yöntem

Bu bölümde, model geliştirme süreci, sayısal çözümler için kullanılan yöntem, hava ve partikül dinamikleriyle ilgili verilerin işlenmesi ayrıntılı olarak dört alt bölümde sunulacaktır.

3.1. Havayolu geometrileri

Bu projedeki sayısal çalışmalarda kullanılacak olan G0'dan G14'e kadar olan nesillere ait simetrik akciğer hava yollarının 3D modelleri, Weibel (1963) tarafından önerilen geometriye dayalı olarak oluşturulmuştur. G0-G14 arası tüm nesilleri içeren gerçekçi akciğer modellerinin geometrileri mevcut olmadığından ve karmaşık G0-G14 nesillerinin gerçekçi modelleri üzerinde simülasyonlar yüksek hesaplama süresi gerektirdiği için, basitleştirilmiş akciğer modellerini kullanılmıştır. Buradaki modeller ile çözüm niceliksel olarak gerçekçi akciğerden farklı olsa da aerosol partikül taşınımı ve birikiminin partikül boyutundan ve akış debisinden etkilendiğini iyi derecede sağlayacaktır. Kullanılan modeller 50 yaşına kadar olan hastalar için uygundur (Hofmann, 1982). G14 jenerasyonuna kadar (G3-G6, G6-G9, G9-G12, G12-G15) olan yetişkin bir kişinin 3D simetrik üçlü bifurkasyon hava yolu modelleri, Şekil 1'de sunulan geometrik parametreler kullanılarak SolidWorks tarafından oluşturulmuştur. Akciğer hava yollarının geometrik parametreleri ayrıntılarıyla Tablo 1'de listelenmiştir.

Şekil 1'de gösterildiği gibi akciğer havayollarının karmaşık yapısı herhangi bir basitleştirme yapılmadığı takdirde n'*inci* jenerasyonun bifurkasyon sayısı 2^n olacaktır. Bu ise oldukça yüksek hesap süresi anlamına gelmektedir. Bu çalışmada kullanılan sayısal yöntemin yani CFD'nin tüm jenerasyonlarda hava akışını uygun bir sürede simüle etmesini sağlamak için akciğer modeli dört bölüme ayrılmıştır: G3-G6, G6-G9, G9-G12, G12-G15 ve bunlara ait geometriler Şekil 1'de gösterilmektedir. Her bölümün hava akışı ve partikülü, nesiller arasındaki arayüzlerde hava kütlesinin ve partikül kütlesinin sürekliliği dikkate alınarak ayrı ayrı simüle edilmiştir.



(a) G3-G6 (b) G6-G9

(c) G9-G12 (d) G12-G15

Şekil 1. Yetişkin bir insan için trakeobronşial bölgedeki üçlü bifurkasyon akciğer hava yolu modelleri.

3.2. Hava akışı

Akciğer hava yollarındaki hava akışı ANSYS FLUENT yazılımı kullanılarak çözülmüştür. Hava akışını tanımlayan denklemler Reynolds ortalamalı Navier-Stokes (RANS) denklemleridir:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_i}(\rho \vec{u}_i) = 0 \tag{1}$$

$$\frac{\partial}{\partial t}\left(\rho \vec{u}_i\right) + \frac{\partial}{\partial x_j}\left(\rho \vec{u}_i \vec{u}_j\right) = -\frac{\partial p}{\partial x_i} + \frac{\partial}{\partial x_j}\left[\mu\left(\frac{\partial \vec{u}_i}{\partial x_j} + \frac{\partial \vec{u}_j}{\partial x_i}\right)\right] + \frac{\partial}{\partial x_j}(-\rho\overline{u_i' u_j'}) \tag{2}$$

ile ifade edilir. Burada, $\vec{u}$ hava hızı, μ dinamik vizkozite, p hava basıncı, ρ havanın yoğunluğudur. $\rho\overline{u_i' u_j'}$ terimi ise türbülansla alakalı Reynolds gerilmeleridir. Türbülanslı akış, reliazible k-ε türbülans modeliyle simüle edilmiştir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar reliazible k-ε modelinin karmaşık akciğer geometrilerinin ortalama akış hızını doğru bir şekilde tahmin edebildiği kanıtlanmıştır. Solunum süresince sayısal çözümlemede, tüm solunum yollarında sabit cidar sınır şartı uygulandı. Akış alanında 20°C sıcaklıkta hava özellikleri kullanılacak ve tüm yüzeylerde kaymama sınır şartı tanımlanmıştır. Sayısal çözümde yakınsama kriteri $<10^{-6}$ alındı. Şekil 1'deki her bölümün simülasyonunda, girişteki hız verilmiştir ve çıkışlarda sıfır gösterge basıncı durumu dikkate alınmıştır. Kararsız akıştaki kararsız

inhalasyon profilinin partikül taşınımı ve birikimi üzerindeki etkileri bazı çalışmalarda ortaya konmuştur (Ahookhosh vd., 2019, Katoda vd., 2020). Bununla birlikte, her bölümün girişinde sabit olmayan bir solunum profili yerine sabit bir hız verilmiştir. Solunan hava akış debisi tüm jenerasyon ayrımlarında eşit olarak dağıldığı kabul edilirse, her bir bifurkasyonun giriş hava debisi $Q^n_e=Q/2^n$ ile hesaplanmıştır. Böylece, n. jenerasyonun her bir girişindeki hız $U=Q^n_e/A_n$ ile belirlenmiştir. Burada A_n giriş kesit alanıdır.

Korunum denklemleri doğrusal olmadığından ve birbirine bağlandığından, çözüm süreci, tüm korunum denklemleri kümesinin çözüm yakınlaşana kadar tekrar tekrar çözüldüğü tekrarlamaları içermektedir. Fluent paket programında Coupled şeması kullanılarak basınç ve hız parametreleri zamana bağlı olarak birlikte çözülmüştür. Gradyan için Least squares cell based, basınç için Presto ayrıklaştırma şeması ve momentum için Second order upwind şeması kullanılmıştır. Tüm hesaplamalarda zaman adımı 0,05 s ve yakınsama kriteri 10-6 olarak alınmıştır. Simülasyonlar 32 GB RAM ve iki adet 2.30 GHz Intel Xeon CPUs barındıran DELL marka bir iş istasyonu kullanılarak yapılmıştır. Üç nefes çevrimi için ortalama simülasyon süresi 14 saat sürmektedir.

Tablo 1. Akciğer hava yollarının geometrik parametreleri Weibel (1963) yöntemini kullanarak oluşturulmuştur.

Jenerasyon Numarası (G)	Çap (cm)	Uzunluk (cm)
3	0,560	0,759
4	0,450	1.268
5	0,350	1.071
6	0,280	0,901
7	0,230	0,759
8	0,186	0,639
9	0,154	0,538
10	0,130	0,460
11	0,109	0,390
12	0,095	0,330
13	0,082	0,271
14	0,074	0,231
15	0,066	0,202

3.3. Aerosol partikül taşınımı ve birikimi

Sayısal çalışmada seyreltik partikül süspansiyonu kabulü yapılarak, hava ve partiküller arasındaki ilişki tek yönlü bağlaşım (one-way coupling) tekniği yardımıyla simüle edilmiştir. Yani partiküller arası etkileşim ve partiküllerin akış alanı üzerindeki etkileri ihmal edilmektedir (Chen vd., 2018; Rahimi-Gorji vd., 2015; Kolanjiyil ve Kleinstreuer, 2017). Model girişinde partikül hızı hava giriş hızına eşit alınmıştır. Simülasyonlarda model yüzeyine çarpan bir partikülün o yüzeyde tutunmuş olduğu aksi durumda ise modeli terk etmiş olduğu kabulü yapıldı. Ayrıca sayısal çalışmalarda aerosol partiküllerini modellemek için 1100 kg/m^3 yoğunlukta ve üç farklı aerodinamik çapta (d_p=2, 5 ve 7 μm) küresel aerosol ilaç

partikülleri dikkate alınmıştır. Bu boyutlardaki partiküller için Brownian etkise de ihmal edilebilmektedir (Harrington vd., 2006). Böylece partikül yörünge denklemi (Langevin) aşağıdaki gibi ifade edilebilir (Zhang vd., 2009);

$$m_p \frac{d\vec{u}_p}{dt} = \vec{F}_D + m_p(\rho_p - \rho)\frac{\vec{g}}{\rho_p} \quad (3)$$

Bu eşitlikte m_p partikül kütlesi, u_p partikül hızı, ρ_p partikül yoğunluğu, g yerçekimi kuvveti, $\vec{F}_D$ sürüklenme kuvvetidir ve aşağıdaki gibi ifade edilir.

$$\vec{F}_D = \frac{1}{8}\pi d_p^2 C_D(\vec{u} - \vec{u}_p)|\vec{u} - \vec{u}_p| \quad (4)$$

C_{Dp} sürtünme direnç katsayısıdır ve,

$$C_D = \frac{a_1}{Re_p} + \frac{a_2}{Re_p^2} + a_3 \quad (5)$$

eşitliği ile verilir. Burada, a_1, a_2 ve a_3 sabit katsayılardır. Re_p, partikül Reynolds sayısıdır ve aşağıdaki gibi ifade edilir:

$$\mathrm{Re}_p = \rho|u_i - u_i^p|d_p/\mu \quad (6)$$

Sayısal çalışmalarda kullanılacak olan solunum sistemi modeline ait fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) 3500 mL'dir. Her bir jenerasyon için (G) akışkanın debisi, $\dot{V}_G = \dot{V}_T/2^G$ formülü ile hesaplanacaktır (Chen vd., 2018). Ağızdan inspirasyonla akciğerlere alınan ortalama 500 mL hava hacmi (tidal volüm) dikkate alınacaktır. Maksimum Reynolds sayısı yetişkin sağlıklı bir bireyin trakesinde 5480 olarak alınmıştır.

3.4. Aerosol partikül birikimi

İnsan hava yollarında inhaler ilaç partiküllerinin birikimini ifade etmek için partikül birikimi oranı (DF) ve birikim verimliliği (DE) parametreleri kullanılmaktadır. Partikül birikimi oranı (DF), solunum sistemde verilen bir i bölgesinde biriken toplam inhaler ilaç partiküllerinin bir oranı olarak tanımlanır ve aşağıdaki denklemle hesaplanabilir.

$$\mathrm{DF_i} = \frac{\text{i. bölgede biriken partikül sayısı}}{\text{ağızdan giren partikül sayısı}} \quad (7)$$

Partikül birikimi verimi (DE), solunum sisteminin belirli bir bölgesinde biriken partikül miktarının o bölgeye giren ilaç partiküllerinin sayısına oranı olarak tanımlanır ve

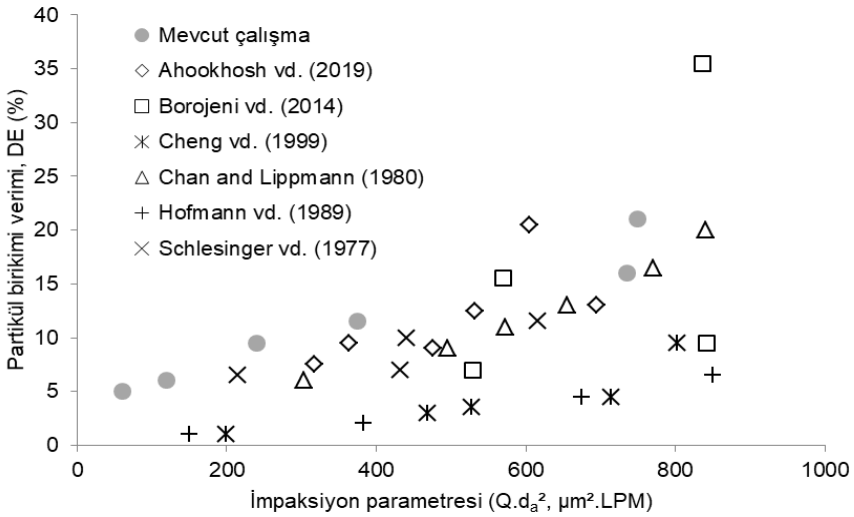
$$\mathrm{DE_i} = \frac{\text{i. bölgede biriken partikül sayısı}}{\text{i. bölgeye giren partikül sayısı}} \quad (8)$$

eşitliği ile belirlenir.

3.5. Modelin Doğrulanması

Modelin doğrulamasını yapmak için solunum yolu modelinden sayısal olarak elde edilen partikül birikimi verileri literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırılmıştır. Borojeni vd. (2014), üst solunum yollarındaki aerosol birikimini incelemek için Chan ve Lippmann (1980) tarafından geliştirilen ve yetişkinlerde toplam birikim oranını belirlemede etkili olan bir bağıntıyı kullanmışlardır. Bu ampirik

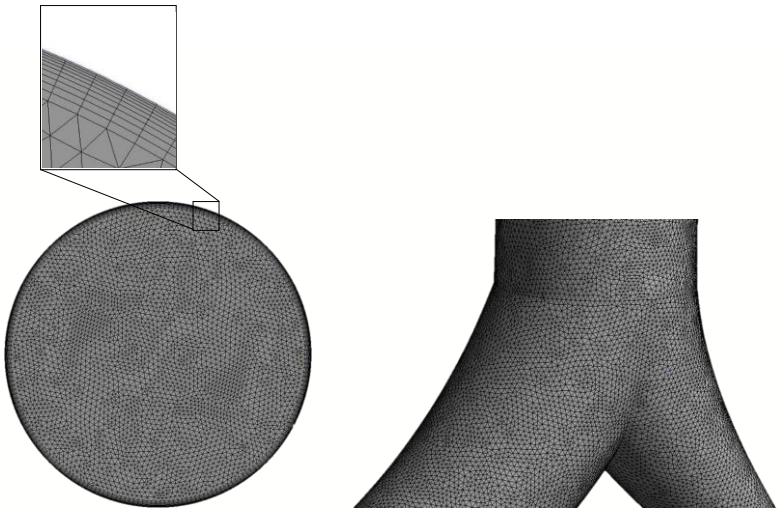
bağıntı, her bir hava yolu jenerasyonunda yalnızca Stokes sayısına bağlı idi. Bu korelasyon kullanılarak elde edilen verilerle çalışmamızın verileri karşılaştırılmıştır. Aynı şekilde, Cheng vd. (1999), ağız boşluğu, farenks, gırtlak, trakea ve 3 jenerasyonu içeren hava yolu modelinde partikül birikimi üzerine partikül boyutu ve hava debisi etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada hava yolu kopyasında dokuz farklı boyutta aerosol partiküllerin bölgesel birikimini incelemek için araştırmacılar 15, 30 ve 60 LPM sabit akış debileri kullanmışlardır ve impaksiyon parametresine ve Stokes sayısına karşı birikim etkinliği incelenmiştir. Hofmann vd. (1989), bir yetişkin insanda fiziksel aktivite seviyelerinin partikül birikimi üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Schlesinger vd. (1977), gırtlak ve trakeobronşiyal ağacı içeren bir modelde üç farklı inspirasyon debisinde aerodinamik çapları 2,5 ila 8,1 µm arasında değişen aerosollerinin birikimini rapor etmişlerdir. Literatürdeki verilerle bu çalışmada elde edilen sayısal veriler Şekil 2'de karşılaştırmıştır. Beklendiği gibi, impaksiyon parametresinin artışıyla partikül birikimi verimi de artmıştır. Şekil 2'de görüldüğü gibi, çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıklara rağmen, sonuçlarımız ve daha önce yayınlanmış veriler arasında iyi bir uyum vardır.



Şekil 2. Literatürdeki verilerle mevcut modelin partikül birikimi verilerinin karşılaştırılması. Burada, impaksiyon parametresi $Q.d_a^2$ ile tanımlanır ve Q akış debisi ve da aerodinamik çaptır.

3.6. Ağdan Bağımsızlık Testi

Sayısal simülasyonlarda, hava ve partikül dinamiklerinin sonlu eleman ağından bağımsız olmasını sağlamak için G3-G6 modeli için, farklı mesh yoğunluklarında ancak aynı yapıda 6 adet mesh uygulanmıştır. Mesh 1 ve Mesh 6'nın duvar yanındaki en küçük ızgara boyutları sırasıyla 0,8 mm ve 0,235 mm'dir. Mesh 1-6'nın düğüm sayıları 172.726 ile 865.461 arasında değişmekteydi. Şekil 3, G4 jenerasyonundaki ağ yapısını göstermektedir. Yüzey yakınında hassas çözüm elde etmek için, on katmanlı *inflation* tabakası uygulanmıştır. 6 ağ yapısında hız dağılımı aynı eğilimi göstermiş ve farklı ağlar arasında çok küçük farklılıklar gözlenmiştir. Bu nedenle 0,68 milyon element içeren Mesh-5 kullanılmıştır.



Şekil 3. G4 bölümü için hesaplamalı ağ ve inflation tabakası.

4. Bulgular ve Tartışma

Bu çalışmada, trakede inhalasyon akış debisi Q=60L/dk alınmıştır. Dört bifurkasyon modeli için giriş hızları Tablo 2'de listelenmiştir. Ancak inhalasyon hızı profili, insan akciğer hava yollarındaki partikül birikiminin hesaplanmasını etkiler. Kadota vd. (2020), gerçekçi bir insan hava yolunda partikül birikimini hesaplamak için sabit ve inhalasyon akış modelini incelediler. Elde edilen sonuçlar, bir inhalasyon akış modeli kullanan girdap oluşumunun, solunum yollarında parçacık birikmesine yardımcı olduğunu göstermiştir. Ahookhosh vd. (2019), üç sabit akış hızını dikkate alarak ağızdan G4'e kadar gerçekçi bir akciğer modelinde partikül birikimine yönelik bir deneysel çalışma yaptılar. Sonuçlar, artan akış hızıyla birlikte çökelme yoğunluğunun arttığını göstermiştir. İnhalasyon yolu (ağız ve burun), üst ve trakeobronşiyal akciğer hava yollarında partikül birikimini etkiler (Lizal vd., 2020). Ancak sonuçlar, soluma yolunun, trakeanın alt kısmında biriken parçacıkların dağılımı üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını gösterdi.

Tablo 2. Dört bifurkasyon model grubu için giriş hava hızları.

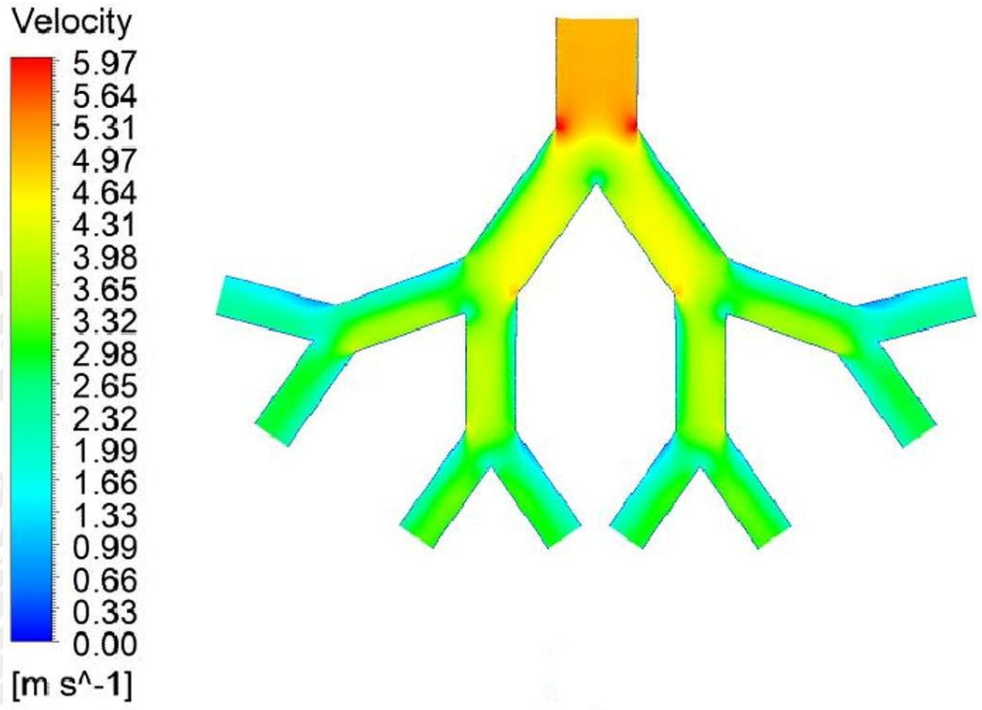
Jenerasyonlar	Sağlıklı yetişkin (50 yaşa kadar)
G0-G3	4.591
G3-G6	5.079
G6-G9	2.536
G9-G12	1.048
G12-G15	0.344

Dolayısıyla hava giriş hızı, farklı yaş gruplarının değişen akciğer morfolojileri nedeniyle değişim gösterir. Bu çalışmadaki yaş grubu için tidal hacim ve solunum frekansı, sırasıyla, 13,65(1/dk) ve 500 ml'dir (Hofmann, 1982).

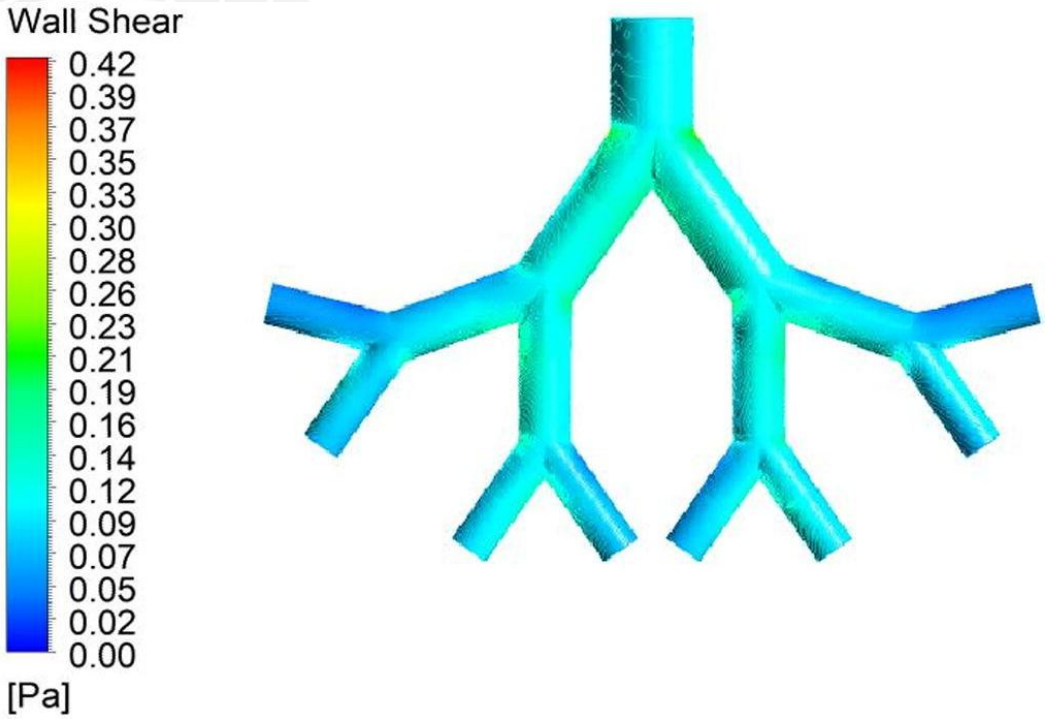
4.1. Hava akışı karakteristikleri

Hava yoğunluğu ve viskozitesi sırasıyla 1,225 kg/m^3 ve 1,79×10^{-5} kg/m·s'dir. Şekil 4, G3-G6 modelinde simetrik düzlemdeki hava akışının hız konturlarını göstermektedir. Diğer modeller içindeki hız değişimi niteliksel olarak G3-G6 modeline benzemekteydi. Akciğerin distalinde hava hızı azalır çünkü bu

bölgelerde toplam kesit alanı artar. Şekil 4'da görüldüğü üzere, akış hızı, akciğer hava yollarındaki her bifurkasyon bölgesinde önemli ölçüde değişir. Hava her bifurkasyon ayrılma noktasından geçtikten sonra, akım çizgilerinin daralması sonucu hız lokal olarak artar. Hızın lokal olarak artması ve bifurkasyon noktasında hız yönünün ani değişmesi, impaksiyon mekanizması nedeniyle parçacık birikmesi potansiyelini artıracaktır (Şekil 5).



Şekil 4. G3-G6 modelinde 60L/dk akış debisi için havanın hız konturları.

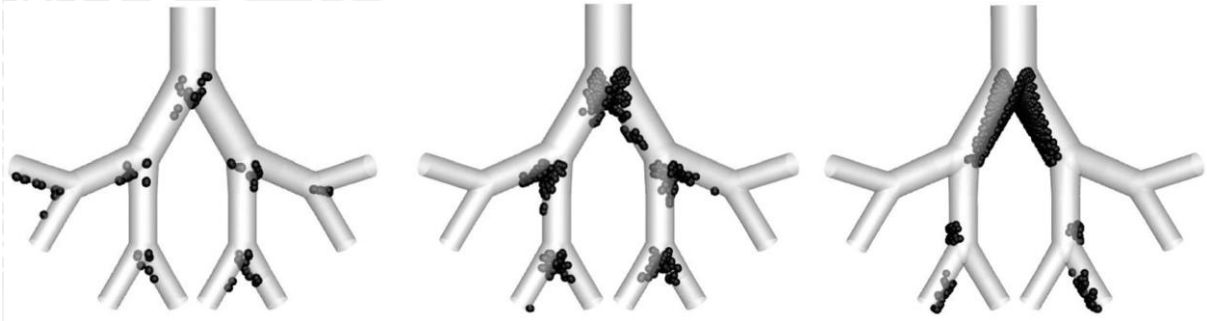


Şekil 5. G3-G6 modelinde duvar kayma gerilimi.

G3-G6 modelinde Şekil 1a'da gösterilen faklı bölgelerdeki alan ağırlıklı ortalama statik basınçlar, Şekil 6'da gösterilmektedir. Maksimum basınç bölgesi 1 düzleminde gözlenmiştir. Şekil 4'da gösterildiği gibi hızdaki azalmaya ek olarak, hava akışı akciğerin derinlerine girdiğinde basınç da kademeli olarak azalır. Hava yollarının iç duvarındaki sürtünme nedeniyle hava akımı akciğerin derinlerine doğru ilerledikçe akış enerjisi azalır. Şekil 4'te gösterilen yüksek hava hızı, akışı yönlendirmek için girişte yüksek basınç gerektirir. 5 düzlemindeki önemli bir basınç, esas olarak hacimsel akış hızının azalması nedeniyle düzlem 1'dekine kıyasla düşüktür. Dolayısıyla hızdaki azalma düzlem 5'te küçük basınç düşüşüne yol açtı.

4.2. Partikül Birikimi

Şekil 6, yetişkin bir erkeğe ait G3-G6 jenerasyonlarındaki farklı büyüklükteki partiküllerin lokal birikimini göstermektedir. G3-G6'nın hesaplanan yerel toplam partikül birikim verimlilikleri, 7 µm, 5 µm ve 2 µm partiküller için sırasıyla %90,83, %62,93 ve %10,45'tir. 2 µm'lik partiküller, G3-G6 jenerasyonlarındaki 7 µm'lik partiküllerden çok daha düşük birikim verimliliğine sahiptir çünkü partikül çapı azaldıkça impaksiyon mekanizması zayıflar. Ayrıca, 2 µm'lik parçacıklar, daha büyük parçacıklara kıyasla her bir bifürkasyon akciğer bölgesinde daha eşit bir şekilde dağılmıştır. Partikül boyutu küçük olduğunda atalet mekanizması zayıflar. Akış yönü değiştiğinde küçük partiküller kolaylıkla yön değiştirip akışı takip edebilir ve bunun sonucunda yayılabilirler ve böylece farklı alanlarda birikmeler meydana gelir. Partikül boyutu büyük olduğunda atalet etkisi partiküllerin birinci ve ikinci bifurkasyonlarda duvara çarpmasına neden olur. Akış yönü eğilse bile büyük partiküller yavaş yavaş yön değiştirirler ve akış yönünü kolay takip etmezler. Bu, diğer yerlerde büyük partiküllerin birikimi olasılığını azaltır.



(a) (b) (c)

Şekil 6. 60 L/dk hava debisinde G3-G6 modelinde lokal partikül birikimi (a) 2 µm partiküller, (b) 5 µm partiküller ve (c) 7 µm partiküller.

5. Sonuç

Yetişkin bir erkek için akciğer modelleri, trakeobronşiyal akciğer hava yolu nesilleri G3-G14'teki mikro partiküllerin taşınımı ve birikimi sayısal olarak incelenmiştir. Hesaplamalı akışkanlar dinamiği kullanılarak akış alanı ve partikül davranışı simüle edilmesi için akciğerin G0'dan G14'e kadar jenerasyonları geliştirilmiştir. Akış debisinin ve partikül boyutunun hava akışı ve partikül taşınımı ve birikimi üzerindeki etkileri ayrıntılı olarak tartışılmış ve sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

- Yaşın artmasıyla birlikte hava yolu çaplarının azalmasına bağlı olarak hava yollarındaki hava akış hızı da arttı. Akış direnci akış hızının arttığı bölgede meydana geldiğinden, her bifürkasyon akciğer hava yolunda duvar kayma geriliminde lokal bir artış gözlenmiştir. G15 çıkışında ölçülen basınç sıfırsa akciğer hava yollarındaki basınç debi azaldıkça.
- Farklı büyüklükteki parçacıklar akciğerin farklı pozisyonlarında birikmiştir. Yüksek debilerde yetişkin bir erkeğin akciğeri için, 2 µm, 5 µm ve 7 µm partiküller çoğunlukla sırasıyla G9, G7 ve

G5'te birikmiştir. Ancak debi azaldıkça 2 µm, 5 µm ve 7 µm çapındaki partiküllerin maksimum birikim oranları sırasıyla G6, G5 ve G3'te meydana gelmiştir.

- Partikül boyutu 7 µm olduğunda, partiküllerin yüksek bir yüzdesi (%85'in üzerinde) akciğerin üst hava yollarında (G3-G5) birikmiştir. Partikül boyutu 2 µm'ye düşürüldüğünde partiküllerin %52'si akciğer hava yollarında birikerek partiküllerin %48'inden fazlasının G14'ten sonra akciğerin derinlerine girmesine izin vermiştir. Bu veriler, akciğerin derinlerindeki hastalıkları tedavi etmek için parçacıkların küçük çapa sahip olması gerektiğini göstermektedir.
- Sayısal çalışma, partikül birikiminin akış debisinden etkilendiğini gösterdi. Partiküllerin çoğu, üst nesillerdeki yüksek debiler yerine düşük debilerde birikmişlerdir. Partiküllerin her jenerasyondan çıkma kapasitesi debi azaldıkça azaldı. Sonuçlar, derin akciğer hava yollarında biriken partiküllerin sayısını arttırmak için partikül boyutunun düşürülmesi gerektiğini göstermektedir.

Referanslar

Ahookhosh, K., Yaqoubi. S., Mohammadpourfard, M., Hamishehkar, H., Aminfar, H., 2019. Experimental investigation of aerosol deposition through a realistic respiratory airway replica: an evaluation for MDI and DPI performance, Int. J. Pharm., 566, 157-172.

Bennett, W. D., and Smaldone, G. C. (1985). Use of aerosols to estimate mean air-space size in chronic obstructive pulmonary disease. Journal of Applied Physiology, 64(4), 1554-1560.

Borojeni, A.A.T., Noga, M.L., Vehring, R., Finlay, W.H., 2014. Measurements of total aerosol deposition in intrathoracic conducting airway replicas of children. J Aerosol Sci, 73, 39-47.

Chan, T.L., Lippmann, M., 1980. Experimental measurements and empirical modeling of the regional deposition of inhaled particles in humans. Am Ind Hyg Assoc J., 41(6), 399-408.

Chen, X., Feng, Y., Zhong, W., Sun, B., Tao, F. 2018. "Numerical investigation of particle deposition in a triple bifurcation airway due to gravitational sedimentation and inertial impaction", Powder Technology, 323, 284-293.

Cheng, Y.S., Zhou, Y., Chen, B.T., 1999. Particle deposition in a cast of human oral airways. Aerosol Sci Technol, 31(4), 286-300.

Çiloğlu D., 2021. Düşük Reynolds sayılı alveolar akışta partikül boyutunun aerosol dinamikleri üzerine etkisinin sayısal olarak incelenmesi, GÜFBED/GUSTIJ, 11 (3), 805-814.

George, P.M., Wells, A.U. and Jenkins, R.G., 2020. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. Lancet Respir Med., 2600(20), 1-9.

Hofmann, W. 1982. Mathematical model for the postnatal growth of the human lung, Respir. Physiol., 49, 115-129.

Hofmann, W., Martonen, T.B., Graham, R.C., 1989. Predicted deposition of nonhygroscopic aerosols in the human lung as a function of subject age. J Aerosol Med, 2(1), 49-68.

Kadota, K., Inoue, N., Matsunaga, Y., Takemiya T., Kubo, K., Imano, H., Uchiyama, H., Tozuka, Y. 2020. Numerical simulations of particle behaviour in a realistic human airway model with varying inhalation patterns, J. Pharm. Pharmacol., 72, 17-28.

Kamal M, Omirah MA, Hussein A, Haitham Saeed H., 2021. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. Int J Clin Pract. 75(3),13746.

Kerekes, A., Nagy, A., Veres, M., Rigo, I., Farkas, A., Czitrovszky, A. 2016. "In vitro and in silico (IVIS) flow characterization in an idealized human airway geometry using laser Doppler anemometry and computational fluid dynamics techniques", Measurement, 90, 144-150.

Kleinstreuer, C., Zhang, Z., Li, Z. 2008a. "Modeling airflow and particle transport/deposition in pulmonary airways", Respir. Physiol. Neurobiol., 163, 128-138.

Kleinstreuer, C., Zhang, Z., Li, Z., Roberts, W.L. and Rojas, C. 2008b. "A new methodology for targeting drug-aerosols in the human respiratory system", International Journal of Heat and Mass Transfer, 51, 5578-5589.

Knudsen, L., Weibel, E. R., Gundersen, H. J. G., Weinstein, F. V., and Ochs, M., 2010. Assessment of air space size characteristics by intercept (chord) measurement: An accurate and efficient stereological approach. Journal of Applied Physiology, 108(2), 412-421.

Kolanjiyil, A.V., Kleinstreuer, C. 2017. "Computational analysis of aerosol-dynamics in a human whole-lung airway model", Journal of Aerosol Science, 114, 301-316.

Koşar, F., 2018. "Yoğun Bakım Hastalarında İnhalasyon Tedavisi", Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 40. Ulusal Kongresi 'SOLUNUM 2018', 13-16 Ekim, Antalya.

Lee, D.Y., Lee, J.W. 2002. "Dispersion of aerosol bolus during one respiration cycle in a model of lung airways", Journal of Aerosol Science, 33, 1219-1234.

Lizal, F., J. Elcner, J. Jedelsky, M. Maly, M. Jicha, Á. Farkas, M. Belka, Z. Rehak, J. Adam, A. Brinek, The effect of oral and nasal breathing on the deposition of inhaled particles in upper and tracheobronchial airways, J. Aerosol Sci. 150 (2020) 105649.

Rahimi-Gorji, M., Pourmehran, O., Gorji-Bandpy, M., Gorji, T.B. 2015. "CFD simulation of airflow behavior and particle transport and deposition in different breathing conditions through the realistic model of human airways", Journal of Molecular Liquids, 209, 121-133.

Schlesinger, R.B., Bohning, D.E., Chan, T.L., 1977. Lippmann M. Particle deposition in a hollow cast of the human tracheobronchial tree. J Aerosol Sci, 8(6), 429-445.

Weibel, E.R. 1963. Morphometry of the Human Lung. Springer, Heidelberg.

Zhang, Z., Kleinstreuer, C., Kim, C.S. 2009. Comparison of analytical and CFD models with regard to micron particle deposition in a human 16-generation tracheobronchial airway model, Journal of Aerosol Science, 40, 16-28.