ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DÜŞÜK ÖKSÜRÜK HIZINA SAHİP HASTALARDA BALGAM ATIMININ VERİMİNİN ARTTIRILMASI

Duygu Lale TUNA

FİZİK ANABİLİM DALI

Ankara

2019

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Duygu Lale TUNA tarafından hazırlanan "Düşük Öksürük Hızına Sahip Hastalarda Balgam Atımının Veriminin Arttırılması" adlı tez çalışması 04/07/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Ahmet Cahit EVRENSEL

Jüri Üyeleri:

Başkan: Prof. Dr. Ahmet Cahit EVRENSEL
Ankara Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Üye : Prof. Dr. Elif ŞEN
Ankara Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye : Doç. Dr. Ergin TÖNÜK
Orta Doğu Teknik Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

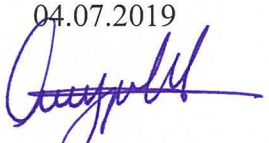
Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Özlem YILDIRIM
Enstitü Müdür Vekili

ETİK

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

04.07.2019



Duygu Lale TUNA

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

DÜŞÜK ÖKSÜRÜK HIZINA SAHİP HASTALARDA BALGAM ATIMININ VERİMİNİN ARTTIRILMASI

Duygu Lale TUNA

Ankara Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Fizik Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. A. Cahit EVRENSEL

Bu tezin amacı, düşük öksürük hızına sahip hava yolu tıkanıklığı yaşayan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve bronşektazi hastalarının kalın ve yapışkan kıvamlı mukusunun soluk borusundan temizlenmesini etkileyen tekrarlı öksürük, titreşimli hava akışı ve mukus reolojisinin optimal ve en verimli durumlarını elde etmektir. Gırtlak modeli üzerinde gerçekleştirilen deneylerde mukusun temizlenmesini etkileyen parametreler üç aşamada incelenmiştir. İlk aşamada KOAH ve bronşektazili hastalardan toplanan mukus numunelerinin reolojik karakterizasyonları yapılmış ve koyu kıvamdaki mukusların açık renk ve akışkan olan mukuslara göre daha yüksek elastik modülüs (G') ve viskozitelere (η') sahip olduğu görülmüştür. Bunun sonucunda hastadan hastaya G' ve η' değerlerinin büyüklükleri değişse de frekansın artmasıyla viskozitede hızlı bir azalış görülürken elastik modülüste yavaş bir yükseliş görülmüştür. İkinci aşamada hastalardan toplanan mukus ile benzer G' ve η' reolojik özelliği gösteren yapay mukus benzeşimleri hazırlanarak mukus reolojisinin ve tekrarlanan puls şeklindeki öksürüğün mukus klirensine etkisi çalışılmıştır. Yapay gırtlak modeli kullanılarak yapılan deneylerde tek vurulu öksürükte verilen hava hacminin tekrarlı öksürüklerle verilmesiyle mukus benzeşiminin toplam yer değiştirmesine arttırıcı yönde etkisinin olduğu ve mukusun temizlenmesine pozitif etki ettiği görülmüştür. Ayrıca mukusun elastik modül (G') ve tekrarlı öksürükler arası geçen süredeki artışlarının temizlemeyi arttırdığı ve optimum bir sürenin olabileceği sonucu çıkmıştır. Son aşamada ise titreşimli hava akışının mukus temizlenmesi üzerindeki etkisi çalışılmıştır. Titreşimli hava akış vurusunun aynı ortalama hızdaki titreşimsiz akışa göre mukusun temizlenmesinin verimine arttırıcı yönde etki ettiği ve optimum frekansın varlığı gözlemlenmiştir. Değişik mukus benzeşimleri ile yapılan titreşimli öksürüklerde elastik modüldeki artışın maksimum temizlenmeye ulaşılan optimum frekansta artışla sonuçlandığı, iki parametre arasındaki direkt ilişki olduğu saptanmıştır.

Temmuz 2019, 81 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Öksürükle mukus temizleme, Reolojisi, KOAH, Bronşektazi, Titreşimli hava akışı, Viskoelastisite

ABSTRACT

Master Thesis

ENHANCING EFFICIENCY OF MUCUS CLEARANCE IN PATIENTS WITH LOW COUGH VELOCITY

Duygu Lale TUNA

Ankara University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Physics

Supervisor: Prof. Dr. A. Cahit EVRENSEL

The aim of this thesis is to obtain the optimal and most efficient states of repetitive cough, oscillated airflow and mucus rheology, which affect the clearance of the thick and adhesive mucus of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchiectasis who have low cough velocity. In the experiments performed on the tracheal model, the parameters affecting the clearance of mucus were examined in 3 stages. In the first stage, rheological characterization of mucus samples collected from patients with COPD and bronchiectasis was performed and it was observed that darker gel like mucus had higher elastic modulus (G') and viscosities (η') than light colored and fluid like mucus. These measurements also showed that although the magnitudes of G' and η' vary from patient to patient, viscosity decreases rapidly while elastic modulus increases moderately with increasing frequency. In the second stage, mucus simulants with similar G' and η' behavior were prepared and used to test the effect of mucus rheology and the cough in the form of repeated pulses on mucus clearance through a rigid tracheal model. It was observed repeated pulses with the same total volume resulted in increased clearance of mucus compared to single pulse. It was also observed that the increased elastic modulus of the mucus and the interval between repeated cough pulses increased the clearance of mucus and there is an optimal interval for a given elastic modulus. In the last stage, effect of flow oscillations on mucus clearance is studied. It was observed that flow oscillations result in increased mucus clearance compared to single steady pulse. Moreover, it was also observed that, as the elastic modulus of the mucus simulant is increased, the optimum frequency range for maximum clearance also increases.

July 2019, 81 pages

Key words: Cough clearance, mucus rheology, COPD, Bronchiectasis, Oscillated air, Viscoelasticity

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Projeye katıldığım ilk günden itibaren bana olan desteği ve inancını kaybetmeyen, gerek akademik anlamda engin bilgi ve tecrübeleriyle gerekse hayat konusunda maddi ve manevi verdiği desteklerden dolayı danışmanım sayın Prof. Dr. A. Cahit EVRENSEL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tüm eğitim öğretim hayatım boyunca desteklerini, tecrübelerini ve sevgilerini esirgemeyen anneme ve kardeşlerime, her ne kadar aramızda olamasa da her zaman varlığını attığım her adımda hissettiğim babama ve çalışmalarım sırasında her konuda anlayışla bana olan desteğini hiç esirgemeyen, nişanlım Umut NASÖZ'e en içten teşekkürlerimi sunarım. Bu projeye katılmam konusunda benimle ilgili öneride bulunan ve çalışmalarım sırasında teknik konularda desteklerini esirgemeyen Dr. Mehmet Altay ÜNAL'a, Ankara Üniversitesi Elektrik Elektronik Mühendisliği'nden sayın Doç. Dr. Fikret ARI hocama çok teşekkür ederim. Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Süt Teknolojisi bölümünden sayın Prof. Dr. Barbaros ÖZER ve Dr. Ceren AKAL'a reoloji ölçümleri sırasında vermiş oldukları ilgi ve destekten dolayı çok teşekkür ederim. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Bölümünden sayın Prof. Dr. Elif ŞEN'in önderliğinde yürütülen numune toplama süreçlerinde verdikleri destekler için minnettarım.

Bu tez çalışması TÜBİTAK 2236 Uluslararası Deneyimli Araştırmacı Dolaşım Programı kapsamında yürütülen 'Enhancing efficiency of mucus clearance in patients with low cough velocity (114C010)' konulu proje tarafından desteklenmiştir.

Duygu Lale Tuna

Ankara, Temmuz 2019

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI

ETİK ..... **i**

ÖZET ..... **ii**

ABSTRACT ..... **iii**

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... **iv**

SİMGELER DİZİNİ ..... **vii**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**

ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **xi**

1. GİRİŞ **1**

1.1 Havayolu Temizleme Mekanizması **3**

1.1.1 Solunum yolları yapısı **3**

1.1.2 Siliyer temizleme mekanizması **4**

1.1.3 KOAH ve bronşektazi hastalıkları **5**

1.1.4 Öksürükle temizleme mekanizması **7**

1.1.5 Mukusun biyofiziksel ve reolojik özellikleri **9**

1.1.6 Havayolu temizleme teknikleri **10**

1.2 Literatür Çalışmaları **11**

2. KOAH VE BRONŞEKTAZİLİ HASTALARIN MUKUS REOLOJİ ÖLÇÜMLERİ **19**

2.1 Giriş ve Amaç **19**

2.1.1 Reoloji **19**

2.1.2 Viskoelastik malzemelerin titreşim ölçümleri **20**

2.2 Materyal ve Yöntem **26**

2.2.1 Mukus toplama süreci **26**

2.2.2 Reolojik ölçümler **27**

2.3 Araştırma Bulguları 30

2.3.1 Mukusun viskoelastik davranışı 30

2.3.2 Mukusun elastik modülüs ve viskozitesinin analiz 33

2.4 Tartışma ve Sonuç 35

3. MUKUS BENZEŞİMİ İLE YAPILAN TRAKEAL MODEL DENEYLERİ 36

3.1 Mukus Benzeşimi 36

3.1.1 Amaç 36

3.1.2 Mukus benzeşiminin hazırlanması 36

3.1.3 Mukus benzeşimlerinin reolojik ölçüm sonuçları 37

3.2 Tekrarlı Öksürüklerin Mukus Temizlemesine Olan Etkisi 40

3.2.1 Giriş ve amaç 40

3.2.2 Materyal ve yöntem 41

3.2.3 Deney düzeneğinin kurulumu ve çalışma prensibi 42

3.2.4 Araştırma bulguları ve sonuç 46

3.2.5 Tartışma ve özet 51

3.3 Titreşimli Hava Akımının Mukus Temizlenmesine Olan Etkisi 52

3.3.1 Giriş ve amaç 52

3.3.2 Materyal ve yöntem 52

3.3.3 Deney düzeneği ve ölçüm metodu 55

3.3.4 Araştırma bulguları ve sonuç 56

3.3.5 Tartışma ve özet 63

4. SONUÇ 64

4.1 İleriye Dönük Çalışmalar 67

KAYNAKLAR 70

EK 1 Etik Kurulu Onayı 77

ÖZGEÇMİŞ 80

SİMGELER DİZİNİ

ω	Frekans
τ	Gerilim
γ	Gerinim
δ	Faz kayması (Delta)
G'	Elastik Kayma (depolama) modülüs
G''	Viskoz (kayıp) modülüs
G^*	Kompleks kayma modülüs
$\tan\delta$	Kayıp faktörü
γ_A	Gerinim genliği
η'	Viskoelastik malzemenin viskozitesi
V_{ort}	Ortalama hız
L_h	Hidrodinamik giriş uzunluğu
Re	Reynolds sayısı
D_h	Hidrolik çap
Q	Hacimsel akış hızı

Kısaltmalar

KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
GOLD	Global Obstructive Lung Disease (Global obstrüktif akciğer hastalığı)
İPV	İntrapulmoner Perküsif Ventilasyon
PEP	Positive Ekspiratuary Pressure (Pozitif ekspiratuar basınç)
LBG	Locust Bean Gum (Keçiboynuzu gamı)
ARB	Aside Dirençli Basiller
FEV1	Forced Expiratuary Volume (Zorlu ekspirasyon hacmi)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Osilasyon testlerinin iki plaka ile modellenmesi. Üst plakanın 0° / 90° / 180° / 270° / 360° derecelik açı pozisyonlarında sapması ile elde edilen sinüzoidal eğri grafiği (Paar2010) 21

Şekil 2.2 Osilasyon testinde ideal elastik bir malzemeye uygulanan gerinime $\gamma(t)$ yanıt olarak oluşan zamana bağlı gerilim $\tau(t)$ grafiği (Paar 2010) 22

Şekil 2.3 Kompleks kayma modülüsünün elastik (G') ve viskoz (G'') bileşenlerinin vektör diyagramı (Paar 2010) 23

Şekil 2.4 Genlik taramasının ön ayarı: Burada beş adımda kontrollü gerilim ile genlikteki artış gösterilmektedir (Paar 2010) 25

Şekil 2.5 Frekans taramasının ön ayarı kontrollü kayma gerilimi ile beş adımda frekanstaki artış gösterilmektedir. Gerinim genliği sabit tutulur (Paar 2010) 26

Şekil 2.6 Malvern Kinexus Lab Pro+ (Malvern Instruments Ltd., Malvern, UK) 28

Şekil 2.7 Paralel Plaka Sistemi 29

Şekil 2.8 KOAH'lı dört farklı hastadan alınan mukus numunelerinin Viskozite (η') ve depolama (elastik) modülüs (G') frekans grafiği 30

Şekil 2.9 Bronşektazili dört farklı hastadan alınan mukus numunelerinin Viskozite (η') ve depolama (elastik) modülüs (G') frekans grafiği 31

Şekil 2.10 Düşük seviyede elastik modülüs ve viskoziteli mukus reolojisi ve mukus görünümü 31

Şekil 2.11 Orta seviyede elastik modülüs ve viskoziteli mukus reolojisi ve mukus görünümü 32

Şekil 2.12 Yüksek seviyede elastik modülüs ve viskoziteli mukus reolojisi ve mukus görünümü 32

Şekil 2.13 Numune 1, 2 ve 3' ün tan(δ) değerinin frekansla değişim grafiği 33

Şekil 3.1 A. COPD ve B. Bronchiectasis hastalarından toplanan gerçek hasta mukusunun viskozite (η') ve kesme (depolama) modülü (G') 37

Şekil 3.2 A. 6 mL, B. 9 mL ve C. 12 mL boraks solüsyonu ile hazırlanmış mukus benzeşimlerinin viskozite(η') ve depolama modülüsü (G')'nün frekansla değişim grafiği 38

Şekil 3.3 A. KOAH'lı hastadan toplanan mukusun ve B. 15-ml boraks solüsyonu ile hazırlanan mukus benzeşiminin viskozite (η′) ve depolama modülüsü (G′)'nün frekansla değişim grafiği 39

Şekil 3.4 6-mL, 9-mL, 12-mL ve 15-mL boraks solüsyonu içeriğine sahip mukus benzeşimlerinin dökülme davranışı 41

Şekil 3.5 Dairesel boruda hız sınır tabakasının oluşumu ve ortalama hız profili 43

Şekil 3.6 Deney düzeneği 44

Şekil 3.7 Öksürük simülasyonlarındaki 'Puls' gösterimi 47

Şekil 3.8 Farklı tiplerdeki mukus benzeşimlerinin tek öksürükteki yer değiştirmesi 47

Şekil 3.9 Tekrarlı öksürüklerde puls sayısının artışıyla birlikte 9-12-15 mL boraks solüsyonu karıştırılmış mukus benzeşimlerinin yer değiştirmesine olan etkisi 48

Şekil 3.10 12 mL boraks solüsyonu ile hazırlanan mukusun 1-2-3-4-5-6 pulstaki yer değiştirme grafiği (Solda). 1-3-5 pulsta hava akış hızının zamana göre değişim grafikleri (Sağda) 49

Şekil 3.11 3 pulslu tekrarlı öksürükte puls arası sürenin mukusun (12 mL) yer değiştirmesine olan etkisi (Solda). 25-100-150 ms aralıklı 3 pulslu öksürüklerin zamana karşı akış hızı grafikleri (Sağda) 50

Şekil 3.12 Quake® mukus temizleme cihazı 53

Şekil 3.13 T-bağlantılı boru sistemi 54

Şekil 3.14 Kütle Akış Ölçer (Alicat MS Mass Flow Meter, Alicat Scientific, USA) 54

Şekil 3.15 Titreşimli deney düzeneği 55

Şekil 3.16 Titreşimli (40 Hz) ve titreşimsiz hava akışlarında ortalama akış hızının yer değiştirmeye olan etkisi 56

Şekil 3.17 Ortalama hızı 21 m/s olan öksürük hava akışı grafiği (Solda). 40 Hz frekanslı ortalama hızı 21 m/s olan titreşim eklenen öksürüğün hava akışı grafiği 57

Şekil 3.18 Ortalama hızı 17 m/s olan öksürük hava akışı grafiği (Sol). 40 Hz frekanslı ortalama hızı 21 m/s olan titreşim eklenen öksürüğün hava akışı grafiği 57

Şekil 3.19 Ortalama hızı 11 m/s olan öksürük hava akışı grafiği (Solda). 40 Hz frekanslı ortalama hızı 21 m/s olan titreşim eklenen öksürüğün hava akışı grafiği 58

Şekil 3.20 Titreşimsiz ve titreşimli hava akışı hız-zaman grafikleri 59

Şekil 3.21 6 ve 12 ml boraks solüsyonu ile hazırlanan mukus benzeşimlerinin farklı titreşim frekanslarındaki yer değiştirmelerinin karşılaştırılması 59

Şekil 3.22 (Solda) 6 mL boraks solüsyonu ile hazırlanan (Sağda) 12 mL boraks solüsyonu ile hazırlanan mukus benzeşimi 60

Şekil 3.23 12 ml mukus benzeşiminin 0-19-23-29-35 ve 38 Hz frekansta akış hız-zaman grafikleri 61

Şekil 3.24 12 mL hasta mukusu benzeşiminin 15.5 m/s ortalama hızda frekansa bağlı yer değiştirme grafiği 62

Şekil 3.25 6-12-15 mL mukus benzeşimlerinin yer değiştirme-frekans grafiği..... 63

Şekil 4.1 0.2, 0.3 ve 0.4 mL hacmindeki 12 mL boraks solüsyonu ile hazırlanan mukus benzeşiminin 14 m/s ortalama hızda üç pulslu öksürükle yer değiştirmesi 68

Şekil 4.2 0.2, 0.3 ve 0.4 mL hacmindeki 12 mL boraks solüsyonu ile hazırlanan mukus benzeşiminin 14 m/s ortalama hızda üç pulslu öksürükle vazelinli ve kuru yüzeydeki yer değiştirmesi 69

Şekil 4.3 12 mL'lik mukus benzeşiminin trakeal modelin yatayla 0^o, 15^o ve 30^o'' lik açılarda 2-3-4-5-6 bar basınçlardaki yer değiştirmesi..... 69

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Toplanan mukusların reolojik ölçümlerinin hastaların yaş, cinsiyet, sigara geçmişi ve solunum fonksiyonu testi FEV1 değerlerinin gruplandırılması 34

1. GİRİŞ

Bir insanın ciğerlerine soluduğu hava saatte yaklaşık olarak 500 L'yi bulurken, hava ile birlikte içerisinde bulunan toz, mikrop, virüs, bakteri gibi mikroorganizmalar, alerjenler ve tahriş edici zararlı kimyasallar gibi hemen hemen 600 milyon parçacığı da içine çekmektedir (Seaton vd. 1995). Havayolu savunma mekanizması atmosferdeki yabancı maddeleri filtreleyebilen, burunda başlayan ve bir dizi bariyerden oluşan yapıya sahiptir. Havadan gelen bu yabancı maddelerin toplanması, taşınması ve vücut dışına atılması, havayolu iç yüzeyini kaplayan mukus tarafından gerçekleştirilir (Denton 1963). Mukus tabakası ve siliyalı silindirik epitel hücrelerden oluşan bu mekanizma solunum yollarının en önemli ve birincil temizleme mekanizmasıdır (Başyiğit ve Yıldız 2005). Birincil temizleme mekanizması olan siliyer temizleme, mukusun taşınması havayollarındaki perisiliyer yüzey denilen sulu iyonik çözelti içindeki epitel doku hücrelerinde bulunan siliyaların tekrarlı ve koordineli hareketi sayesinde gerçekleşir (Sanderson vd. 2001). Üst ve alt solunum yollarında mukus klirens yönü her zaman orofarenks yönündedir (Rutland vd. 2001). Yani solunum ve yemek borusunun birbirinden ayrılmasını sağlayan yumuşak damak ve gırtlak kapağına (epiglot) doğru hareket etmektedir. Ağıza doğru mukus ile taşınan bu yabancı maddeler ya yutulur ya da balgam olarak çıkarılır. Balgam, iltihaplı hücreler, hücresel atıklar ve bakterilerden oluşmuş mukustur ve genellikle öksürük ile temizlenir.

Havayollarının temizlenmesinin etkili olabilmesi için siliyer yapının, mukus miktarının ve içeriğinin normal olması gerekir. Bu mekanizmadaki anormal değişiklikler yani aşırı mukus salgılanması, mukus yapısındaki değişiklikler ve siliyalardaki yapısal veya fonksiyonel sorunlar salgılama-temizleme mekanizmasında dengesizliğin oluşmasına sebep olur (Başyiğit ve Yıldız 2005). Oluşan bu dengesizlikte etkili bir klirens sağlanamazken havayolunda artan mukus miktarından dolayı tıkanmalara neden olur. Bu tıkanmalar da havayollarında kronik bakteriyel enfeksiyonlara ve inflamasyon artışına neden olur. Hava yolunda aşırı mukus salgılanması, mukusun kalınlaşması, yeterli mukus klirensinin sağlanamaması KOAH, bronşektazi, sistik fibroz ve astım gibi birçok havayolu hastalıkları ile karakterize edilir (Ragavan vd. 2010). Diğer bir yandan,

Rutland vd. (2001) mukosiliyer klirensin fizyolojisinin, siliyer aktivitelerin yanı sıra havayolu mukusunun fizikokimyasal özelliklerine de bağlı olduğu görüşündelerdir.

Havayolu mukusunun temizlenmesi mukus jelinin biyofiziksel ve reolojik özelliklerine bağlıdır. Bunlar, mukusun iç kohesif (cohesivity) özelliklerine yani viskozite ve elastisitesine ve mukusun yüzeyi ve adezif (adhesivity) özelliklerine bağlıdır. Buna ek olarak siliyer fonksiyon, mukus ve hava etkileşimi ve serum sıvısının yapısı da mukus klirensini etkilemektedir (King 2004).

Yapısı ve miktarı değişen mukusun birincil temizleme mekanizması olan siliyer temizleme ile taşınamaması durumunda diğer temizleme mekanizmaları devreye girer. Böylece biriken mukusun gırtlakta taşınmasını sağlayarak havayollarının temizlenmesinde görev alır. Bu mekanizmalar iki fazlı gaz-sıvı akışı, peristaltik hareketler ve öksürüktür. Öksürme ve balgam çıkarma daha geniş yarıçaplı havayollarında etkilidir. İleri derecede tıkanıklıktan dolayı KOAH, Bronşektazi, Astım ve Sistik Fibroz'lu hastalar etkili ve güçlü hava akışı sağlayamadıkları için öksürüğün klirense etkisi bu koşullarda yeterli olamamaktadır (Rogers 2004).

Mukus ile hava akışı arasındaki etkileşim, komplike geometriye sahip ve viskoelastik mukus ile kaplanmış havayolu ile uyumlu bir silindirik rijit boru boyunca oluşan akışın çalışılmasıyla anlaşılır hale gelir. Bu etkileşim mekanizmasının anlaşılabilir olması amacıyla araştırmacılar birçok farklı model geliştirmişlerdir. Geliştirilen bu modeller insan mukusunun kompleks yapısını, havayollarının gerçek geometrisini, öksürük, enfeksiyon vs durumlarına havayollarının uyum ve yanıt sürecini en iyi şekilde sunabilmesi bu temizleme mekanizmasının anlaşılabilmesi açısından kritik önem arz etmektedir. Havayollarında mukus klirensini arttırmak için mukus-hava akışı mekanizmasını etkileyen birçok parametre vardır.

Bu çalışmada ise, düşük öksürük hızına sahip olan KOAH ve bronşektazili hastaların öksürük ile balgam atımının verimini arttırmak ve kolaylaştırmak için yapılan deneysel çalışmalarda mukus benzeşiminin reolojik özellikleri, simüle edilen öksürüğün şekli ve sayısı, titreşimli hava akışının öksürüğün ekspiratuar fazında yapay mukusun trakea

modeli üzerindeki ilerleme hareketine etkisi ve hastalardan toplanan gerçek mukusların reolojik karakterizasyonu incelenmiştir. Üç aşamadan oluşan bu deneysel çalışmalarda ilk aşamada KOAH ve bronşektazili hastalardan toplanan gerçek mukus numunelerinin reolojik karakterizasyonları yapılmıştır. Reolojik karakterizasyon, mukus-hava akışı etkileşimini oluşturan iki parametreden birinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Bu çalışmaların ardından elde edilen veriler sayesinde gerçek mukus gibi viskoelastik davranış gösteren mukus benzeşimleri hazırlanmıştır. Hazırlanan bu mukus benzeşimleri ile mukusun elastik modülüs ve viskozitesinin değiştirilmesi ile öksürükle kolay ve etkili temizlenebilmesine yönelik reolojik çalışmalar yapılmıştır. Mukusun öksürükle temizlenmesinde verimin en yüksek olduğu viskoelastik davranışı ve reolojik özelliklerinin belirlenmesinin ardından ikinci aşamada art arda öksürük sayısının klirense etkisi ve tekrarlı öksürükler arasındaki sürenin klirense etkisi alt başlıkları şeklinde deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Tezin üçüncü ve son kısmında ise titreşimli hava akımının mukus klirensine olan etkisi ortalama akış hızının mukusun yer değiştirmesine olan etkisi ve maksimum klirensin sağlanması için titreşimli hava akışının optimum frekans aralığının olup olmadığına yönelik araştırmalar yapılmıştır.

Elde edilen veriler, mukus temizlenmesine yönelik hastayı rahatlatıcı terapi yöntemlerine katkı sağlamış olup, yeni bir cihaz üretimi ya da hali hazırda bulunan cihazların geliştirilmesine de olanak sağlar.

1.1 Havayolu Temizleme Mekanizması

1.1.1 Solunum yolları yapısı

Solunum yollarının yapısı incelendiği zaman üç ana kısma ayrıldığı görülmektedir. Burun, ağız, farenks (yutak) ve larenksten (gırtlak) oluşan nazofarangeal bölgeden oluşmaktadır ve solunan havanın akciğerlere gitmeden önce ısıtıldığı ve nemlendirildiği ilk bölgedir. Daha sonra soluk borusundan akciğerin en küçük birimleri olan bronşiollerin en uç noktalarına kadar olan bölge gelir ve bu bölge havayollarının iletken bölgesidir. Bu bölgeyi inceleyecek olursak soluk borusu (trakea) iki ana bronş oluşturmak üzere çatallanır ve bronşlar sağda üç lob solda iki loba bölünürler. Bu loblar

da daha küçük bölümlere ayrılarak bronşiolleri oluştururlar. Gaz alışverişinin gerçekleştiği alveoler bölgesi, terminal bronşların ötesinde devam eder ve solunum bronşları ve alveoler kanalları içerir ve alveoler keselerinde sonlanır (Hinds 1999, Hickey ve Thompson 2004). Havayollarının trakeadan terminal bronşiyollere kadar olan kısmı silli epitel doku ile kaplanmış ve sulu iyonik çözelti olan perisiliyer katmandan oluşmaktadır (Sanderson vd. 2001). Bu perisiliyer tabaka boyunca sillerin üst kısmında mukoza altı bezlerden ve epitel dokudaki goblet hücreleri tarafından salgılanan mukus jel tabakası bulunmaktadır. Perisiliyer tabaka ve mukus jel tabakası havayolu yüzey sıvısını oluşturmaktadır (Widdicombe 1999). Yüzey sıvısının kalınlığı trakeadan alveollere gidene kadar azalış göstermektedir. Trakeada 11-30 μm kalınlığındayken bronşlarda 2-5 μm'ye kadar düşmektedir (Wine 1999, Patton 1996).

Düşük viskoziteli perisiliyer akışkan tabaka Newton tipi akışkan özelliği gösterir. Bu tabaka su ve suda çözülebilen proteinlerden oluşur aynı zamanda 5-50 μm uzunluğundaki sillerden meydana gelmektedir. Bu siller perisiliyer tabaka içerisinde hareket ederler. Perisiliyer tabakanın kalınlığı sillerin uzunluğundan biraz daha azdır. Bu sayede etkili sileyer hareketler sırasında perisiliyer tabakanın üzerinde bulunan mukus sillerin uçlarının arasına nüfus eder (Gehr ve Annexe 1994, Sleigh 1983). Silleri çevreleyen bu yüzeyin sulu olması kaygan bir yüzey oluşumunu da sağlayarak mukusun hareket etmesi sırasında sürtünmeden dolayı kaybedilecek enerjiyi azaltır (Boucher 2015).

1.1.2 Siliyer temizleme mekanizması

Akciğer, atmosferden gelen yabancı maddelere karşı filtrelemeyi ve onların vücuttan atılmasını ve burundan başlayarak akciğerin en küçük ve içteki kısımlarına kadar korumayı sağlayan bir savunma mekanizmasına sahiptir. Solunan havada bulunan bu yabancı maddeler solunum yollarına girdiği zaman mukusa yapışarak havayolu epitel dokusuna yapışmasını ve içine işlemesini engelleyerek sayıca yaklaşık 3×10^{12} civarında olan sillerin koordineli itmeleri sayesinde mukus ve diğer yabancı maddeler gırtlağa doğru sürüklenir ve yutakta istemsiz bir şekilde yutulur. Havayolu yüzey hidrasyonunun düzenlenmesi mukosiliyer temizleme için çok önemlidir çünkü mukusun

yoğunlaşması ozmotik basıncı artırır ve perisiliyer yüzeyden ozmotik şekilde su alır ve bu da perisiliyer tabakanın çökmesine ve sillerin üzerine katlanmasına neden olur. Bu olayda sillerin koordineli bir şekilde itme hareketini etkisiz kılarak yapışkan ve kalın mukusun temizlenmesinin yapılamamasına neden olur (Button ve Button 2013). Siliyer temizleme için en uygun ortam mukus yüzeyinin düşük viskoziteye sahip olduğu zamandır çünkü düşük viskoziteli mukus siller üzerinde kolaylıkla hareket ettirilebilmektedir. Bu durum sağlanamadığı zaman etkili bir siliyer temizleme yapılamaz.

Eğer bu temizleme mekanizması bozulursa, mukus tabakası birikir, kalınlaşır mukosiliyer temizleme mekanizması ile etkili bir şekilde taşınma sağlanamaması sonucunda hava yolunun tıkanmasına neden olur (Başyiğit ve Yıldız 2005, Thornton vd. 1997). Bu durumda diğer temizleme mekanizmaları mukusun temizlenmesi için devreye girerek destek olurlar. İki-fazlı gaz-sıvı akışı, havayolu peristaltik hareketi ve öksürük diğer yardımcı mekanizmalardır.

Siliyer temizleme mekanizmasının bozulmasına ve dolayısıyla mukusun birikerek havayollarını tıkamasına neden olan obstrüktif hastalıklardan KOAH ve bronşektazi bu tez araştırmasının inceleme konuları arasında yer almaktadır.

1.1.3 KOAH ve bronşektazi hastalıkları

KOAH'ın açılımına bakarsak Kronik (süregelen) Obstrüktif (tıkayıcı) Akciğer Hastalığı'dır. KOAH, şu anda en yaygın dördüncü ölüm nedeni olan ve 2020 yılına kadar dünyanın beşinci en yaygın engellilik nedeni olduğu öngörülen önemli ve artan bir küresel sağlık sorunudur. Astımın anlaşılması ve yönetiminde tıp alanında büyük ilerlemeler kat edilmiş olsa da KOAH astıma göre göz ardı edilmiştir ve bu hastalığın kaçınılmaz ilerlemesini azaltan mevcut tedaviler yoktur. Bununla birlikte artan hastalık oranı ve sağlık tedavi maliyetlerinin giderek artmasıyla hastalığın altında yatan temel hücresel ve moleküler mekanizmasının anlaşılması ve yeni terapi yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik ilgi artmaya başlamıştır. KOAH hastalığının kapsamına baktığımız zaman üç hastalığı altında topladığını görürüz. Bunlar hava yolu mukus

hipersekresyonu ile karakterize edilen kronik bronşit, bronşiollerin iltihaplanmasına bağlı olarak kronik bronşiyalit hastalığı ve alveoler yıkımdan dolayı hava sahası genişlemesine ve nefes darlığı ile karakterize edilen amfizemdir (Anonymous 2001).

KOAH solunum yollarının progresif (ilerleyici), geri dönüşümsüz olarak tıkanması ve akciğer parankiminde harabiyet ile karakterize edilen bir hastalıktır. KOAH'ta görülen semptomlar öksürük, yoğun kıvamlı ve koyu renkli balgam, solunum yetmezliği ve akut alevlenmelerdir. Sürekli olarak öksürme ve balgam çıkarma sayesinde geniş çaplı havayollarından fazla mukus çıkarılır (Widdicombe 1999). Yetersiz bir mukoza bariyeri akciğerleri enfeksiyonlara karşı savunmasız bıraksa da aşırı mukus veya bozulmuş temizleme mekanizması da tüm yaygın hava yolu hastalıklarının patojenezine katkıda bulunur (Fahy ve Dickey 2010). Kış aylarında viral veya bakteriyel enfeksiyonlar ve bazen de çevresel kirleticilerden dolayı alevlenmelerde artış görülür yani soğuk havalar alevlenmelerin tetikleyicisidir. Hastalığın daha ciddi aşamasında alevlenmelerin sıklığında artış görülmektedir (Chung ve Calverley 2008).

Bronşektazi ise kronik öksürük, bronşların anormal ve kalıcı dilatasyonu (genişleme), bronş duvarlarının kalınlaşması, aşırı mukus üretimi ve tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları ile karakterize edilen kronik bir akciğer hastalığıdır. Bronşektazi, hava yolu genişlemesi ve genellikle bilgisayarlı tomografi ile görüntülemede hava yolu duvarı kalınlaşması varlığında teşhis edilir ve bu nedenle yapısal bir tanıdır (Pasteur vd. 2010). Öksürüğün bronşektazide mukusun temizlenmesinde, havayolunda bakteri birikmesinin ve enfeksiyon oluşumunun azaltılmasında ve dolayısıyla hayat kalitesinin arttırılmasında pozitif etkileri bulunurken hastada göğüs ağrısı, fazla enerji tüketimi ve yorgunluk, baş ağrısı gibi negatif etkileri de mevcuttur (McCallion ve De Soyza 2017).

Öksürük KOAH ve bronşektazide en sık görülen semptomlardan biri olduğu için çok önemlidir ve hastanın yaşam kalitesini direkt etkiler. Aynı zamanda aşırı mukus üretimi ve havayolu tıkanıklığı da ortak semptomlar arasındadır. Ortak olan bu iki semptom, öksürük ve mukus ile ilgili yapılan fizyoterapik çalışmalarda öksürüğün etkisini arttırmak ve mukusun temizlenmesini sağlamak üzerine birçok çalışmalar

yapılmaktadır. Bu tez araştırmasında da ortak semptomlar üzerinden KOAH ve bronşektazili hastaların hayat kalitelerini arttırmak için çalışmalar yapılmıştır.

1.1.4 Öksürükle temizleme mekanizması

Öksürük yüksek beyin fonksiyonlarının kontrol ettiği, istemli bir şekilde başlatılabilen bir mekanizma olmakla birlikte aynı zamanda havayolu boyunca bulunan epitel ve yutak, trakea ve bronşların submukozalarındaki duyu reseptörlerinin irrite edilmesiyle medullanın kontrolünde öksürük refleksi başlatılabilir (Kohno vd. 2006).

Duyu reseptörlerinin aktivasyonuna çeşitli mekanik, kimyasal, tahriş edici ve iltihap edici medyatörler sebep olur. Bu uyarılma ile birlikte beyin köküne sinir sinyalleri iletilerek öksürük başlatılmış olur (Rogers 2004). Refleksin başlatılmasıyla solunan hava epiglot ve ses tellerinin kapanmasıyla içeride hapsedilir ve oluşan basınç farkı ve aniden epiglotun açılması bazal akciğer bölgelerinden yukarıya doğru yüksek akış hızına sahip güçlü hava akımı oluşmasına neden olur (Öcal vd. 2015). Öksürük boyunca trakeanın arka membran kısmı sıkıştırılır ve soluk borusu çapı daralarak trakea kesit alanı azalır. Alandaki bu azalıştan dolayı hacimsel hava akış hızı artar ve dolayısıyla havanın doğrusal hızının 42 misline çıkmasına neden olur. Aynı zamanda sıkışan kısımdaki hava akışı türbülanslı olduğu için öksürük dediğimiz sesin oluşumunu sağlar.

Yüksek lineer hava akış hızı, türbülans akım, havayolu duvarı boyunca oluşan büyük kayma (shearing) kuvveti ve salgıların vücudun baş kısmına doğru hareket ettiren büyük kinetik enerjileri sağlar (Button ve Button 2013). Sonuç olarak soluk borusunun (trakea) öksürük boyunca daralması ile havanın lineer hızının artması bu bölgedeki öksürükle balgam atımı veriminin artmasına neden olduğu görülür.

Aşırı mukus salgılanması ve bunun sonucunda siliyer mekanizmanın mukusun temizlenmesini sağlayamaması üzerine hava yollarında tıkanıklıklar ve hava akışında azalmalarla sonuçlanır. Öksürük mekanizması bu durumda yardımcı mekanizma olarak büyük önem kazanır. Öksürükle temizleme hava akışı ve mukus arasındaki yüksek hızlı

etkileşim sayesinde gerçekleşir. Mukus yüzeyinde hava akışından dolayı oluşan kayma gerilmeleri mukusun jel yapısında çapraz bağların geçici olarak azalmasına ve mukus yüzeyi üzerinde dalgalanmalara neden olarak mukus tabakasının hava akışı yönünde ileri doğru hareket etmesini sağlar. Mukus tabakasının kalınlığı ve hava akışının lineer hızı temizlemeyi etkileyen kritik özelliklerdir (King vd. 1985).

Öksürükle temizlemede mukusun viskozite ve yüzey özellikleri de çok önemlidir. Mukusun viskoelastik yapısından dolayı sahip olduğu elastik bileşeni sayesinde öksürük ortadan kalktıktan sonra ileri yönde hareket etmeye devam etmeyerek geri çekilmeyle hareket sonlanır. Aynı zamanda hava-mukus ve mukus-perisiliyer tabaka arasındaki yüzey özellikleri de mukusun temizlenmesinde önemli bir yere sahiptir (King vd 1989).

Yapışkanlık veya yüzey gerilimi hava-mukus etkileşimini baskılayarak soluk borusu boyunca uzanan mukus tabakasının yüzeyinde oluşan dalga formunun oluşmasını engeller ve bundan dolayı da mukusun öksürük ile temizlenmesine olumsuz etkisi olur. Sağlıklı bir insanda öksürüğün ekspiratuar (soluk verme) fazı boyunca, hava akışının hacimsel hızı 10 L/s' ye kadar ulaşır. Yüksek hızla hareket eden havadan başlangıçta hareketsiz duran mukusa momentum transfer edilir ve bu transferle mukus tabakasında yüksek akış hızlarına neden olur (Knudson vd. 1974). Bununla birlikte, solunum kas zayıflığı ve/veya ekspiratuar hava akımı obstrüksiyonu olan bilhassa KOAH ve bronşektazili hastalar düşük hızlı öksürük üretir (McCool ve Leith 1987).

Etkili bir şekilde öksürebilen sağlıklı bir insanın hava akış hızı yeterli değere ulaşır ve mukus damlacıkları hava yolu lümenine taşınabilir. İnspiratuar kas güçsüzlüğünün, bronşiollerin geri dönüşümsüz harabiyete uğramasının solunan havanın hacmini sınırladığı durumlarda ekspiratuar basınçlar ve hava akış hızı akciğer duvarına ya da havayolu lümenine yapışık halde olan mukusun çıkarılmasını ve havayolu boyunca hareket ettirilmesini tam olarak sağlayamaz. Bu tez araştırmasında böyle durumlarda öksürüğün etkisini arttırmak için art arda öksürükler ve öksürükler arası sürelerin değiştirilmesi ile ilgili terapi yöntemlerine katkıda bulunacak çalışmalar yapılmıştır. Öksürüğün etkisi mukus temizleme mekanizmasında bu denli öneme sahipken hava akış hızını, hacmini, şeklini vs özelliklerini değiştirerek hastaların öksürebildikleri kadarıyla

mukusun temizlenmesini sağlayabilmeleri araştırmanın temel amaçları arasında yer almaktadır.

1.1.5 Mukusun biyofiziksel ve reolojik özellikleri

Havayolu mukusu su, yüksek moleküler ağırlığa sahip glikoproteinler (müsin), düşük molekül ağırlıklı iyonlar, hücresel proteinler ve lipitlerden oluşan kompleks biyofiziksel özelliklere sahip jel yapıdaki biyolojik bir salgıdır (King 2004). İçerisindeki polimer yapılı müsin glikoproteinleri sayesinde mukusun reolojik özelliği viskoelastik olarak tanımlanır (Foster 2008). Yani deformasyon altında malzemenin hem ağdalı hem de elastik özellik göstermesi demektir. Kompleks iç yapısından dolayı mukus Newton tipi olmayan (non-Newtonian) akışkan özellik gösterir (Lafforgue vd. 2016). Ayrıca mukusun müsin çeşidi, salgıların hidrasyonu ve mukustaki dolaşıklık (entanglement) ve çapraz bağlanma (cross-linking) derecesi mukusun viskoelastisitesine etki eden faktörlerdendir (King 2004). Newton tipi olmayan akışkan uygulanan kayma gerilimi ile kayma hızı arasındaki ilişkinin doğrusal olarak değişmediği akışkandır. Mukus viskoelastik özelliğinden dolayı hem sıvı hem katı özelliği gösterir. Viskozite akmaya karşı direnç olarak tanımlanırken, elastisite malzemenin üzerine uygulanan kuvvetle oluşan deformasyonun kuvvetin ortadan kalkmasıyla malzemenin tekrar eski haline dönebilme kapasitesine yani deformasyona karşı direncine denir. Mukus uygulanan gerilmeye ilk başta katı gibi deformasyon gösterirken ardından viskoelastik deformasyon takip eder ve sonunda kararlı akış ile sabit oranda deformasyonla devam eder ve gerilmenin ortadan kalkmasıyla gerinmede kısmi düzelme oluşur (King 1998).

Mukus gibi viskoelastik sıvıların viskozitesi, üzerine uygulanan kayma gerilimin artmasıyla azalır yani kayma incelmesi (shear thinning) özelliği gösterir (King 2004). Mukus lineer çekmeye maruz kaldığı zaman elastik geri çekilme ve gerinim dayanıklılığı gösterir bu da mukusun mikrofibril yapısının olduğunu gösterir (Denton 1963). Bu yapısı ve elastik özelliği sayesinde mukus siller tarafından enerjinin kolayca aktarılarak mukusun hareket ettirilmesine olanak sağlar (Rubin 2010).

Havayolu mukusunun viskozite ve elastisitesinin optimal kombinasyonu mukus temizleme mekanizmasının etkili çalışmasında kritik öneme sahiptir. Temizleme mekanizmasının fonksiyonu mukus bileşiminin değişikliklerinden etkilenerek mukusun reolojisinin zor ama çok önemli olmasına neden olur.

1.1.6 Havayolu temizleme teknikleri

Hava yolu klirensinin düzenli ve sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi için siliyer temizleme mekanizmasının, mukus yapısının ve miktarının normal olması gerekmektedir. Bronşektazi, KOAH, astım, kistik fibroz gibi hastalıklar siliyer temizleme mekanizmasını bozarak mukusun hava yollarında birikmesine, atelaktazilere ve pulmoner bozukluklara neden olabilir. Biriken mukusun hava yollarından temizlenmesi için fizyoterapi yöntemleri, hava akımına titreşimler katan flutter gibi cihazlar ve mukusun yapısını sağlıklı insanın mukusuna benzer hale getirmeye yönelik yani daha sulu ve az ağdalı olması için mukoaktif ilaçlar kullanılmaktadır. Günümüzde kullanılan birçok fizyoterapi yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden kimi zaman sadece biri kullanılırken bazen de birkaç yöntemin birleştirilmesiyle de yapılabilmektedir. Terapi yöntemleri hastalığın tedavisi amaçlı olmasa da hastalığın belirtilerini hafifletmeye yöneliktir. Hava yolu temizleme teknikleri mukusun hiç temizlenememesindense az da olsa mukusun temizlenmesini sağlayarak hastanın daha rahat nefes almasını sağlayarak daha iyi hayat koşulları sunmaktadır (Olseni vd. 2004). Aşağıda kısaca drenaj yöntemlerinden bahsedilmiştir.

Göğüs fizyoterapisi

Göğüs fizyoterapisinde kullanılan birçok yöntem vardır. Burada mukus klirensinin sağlanması için yerçekiminin etkisinden faydalanarak yapılan drenaj yöntemleri, akciğer ve solunum yolu duvarına yapışık olan mukusun manuel olarak göğüs duvarına elle ritmik vurma hareketi ile yüzeyden kopmasını sağlayan perküsyon ve vibrasyon yöntemlerini kapsamaktadır. Postural drenaj, otojenik drenaj gibi yöntemler de bulunmaktadır.

Medikal cihazlar

Mukusun atımını kolaylaştırma amaçlı manuel tekniklerde olduğu gibi mukusun yapıştığı yüzeyi titreştirmek yerine direkt olarak havanın titreşmesini sağlayarak mukusun mobilizasyonunu sağlamaya yönelik flutter, hava yollarının içine düşük basınçlarda aralıklı olarak hava verilmesini sağlayan intropulmoner perküsif ventilasyon (İPV) cihazı, hava yollarının açık kalmasını sağlama temeline dayanan pozitif ekspiratuar basınç (PEP) cihazları kullanılmaktadır. Acapella, Aerobika, Flutter ve Quake gibi çeşitli manuel aktif temizleme sağlayan cihazlar bulunmaktadır.

Mukoaktif tedavi

Bu tedavide kullanılan ilaçlar mukusun atımını kolaylaştırmak ya da aşırı mukus salgılama sorununu ortadan kaldırmak için geliştirilmektedir. Bu türden ilaçlar daha çok bronşektazili hastalarda kullanılırken son zamanlarda stabil dönemdeki KOAH'lı hastaların atak dönemine girmelerini azaltmış ve hastaneye yatış sayısında fark edilir bir azalma sağladığı görülmüştür. Mukolitik ilaçlar altı grupta incelenir. Klasik mukolitikler mukustaki disülfit bağlarının kırılmasını sağlayarak mukoproteinleri parçalarlar ve bu sayede viskoziteyi azaltırlar, peptid mukolitikler mukusta bulunan anormal filamentleri parçalayarak viskoziteyi düşürürler, nondestrüktif mukolitikler mukusun yapısındaki iyonik bağları azaltarak salgılama hidrasyonunun arttırarak mukusun viskozitesini ve elastisitesini düşürür, salgılamayı baskılayarak mukusun üretimini azaltan ilaçlar da mukoregülatuar denilmektedir, mukus akışını da arttıran ve öksürükle kolay atımını sağlayan ilaçlar ise ekspektoranlardır ve son olarak mukokinetikler ise ekspiratuar akım hızını ve öksürüğün etkisini arttırmaya yönelik ilaçlardır (Başyiğit ve Yıldız 2005).

1.2 Literatür Çalışmaları

Mukus hava yolu yüzey tabakasının üst kısmını oluşturan, yüksek oranda sulu ve eşsiz bir şekilde yapılandırılmış, hava yolu yüzey tabakasının alt ve sıvı kısmını oluşturan

yüzey epitelindeki silli hücrelerle birlikte solunum yollarının korunması için gerekli mukosiliyer temizleme mekanizmasını oluşturan bir jeldir. Bu kompleks yapılı matrisini içerisinde bulunan büyük yapılı müsin denilen glukoproteinler oluşturmaktadır. Normal havayollarında mukus üretimi görece düşük seviyelerde tutulurken patolojik durumlarda (KOAH, bronşektazi, astım, kistik fibroz) mukus hipersekresyonu havayolu temizleme mekanizmasında gaz değişiminin bozulmasına, bakteriyel kolonileşmelere ve akciğer hasarıyla sonuçlanmaktadır **(**Thornton vd. 1997**)**. Siliyer temizleme solunum bronşiyollerinden soluk borusuna doğru mukusun taşınması ile olurken soluk borusuna taşınan yoğun yapışkan mukus yüksek basınç ve yüksek hava akımına sahip öksürük yardımı ile geniş hava yollarından temizlenmesi sağlanır (Seckel 2012). Bu tez araştırmasında geniş hava yollarında daha etkin olan ikincil temizleme mekanizması öksürükle temizleme hakkında çalışmalar yürütülmüştür. Siliyer temizleme mekanizması üzerine birçok çalışma mevcut iken öksürük ile mukus temizleme konusunda literatür çalışmaları kısıtlı kalmıştır. Literatürdeki bu boşluğu doldurmaya yönelik öksürüğün mukus temizleme terapi yöntemleri arasındaki etkisini arttırmak için tekrarlı öksürük etkisi, titreşimli hava akımları ve mukus reolojisinin optimizasyonu ile ilgili deneysel çalışmalar yapılmıştır. Bu tez için yapılan deneysel çalışmalarda soluk borusu modeli üzerinde simüle edilen öksürük ve mukus benzeşimleri kullanılmıştır. Hazırlanan modellerde ve benzeşim içeriklerinde farklılıklar olsa da çalışmanın amacı temel olarak düşük hızlardaki öksürüğün etkisini arttırmaya çalışarak yüksek viskoziteli mukusun soluk borusundan atımını kolaylaştırmaktır.

Öksürük hava akışı ve mukus arasındaki etkileşimi ile ilgili çalışmalarda genel olarak dikdörtgen ve dairesel geometride, viskoz ve viskoelastik mukus benzeşimi kullanarak birçok farklı yöntemler geliştirilmiş ve sonuçlar elde edilmiştir. Dikdörtgen geometride mukus kalınlığı gibi deneysel girdileri kontrol etmesi daha kolayken dairesel geometride havayolu da dairesele yakın bir geometriye sahip olduğundan gerçeğe daha yakın modelleme olmaktadır. İlk çalışmalarda hava yollarında oluşan iki fazlı hava akışına etki eden dirençleri incelemeye yönelik, Clarke vd. (1970) bronşiyal mukusu andıran Newton tipi olmayan benzeşim kullanarak mukus tabakası üzerinde oluşan dalgalanmalardan bahsetmiştir. Bu dalgalanmalar hava akışına en büyük direnci oluşturur. Dikdörtgen prizma şeklindeki soluk borusu boyunca uzanan mukusun

kalınlığı arttıkça ve düşük viskozitelerde olduğunda hava akışına karşı oluşan direnç artış göstermiş ve dalgalanmalar daha da artmıştır. Bu dalgalanma hareketleri sayesinde mukus yüzeyinin akış yönünde hareketi sağlanmıştır. Ayrıca, öksürük sırasında akış mekaniğinin incelenmesine yönelik çalışmalarda ise Sherer ve Burtz (1978) deneysel olarak yaptıkları çalışmalarda Newton tipi sıvıya uygulanan öksürük sırasında oluşan türbülanslı jet hava akımı ile trakea boyunca yapışık olan mukusun taşınmasına etki eden havanın yoğunluğu, sıvı viskozitesi, öksürük süresi ve hava akımının ulaştığı ortalama hızın etkilerini incelemişlerdir.

Mukus klirensi ile ilgili çalışmalarımızın temelini King vd. (1985)'nin yaptıkları öksürüğün simüle edilmesiyle elde edilen sonuçlar temel alınarak geliştirilmiştir. Mukus reolojisinin, mukus yüzey kalınlığının ve simüle öksürüğün klirense olan etkileri dikdörtgen prizma şeklinde olan plexiglas malzemeden yapılmış soluk borusu modeli üzerinde yapılmıştır. İki fazdan oluşan öksürüğün ulaştığı en yüksek hava akış hızı 12 L/s olarak ölçüldüğü için yapılan simülasyonda da yine aynı hızda hava verilmiştir. Bu çalışmada da mukus soluk borusu boyunca yaygın haldedir. Elde ettikleri sonuçlarda mukus yüzeyinde oluşan dalga tepelerinin birbirini itmesi düşük viskozitede ve kalın tabakada daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Kim vd. (1986)'nin yaptıkları iki fazlı gaz-sıvı akışı mekanizmasına yönelik mukus taşınması ile ilgili çalışmalarında hava akış hızının mukus yüzeyinde oluşturduğu hız yönünde kayma kuvvetlerinin etkisiyle mukus tabakasının hareketinin sağlanabildiğini rapor ederek ideal mukus yüzey kalınlığının havayolu yarıçapının en az %10-15 civarında olması gerektiğini belirtmiştir.

Soland vd. (1987) boraks ve keçi boynuzu gamı (locust bean gum, LBG) ile hazırlanan mukus benzeşimi ile yaptıkları çalışmada gerçek hasta soluk borusuna benzetmek amaçlı soluk borusu modelinin için daraltmayı sağlayan bir parça eklemişlerdir. Pozitif ve negatif basınçlar verilerek öksürük simülasyonları verilmiştir. Negatif basınçta gerçek öksürük sırasında oluşan basınç farkları gibi soluk borusunun dışında yüksek basınç, iç kısmında düşük basınç oluşur. Negatif basınçta yüzey fleksibilitesi arttıkça mukus klirensinde artış olduğu gözlemlenmiştir.

Blake (1975), teorik olarak yaptığı çalışmada normal nefes alma boyunca oluşan tabakalı (laminer) akışın mukus üzerinde oluşturduğu kayma gerilmelerinin siliyer temizleme hareketi kadar etkili olduğu sonucunu elde etmiştir.

Scherer (1981) öksürükle mukus temizlemenin akciğerin trakea gibi üst solunum yollarında siliyer temizleme kadar etkili olduğunu bildirmiştir.

Agarwal vd. (1989) mukus miktarını ve şeklini değiştirmeye yönelik ilk çalışmayı yapmıştır. Bu zamana kadar olan çalışmalarda mukus soluk borusu boyunca yaklaşık 12-13 cm uzunluğunda bir tabaka şeklindeyken bu çalışmayla beraber hastalık durumunda trakeanın daralmasını simüle etme amaçlı trakea da daraltılmıştır ve 0.2 mL hacminde 1 cm uzunluğunda mukus kullanılmıştır. Bunların sonucunda kuru ve daralmanın azaldığı bölgede mukus klirensinin en az sulu yüzey ve daralmanın maksimum olduğu noktalarda ise mukus klirensinin fazla olduğunu rapor etmiştir. Bu çalışma ile benzer olarak tez çalışmasında mukus soluk borusu üzerinde 0.3 mL hacminde damlacık şeklinde yerleştirilerek deneyler yapılmıştır.

King vd. (1985) ve King (1987)'nin yaptıkları çalışmalarda mukusun trakea boyunca uzanan yayılmış şekilde bulunduğu deney düzeneğinde, mukus viskozitesi ve elastisitesi arttıkça klirensin azaldığı yönünde sonuçlar alınmıştır. Damlacık şeklinde ve hacimce daha az olduğu durumda viskozite ve elastisitenin artışı klirense pozitif yönde etki ettiği bu tez çalışmasında gözlemlenmiştir.

Yukarıda bahsedilen çalışmalarda tek bir öksürükle mukus tabakasında oluşan dalgalanmalar ve kaydedilen taşımalardan çoğunlukla bahsedilmiştir. Öksürük etkisini incelerken tekrarlı öksürüklerin mukus yüzeyi üzerinde oluşturduğu kuvvetlerin ötelemeye etkisi olup olmadığı Zahm vd. (1991)'nin yaptığı çalışmada pozitif yönde etki ettiği rapor edilmiştir. Bu çalışmalar sırasında King vd. (1987)'nin deneylerinde kullandığı öksürük makinasına benzer sistem kullanılmıştır. Mukusun içine koyulan beş küçük parçanın yer değiştirmesinin ortalamasına bakılarak klirensin ölçümü yapılmıştır. Dahası öksürük tekrarlarının kendi içerisinde frekanslarını arttırmakta klirenste ciddi artışlara sebep olmuştur. Ayrıca mukusun kayma incelmesi ne kadar artarsa yüksek

frekansta mukusun klirensinin arttığı elde edilen sonuçlar arasındadır. Öksürük sayısındaki artış ve verilen öksürüklerin kendi içindeki frekansları, titreşimli hava akışı deneyleri ile benzerlikler göstermektedir.

Gerçek mukus reolojisi ile ilgili yapılan çalışmalar arasında ise App vd. (1993), uyuşturulmuş bir köpeğin trakeasının alt kısmından ve akciğerin altı veya yedinci jenerasyonundan alınan mukus örneklerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Elde ettikleri reolojik ölçüm sonuçlarında trakeadan alınan mukusun katı içeriği, her iki akciğerden alınan mukusun katı içeriğinden daha fazla olduğu görülmüştür. Bu farklılığı küçük hava yolları ve trakea arasındaki potansiyel farka bağlamaktalardır.

Enfeksiyöz solunum yolu hastalıkları, enfekte bir kişi öksürürken veya hapşırırken patojenik mikroorganizmaları çevreye yayarsa, enfekte olmayan kişilere bulaşır. Hava yolu mukus tabakası yüksek hızlı hava ile öksürük ya da hapşırma sırasında etkileşime girdiğinde mukus damlacıkları aerosol olarak dışarı atılır. Bu yüzden bu mukus damlacıklarının konsantrasyonu ve boyut dağılımları hastalığın bulaşmasında önemli bir yere sahiptir. Bu amaçla Zayas vd. (2005)'nin yaptıkları çalışmada solunum yolu sekresyonlarının aerosolleştirilebilirliğini, normal mukus klirensine minimal seviyede etki edecek şekilde müsin glikoprotein ağında çapraz bağlanmayı arttırabilen ajanlar kullanarak arttırmaya çalışmışlardır. Fakat elde ettikleri sonuçlarda beklenmedik bir şekilde mukus benzeşiminin çapraz bağ yapısının arttırılmasıyla öksürükle balgam çıkarımının arttığını gözlemlemişler. Bu çalışmada mukus kohesivitesini arttıran mukomodülatörler kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlardan yola çıkılırsa bu terapi yöntemi hipersekresyona ve havayolu tıkanıklığına maruz kalan hastalarda ana yöntem olarak kullanılabilir. En önemli sonuç ise bu zamana kadar yapılan çalışmalarda klirensi arttırmak için mukus tabakasının elastisitesini azaltıp daha viskoz hale getirmenin etkili olacağı ile ilgili sonuçlar alınırken mukus damlacık şeklinde trakeada olduğu zaman öksürük etkisiyle hem daha az aerosollaşır hem de balgam çıkarımı kolaylaşır.

King vd. (1983), köpekler üzerinde herhangi bir zorlama ya da başka bir etki olmadan doğal solunum yaptıkları sırada yüksek frekanslı göğüs duvarı osilatörü kullanarak frekansın trakeada mukusun temizleme oranına olan etkisi ve trakeanın göğüs içine ya

da göğüs dışına doğru olduğu durumların temizleme oranına etkisi olup olmadığına yönelik çalışmalar yapmışlardır. Burada elde ettikleri sonuçlarda 3-17 Hz aralığında farklı frekanslar verilerek temizleme oranına bakılmış ve bronkoskopik görüntüleme ile elde edilen sonuçlarda 13 Hz'e kadar temizlemenin arttığı ve o frekansta maksimum seviye görüldüğü daha sonra 17 Hz'e kadar düşme olduğu sonucuna varılmıştır. Göğüs duvarına uygulanan bu titreşimler mukusun viskozitesinde azalmalara neden olduğunu da belirtmişlerdir. Bu çalışmalar sırasında ayrıca trakeanın içe doğru ya da dışa doğru oluşu temizlemede gözle görülür bir farklılığa sebep olmadığı da rapor edilmiştir. Tüp içerisindeki havaya 3-16 Hz aralığında yaklaşık 5 dakika boyunca tüp boyunca uzanan mukus tabakasında titreşimli hava etkisinden dolayı da mukus temizlenme oranında ciddi artışlar olduğu da belirtilenler arasındadır. Sonuç olarak sadece göğüs duvarına uygulanan yüksek titreşimler değil havanın da titreştirilmesinin önemli olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmaların da ışığında tez çalışmamda titreşimli havanın klirense olan etkileri de farklı deneysel sistem üzerinde incelemeleri yapılmıştır.

King vd (1984)'nin bir sonraki yaptığı çalışmada ise hızlı göğüs duvarı kompresyonuyla yapılan yüksek frekanslı ventilasyonun spontane solunumla karşılaştırıldığında trakeal mukus klirensini arttırdığı ancak ağızda yüksek frekanslı titreşimlerin trakeal ventilasyonu arttırmadığı sonucuna varmışlardır.

Tomkiewicz vd. (1994) titreşimli hava akışının mukus benzeşiminin klirensinde ve reolojik özelliklerinde olan etkileri üzeri çalışmışlardır. Deneyler 12-13 Hz aralığında ve 22-23 Hz aralığında yapılmıştır. Mukus benzeşimi bir tüpün içine yerleştirilip verilen aralık değerlerinde frekansta titreşimli hava akışına maruz bırakılmıştır. Bir de aynı tüp içerisine mukus benzeşimi koyularak bu sefer titreşimsiz hava akışı verilmiştir. Belli bir zaman geçtikten sonra her ikisi için de reoloji ölçümleri yapılmıştır ve bu ölçüm sonuçlarında mukusun dinamik viskozitesinde titreşimden dolayı azalma olduğu görülmüştür. Titreşimli hava akışı mukusun öksürük ile klirensi üzerinde fiziksel mukolitik etki göstermiştir.

Chang vd. (1988) spontane şekilde oluşan ventilasyon sırasında ekspiratuar ve inspiratuar hava akışları sırasında oluşan hız farklılığından dolayı mukus yüzeyi

üzerinde kayma kuvvetlerinin oluşmasına neden olduğu ve bu farklılıktan dolayı mukus klirensinin sağlandığı hipoteziyle yola çıkarak LBG ile oluşturulan mukus benzeşimi ile trakea modeli üzerinde deneyler yapmışlar ve elde ettikleri sonuçlarda yüksek titreşimli göğüs duvarı titreşimleri boyunca mukus yüzeyinde oluşan bu kayma gerilmelerinin mukus klirensini etkileyen en önemli faktörlerden biri olduğu sonucuna varmışlardır.

Bu zamana kadar hayvanlar üzerinde göğüs duvarı dışından yapılan yüksek titreşim etkisiyle mukus klirensinde aynı frekanslarda havanın titreştirilmesi ile elde edilen klirens sonuçlarından fazla olduğu saptanmıştır. Buradan yola çıkarak Freitag vd. (1989), akış modelinin anahtar rolde olabileceği fikrini savunmuşlardır. Bu fikir ışığında ise, sinüzoidal ve sinüzoidal olmayan hava akışı profili ile yüksek frekanslı, titreşimli hava akışı verilerek in-vivo ve in-vitro çalışmalarda bulunmuşlardır. Koyunlarda yaptıkları çalışmalarda titreşimli hava akışı yerçekimine karşı da olsa mukusun hareketinin sağlandığı saptanmıştır.

Fizyoterapi yöntemleri arasında medikal cihazlar da yer almaktadır. Bu cihazlar arasında Flutter, Acapella, Aerobika ve Quake gibi dört farklı fakat ana amacı ağızdan verilen havanın titreştirilmesini sağlamak olan ticari ürünler bulunmaktadır. Flutter, soluk verme sırasında çelik bir top tarafından hava akımının titreşmesini sağlayan boru şeklindeki bir mekanik cihazdır. Hava akışı ve basınç değişikliğinden dolayı oluşan titreşimler havayolu boyunca iletilir. İletilen bu titreşimli hava havayolu sekresyonlarının reolojik durumlarını değiştirerek mukus klirensini arttırmaktadır. Acapella ve Aerobika da pozitif ekspiratuar hava basıncına yönelik cihazlardır. Quake ise hem soluk alma hem de soluk verme sırasında havanın titreşmesini sağlamayabilmektedir. Herhangi nebulizatör kullanmak gerekmez. Hastanın pozisyonu cihazın çalışmasını engellemez. Bu çalışmada farklı frekanslarda titreşim verebilmesine olanak sağladığından dolayı Quake kullanılmıştır.

Hava akışının yapısı, titreşimli olup olmaması gibi parametreler mukusun reolojisini değiştirip tıkalı hava yollarının temizlenmesi açısından çok önemli yere sahiptir. Aynı zamanda öksürüğün şekli de mukusun trakeadan atılmasını kolaylaştıran değişkenler arasında yer almaktadır. Fizyoterapi yöntemleri arasında öksürüğün kontrol edilmesi ile

de klirensi değiştirmek mümkün olabileceği fikri bu çalışmanın ana araştırma konuları arasında yer almaktadır.

Bir diğer önemli konu ise mukusun reolojik yapısıdır. Bu konu hakkında doğal mukusun reolojik test ve analizlerinde literatürde yapılan çalışmalarda 1 rad/s ve 100 rad/s'de olan ortak frekansta elastik kayma modülüs, viskoz modülüs ve kompleks modülüs ve kayıp faktörü incelenmiştir. Zayas vd. (1990), sağlıklı ve kanserli olan hastalarda sigara içen ve içmeyen kişilerden trakea mukozasından bronkoskopik sitoloji fırçasının 10-15 saniye dokundurulmasıyla alınan mukus örneklerinin manyetik mikro reometre ile yapılan reoloji sonuçları karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgularda sigara içicisinde uzun süreli mukus klirensinin bozulmasının akciğer kanseri gelişimi için risk faktörü teşkil edebileceği hipotezi ile uyumlu olduğu sonucu çıkmıştır. Rubin vd (1993)'in yaptığı çalışmada dikkat çeken şeylerden biri mukusun $-80\,^{o}$C'de dondurulup tekrar oda sıcaklığına gelene kadar eritilmesinin ardından yapılan reolojik ölçüm sonuçları 12 kez tekrar dondurulup tekrar oda sıcaklığına getirilmesinin ardından yapılan sonuçlarla farklılığın olmadığını göstermiştir. Bu bilgilerin ışığında yaptığımız çalışmada hastalardan toplanan mukuslar dondurulduktan sonra reolojik ölçümleri yapılmıştır.

2. KOAH VE BRONŞEKTAZİLİ HASTALARIN MUKUS REOLOJİ ÖLÇÜMLERİ

2.1 Giriş ve Amaç

Mukusun reolojik yapısı akciğer sağlığının korunması açısından büyük önem arz etmektedir. Mukusun viskozitesindeki artış sekresyonların yapışkan olmasına neden olur. KOAH'lı hastalarda viskozite artışı da mukusun hem siliyer olarak taşınmasında hem de öksürükle temizlenmesinde yetersizliklere neden olur (Rubin 1993). Bronşektazili hastalarda ise havayollarındaki enfeksiyondan dolayı oluşan inflamasyonlar nedeniyle mukus reolojisi değişir ve katılaşır, siliyer temizleme mekanizması ve dolayısıyla mukus klirensi bozulur. Bu hastalarda da genel olarak pürülan balgam çıkartma yakınmaları görülür (O'Donnell 2008).

Mukusun yapısındaki bu değişikliklerden dolayı siliyer temizleme mekanizmasının etkisi azalır ve ikincil mekanizma olarak öksürük bu durumda kritik önem taşır. Mukus reolojisinin tam olarak anlaşılması mukus tabakası ve hava akışı arasındaki etkileşimi anlayabilmek açısından çok önemlidir. Literatürde KOAH ve bronşektazi gibi obstrüktif hastalıklara sahip hastalardan alınan mukusun reolojisi ile ilgili bir boşluk vardır. Bu çalışmanın amaçlarından birisi mukusun reolojisi ile ilgili literatüre önemli katkılar sağlanmaktadır.

Tez çalışmasının bu aşamasında kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve bronşektazili hastalardan toplanan mukus numunelerinin reolojik karakterizasyonunun yapılmış ve reolojik özelliklerinin hastanın solunum fonksiyonu testleri ve sigara içip içmemesi gibi durumlarla bağlantısının olup olmadığı araştırılmıştır.

2.1.1 Reoloji

Reoloji terimi ilk olarak Profesör Eugene Bingham tarafından oluşturulmuştur. 'Reo' Yunanca'da 'rein' yani akış anlamına gelen kelimeden 'logia' ise bir çalışma alanını veya bir akademik disiplini tanımlayan 'loji' eki ile birleşerek oluşmuş ve 'akış bilimi'

anlamına gelmektedir (Irgens 2014). Reoloji terimi 1929 yılında Amerikan Reoloji Derneğinin kurulmasıyla kabul edilmiştir. İlk yapılan toplantılarda çalışmalar asfalt, plastik, boya, gres yağı gibi birçok farklı malzemelerin reolojisi ile ilgiliyken zaman geçtikçe reolojisinin araştırma alanı daha da genişlemiştir. Bioreoloji, polimer reolojisi ve süspansiyon reolojisinde birçok yeni ilerlemeler kat edilmiştir (Barnes vd. 1989). Malzemelerin karakterizasyonunun yapılması için reoloji çok önemli bir yere sahiptir. Şüphesiz ki reoloji kimya, endüstri, gıda, kozmetik, sağlık, biyoteknoloji vs. gibi alanlarda çok büyük öneme sahiptir.

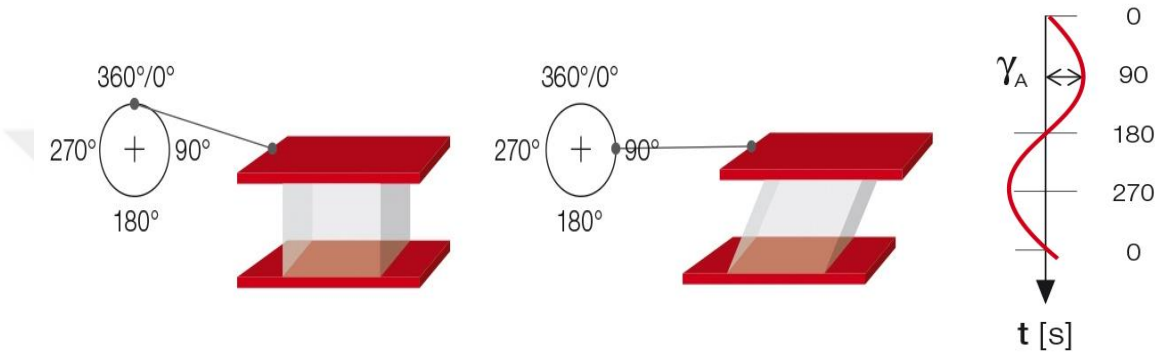
2.1.2 Viskoelastik malzemelerin titreşim ölçümleri

Malzemelerin karakterizasyonunu yapabilmek için gerilme-gerinme, sünme ve gerilim-gevşeme testleri yapılır ve bu testlerde malzemenin vermiş olduğu yanıt malzemelerin özelliklerinin belirlenmesi için gerekli olan bilgiyi verir. Viskoelastik malzemelerin ise periyodik gerilim ve gerinimlere verdikleri dinamik yanıt sayesinde ise reolojik bilgileri hakkında bilgi elde edilebilir.

Titreşim testlerinde frekans üzerinden ölçümler yapılır. Temel prensip numunenin sinüzoidal bir kayma gerilimine maruz bırakılmasının sonucunda ortaya çıkan sinüzoidal kayma gerinimini ölçmektir. Bir numunenin titreşimli gerilime maruz bırakıldığı durumda verdiği yanıt o malzemenin hem viskoz hem de elastik özelliği ile ilgili bilgi verir. Elastik malzemeler enerjiyi depo ederken sıvılar o enerjiyi ısıya dönüştürürler. Isıya dönüşen enerji hareketin sönümlenmesine neden olur. Newton tipi olmayan viskoelastik malzemeler hem elastik hem de sönümlü davranış gösterirken dinamik ölçümlerde uygulanan gerilim ile deformasyonun faz dışı olmasına neden olur (Chhabra ve Richardson 2008).

Osilasyon testleri ölçülecek numunenin yapısına göre kayma gerilmesini ölçmek için farklı geometrik şekillerde plakalar kullanılır. Bunlar konik, paralel ve silindirik plakalardan oluşur. Ölçüm metoduna göre gerinim kontrollü ya da gerilim kontrollü olmak üzere iki farklı metot olsa da her ikisiyle de benzer sonuçları verecek reolojik ölçümler yapılır.

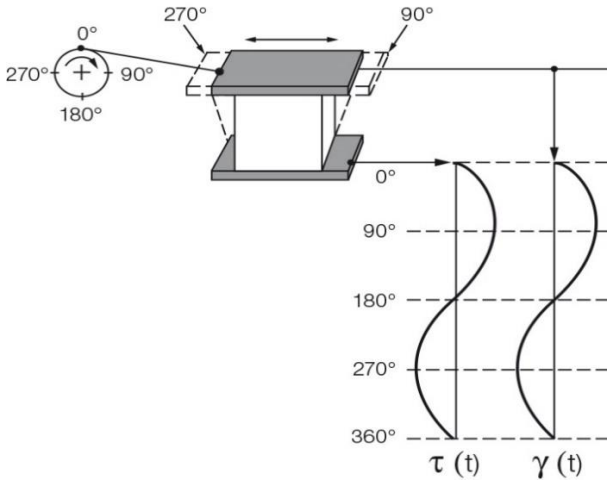
İki paralel plaka modelini aşağıdaki şekil 2.1'de gösterildiği üzere sinüzoidal gerinim kontrollü osilasyon testlerini açıklamak için kullanırsak eğer, bu plakalar arasına koyulan malzemenin alt plaka sabit kalırken üst plakanın hareket ettirilmesi ile kayması sağlanır. Tahrik tekerliğine/dişlisine bağlı itme çubuğu tekerlek döndüğü sürece üst plakayı alt plakaya paralel olarak ileri geri hareket ettirir. Bu model sabit dönme hızında ve dolayısıyla sabit bir frekansta (ω) çalışır (Paar 2010).



Şekil 2.1 Osilasyon testlerinin iki plaka ile modellenmesi. Üst plakanın 0° / 90° / 180° / 270° / 360° derecelik açı pozisyonlarında sapması ile elde edilen sinüzoidal eğri grafiği (Paar 2010)

Hareketli üst plakanın sapma yolu ölçülür ve reolojik olarak gerinim ya da deformasyon olarak değerlendirilir. Dönen dişli hareket ettiği zaman, gerinimin zamana karşı çizilen bir sinüs eğrisi grafiği elde edilir. Osilasyon testleri için parametreler genellikle sinüs eğrisi şeklinde önceden ayarlanmıştır. İki plaka modeli için, yukarıda açıklandığı gibi, test kontrollü bir sinüzoidal gerilme testidir. Bu sinüs eğrisi gerinimin genliği (maksimum sapma) ve salınım süresi ile belirlenir. Salınım frekansı salınım süresinin tersidir (Paar 2010).

Ek olarak alt, hareketsiz plakaya etkiyen kuvvet ölçülür. Bu kuvvet alt plakayı yerinde tutmak için karşı bir kuvvet olarak gereklidir. Sinyalden elde edilen veri reolojik olarak kayma gerilimi olarak değerlendirilir. Eğer numune büyük bir deformasyona maruz kalmıyorsa elde edilen sonuç diyagramı kesme gerilmesinin aşağıdaki şekil 2.2'de gösterildiği gibi zaman içindeki sinüzoidal bir eğrisini oluşturur.



Şekil 2.2 Osilasyon testinde ideal elastik bir malzemeye uygulanan gerinime γ(t) yanıt olarak oluşan zamana bağlı gerilim τ(t) grafiği (Paar 2010)

İdeal elastik davranışı olan çelikten veya taştan yapılan katı bir numune için uygulanan gerilim ve gerinim için elde edilen osilasyon test sonuçlarında farklı genliklere sahip sinüzoidal eğriler oluşsa da aralarında zaman farkı oluşmaz yani δ=0°'dir. Birçok malzeme viskoelastik davranış gösterir. Bu durumda ise gerilim ve gerinim arasında zaman farkı oluşur. Zamandaki bu farka faz kayması (δ) denir ve her zaman 0° ve 90° aralığında olur.

Faz kayması δ=0° olduğu zaman malzeme ideal elastik deformasyon davranışı gösterirken faz kayması δ=90° olduğu zaman ideal viskoz akışkan davranışı gösterir. Viskoelastik davranış ise bu iki uç arasında gerçekleşir. Viskoelastik malzemeler hem faz içi hem de faz dışı katkıları içeren bir yanıt göstermektedir. Faz kayması 45° ve 90° aralığında olduğu zaman, malzeme hareketsizken akışkandır ve sıvı benzeri davranış gösterir. Faz kayması 0° ve 45° aralığındayken, malzeme hareketsizken katıdır ve katı (jel) benzeri davranış olarak tanımlanır.

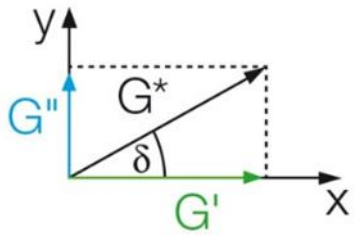
Sabit ω frekanslı sistemde viskoelastik bir malzemenin dinamik test ölçümlerinde uygulanan gerinim $\gamma(t) = \gamma_0 \sin(\omega t)$ şeklinde matematiksel olarak ifade edilirken, bu gerinime yanıt olarak ölçülen gerilim ise matematiksel olarak $\tau(\mathrm{t}) = \mathrm{G}'(\omega)\gamma_0 \sin(\omega \mathrm{t}) + \mathrm{G}''(\omega)\gamma_0 \cos(\omega \mathrm{t})$ şeklinde ifade edilmektedir. Tipik bir osilasyon testinde bir malzemenin katı veya sıvı benzeri olup olmadığı deforme olduğu

zaman ölçeğine bağlıdır bundan dolayı da G' ve G'' ω'ya bağlı olarak değişmektedir (Weitz 2004). Ölçülen gerilim kompleks bir nicelik olduğundan bu şekilde ifade edilmektedir. Viskoelastik malzeme katı benzeri ve akışkan benzeri davranış katkılarını G^* (kompleks kayma modülüsü) ile aşağıdaki eşitlik 2.1' deki gibi karakterize edilir:

$$G^* = G' + iG'' \quad (2.1)$$

$$G' = G^* \cos\delta \quad (2.2)$$

$$G'' = G^* \sin\delta \quad (2.3)$$



Şekil 2.3 Kompleks kayma modülüsünün elastik (G') veviskoz(G'') bileşenlerininvektör diyagramı (Paar 2010)

Depolama Modülüsü G' ve Kayıp Modülüsü G''

Viskoelastik malzemelerin yapısından dolayı G^* kompleks modülüsü, aynı fazdaki depolama (elastik) modülüsü, G' (ω) ve aralarında faz farkı olan kayıp (viskoz) modülüsü G'' (ω) ile tanımlanır. Bu üç ifadenin birimi ise (SI sistemine göre) Pascal (Pa)'dır. Depolama modülüsü G', numunenin katı hal davranışını tanımlayan ve viskoelastik davranışın elastik kısmını temsil eder. Kayıp modülüsü G'' ise numunenin sıvı hal davranışını tanımlayan ve viskoelastik davranışın viskoz kısmını temsil eder.

Viskoz davranış, akan bir akışkandaki bileşenler arasındaki, yani moleküller ve parçacıklar arasındaki iç sürtünmeden kaynaklanır. Bu sürtünme, daima numunedeki sürtünme ısısının gelişimi ile ve dolayısıyla deformasyon enerjisinin ısı enerjisine dönüşmesi ile birlikte devam eder. Enerjinin bu kısmı örnek tarafından emilir; iç

sürtünme işlemleri tarafından kullanılır ve örnek malzemenin daha sonraki davranışları için artık mevcut değildir. Bu enerji kaybına enerji dağılımı da denir.

Buna karşılık, enerjinin elastik kısmı deforme olmuş malzemede depolanır. Malzeme daha sonra serbest bırakıldığında, kullanılmayan bu depolanmış enerji termodinamik olarak tersinirdir ve tamamen geri kazanılır. Yapının orijinal şekline dönmesini sağlar (Paar 2010).

Özet olarak depolama modülüsü G', depolanan ve geri kazanılabilen deformasyon enerjisini, kayıp modülüsü G'' ise akarken iç sürtünme yoluyla kaybedilen deformasyon enerjisini karakterize eder. Viskoelastik sıvılarda $G'' > G'$ iken viskoelastik katılarda ise $G' > G''$ şeklindedir. Malzemenin bu davranışı kimyasal bağlarının veya fiziksel-kimyasal etkileşimlerinin bir sonucu olarak ortaya çıkmıştır. Örneğin viskoelastik sıvıların bağ yapıları viskoelastik katılara göre daha dağınıkken viskoelastik katılar daha güçlü bağlara sahiptir.

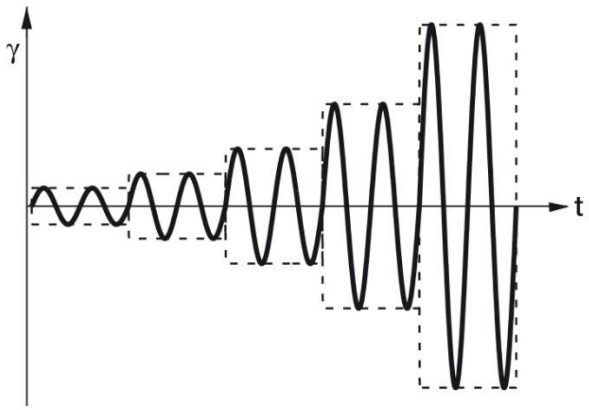
Kayıp faktörü ($\tan\delta$)

Kayıp faktörü ($\tan\delta$) birimsiz bir faktördür ve G''/G' oranına eşittir. İdeal elastik davranışlarda faz kayması $\delta = 0°$ olacağı için kompleks elastik modülüsün viskoz bileşeni olmayacaktır dolayısıyla kayıp faktörü $\tan\delta = 0$ olacaktır. İdeal viskoz davranışta ise faz kayması $\delta = 90°$ olacağı için kompleks elastik modülüsün bu sefer elastik bileşeni olmayacaktır. Dolayısıyla kayıp faktörü $\tan\delta \approx \infty$ yani sonsuza yaklaşacaktır. $\tan\delta$' da kritik değer 1' dir. Eğer malzemenin kayıp faktörü 1'den küçük ise o malzemenin davranışı katı benzeri iken, 1' den büyük olduğu durumlarda da sıvı gibi davranış göstermektedir.

$$\frac{G^*\sin\delta}{G^*\cos\delta} = \frac{G''}{G'} = \tan\delta \qquad 2.4$$

Genlik taramaları

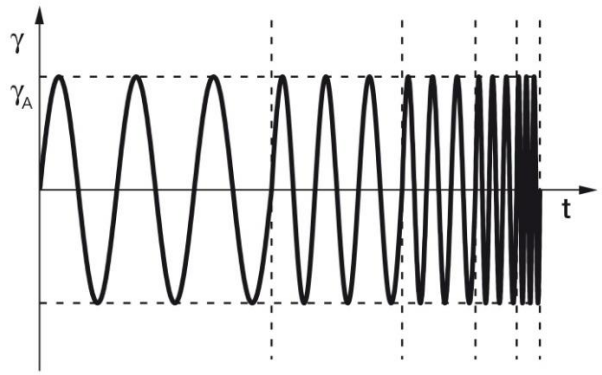
Genlik taramaları genellikle numunelerin tahribatsız deformasyon aralığında deformasyon davranışını tanımlamayı ve bu aralığın üst sınırını belirlemeyi amaçlamaktadır. Bu üst sınır artan deformasyonla aşıldığı zaman, ölçümlerde kullanılan mukus numunelerinin iç yapısındaki polimer yapılar bozulur ve akmaya başlar. Bu bölgede malzemenin davranışı doğrusallığını kaybeder ve elastik modülüs azalmaya başlar. Yani bu tarama testinde şekil 2.4'de olduğu gibi sabit frekansla değişen belirli bir gerinim aralığındaki malzemenin elastik ve viskoz modülüslerinin yani lineer viskoelastik bölgenin belirlenmesi sağlanır.



Şekil 2.4 Genlik taramasının ön ayarı: Burada beş adımda kontrollü gerilim ile genlikteki artış gösterilmektedir (Paar 2010)

Frekans taramaları

Frekans taramaları genellikle tahribatsız deformasyon aralığında bir numunenin zamana bağlı davranışını tanımlamak için yapılır. Lineer viskoelastik bölgenin kritik kayma gerinim değerinde, numunenin istenilen frekans aralıklarında, sabit sıcaklıkta, elastik ve viskoz modülüslerinin ölçümleri yapılır. Kritik gerinimin altında olan değerlerde katı-benzeri malzemeden beklenildiği üzere elastik modülüs genellikle frekanstan bağımsız davranır. Malzemenin elastik modülüsü G' ne kadar frekansa bağlıysa numune o kadar sıvı benzeridir (Frank 2004).



Şekil 2.5 Frekans taramasının ön ayarı: kontrollü kayma gerilimi ile beş adımda frekanstaki artış gösterilmektedir. Gerinim genliği (γ_A) sabit tutulur (Paar 2010)

2.2 Materyal ve Yöntem

Alevlenme ya da stabil dönemlerinde olan KOAH ve bronşektazili hastalardan toplanan mukus numuneleri reolojik ölçüm aşamasına gelene kadar birkaç aşamadan geçmektedir. Bunlar; belirlenen kriterlere göre hastalardan mukusun alınması, alınan mukus numunelerinin bir kısmının sitoloji ölçümlerinin yapılması geri kalan kısmının dondurulmasıdır. Sitoloji raporlarının ölçüm için uygun olup olmadığının belirlenmesinin ardından reoloji ölçümlerinin yapılması için oda sıcaklığında çözülmesi sağlanır ve istenilen sıcaklığa ulaştıktan sonra reometre ölçümleri yapılır. Bu süreçler EK 1'de belirtilen etik kurulu onayı ile yapılmıştır.

2.2.1 Mukus toplama süreci

Mukus toplama süreci hastaların çalışma hakkında bilgilendirilmesi ile başlar. Hastanın ağzının su ile çalkalanıp yıkanmasının ardından mukus örneği, derin nefes alarak ve ardından birkaç kez öksürerek balgam çıkarma işlemi yapılarak alınır. Çıkarılan mukus örneği numune kabının içine tükürülür. Numune daha sonra koruyucu yüz maskesi, gözlük, eldiven kullanılarak ve enfeksiyon kontrol prosedürlerine uygun olarak geniş bir kap içerisine alınır. Alınan balgam örneklerinde bulunacak hava yolu sıvısı ya da benzeri maddelerin ayrıştırılması gazlı bezle veya tükürüğün balgamdan ayrıştırılması

için spatül ile numenin birkaç farklı kap değiştirilmesiyle sağlanır. Tükürükten ayrılan kısım iki parçaya bölünür, hava geçirmeyen numune tüpünün içerisine koyulur ve hastanın protokol numarası yazılarak etiketleme işlemi yapılır. Tüplerden biri -80 ^{o}C'de saklanır diğeri ise sitoloji ölçümü için hastanenin sitoloji bölümüne gönderilir. Sitoloji onayı alınan örnekler üzerinde daha sonra reoloji ölçümleri yapılır.

KOAH ve bronşektazili hastaların yaş, cinsiyet, solunum fonksiyon testi sonucu, bronşektazili hastalarda son bir yıl içinde yapılmış bilgisayarlı tomografi bulguları, hastalık süresi, sigara kullanıp kullanmadığı ile ilgili veriler hasta dosyasına kaydedilir.

Çalışmaya alınacak hastalardan balgam örneklerinin toplanması için balgam numunesinin alınacağı gün düzenli ekspektoran kullanan hastaların bir gün öncesinde almamaları belirtilerek balgam örneğinin sabah erken saatlerde alınması sağlanır. Hastalardan etik kurulunun onayıyla hazırlanan onam formunun doldurulması sağlanır. Global Obstructive Lung Disease (GOLD) kriterlerine uygun olarak KOAH tanısı konmuş hastalardan ve bilgisayarlı toraks ile doğrulanmış bronşektazi tanısı konulan hastalardan numuneler alınır. Sitolojiye gönderilen mukus numunelerinin balgam kültüründe üreme olmaması ve balgam aside dirençli basiller (ARB) incelemesinin negatif olması koşullarını sağlayan hasta mukus numunelerinin reolojik ölçümleri yapılır.

70 farklı hastadan toplanan mukus numunelerinin kaydedilen bilgileri uygun olan 44 adedinin reoloji ölçümleri ve hastaların demografik özelliklerinin yazılı olduğu dosyaları incelenip gerekli reolojik analizler ve değerlendirmeler yapılmıştır.

2.2.2 Reolojik ölçümler

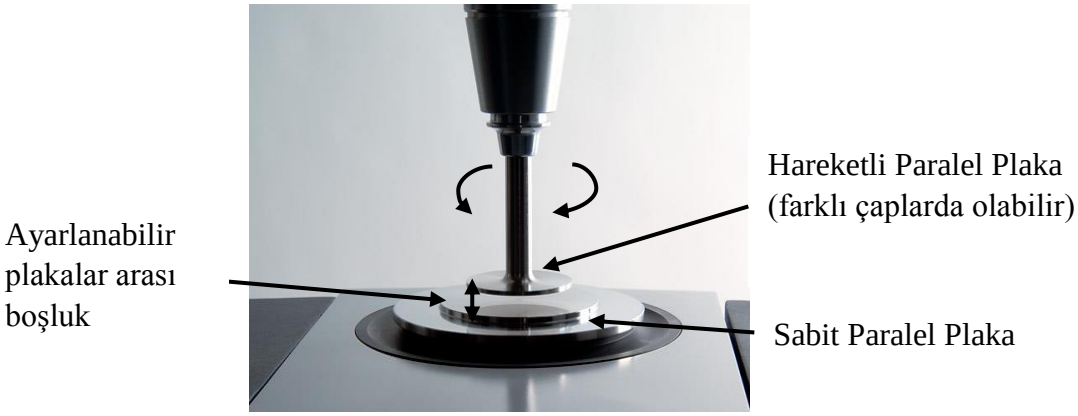
Akışkanlar Newton tipi akışkanlar ve Newton tipi olmayan akışkanlar yani kompleks akışkanlar diye iki ana grupta incelenir. Kompleks akışkanlardan olan mukus uygulanan gerilimlere hem viskoz hem de elastik özellik göstermektedir. Bu tür malzemeler periyodik gerilim ve gerinimlere verdikleri yanıt sayesinde reolojik özellikleri hakkında

birçok bilgi verir. Bu çalışmada da mukus ve mukus benzeşimlerinin reolojik özelliklerinin belirlenmesi osilasyon testleri ile yapılmıştır. Bölüm 2.1.2'de osilasyon testleri ile ilgili gerilim kontrollü ve gerinim kontrollü testlerin ayrıntılı açıklamaları yapılmıştır. Ölçümler aşağıdaki şekil 2.6'da gösterildiği üzere, Malvern Kinexus Lab Pro+ (Malvern Instruments Ltd., Malvern, UK) ile yapılmıştır.



Şekil 2.6 Malvern Kinexus Lab Pro+ (Malvern Instruments Ltd., Malvern, UK)

Reometrenin temel çalışma prensibi gerilim kontrollüdür. Kontrollü gerilim ölçümlerinde üst paralel plakaya bir tork uygulanır, uygulanan torktan dolayı numunenin torka gösterdiği açısal yer değişme hesaplanır ve elde edilen sonuçtan gerinim hesaplanır. Farklı çeşitlerde ölçüm sistemlerinin ve plakalarının olduğundan bahsedilmiştir. Titreşim ölçümlerinin yapılmasına uygun sistemlerden birisi paralel plakalar sistemidir. Şekil 2.7'de gösterildiği üzere alt plaka sabitken üst plaka aşağı yukarı hareket ettirilebilir. Bu sayede de plakalar arası boşluk numune miktarına ve yapısına zarar vermeyecek şekilde titreşimler verilmesine olanak sağlayan bir sistemdir. Bu paralel plakalar da kendi içlerinde boyutlarına ve yüzey özelliklerine göre değişiklikler göstermektedir.



Şekil 2.7 Paralel Plaka Sistemi

Ölçümler sırasında numunenin miktarına göre değişiklik gösteren farklı çaplarda paralel plakalar kullanılmıştır. Ayrıca deneyler sırasında viskoziteye etki eden faktörlerden biri olan sıcaklığı sabit tutmak amaçlı ısı yalıtım malzemesi ile numunenin etrafı kapatılmıştır ve tüm ölçümler $25\ ^{o}\mathrm{C}$ de yapılmıştır.

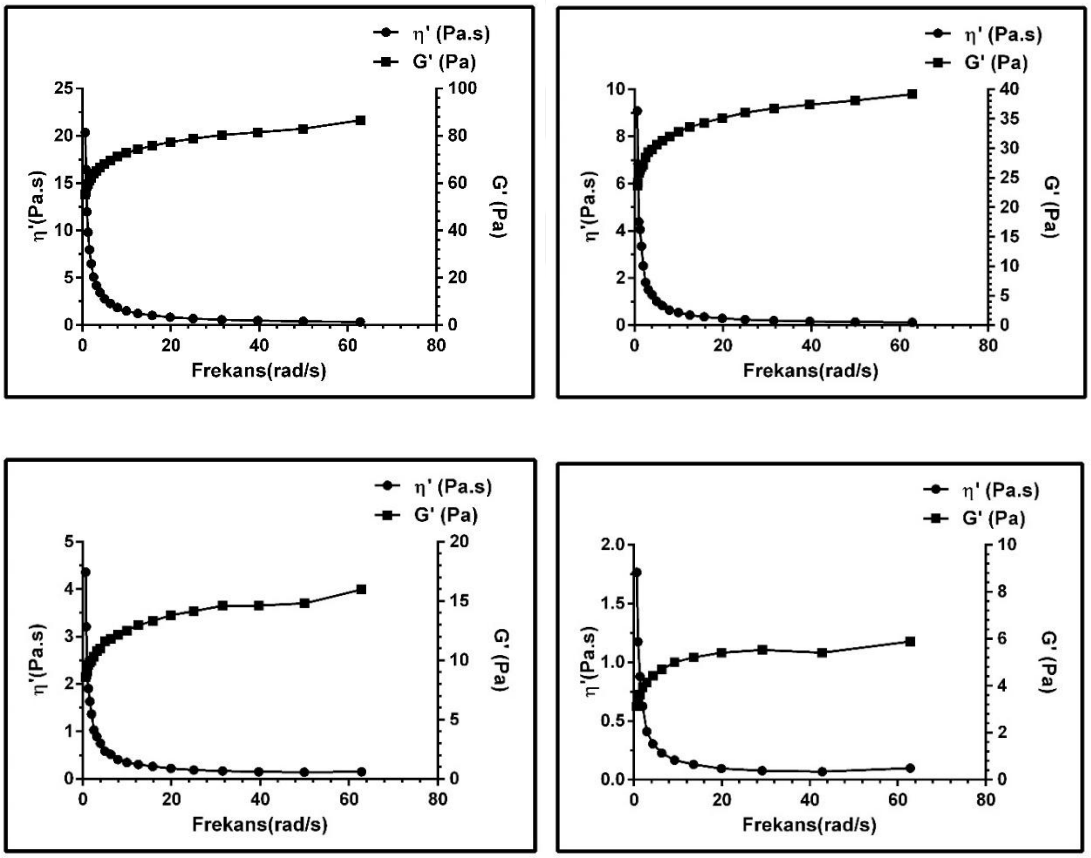
Hastalardan toplanan dondurulmuş şekilde saklanan mukuslar 25 ^{o} C'ye gelene kadar oda sıcaklığından kendiliğinden çözülmesi sağlanır. Daha sonra genlik ve frekans testlerinin yapılması için reometreye yerleştirilir. İlk olarak mukusun lineer viskoelastik bölgesinin belirlenmesi amacı ile genlik taraması testi yapılır. Genel olarak alevlenme döneminde olan hastalardan toplanan mukus numunelerinin hacmi fazla olduğu için 40 mm'lik paralel plaka kullanılırken daha az hacme sahip olan stabil dönemdeki hastalardan alınan mukus ölçümleri ise 25 mm'lik paralel plaka ile ölçümleri yapılmıştır. Mukus kalınlığı da 0.25 mm olarak alınır ve bu da yaklaşık 0.3 mL'lik mukusa denk gelmektedir.

Reolojik ölçümlerde %0.1-100 aralığında kayma gerinimi olarak belirlenmiştir. Elde edilen genlik taramaları sonucunda ise %0.5 kayma gerinimi verilerek 0.1-10 Hz aralığındaki frekans tarama testi yapılmıştır. Elde edilen test sonuçlarından mukusun frekansa göre elastik modülüs (G') ve viskozitesindeki (η') değişimleri gösteren grafikler elde edilmiştir.

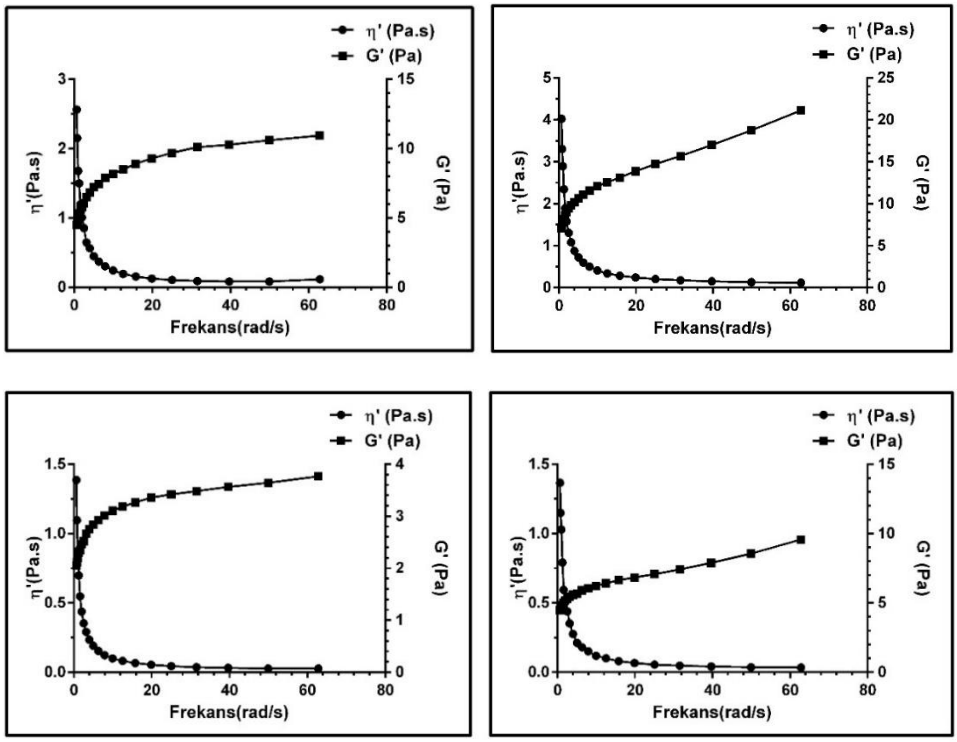
2.3 Araştırma Bulguları

2.3.1 Mukusun viskoelastik davranışı

Şekil 2.8 ve 2.9'da gösterildiği üzere her biri için dört farklı hastadan alınan mukus numunelerinin reolojik özellikleri farklı hastalık olmasına rağmen benzer davranışlar göstermektedir. Viskozite ve elastik modülüsün maksimum değerleri hastadan hastaya değişiklik göstermesine rağmen frekansla değişimleri genel olarak benzerdir. Elastik modülüs (G′) frekans ile artış gösterirken 0-20 rad/s aralığında ve viskozitede (η′) keskin düşüş gözlemlenmiştir.

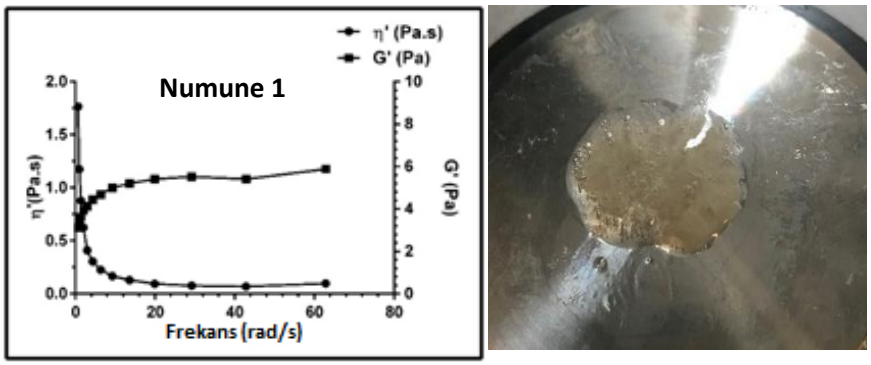


Şekil 2.8 KOAH'lı dört farklı hastadan alınan mukus numunelerinin Viskozite (η′) ve depolama(elastik) modülüs (G′) – frekans grafiği

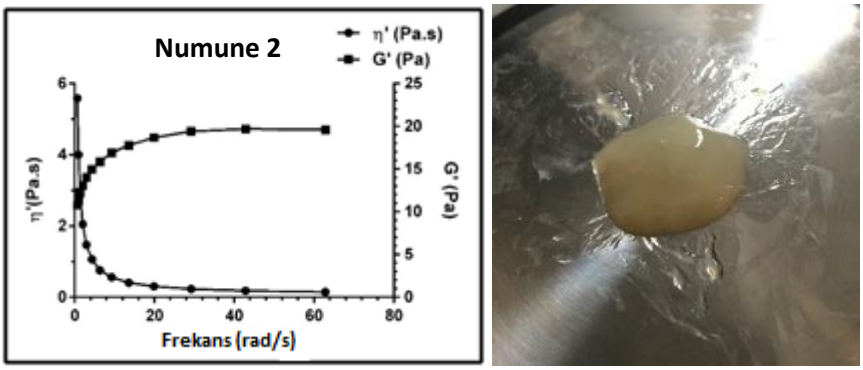


Şekil 2.9 Bronşektazili dört farklı hastadan alınan mukus numunelerinin viskozite (η′) ve depolama (elastik) modülüs (G′) frekans grafiği

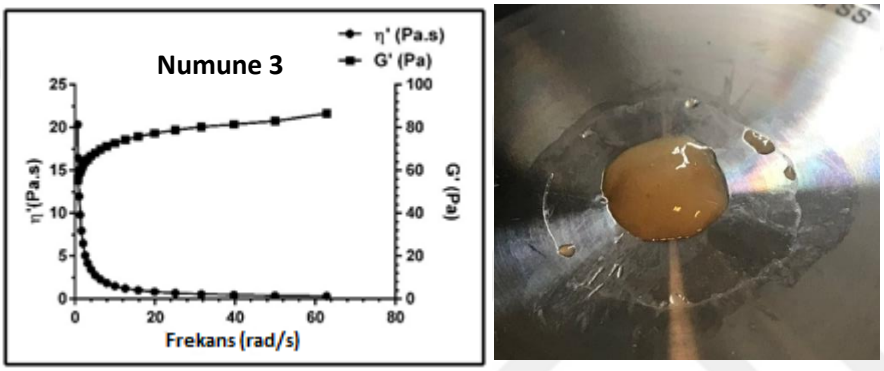
Mukus görünüşü ve reolojik ölçümleri incelendiği zaman ise şekil 2.10'da düşük elastik modülüs ve viskoziteye sahip olan mukusun görünüşü daha akışkan ve yüzeye yayılma özelliği gösterirken şekil 2.11'de orta seviyede viskozite ve elastik modülüslü mukusun ise daha katı ve pürülant olduğu gözlemlenebilir. Şekil 2.12'de ise elastik modülüs ve viskozitesi en büyük değeri gösterirken mukusun görünüşü de daha katı ve yapışkandır.



Şekil 2.10 Düşük seviyede elastik modülüs ve viskoziteli mukus reolojisi ve mukus görünümü

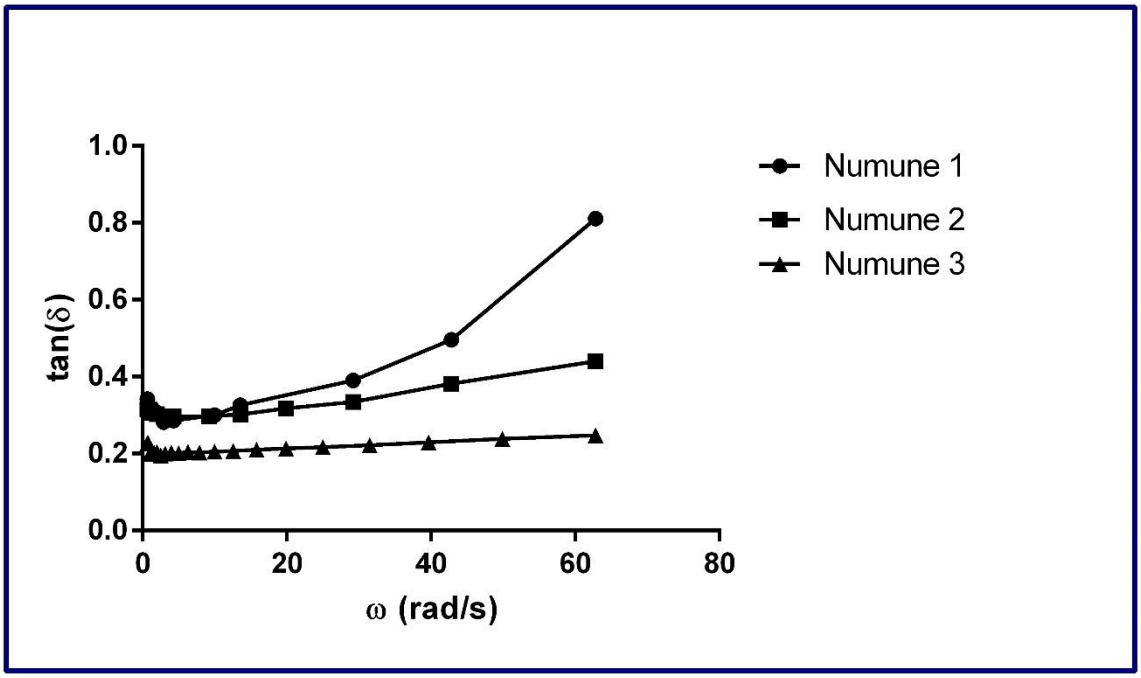


Şekil 2.11 Orta seviyede elastik modülüs ve viskoziteli mukus reolojisi ve mukus görünümü



Şekil 2.12 Yüksek seviyede elastik modülüs ve viskoziteli mukus reolojisi ve mukus görünümü

Bu mukusların davranışını açıklayan en önemli parametrelerden biri kayıp faktörüdür (δ). Bölüm 2.1.2'de bahsedildiği üzere $\tan(\delta) = G''/G'$ şeklinde tanımlanan bu parametrenin $\tan(\delta) = 1$ olduğu değer mukus davranışının tanımlanması için önemlidir. Mukusun $\tan(\delta)$ değeri 1'in altında ise elastik davranış gösterirken, 1' in üzerinde ise viskoz akışkan davranış özelliği gösterir. Yukarıdaki şekillerde gösterilen mukusların şekil 2.10'daki numune 1'in şekil 2.11'deki numune 2'nin ve şekil 2.12'deki numune 3'ün akışkan davranış özelliklerini gösteren $\tan(\delta)$ değerlerinin frekansa göre değişim grafiği şekil 2.13'de gösterilmiştir.



Şekil 2.13 Numune 1, 2 ve 3'ün tan(δ) değerinin frekansla değişim grafiği

Şekil 2.13'teki frekansa göre kayıp faktöründeki değişim grafiği ile numunelerin şeklini gösteren fotoğraflar karşılaştırıldığı zaman en katı ve pürülant olan mukus en düşük kayıp faktörüne sahiptir. En çok viskoz akışkan özellik gösteren numune 1 ise diğerlerine göre daha yüksek kayıp faktörüne sahiptir. Frekans arttıkça $\tan(\delta)$, 1'e daha da yaklaşmıştır. Bu ölçüm sayesinde mukusun görünüşü ile reolojik davranışları arasında ilişki kurulabilir.

2.3.2 Mukusun elastik modülüs ve viskozitesinin analizi

Toplanan mukusların reolojik ölçümlerinin hastaların yaş, cinsiyet, sigara geçmişi ve solunum fonksiyonu testi zorlu ekspiratuar hacmi, FEV1(forced expiratory volume), değerlerinin gruplandırılması aşağıdaki tabloda yapılmıştır. Bu tabloya göre mukusların çoğunluğu erkek hastalardan alınmıştır. Aktif sigara içen ya da sigarayı yeni bırakan hastaların mukus elastik modülüsün 15 Pa'dan yüksek ve viskozitelerinin ise 2 Pa.s'den yüksek olması beklenirken sigarayı hiç içmemiş ya da çok uzun yıllardır önce bırakan hastalarda da yüksek değerler görülmektedir.

Çizelge 2.1 Toplanan mukusların reolojik ölçümlerinin hastaların yaş, cinsiyet, sigara geçmişi ve solunum fonksiyonu testi FEV1 değerlerinin gruplandırılması

	η' (<2 Pa.s) n=11	η' (≥ 2 Pa.s) n= 29	G' (<15 Pa) n=14	G' (≥ 15 Pa) n=26
Yaş, yıl				
Ortalama, standart sapma	60,72 ± 15,21	61±11,11	63,64±11,97	59,23±
Medyan (aralık)	64 (29-81)	64 (27-76)	65,5 (29-81)	63 (32-76)
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	8 (%27,6)	21 (%72,4)	10 (%34,5)	19 (%65,5)
Kadın	3 (%27,2)	8 (%72,8)	4 (%36,4)	7 (%63,6)
Sigara Geçmişi, n (%)				
Aktif içici	4 (%57,1)	3 (%42,9)	3 (%42,9)	4 (%57,1)
1-6 aydır içmiyor	0 (%0)	4 (%100)	0 (%0)	4 (%100)
1-6 yıldır içmiyor	2 (%16,6)	10 (%83,4)	5 (%38,5)	8 (%61,5)
6-20 yıldır içmiyor	1 (%20)	4 (%80)	2 (%40)	3 (%60)
Hiç sigara içmemiş	4 (%33,3)	8 (%66,7)	4 (%36,4)	7 (%63,6)
Solunum Fonksiyonu Testi, FEV1 (%)				
1. Evre= FEV1 ≥ 80 %	2 (%100)	0 (%0)	3 (%100)	0 (%0)
2. Evre= 50 % ≤ FEV1 <80 %	1 (%9)	10(%91)	6 (%54,5)	5 (%45,5)
3. Evre= 30 % ≤ FEV1 <50 %	4 (%21)	15(%79)	4 (%25)	12 (%75)
4. Evre= FEV1 <30 %	4 (%50)	4 (%50)	1 (%10)	9 (%90)

Sigara geçmişi ile mukus reolojileri arasında anlamlı bir ilişki kurmak bu verilerle olanaklı değildir. GOLD kriterlerine göre evrelendirmeleri yapılan hastaların 15 Pa'dan büyük elastik modülüslü mukusun alındığı hastalarda 26 hastanın 21'i üçüncü ve dördüncü evreyi oluşturmaktadır. Mukusun elastikiyeti arttıkça solunum fonksiyonu testlerinde de düşmeler söz konusu olmaktadır. Düşük elastik modülüslü 14 mukusun 9'u birinci ve ikinci evre solunum fonksiyonlarına sahiptir.

2.4 Tartışma ve Sonuç

Hastalardan toplanan mukusların genel davranışları reolojik ölçüm sonuçlarının incelenmesi ile elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre KOAH ve bronşektazili hastalardan elde edilen mukusların viskoelastik ölçüm sonuçlarındaki büyüklükler hastadan hastaya değişiklik gösterse de genel elastik modülüs ve viskozitedeki değişimleri benzerlik göstermektedir. Hastadan hastaya değişiklik göstermesinin sebepleri arasında mukusun görünüşündeki katılık ve pürülant yapısı reolojileri hakkında fikir verebilmektedir. Yüksek elastik modülüs ve viskoziteye sahip olan mukuslar daha katı ve koyu renkli iken düşük viskozite ve elastik modülüse sahip olan mukuslar ise daha açık renkli ve akışkan bir özelliğe sahiptir. Ayrıca akışkan davranışları karşılaştırıldığı zaman hasta mukuslarının beklenildiği üzere kayıp faktörünün hasta mukuslarında 1 değerin altında olduğu görülmüştür. Mukusların kendi içerisinde görünüşlerindeki farklılıklar da kayıp faktörleri ile karşılaştırıldığı zaman daha anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Solunum fonksiyonu testleri ile elastik modülüsleri karşılaştırıldığı zaman ise mukus elastisitesinin artması ile FEV1 değerinin düşmesi görülmektedir.

3. MUKUS BENZEŞİMİ İLE YAPILAN TRAKEAL MODEL DENEYLERİ

3.1 Mukus Benzeşimi

3.1.1 Amaç

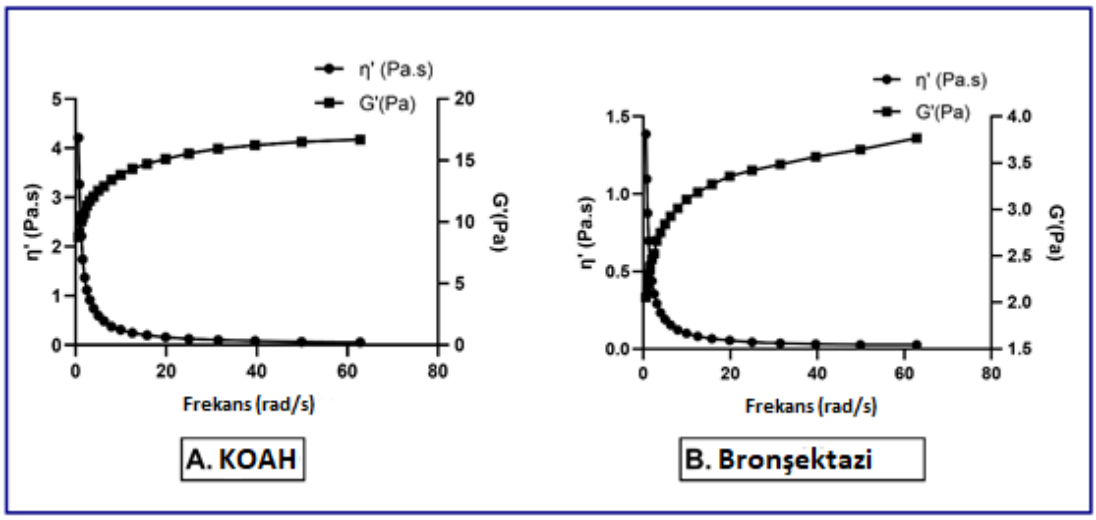
Gerçek hastalardan alınan mukusların reolojik incelemelerinin ardından King vd. (1979)'nin de belirttiği şekilde mukusun hem viskoz hem de elastik davranış gösterdiği bir kez daha ölçümler sonucunda gösterilmiştir. Hastalardan alınabilecek doğal mukus numunelerinin toplama ve saklama aşamalarındaki kısıtlılıklar, in vitro deneyler sırasında hem araştırmacının sağlığının riske girmesi hem de numune miktarının yetersizliği ve mukus-hava akışı mekanizmasının incelendiği çalışmalarda deneylerin tekrarlanılabilirliğinin olmamasından dolayı mukus benzeşimlerinin kullanılması araştırmalar için birçok avantaj sağlamaktadır. Bu amaçla literatürde de belirtildiği üzere doğal ve sentetik polimerlerden üretilen birçok farklı çeşitte mukus benzeşimi tarifi bulunmaktadır.

3.1.2 Mukus benzeşiminin hazırlanması

Mukusun viskoelastik özelliklerini kontrollü bir şekilde değiştirmek bu çalışmanın reoloji konusundaki kritik noktalarından biridir. Mukus benzeşimleri Ragavan vd (2010)'nin verdiği tarif takip edilerek hazırlandı. Bu tarife göre; 0.380 gr keçiboynuzu gamı tozu (LBG tozu) [galactomannan; Sigma; St Louis, MO], 100 mL de-iyonize suyun içine eklenir ve bu LBG-de-iyonize su karışımı 100 ˚C'ye kadar ısıtıcılı manyetik karıştırıcı kullanılarak yaklaşık 16 dakika boyunca karıştırılarak ısıtılır, ardından kaynamaya başladığında 0.762 gr boraksın (sodyumtetraborat: Na2B4O7.10H2O) oda sıcaklığındaki 100 mL de-iyonize suyun içerisine eklenmesiyle elde edilen boraks solüsyonundan pipet yardımıyla farklı konsantrasyonlarda (6-9-12-15 mL) eklenmesinin ardından yavaş yavaş karışır durumda oda sıcaklığına gelene kadar bekletilir. Soğuyan karışım deneylerde kullanılmaya hazır hale gelir.

3.1.3 Mukus benzeşimlerinin reolojik ölçüm sonuçları

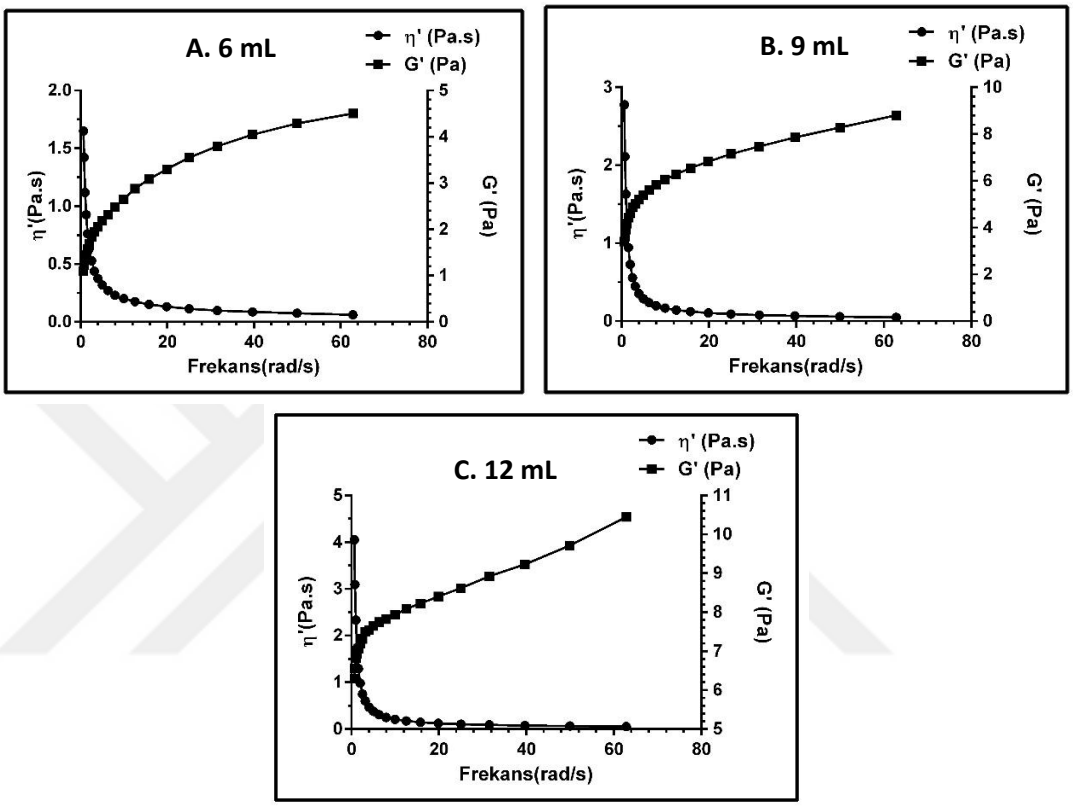
Mukusun reolojisi, özellikle farklı hastalıklardan dolayı öksürük hızının düştüğü durumlarda öksürüğün etkinliğindeki en önemli belirleyici faktörlerden birisidir. Hastalardan toplanan doğal mukus hacminin çok sınırlı olması ve toplama-saklama işlemlerinin de problemli olmasından dolayı öksürükte mukus reolojisinin etkisini çalışmak bir hayli zordur. Bunun için reolojik karakterizasyonunun benzer olduğu mukus benzeşimlerinin hazırlanması hem deneylerin kontrol edilebilir olması açısından hem de doğal mukusun sebep olduğu kısıtlılıkların ortadan kalkası açısından avantajları çoktur. Fakat bu mukus benzeşimlerinin yapılması için doğal hasta mukuslarının sınırlı da olsa reolojik ölçümlerinin olması gerekir. Bu amaçla literatürde yapılan çalışmalara ek olarak bu tez çalışmasında KOAH ve Bronşektazili hastalardan toplanan mukusların reolojik karakterizasyonu yapılmıştır. Şekil 3.1'deki ölçüm sonuçları göstermiştir ki frekans arttıkça viskozitede hızlı ve keskin bir azalış olurken depolama modülüsünde ise düşük frekansta hızlı artış olurken frekans arttıkça yavaş ve küçük artışlar gözlemlenmiştir.



Şekil 3.1 A. KOAH ve B. Bronşektazi hastalarından toplanan gerçek hasta mukusunun viskozite (η') ve kesme (depolama) modülü (G')

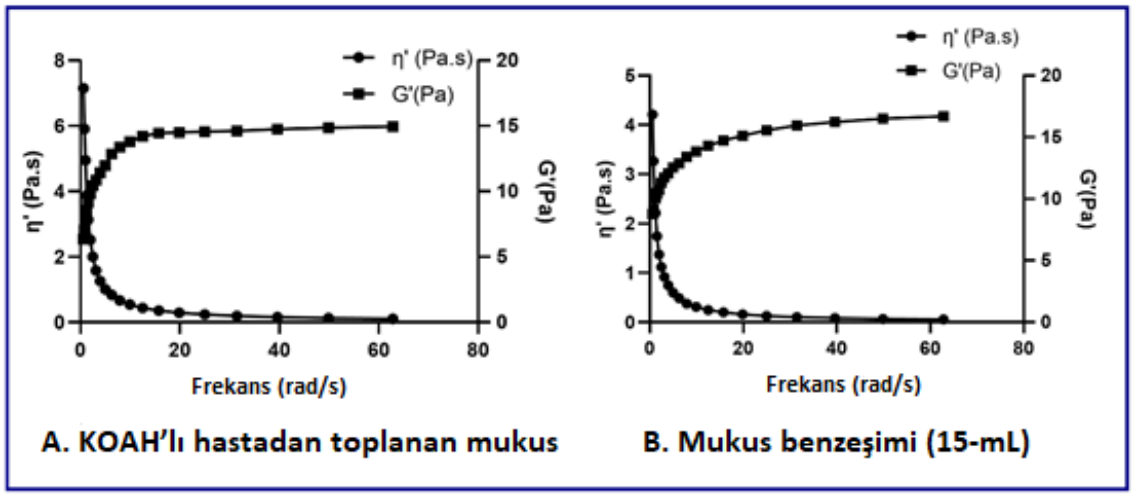
Öksürük sayısının mukusun yer değiştirmesine olan etkisini incelediğimiz çalışmalarda kullanılan benzeşimlerin reoloji ölçümleri, 6-9-12 mL boraks solüsyonu ile hazırlanan

mukus benzeşimlerinin reolojik ölçüm sonuçları da şekil 3.2'de görüldüğü üzere doğal hasta mukusları ile elastik modülüs ve viskozitelerinin genel davranışları benzerlik göstermektedir. Boraks solüsyonu miktarı arttıkça viskozite ve elastisitenin büyüklüğü de artış göstermiştir.



Şekil 3.2 A. 6 mL, B. 9 mL ve C. 12 mL boraks solüsyonu ile hazırlanmış mukus benzeşimlerinin viskozite (η') ve depolama modülüsü (G')'nün frekansla değişim grafiği

Boraks solüsyonunun konsantrasyonu arttığında mukus benzeşimlerinin depolama modülüsü de gözle görülür bir şekilde artış göstermiştir. 15 mL'lik mukus benzeşimi reolojisi şekil 3.3'de gerçek KOAH'lı hastadan alınan mukus ile karşılaştırılmıştır. Grafiklerde de görüldüğü üzere gerçek ve benzeşim depolama modülüsü ve viskoz modülüsleri sayısal ve fonksiyonel olarak çok yakındır.



Şekil 3.3 A. KOAH'lı hastadan toplanan mukusun ve B. 15-ml boraks solüsyonu ile hazırlanan mukus benzeşiminin Viskozite (η') ve depolama modülüsü (G')'nün frekansla değişim grafiği

Hastalardan alınan doğal mukus ve benzeşimlerin reolojik ölçümleri aşağıdaki test koşullarında bölüm 2.2.2.'de de ayrıntılı bir şekilde bahsedildiği üzere dinamik bir reometre (Malvern Kinexus Lab Pro+, Malvern Instruments Ltd., Malvern, UK) ile yapılmıştır. Paralel plaka çapı, 40 mm; numunenin kalınlığı, 0.5 mm; ölçüm ve numune sıcaklığı, 25 ˚C; sabit frekans, 7 Hz; kayma gerinimi aralığı, % 0.1-100 olarak ayarlanmıştır. Genlik tarama testlerinden sonra lineer viskoelastik bölge için sabit % 0.5 kayma gerinimi verilerek 0.1-10 Hz aralığında frekans tarama testleri yapılmıştır. Elde edilen frekans tarama testlerinin sonuçlarından da ölçülen numunelerin frekanslarının birimi Hz'den rad/s'ye çevrilmesinin ardından viskoz modülüsünün (G''), açısal frekansa (ω) olan oranı viskoziteyi (η') vermiştir.

Hastalardan toplanan doğal mukus numunelerinin reolojik ölçümleri bölüm 2.2.2'de belirtildiği üzere bazı prosedürlerin ardından yapılmıştır. Dondurup çözdürme tekniği Rubin vd. (1993)'nin yapmış oldukları çalışmalar göz önünde bulundurularak yapılmıştır. Ayrıca gerçek hasta mukus numunelerinin miktarları çok az olduğu için reolojik ölçümler sırasında 25 mm'lik paralel plaka kullanılırken mukus kalınlığı da 0.25 mm olarak alındı bu da yaklaşık 0.3 ml'lik mukusa denk gelmektedir.

3.2 Tekrarlı Öksürüklerin Mukus Temizlemesine Olan Etkisi

3.2.1 Giriş ve Amaç

Mukus, farklı organları yabancı maddelere karşı koruyan en önemli ve hayati kompleks akışkanlardan biridir. Solunum yollarının iç yüzeyi bakteri, virüs, toksin ve diğer tehlikeli parçacıkları yakalayan ve bunları akciğerlerden uzaklaştıran mukus tabakası ile kaplıdır (Denton 1963). Normal şartlar altında mukusun yapısından kaynaklı reolojik özellikleri yabancı maddeleri yakalama ve taşıma kabiliyetini sağlar. Hava akımı-mukus etkileşimleri, perisiliyer tabakadaki su ve iyon taşınımı, müsin sentezi ve sekresyonu, siliyer temizleme mekanizması esasen mukusun temizlenmesinden sorumludur. Bunlar arasındaki herhangi bir dengesizlik ya da bozukluk durumunda mukus viskoelastisitesi, yapışkanlık, hava yolu seröz sıvı özellikleri ve siliyer fonksiyonları da etkilenir (Bruce 2014). KOAH ve bronşektazide, patolojik mukus kalınlaşır ve iltihaplanma, su-iyon taşınması dengesizliği, müsin sentezi ve sekresyonlarının artması nedeniyle viskozitesi artar. Mukus reolojisini etkileyen mukus kompozisyonundaki değişiklikler, siliyer temizleme mekanizmasının etkinliğinin kaybedilmesine neden olur. Mukus kalınlaşmasından dolayı havayolları tıkanır. Böylece kalınlaşan mukus yani balgam öksürük ile atılmaya çalışılır fakat solunum kas zayıflığı veya ekspiratuar hava akımı tıkanıklığı olan hastalarda düşük hızlı öksürük üretilir (McCool ve Leith 1987).

Bu çalışmanın ana motivasyonlarından biri öksürükle temizlemenin etkinliğini arttırmaya yönelik literatüre katkıda bulunmaktır. Bu amaçla tek seferde öksürük sırasında verilen hava akışının toplamda aynı hacimde ve maksimum hızda hava akımı geçmesi sağlanarak bu öksürüğü art arda ve kısa kısa verilmesinin mukusun soluk borusu boyunca ötelenmesine olan etkileri araştırılmıştır. Buna ek olarak deneysel olarak yapılan çalışmalarda farklı viskoelastik özelliklere sahip mukus benzeşimlerinin tek ve art arda verilen simüle öksürükler karşısında ötelemelerde olan etkileri karşılaştırılmıştır.

Katı trakea modeli üzerinde damlacık şeklinde olan mukusun ötelemesine etki eden faktörleri iki kısımda inceledik;

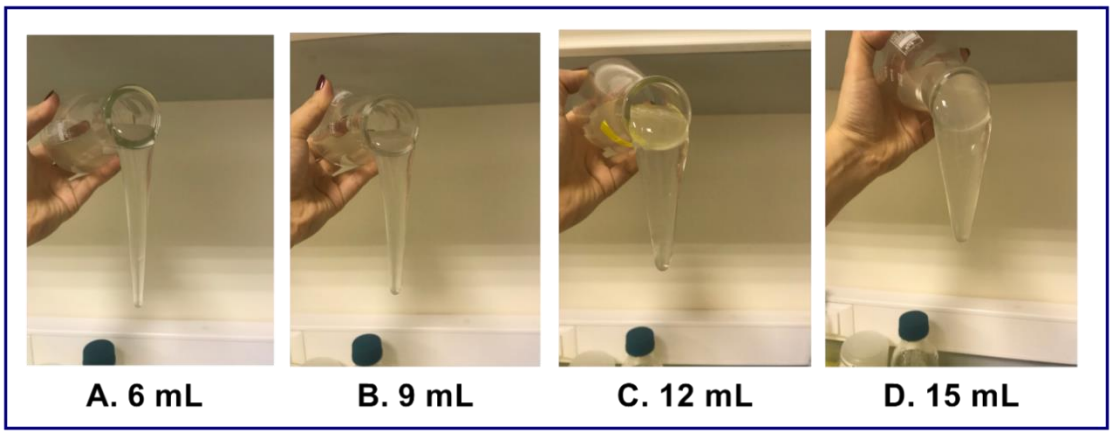
1- Art arda olan öksürük sayısı

2- Tekrarlı öksürükler arasındaki süre

Bu parametreler öksürükle mukus temizleme mekanizmasının etkisini arttırmada katkıda bulunabileceği hipotezi ile deneysel çalışmalar yapılmıştır.

3.2.2 Materyal ve Yöntem

Deneylere başlamadan önce ilk olarak trakeal model üzerinde öksürüğün klirense olan etkisini inceleyebilmek için mukus benzeşimleri hazırlanmıştır. Deneyler sırasında kullanılan bu mukus benzeşimleri bölüm 3.1.2'de anlatıldığı şekilde farklı konsantrasyonlarda boraks ile karıştırılarak viskoelastik özelliklerde farklılıklar oluşturulur. Bu sayede farklı viskoelastik özelliğe sahip mukus benzeşimlerinin öksürük sırasındaki hava akışına göstermiş olduğu tepkiler karşılaştırılır. Viskoelastik özellikleri değiştirilen mukus benzeşimlerinin gerçek mukus ile yapılan ölçümlerde görüldüğü üzere akışkanlıklarında farklılıklar oluşturulur.



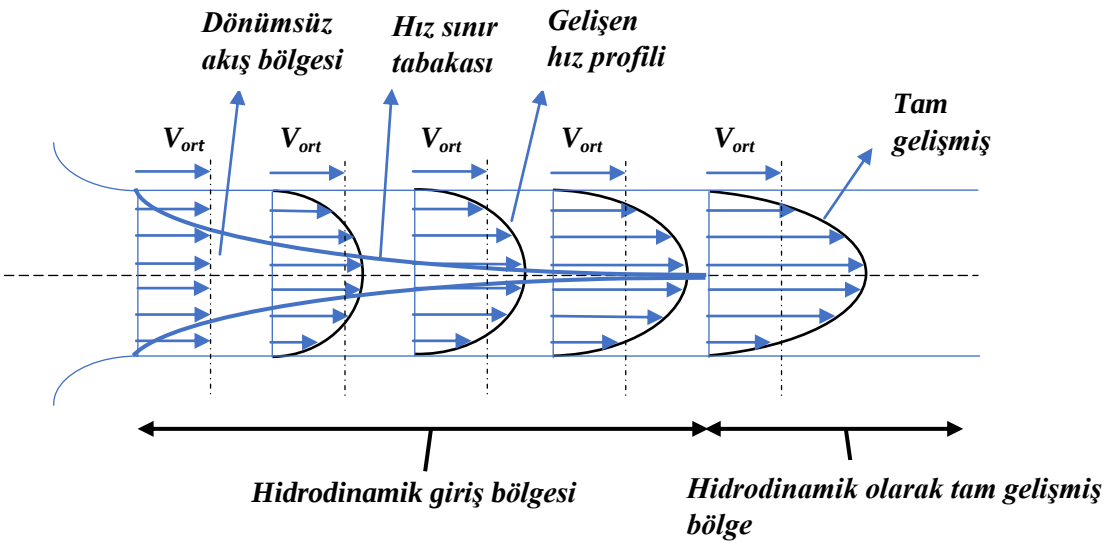
Şekil 3.4 6-mL, 9-mL, 12-mL ve 15-mL boraks solüsyonu içeriğine sahip mukus benzeşimlerinin dökülme davranışı.

Boraks solüsyonu farklı oranlarda LBG solüsyonu ile karıştırıldığı için mukus benzeşimlerin bulundukları kaptan dökülme davranışları şekil 3.4'de gösterildiği gibi farklılık gösterir.

Boraks solüsyonu miktarı arttıkça benzeşimlerin yapılarındaki çapraz bağlanmalar artar ve dolayısıyla elastik modülüs (G') artar. Bu yüzden bulundukları kaptan akıtıldığında daha kalın bir şekilde akmaya başlar ve kabı geri çektiğimizde benzeşim tekrar kabın içine dolar. 6 mL olan benzeşimde kabı dik hale getirdiğimizde geri çekilmesi daha zor olmaktadır çünkü elastik modülüsü diğerlerine göre daha düşüktür. Kendi içlerinde karşılaştıracak olursak boraks miktarını arttırdıkça mukus benzeşiminin elastik modülüsünü arttırarak genel viskoelastik yapısını hasta mukusunun reolojik yapısına benzetmeye çalışılmıştır. Düşük elastik modülüs (G') sağlıklı insanın solunum sistemi mukusunu temsil ederken, yüksek elastik modülüs kronik, KOAH ve bronşektazi gibi ciddi akciğer rahatsızlığı olan hastalarının mukusunu temsil etmektedir. Bu şekilde boraks miktarını değiştirerek mukus yapısının viskoelastisitesini değiştirerek öksürük ile mukus temizlenmesine olan etkilerini inceleme olanağı sağlanmıştır.

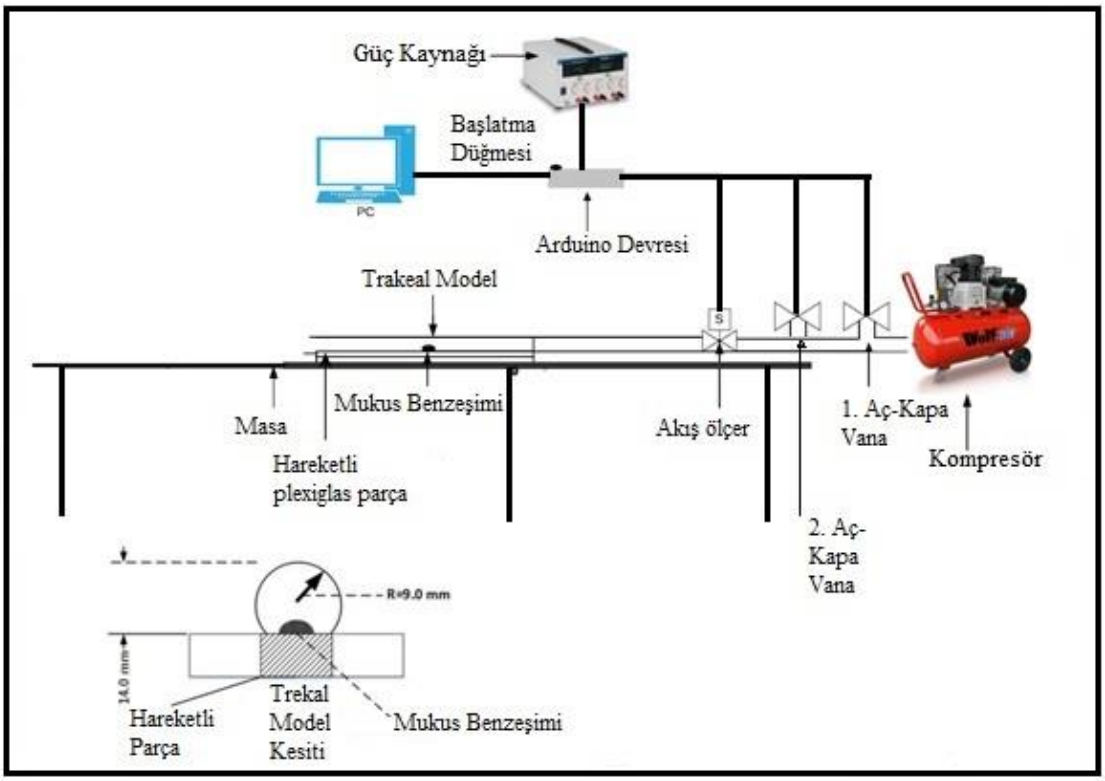
3.2.3 Deney düzeneğinin kurulumu ve çalışma prensibi

Şekil 3.6'da gösterildiği üzere, yatay bir plaka üzerine yerleştirilmiş, 35.5 cm uzunluğunda D şeklinde iç çapı 1.8 cm, dış çapı 2.5 cm olan sert pleksiglas malzemeden yapılmış soluk borusu modeli kullanılmıştır. Soluk borusu (trakea) modelinin hava akışının geldiği tarafta yine 2.5 cm'lik iç çapı olan 80 cm uzunluğunda plastik sert boru, soluk borusunun çıkış kısmına takılır diğer uç kısım ise selenoid vananın çıkışına takılarak, bölüm 2.2.6'da açıkladığı üzere, selenoid vanadan gelen hava akışında boruların daralmasından dolayı oluşacak türbülans etkiler azaltılmaya çalışılır ve tam gelişmiş hava akışının oluşması sağlanır. Bu yüzden boruların boyları olabildiğince uzun tutulmuştur. Şekil 3.5'de gösterildiği gibi hidrodinamik olarak tam gelişmiş akış oluşabilmesi için boru uzunluğunun yeterli olması gerekir.



Şekil 3.5 Dairesel boruda hız sınır tabakasının oluşumu ve hız profili

Boru uzunluğunun hesaplanması için trakeal modelimizin D şeklindeki olmasından dolayı ilk olarak hidrolik çap hesaplanmıştır. Hidrolik çap (D_h) trakeal modelin alanının çevresine oranının dört katı alınarak 0.043 m olarak hesaplanıştır. Daha sonra akış rejiminin belirlenmesi için Re sayısı hesaplanarak 5400 bulunmuştur. Re sayısını hesaplarken deneylerde kullandığımız maksimum ortalama hız 20 m/s olduğu için ortalama hız 20 m/s alınarak hesaplanmıştır. Daha sonra $L_{h,\ türbülanslı}$= 1,359 $D\ Re_D^{1/4}$ formülüne göre hidrodinamik giriş uzunluğu 0,5 m olarak bulunmuştur. İkinci aç-kapa vanasından çıkan havanın mukus benzeşimine kadar olan uzunluğu 0.5 m'den uzun alınmıştır. Bu şekilde mukusa gelmeden hava akışı tam gelişmiş hız profiline ulaşabilmektedir.



Şekil 3.6 Deney düzeneği

Akış ölçerden önce iki ayrı aç kapa vana bulunmaktadır. Birinci aç-kapa vana her deney başlangıcında kompresörden çıkan havayı açma ve deney bitiminde kapama görevi yaparken ikinci otomatik aç-kapa vana ise öksürüklerin istenilen sürelerde ayarlanıp hava akışlarının verilmesini sağlar. Hava akış kaynağı 100 L hacminde, kontrol edilebilir 2-6 bar aralığında sabit basınçta kuru hava verebilen kompresördür. Ayrıca deney düzeneğinde de gösterildiği üzere mukus benzeşiminin koyulduğu kısım trakea modeline takılıp çıkarılabilir şekilde hareket edebilmektedir. Bu sayede 0.3 mL mukus benzeşimi modelin dışında iken hareket ettirilebilir parçanın belirlenen yerine 2 mL'lik şırınga yardımıyla damlacık şeklinde yerleştirilir. Belirlenen bu nokta ne soluk borusunun girişine çok yakın ne de çıkışına çok yakın olmamalıdır, çünkü girişe yakın olursa mukusa etki eden hava da boru geçişlerinden dolayı türbülanslı hava etki edebilir, çıkışa yakın olursa hava akımıyla dışarı sürüklenebilir. Bu etkiyi azaltmak için hava girişinin 10 cm civarında ilerisine koyulur. Çıkışa da uzaklığı öksürük ile modelden çıkamayacağı kadar mesafe bırakılmıştır. Hareketli parça her yeni benzeşim koyulmadan önce nemli bez ile silinip temizlenir ve kurulanır. Mukus benzeşiminin

bulunduğu yüzey kuru ve pürüzsüzdür. Yani gerçek trakeadaki gibi mukus membranı bulunmamaktadır. Bu deneylerde sadece hava-mukus etkileşimi incelenmiştir. Arduino yazılımı ile bilgisayardan kontrol edilebilen selenoid vana tarafından tekrarlı öksürük simülasyonları oluşturulur.

Selenoid vana aynı zamanda kütle akış ölçer (Alicat MS Mass Flow Meter, Alicat Scientific, Tucson AZ, USA) olarak da görev yapmaktadır. Arduino yazılımı sayesinde öksürüklerin süresi ve dolayısıyla akış hacimleri ayarlanabilir ve öksürükler arası geçen süreler de kontrol edilebilir.

Hava akışı ile mukus benzeşimindeki yer değiştirme model üzerinde bulunan cetvel sayesinde ölçülür. Benzeşimin öksürükten önceki başlangıç ve bitiş noktaları kaydedilir. Öksürük simülasyonundan sonra tekrar ölçülür. Bu iki ölçümün de kütle merkezleri arasındaki farklılık mukus benzeşiminin yer değiştirme miktarını vermektedir.

Deney sırasında her bir verinin alım prosedürü şu şekilde olmaktadır;

1. Mukus benzeşimi şırınga ile 0.3 mL alınarak gırtlak modelinin hareketli kısmının belirlenen noktasına yerleştirilir ve ardından benzeşimin damlacık şeklini bozmadan modelin içerisine yerleştirilir.
2. Mukus trakeanın içerisine koyulduktan sonra başlangıç ve bitiş noktaları Excel dosyasında kaydedilir.
3. Arduino butonuna basarak aç kapa vanası açılır ve akış ölçerden geçen hava akış hızı ölçülür ve her bir ölçüm için ayrı akış ölçer veri sonucu kaydedilir.
4. Öksürük simülasyonu tamamlandıktan sonra mukusun tekrar trakea içindeki yeri kaydedilir ve Excel'de yazılan yer değiştirme formülü sayesinde kütle merkezindeki yer değiştirme miktarı hesaplanır.
5. Mukusu temizlemek için hareketli kısım çıkarılır ve temizlenip kurutulur.

Bu prosedür öksürük sayısını veya sürelerini değiştirerek, deneylerin güvenilirliği için art arda yüzlerce yapılarak tekrarlanır. Elde edilen akış ölçer dosyaları açılarak zamana

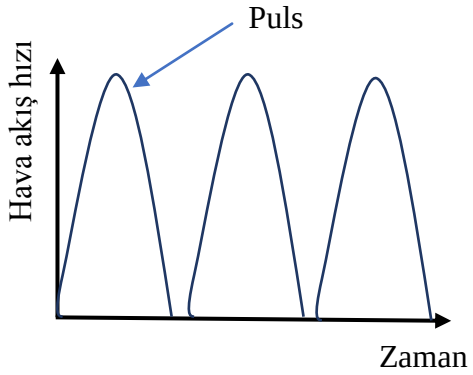
(s) karşı akış hızı (m/s) grafikleri çizilir ve ortalama hızları hesaplanır. Akış hızları öksürük sayısının mukusun yer değiştirmesine olan etkisi incelendiği için 17 m/s'de sabit tutulmuştur. Ayrıca toplam hava akış hacmi ise yaklaşık 1.1 L olarak alınmıştır. Loudon vd. (1967)'nin yaptıkları çalışmada normal ve KOAH hastalarının öksürük mekanizmaları incelendiği zaman normal kişilerde FEV1 değerleri 4 L civarında değişiklik gösterirken hasta kişilerde ise bu hacim 1-1.5 L civarında değişiklik göstermiştir. Bu veriler doğrultusunda öksürük simülasyonlarında hasta kişilerin hava akış hacmi kullanılmıştır.

3.2.4 Araştırma Bulguları ve Sonuç

Yapılan deneysel çalışmalarda mukus benzeşiminin katı trakea üzerinde yer değiştirmesine etki eden faktörler üç kısımda incelendi. İlk kısımda boraks konsantrasyonunu değiştirerek viskoelastisitesini değiştirdiğimiz mukus benzeşimlerin tek öksürük verildiğinde yer değiştirme miktarlarında farklılık olup olmadığı ile ilgiliydi. İkinci olarak bu mukus benzeşimlerinin ötelemesine öksürük simülasyonlarının sayısını arttırmak yani kısa kısa ve art arda öksürüklerin etkisinin olup olmadığı ile ilgili sonuçlar almaktı.

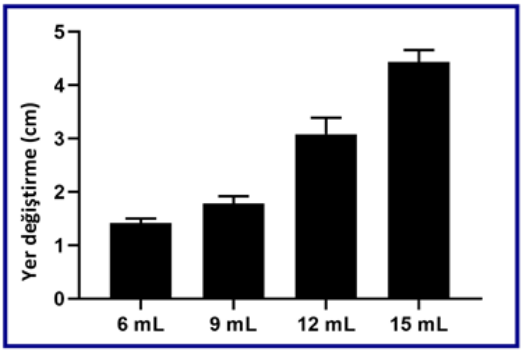
Son olarak ise art arda olan öksürüklerin hacmini ve en yüksek akış hızını sabit tutarak aralardaki bekleme sürelerini değiştirmenin etkisinin olup olmadığını bulmaktı. Yani akciğerde olan havayı art arda öksürüklerle verirken öksürükler arası sürenin mukusun ötelemesine etki edip etmediğini araştırmak çalışmanın amaçları arasında yer almaktadır. Bu bölümde bu değişkenlerin öksürükle mukusun yer değiştirmesine olan etkisi incelenmiştir.

Bu çalışmalar sırasında öksürüklerin hava akış grafiklerindeki her bir hava atımı ya da vurusunun geçtiği sırada ölçülen değere 'puls' denilecektir. Yani puls sayısın artışı ile tek bir öksürüğün daha küçük parçalara bölünerek verilmesi sağlanacaktır. Bu kavram Türkçe 'de atım ya da darbe şeklinde de çevrilmiştir.



Şekil 3.7 Öksürük simülasyonlarındaki ‘Puls’ gösterimi

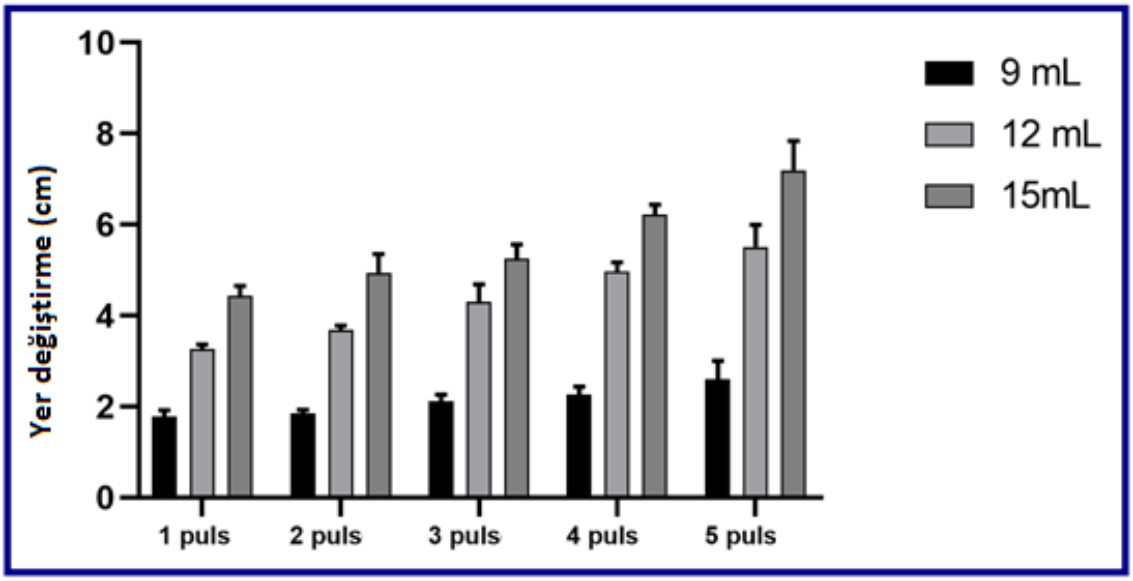
Deneyler, mukus benzeşiminin boraks konsantrasyonundaki değişiklikler ile kontrol edilen viskoelastik özelliğinin tek öksürükte kritik bir rolü olduğunu göstermiştir. Ragavan vd. (2010) yapmış oldukları çalışmalarda elastik modülüsün mukus klirensine olan etkilerini göstermişlerdir. Boraks solüsyonunun miktarı arttıkça mukus benzeşiminin öksürükle klirensinde gözle görülür artış olduğu saptanmıştır. Bu çalışmadan yola çıkarak tekrar edilen deneylerde boraks solüsyonunun miktarı değiştirilerek mukus benzeşiminin viskoelastik yapısına olan etkileri ve bu yüzden de yüksek elastik modülüse sahip olan mukus benzeşimleri öksürükle daha uzak mesafelere kadar yer değiştirebildiği gözlemlenmiştir. 15 mL boraks solüsyonu ile yapılan benzeşimin yer değiştirmesinde 6 mL boraks solüsyonu ile hazırlanan benzeşime göre tek öksürükte her bir benzeşim için ortalama yedi verinin sonucunda gözle görülür bir ilerleme olduğu kaydedilmiştir. Şekil 3.8’de de görüldüğü üzere boraks miktarı arttıkça mukus benzeşiminin yer değiştirmesi de artış göstermiştir.



Şekil 3.8 Farklı tiplerdeki mukus benzeşimlerinin tek öksürükteki yer değiştirmesi

Bunlara ek olarak mukus benzeşimlerinin boraks miktarlarını arttırarak öksürük simülasyonlarının hava akış hacmini ve maksimum akış hızını sabit tutarak da deneyler yapılmıştır. Bu çalışmalarda da görüldüğü üzere sadece tek öksürükte değil art arda olan çoklu öksürüklerde de mukusun daha yoğun kıvamlı yani içerisindeki çapraz bağlarının hasta mukuslarında olduğu gibi artış göstermesi aşağıdaki şekil 3.9'de görüldüğü üzere art arda öksürükte puls sayılarının artmasıyla da artış göstermiştir.

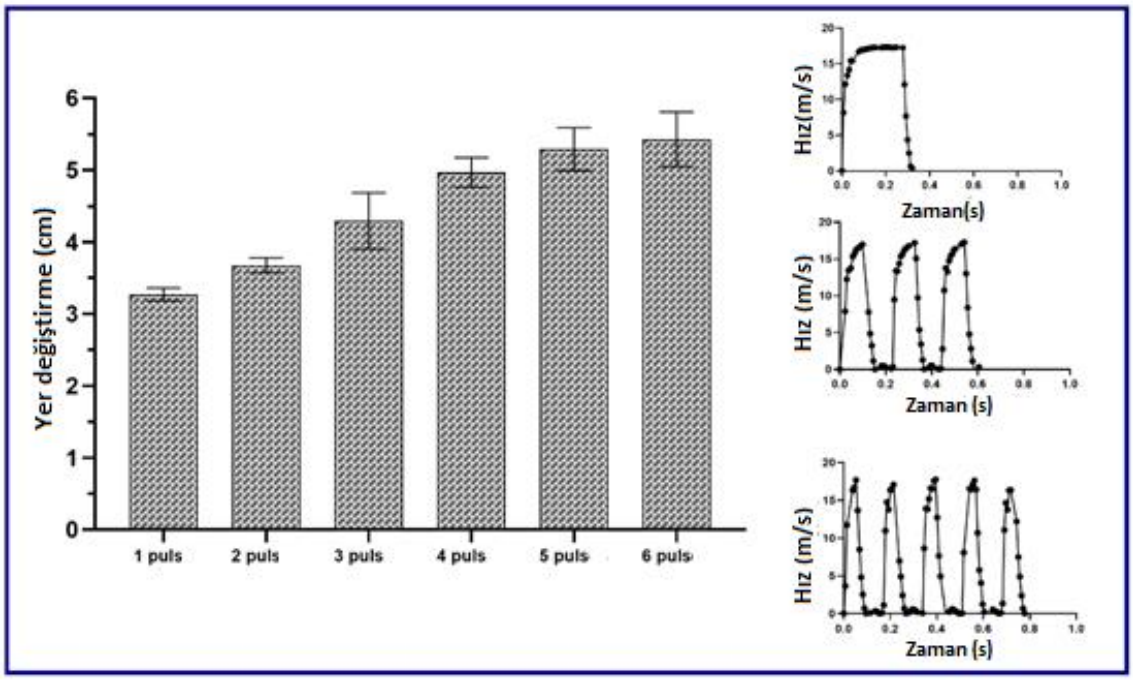
Şekil 3.8'de her puls sayısı için kendi içinde mukus benzeşiminin boraks konsantrasyonu arttıkça yer değiştirme de artmıştır. Hem puls sayısı arttıkça yer değiştirme artmıştır hem de mukus benzeşiminin boraks miktarı arttıkça yer değiştirme artmıştır. Buradan çıkarılacak sonuç hasta mukusunun elastik modülüsü arttıkça öksürükle trakeadan temizlenmesinin daha kolay olabileceğidir.



Şekil 3.9 Tekrarlı öksürüklerde puls sayısının artışıyla birlikte 9-12-15 mL boraks solüsyonu karıştırılmış mukus benzeşimlerinin yer değiştirmesine olan etkisi

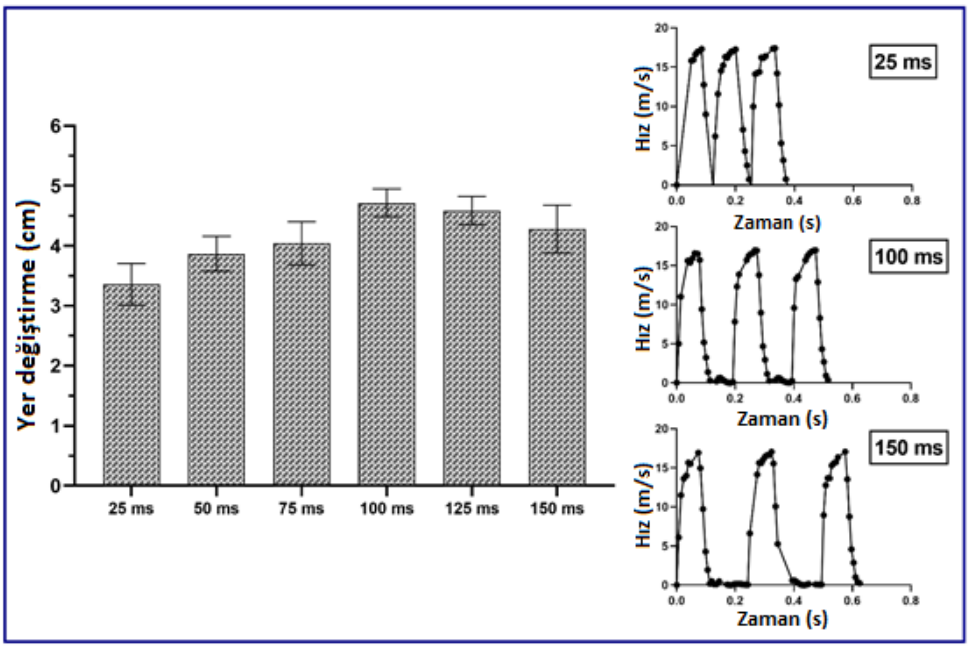
Zahm vd. (1991)'nin katı trakea model üzerinde mukus benzeşimi ile yaptıkları çalışmalarda tekrarlı öksürükler mukusun yer değiştirmesinde artışlara sebep olduğunu göstermişlerdir. Buradan yola çıkarak yaptığımız deneysel çalışmalarda, şekil 3.10'daki sonuçlar elde edilmiştir. Bu deneylerde 0.3 mL hacminde mukus benzeşiminin tek

öksürük ve 2-3-4-5-6 puls'taki tekrarlı öksürükler karşısında yer değiştirmeleri incelenmiştir. Öksürük simülasyonlarında tek puls'ta verilen hava akış hacmi 1.1 L iken maksimum akış hızı 17.5 m/s'dir. Tek pulstaki öksürüğün toplam hacmini ve maksimum hızını sabit tutarak 2-3-4-5-6 puls şeklinde öksürüklere bölünmüştür. Tek pulslı bir öksürük süresi 300 ms iken puls sayısının artması ile aynı maksimum hıza çıkabilmesi ve toplam hacmin aynı kalması için bu süreler de artış göstermiştir. Aşağıdaki grafikte 12 mL boraks solüsyonu ile hazırlanan mukus benzeşimi kullanılmıştır yani hasta mukusunu simüle eden benzeşim üzerinden çalışılmıştır. Sonuç olarak, hasta mukusunun klirensinin öksürük ile veriminin arttırılması puls sayısını arttırarak mümkün olabileceği yönündedir. Bu sonuç sadece 12 mL'lik boraks solüsyonu karışımlı mukus benzeşimi için değil şekil 3.9'da da gösterildiği gibi 9 ve 15 mL'lik mukus benzeşimleri için de geçerlidir. Genellemek gerekirse boraks miktarı arttıkça mukusun tekrarlı öksürüklere vermiş olduğu yanıt yer değiştirmesinde artış yönündedir.



Şekil 3.10 12 mL boraks solüsyonu ile hazırlanan mukusun 1-2-3-4-5-6 pulstaki yer değiştirme grafiği (Solda). 1-3-5 pulsta hava akış hızının zamana göre değişim grafikleri (Sağda).

Şekil 3.11'de 3 pulslu tekrarlı öksürüklerde pulslar arası bekleme süresinin 12 mL boraks solüsyonu karışımlı mukusun yer değiştirmesine olan etkisi görülmektedir. 3 pulsta toplam öksürük süresi 300 ms ve her puls 100 ms olarak verilmiştir. Bu grafiğe göre pulslar arası geçen süre 25 ms'den 150 ms'ye kadar 25 ms arttırarak öksürük simülasyonları verilmiştir. Mukusun yer değiştirmesinde 25 ms'den 100 ms'ye kadar artış gerçekleşmiştir. Daha sonra azalma gözlemlenmiştir. Bu sonuçlara göre, aradaki geçen sürenin mukusun yer değiştirmesinde en etkili sonucu vermesi için optimum bir sürenin varlığından bahsedilebilmek mümkündür. 25 ms' deki yer değiştirmeyi şekil 3.10' daki tek pulsta alınan ölçümler ile karşılaştırırsak eğer hemen hemen aynı sonuçlar alındığı görülmektedir. Aradaki sürenin çok kısa olması tekrarlı öksürüğün etkisinin azalmasına neden olmuştur. Optimum süre sağlandığı zaman maksimum yer değiştirme gözlemlenirken optimum süreden daha fazla sürenin geçmesi mukusun trakea modeli üzerinde yapmış olduğu hareketi tamamlamasına ve yüzeye yapışmasına neden olabileceği düşünülebilir. Bu yüzden mukusun hareketini maksimum seviyede yapabilmesi için hava akışının verilme şekli ve süresi önem arz etmektedir.



Şekil 3.11 3 pulslu tekrarlı öksürükte puls arası sürenin mukusun (12 mL) yer değiştirmesine olan etkisi (Solda). 25-100-150 ms aralıklı 3 pulslu öksürüklerin zamana karşı akış hızı grafikleri (Sağda).

3.2.5 Tartışma ve Özet

Bu bölümdeki araştırma, sert trakeal bir modelde simüle edilmiş öksürük pulslarına maruz kalan mukusun davranışını anlamaya yönelik olmuştur. Tek bir öksürük yerine tekrarlayan, art arda gelen öksürük ile mukusun yer değiştirmesinde artış olup olmadığı araştırmanın ana amaçları arasında yer almaktadır. Elde edilen sonuçlara göre, tekrarlı öksürüklerin mukus klirensinde öksürük veriminin arttırılmasına katkıda bulunabileceği sonucuna varılmıştır.

Mukus numunesi damlacık şeklinde model üzerine yerleştirilir. İlk öksürük manevrasından sonra mukus uzak mesafelere kadar yapışkan bir küre gibi yuvarlanmaya başlar fakat mukusun hava akışına maruz kalan profili giderek küçülür bu yüzden art arda gelen öksürük pulslarının etkisi azalır. Ayrıca, mukusun elastisitesi bu açıdan çok önemli hale gelir çünkü mukusun iç kohesif kuvveti, yüksek elastik modülüsle birlikte mukusun yüzeye daha az yayılmasına neden olurken daha düşük elastik modülüse sahip olan mukus yüzeye daha kolay yayılıp art arda gelen öksürüklerin etkisinin azalmasına neden olur. Buradan da art arda öksürüklerin yüksek elastik modülüslü mukuslarda klirensi arttırdığı sonucuna varılır. Yapılan çalışmalarda öksürük pulsları arasında optimum zaman olduğu gözlemlendi ve bu optimum zamandan sonra süre arttıkça mukusun yer değiştirmesi tekrar azalmaya başladı.

Özet olarak, bu deneysel çalışmalar tek öksürükte verilen hava hacminin ve öksürüğün maksimum hızının aynı tutularak kısa ve kesintili öksürüklerle verilmesi mukus benzeşiminin toplam yer değiştirmesini arttırıcı yönde etkisinin olduğu ve dolayısıyla mukusun öksürükle klirensine etkisinin pozitif olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmalarda sadece tekrarlı öksürüğün klirense olan etkisi değil mukusun elastisitesinin ve tekrarlı öksürükler arasında geçen sürenin de klirense olan etkileri araştırılmıştır.

3.3 Titreşimli Hava Akımının Mukus Temizlenmesine Olan Etkisi

3.3.1 Giriş ve Amaç

Titreşimli hava akımlarının mukusun temizlenmesine olan etkileri hem hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda hem de katı modeller üzerinde yapılan deneylerde açıkça belirtilmiştir (King vd. 1983, King vd. 1984, Freitag vd. 1989, Tomkiewicz vd. 1994). Bu amaçla obstrüktif akciğer hastalıkları olan hastalar için titreşimli hava akımlarının mukusun temizlenmesine yönelik birçok terapi yöntemleri de geliştirilmiştir (Olseni vd. 2004, Başyiğit ve Yıldız 2005). Öksürüğün verimliliğini arttırmak için akış düzeni ve sıvı tabakası ile hava akışının etkileşimi gibi bazı fiziksel özellikler öne çıkar. Mukus üretiminin miktarı, mukusun viskoelastik özellikleri ve hava akış hızı mukusun temizlenmesini etkiler. Hava akış hızının arttırılması mukusun taşınmasıyla doğrudan orantılıdır. Hava akış hızına titreşimler de eklendiği zaman viskozitenin düşmesi ve elastik modülüsün artması sonucu mukusun temizlenmesine yardımcı olur. Ayrıca bu titreşimler mukus üzerinde mukolitik etki göstererek yapışık olduğu yüzeyden kopmasına ve öksürüğün veriminin artmasına neden olmaktadır.

Bu çalışmada amaç, hastalardan alınan doğal mukusun reolojik ölçümlerine göre hazırlanan kalın, katı-gibi davranan mukus benzeşimlerinin etkili bir şekilde yer değiştirmesi için hava akışına eklenen titreşimlerin;

1. Mukusun yer değiştirmesine olan etkisini görmek,
2. Optimum bir frekans aralığı olup olmadığını araştırmaktır.

3.3.2 Materyal ve Yöntem

Quake® Mukus Temizleme Cihazı

Quake® mukus temizleme cihazı, solunumun hem inspiratuar hem de ekspiratuar fazlarında hava akışını titreştiren bir cihazdır. Şekil 3.12'de görüldüğü üzere cihazın

içindeki kesikli silindirin etrafında elle manuel bir şekilde çevrilebilir dış silindir mevcuttur. Üstteki bu silindirin çevrilmesiyle hava akımı yalnızca iki silindirin üzerindeki 12 kesikli parçaya ayrılmış kanatlar aynı hizaya girdiği zaman gerçekleşir ve kullanıcı da üst silindiri çevirdikçe hava akımı düzenli aralıklarla kesilir. Bu silindirin döndürülme hızı titreşimli hava akışın frekansını belirlemektedir. Titreşim frekansı ve basınç değişiklikleri döndürme hızına bağlıdır.



Şekil 3.12 Quake® mukus temizleme cihazı

Yapılan deneylerin amaçları arasında titreşim frekanslarının mukusun klirensine olan etkisinin olup olmadığı belirtilmişti. Bu yüzden bu cihazı manuel sistemini üst silindirine DC motor eklenerek ve voltaj kontrollü güç kaynağına bağlayarak dönme hızı otomatik bir sistem haline getirildi. Bu şekilde frekanstaki değişiklikler voltaj miktarını değiştirerek yapılmıştır.

T- bağlantılı boru sistemi

Trakea modelinden gelen hava akışı T bağlantı borusundan geçerek Quake® sayesinde havanın titreşimi sağlanır. Şekil 3.13'de gösterilen T bağlantısında olan vana ile oluşan öksürük simülasyonunun kare dalga boyunun ayarlanması için kullanılır. Bu vana kapatıldığı zaman tek pulsun üzerine eklenen titreşimlerin genliği artar ve direnç artışı nedeniyle ortalama hız düşer. Vananın açılmasıyla ortalama hız artarken kare dalganın üzerine eklenen titreşimlerin genliği sönümlenir.



Şekil 3.13 T-bağlantılı boru sistemi

Kütle Akış Ölçer Cihazı

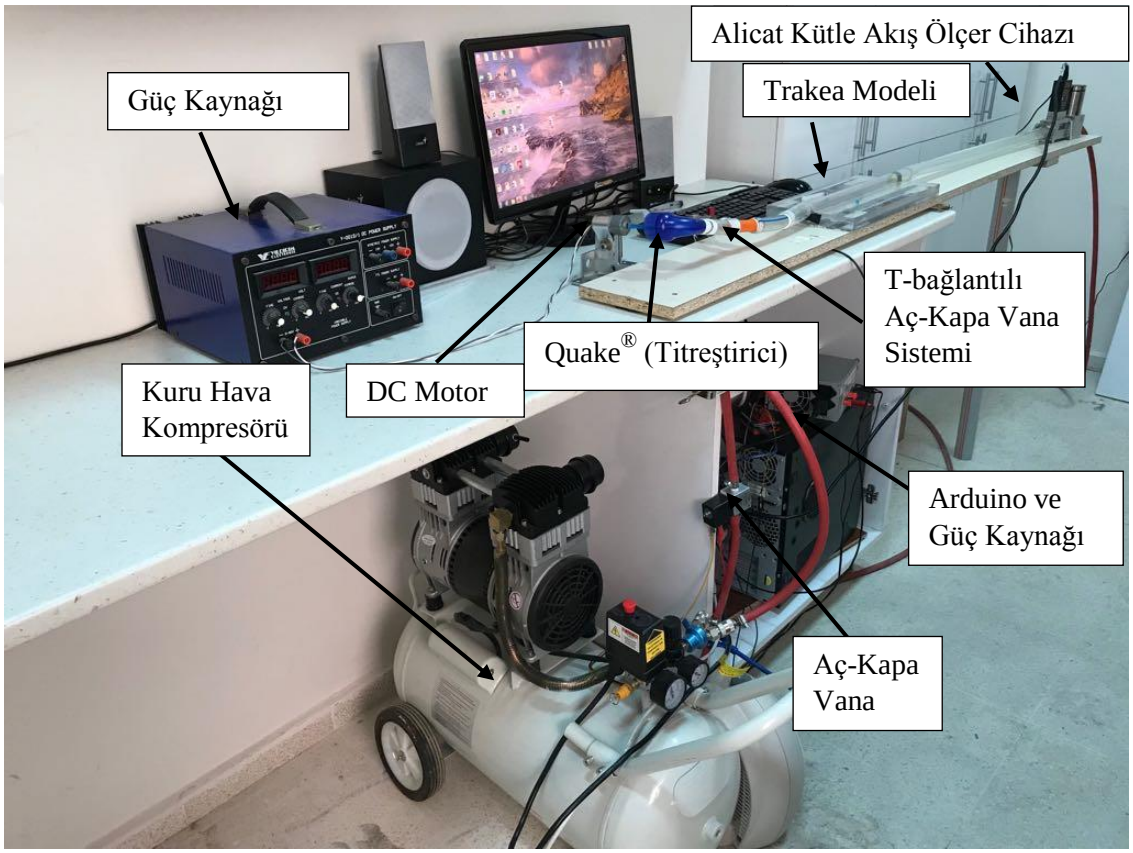
Çok fonksiyonlu kütle akış ölçer cihazı hem kütle akışı hem hacimsel akış hem de basınç ve akış sıcaklığını ölçebilmektedir. Hacimsel akış hızı kütle akış ölçer (Alicat MS Mass Flow Meter, Alicat Scientific, Tucson AZ, USA) ile ölçülmüştür. Akışın ortalama hızı ise trakea modelinin kesit alanına bölünmesi ile ölçülür. Bu cihazın standart tepki süresi 10 ms civarındadır. Minimum tepki süresi 7 ms olarak ölçümler sırasında görülmüştür. Bu da demek oluyor ki her 7 ms'de bir hacimsel akış hızını ölçerek öksürük boyunca akış hızının ölçülmesini sağlamaktadır.



Şekil 3.14 Kütle Akış Ölçer (Alicat MS Mass Flow Meter, Alicat Scientific, Tucson AZ, USA)

3.3.3 Deney Düzeneği ve Ölçüm Metodu

Aşağıdaki şekil 3.15'de görüldüğü üzere tekrarlı öksürük deneylerinin yapıldığı düzeneğe T-bağlantılı boru sistemi trakea modelinin çıkış kısmına takılır ve borunun diğer ucuna da Quake® marka titreştirici bağlanır. Bu titreştiricinin frekans ayarı DC motor sayesinde voltajın değiştirilmesi ile yapılır.



Şekil 3.15 Titreşimli deney düzeneği

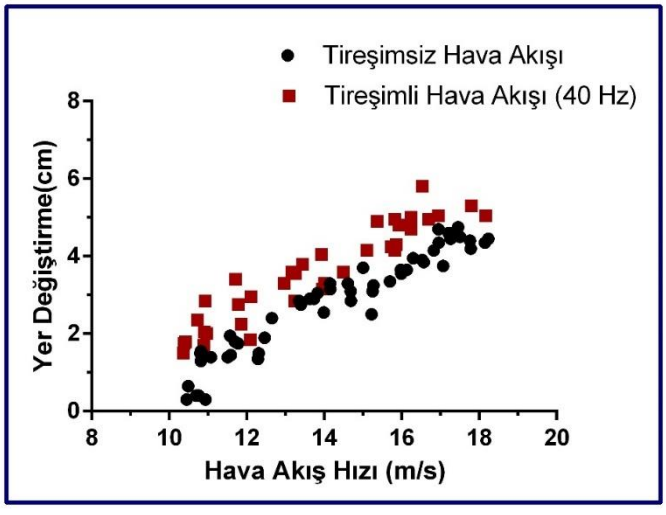
Bilgisayarda akış ölçerin yazılımı kurulup Arduino ile 300 ms'ye tek öksürük için gerekli ayarlamalar yapıldıktan sonra mukus benzeşimi trakea modelinin içerisine yerleştirilir daha sonra modelin çıkış kısmına T-bağlantılı aç kapa vanası ile titreştirici takılır. Ortalama hızın titreşimli ve titreşimsiz hava akışında mukusun yer değiştirmesi ile ilgili yapılan deneylerde güç kaynağının voltajı sabit tutulurken basıncı 2-5.5 bar arasında 0.5 bar arttırarak ölçümler alınmıştır. Bu sayede ortalama akış hızı değiştirilir.

Optimum frekans aralığını bulmak için yapılan deneylerde ise istenilen titreşim frekansı güç kaynağındaki voltajın 2.5-6 V aralığında değiştirerek ayarlanır. Basınç ise sabit tutulur. Akış ve titreşim ile ilgili girdilerin ayarlanmasının ardından öksürük pulsları verilir ve mukus benzeşiminin trakea içerisinde hareketi ilk bölümde anlatıldığı üzere kütle merkezindeki yer değiştirme miktarının hesaplanması ile elde edilir.

3.3.4 Araştırma Bulguları ve Sonuç

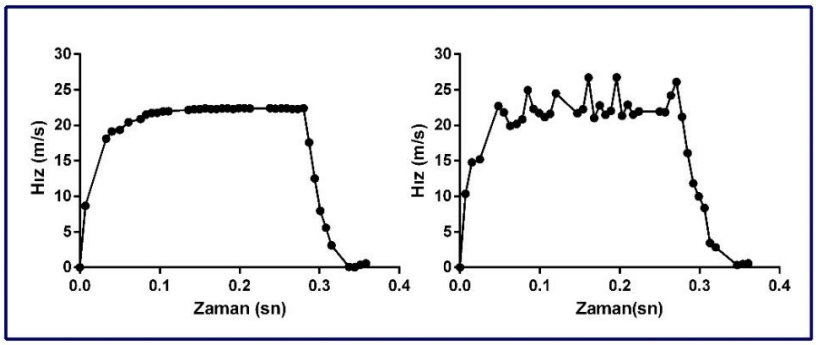
Ortalama akış hızının klirense etkisi

12 mL boraks solüsyonu ile hazırlanan mukus benzeşiminin ortalama hava akış hızını arttırarak yer değiştirmeye olan etkisi titreşimli ve titreşimsiz hava akışları verilerek karşılaştırılmıştır. Tek pulsta öksürüğe titreşimler eklenir, bu titreşimlerin genlikleri hemen hemen aynı tutulmaya çalışılır ve kompresörün basıncı arttırılarak öksürüğün ortalama hızı arttırılır. Elde edilen sonuçlara göre 11 ile 21 m/s ortalama hızları arasında titreşimsiz olarak tek bir öksürükte mukusta görülen yer değiştirme 40 Hz titreşim verilen hava akışı ile tek öksürükte mukusta görülen yer değiştirmeden daha az olduğu şekil 3.16'da görülür.

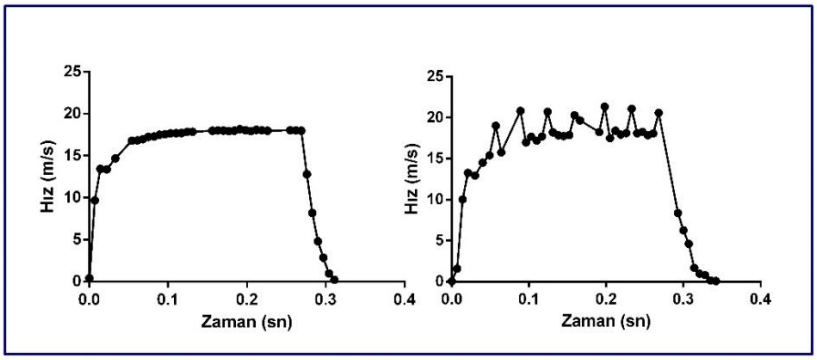


Şekil 3.16 Titreşimli (40 Hz) ve titreşimsiz hava akışlarında ortalama akış hızının yer değiştirmeye olan etkisi

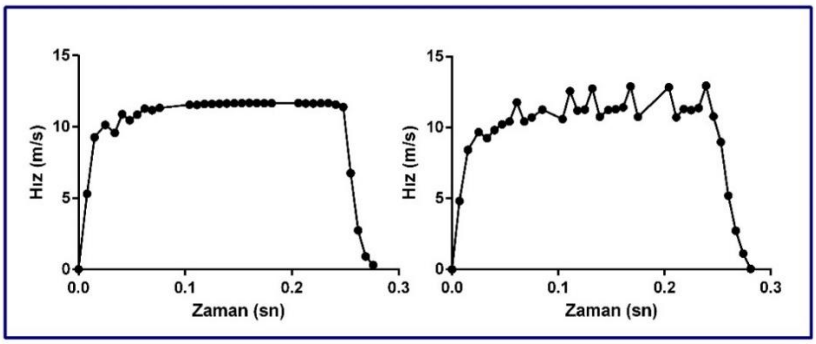
Şekil 3.17, 3.18 ve 3.19'da titreşimsiz öksürükler kare dalga özelliği gösterir, öksürüğe eklenen titreşimler de kare dalganın üzerine eklenmiş sinüzoidal dalga değişimlerini gösterir. Şekil 3.17, 3.18 ve 3.19'u karşılaştırırsak üçünde de titreşimlerin frekansı 40 Hz iken ortalama hızları farklılık göstermiştir. Titreşimli ve titreşimsiz öksürük etkisini karşılaştırabilmek için öksürüğe titreşim eklendiğinde ortalama hız titreşimsiz öksürükteki puls ile aynı tutuşmuştur. Yukarıda bahsedildiği üzere farklı ortalama hızlarda hemen hemen aynı genliklere sahip titreşimler görülmektedir. Ayrıca frekansın etkisini inceleyebilmek için de ortalama hız yanında titreşim genlikleri de aynı tutulmuştur. Ortalama hızın ötelemeye olan etkisinin hız-zaman profilleri şekil 3.17, 3.18 ve 3.19'da gösterilmiştir. Bu hız grafikleri hacimsel akış ölçer ile elde edilen hacimsel akış hızından ortalama hızın hesaplanması ile elde edilmiştir.



Şekil 3.17 Ortalama hızı 21 m/s olan öksürük hava akışı grafiği (Solda). 40 Hz frekanslı ortalama hızı 21 m/s olan titreşim eklenen öksürüğün hava akışı grafiği (Sağda)



Şekil 3.18 Ortalama hızı 17 m/s olan öksürük hava akışı grafiği (Solda). 40 Hz frekanslı ortalama hızı 17 m/s olan titreşim eklenen öksürüğün hava akışı grafiği (Sağda)



Şekil 3.19 Ortalama hızı 11 m/s olan öksürük hava akışı grafiği (Solda). 40 Hz frekanslı ortalama hızı 11 m/s olan titreşim eklenen öksürüğün hava akışı grafiği (Sağda)

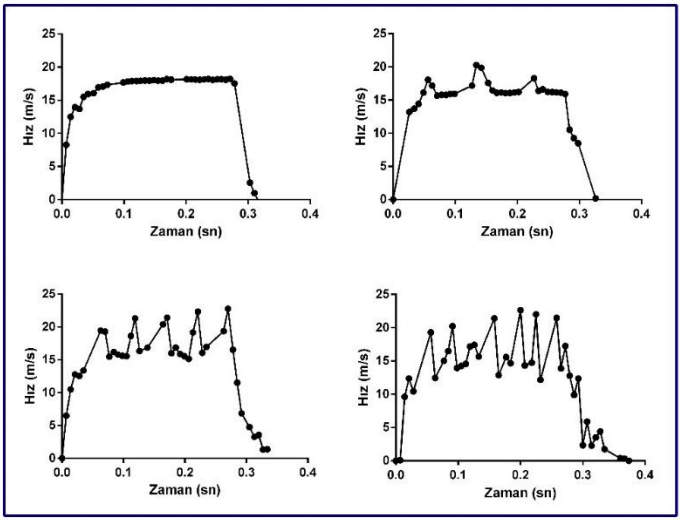
Titreşimli hız grafiklerinde kare dalganın üzerine eklenen titreşimler titreştiricide eşit aralıklı olarak verilse de hacimsel akış hızı 7 ms'de bir veri alması için ayarlanmış olsa da bu akış ölçerin etkili ölçüm aralığı 10-15 ms civarındadır. Sürekli olmayan veri alımı olduğu için sinüzoidal dalga tam olarak grafikte gözlenememektedir. Titreşim frekansları ise sinüzoidal dalganın iki tepe arasındaki geçen süreden türetilmiştir.

Bu akış ve hız profillerinden şekil 3.16'daki grafiğe göre mukus benzeşiminin trakea modeli üzerinde yer değiştirmesi öksürük hızının artmasından pozitif anlamda etkilenmiştir. Düşük öksürük hızlarında titreşimli hava akışı verildiğinde mukusun yer değiştirme miktarında artış olduğu söylenebilir. Sonuç olarak öksürüğe titreşim düşük hızlarda da olumlu etkileri olmuştur.

Sabit ortalama hızda farklı frekansların mukus benzeşimlerinin yer değiştirmesine olan etkisi

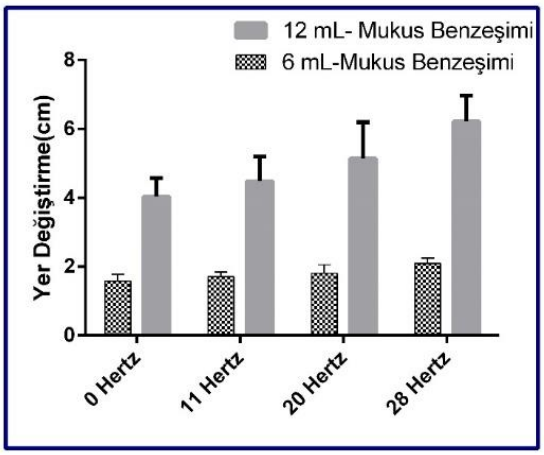
Bu bölümde yapılan deneyler sırasında şekil 3.20'de görüldüğü üzere simüle öksürükler 0.3 saniye verilerek ortalama akış hızları 16 m/s ve toplam hava hacmi yaklaşık 1.1 L'de sabitlenerek yapılmıştır. Yapılan titreşim deneyleri göstermiştir ki mukus benzeşiminin yer değiştirme miktarı belli bir frekans aralığına kadar sürekli artış gösterirken maksimum yer değiştirmeye ulaştıktan sonra hava akışındaki artan titreşim frekansları mukusun kohesif damlacık şeklinin iyice bozulduğu ve parçalandığı gözlemlenmiştir. Bu parçalanmalar artan frekansın etkisi ile benzeşimin yapısında

bulunan çapraz bağların kopmasına ve bütünlüğünü devam ettirememesine ve dolayısı ile elastik özellik gösterememesine sebep olmaktadır.



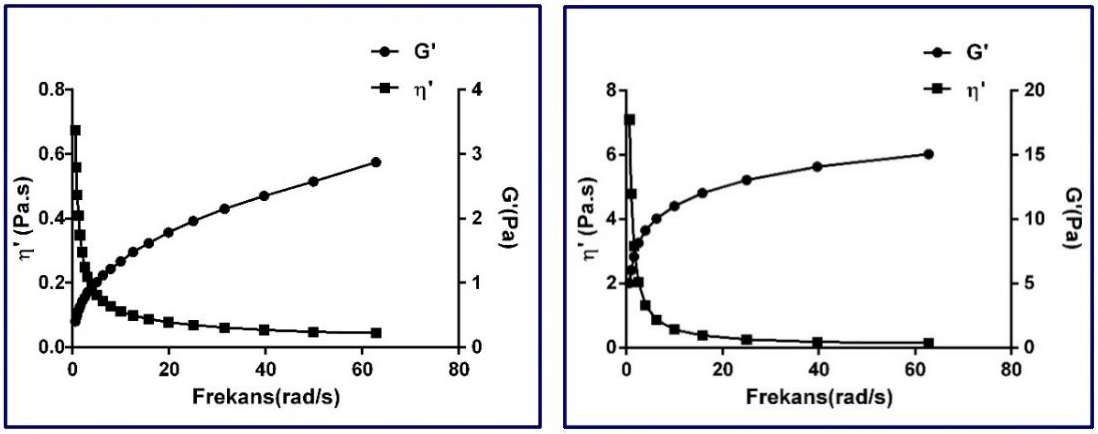
Şekil 3.20 Titreşimsiz ve titreşimli hava akışı hız-zaman grafikleri

Mukus benzeşimlerinin boraks miktarları değişiklik gösterdikçe ve bu mukus benzeşimlerinin reolojik ölçüm sonuçlarında elde edilen G′ (elastik modülüs) ve η′ (viskozite)'nin değerlerindeki artış ya da azalış frekans aralığının kaymasına neden olur.



Şekil 3.21 6 ve 12 ml boraks solüsyonu ile hazırlanan mukus benzeşimlerinin farklı titreşim frekanslarındaki yer değiştirmelerinin karşılaştırılması

Yukarıdaki şekil 3.21 farklı frekanslarda iki farklı mukus benzeşiminin titreşimli hava akışına göstermiş olduğu yer değiştirmelerinin karşılaştırılması görülmektedir. Yüksek elastik modülüse (G′) sahip mukus benzeşimi (12 mL boraks solüsyonu ile hazırlanan) düşük elastik modülüse (G′) sahip mukus benzeşiminden (6 mL boraks solüsyonu ile hazırlanan) çok daha fazla ötelemelerde artış göstermiştir. Düşük elastisiteli mukus benzeşimi frekansın artışına çok düşük oranda tepki göstererek az miktarda yer değiştirmesinde artış olmuştur. Yüksek elastisiteli mukus hem düşük frekanslarda hem de yüksek frekanslarda titreşimli hava akışına yer değiştirmede artan yönde tepki vermiştir.

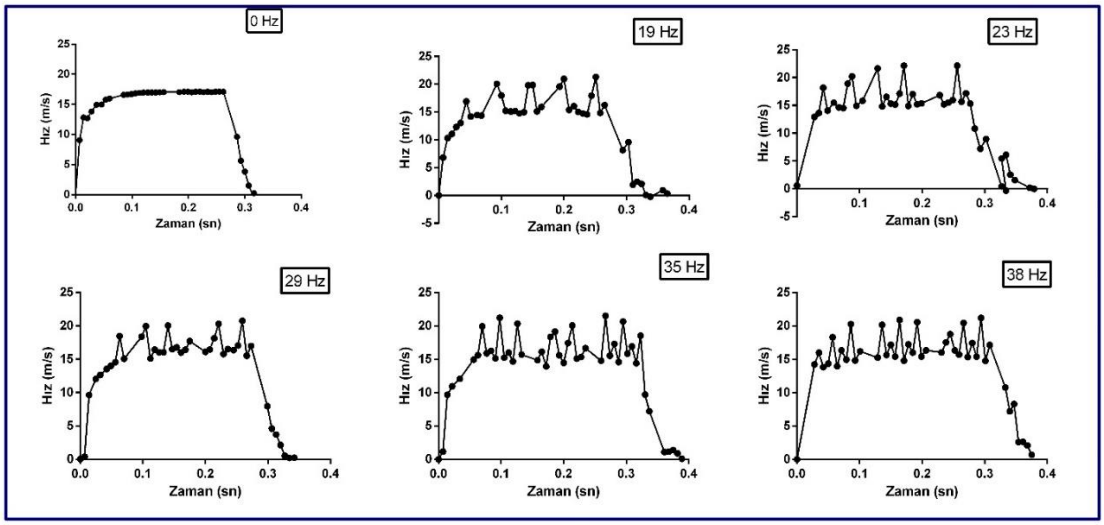


Şekil 3.22 (Solda) 6 mL boraks solüsyonu ile hazırlanan (Sağda) 12 mL boraks solüsyonu ile hazırlanan mukus benzeşimi

Mukus benzeşimlerinin şekil 3.22'de gösterildiği üzere reolojik ölçümleri genel olarak gerçek mukus benzeşimlerinin elastik modülüs ve viskoziteleriyle benzer davranışlar gösterir ama frekans arttıkça elastik modülüslerinin ulaştığı değer aynı frekans aralığında 12 mL'lik mukus benzeşimi daha büyük değerlere sahip olur. Her iki benzeşimde kayma incelmesi davranışı gösterdiği için titreşim frekanslarının artışına da yer değiştirmelerde artan bir grafik gözlemlenmiştir.

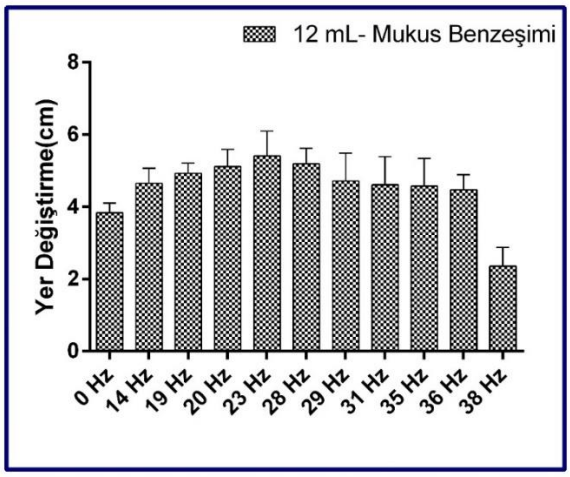
Mukus benzeşiminin maksimum yer değiştirmesi için gerekli titreşim frekansının belirlenmesi

15.5 m/s ortalama akış hızı ile yapılan titreşimli öksürük deneylerinde öksürük süresi 300 ms olarak ayarlanmıştır. Toplam hava akış hacmi bütün frekanslarda yaklaşık 1 litredir.



Şekil 3.23 12 ml mukus benzeşiminin 0-19-23-29-35 ve 38 Hz frekansta akış hız-zaman grafikleri

Normal mukus yapısına benzer mukus benzeşimi (6 mL) ile hasta mukus yapısına benzer mukus benzeşimi (12 mL) ile yapılan çalışma neticesinde farklı frekanslarda alınan yer değiştirme sonuçlarında frekansın artması ile öteleme belli bir noktaya kadar artış göstermiştir. Normal mukus benzeri olan mukus benzeşimi frekansın artışına çok fazla yer değiştirmede artış göstermezken hasta mukusu benzeri olan benzeşimde yer değiştirmede ciddi artış olmuştur.



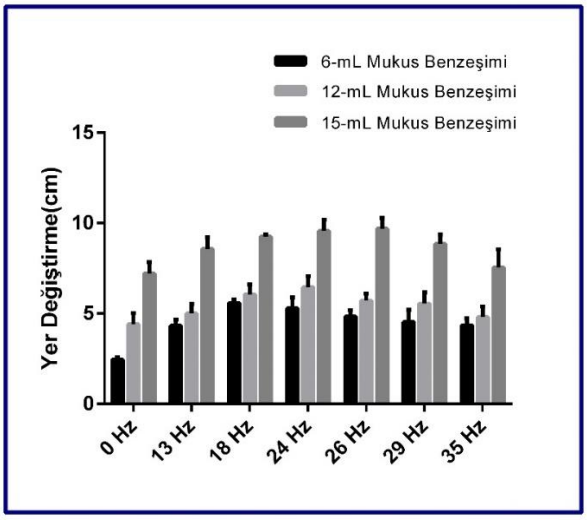
Şekil 3.24 12 mL hasta mukusu benzeşiminin 15.5 m/s ortalama hızda frekansa bağlı yer değiştirme grafiği

Bu noktada hasta mukusu benzeri (12 mL boraks solüsyonu ile hazırlanan benzeşim) ile yapılan çalışmalarda yukarıdaki şekil 3.24'te gösterildiği üzere frekans miktarı yaklaşık 38 Hz' e kadar arttırıldığında frekansta yaklaşık 23 Hz'den sonra mukusun yer değiştirme miktarında azalmalar meydana gelmiştir. Frekansın 23-28 Hz aralığında maksimum yer değiştirmeye ulaşabileceği sonucuna varılmıştır. Bir sonraki adımda farklı mukus benzeşimlerinin optimum frekans aralığı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.

Titreşimli hava akışında optimum frekans aralığının belirlenmesi

6 ve 12 mL boraks solüsyonu ile hazırlanan mukus benzeşimlerinin frekansın artması ile yer değiştirmelerinde olan artışı gözlemlemenin ardından frekansı 35 Hz'e kadar arttırarak bu artışların devam edip edemeyeceği gözlemlenmiştir. Mukus benzeşiminin elastisitesini arttırarak (15 mL boraks solüsyonu ile) bir mukus benzeşimi daha hazırlanarak yer değiştirme deneyleri tekrar edilmiştir. Elde edilen sonuçlarda mukus benzeşimlerinin depolama modülüsünün artması ile maksimum yer değiştirmeye çıkabilme frekansı da artış göstermiştir. Yani, düşük elastik modülüslü mukus benzeşimi (6 mL-mukus) 18 Hz civarında maksimum yer değiştirme göstererek ardından frekans artsa da yer değiştirme miktarında düşme görülürken 12 mL-mukus benzeşimi maksimum yer değiştirmeye 24 Hz civarında ulaşır. Daha sonra frekans

arttıkça yer değiştirmede azalma görülmüştür. 15 mL-mukus benzeşimi ile yapılan titreşim deneyinde ise maksimum ötelemeye ulaştığı frekans 26 Hz civarında olmuştur.



Şekil 3.25 6-12-15 mL mukus benzeşimlerinin yer değiştirme-frekans grafiği

3.3.5 Tartışma ve Sonuç

Elde edilen sonuçlardan mukusun elastik modülüsünün artmasıyla maksimum ötelemeye ulaştığı frekans aralığı grafikte de görüldüğü üzere yüksek frekansa doğru kaymıştır. Hastalarda öksürüklerindeki titreşim frekanslarının arttırılmasıyla belli bir noktaya kadar etkili mukus klirensi sağlanabilirken belli bir frekanstan sonra klirense azalma meydana gelir ve titreşimlerin etkisi azalır. Bu yüzden hastalarda mukus temizleme terapisi uygulanırken mukuslarının reolojik ölçüm sonuçlarına göre verilecek hava titreşim frekanslarının belirlenmesi etkili mukus klirensi açısından önem arz edebilir.

4. SONUÇ

Bu çalışmada, solunum sisteminde normal olmayan durumlarda vücut durumu düzeltmek için savunma mekanizması geliştirir ve bu geliştirilen mekanizma öksürük klirensinin etkisinin arttırılması için yeni durumlar oluşturur. Solunum sisteminde yolunda gitmeyen herhangi bir durum oluştuğu zaman vücudun doğal savunma mekanizması mukus salgılamasını arttırır, mukusun daha kalın ve pürülan hale gelmesini sağlar. Böyle durumda öksürük ile klirens devreye girerek mukusun temizlenmesini sağlar. Mukusun bu kalın ve yüksek elastik yapısı öksürükle temizlenmesini kolaylaştırır fakat KOAH ve bronşektazi gibi kronik tıkayıcı akciğer hastalıklarında mukus daha kalın, yüksek elastik özelliğe sahip olsa da bu durum aslında öksürükle mukus temizlenmesini arttırıcı etkiye sahiptir. Tıkalı hava yolları ve elastikiyetini kaybeden akciğerlerin solunan hava hacminin düşmesine ve düşük hava akış hacmine sahip öksürük oluşturmasına sebep olur. Solunan hava hacmi azalsa da daralan soluk borusundan dolayı akış hızı öksürükle mukus temizlemesini sağlayabilir.

Öksürük verimini arttırmak için mukus-hava akışı etkileşiminin anlaşılabilmesi için ilk olarak KOAH ve bronşektazili hastalardan gerçek mukus numunelerinin viskoelastik özelliklerinin belirlenebilmesi için reolojik karakterizasyon çalışması yapılmıştır. Hastalardan toplanan mukusun genel davranışı ile ilgili elde edilen verilerde mukusların elastik modülüs ve viskozitelerinin büyüklükleri hastadan hastaya değişiklik gösterse de frekansa göre elastik modülüs ve viskozitedeki değişimler benzerlik göstermektedir. Tüm hastalardan alınan mukusun davranışı kayıp faktörlerinin 1'in altında çıkmasından dolayı viskoelastik katı olarak tanımlanabilir. Ayrıca frekans tarama testlerine göre frekansın artışıyla elastik modülüs 0-20 Hz aralığında hızlı bir şekilde artarken 20-80 Hz aralığında yavaş bir şekilde artış göstermiştir. Aynı zamanda viskozite ise 0-20 Hz aralığında elastik modülüse göre daha hızlı bir şekilde azalış göstermiştir. Aynı zamanda hastaların solunum fonksiyonu testleri ile mukusun reolojik karakterizasyonları karşılaştırıldığı zaman mukus elastisitesinin arttığı hastalarda FEV1(%) değerlerinin düştüğü sonucuna varılmıştır. Yani solunum fonksiyonu GOLD kriterlerine göre üçüncü ve dördüncü evre olan hastaların mukusları daha da kalınlaşmış ve elastik modülüsleri artış göstermiştir. Mukus elastik modülüsünün artması vücudun

düşük hava hacmi ve hızına sahip hastalarda savunma mekanizması olduğunu da göstermektedir.

Daha sonraki çalışmalarda mukus elastik modülüsünün artışının öksürükle temizlenme verimini arttırmaya yönelik trakeal model üzerinde yapılan çalışmalarda mukus benzeşimi ile deneyler yapılmıştır. Hazırlanan bu mukus benzeşimleri boraks solüsyonlarının arttırılması ile yapısındaki çapraz bağların artışı sağlanmıştır. Yüksek boraks solüsyonlarının reolojik ölçüm sonuçları da yüksek elastik modülüs ve viskozite değerleri aldığını göstermiştir. Yani bu sayede gerçek hastalarda olduğu gibi farklı viskoelastik özelliklerde mukus benzeşimleri hazırlanabilmiştir. Tekrarlı öksürükler ve titreşimli öksürük çalışmalarında maksimum klirensi sağlayan yüksek elastik modülüsüne sahip mukus benzeşimleri olmuştur.

Tekrarlı öksürük çalışmalarında ise tek bir öksürükte verilen havanın kesikli kesikli ve toplamda aynı sürede verilmesi ile mukus klirensine olan etkisi incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre yüksek elastik modülüse sahip mukus benzeşimi (12 mL) puls sayısını arttırdıkça trakeal model üzerindeki yer değiştirmesinde artış olmuştur. Aynı zamanda farklı mukus benzeşimlerinin (9-12-15 mL) elastik modülüslerini arttırdıkça da 1,2,3,4 ve 5 puls şeklinde artış gösteren öksürük sayılarına göre karşılaştırıldığında da maksimum yer değiştirme 5 pulslı öksürükte gözlemlenmiştir. Sonuç olarak düşük öksürük hızına sahip hastalar tek öksürükte verecekleri havayı tekrarlı öksürüklerle verirlerse etkili mukus klirensi sağlayabileceklerdir.

Bu çalışmada verilen pulsların hava akış grafikleri kare dalga şeklinde olsa da ileriki çalışmalarda gerçek öksürük sırasında verilen hava akış hızı grafiğinde olduğu gibi öksürük çalışmaları tekrarlanabilecektir ve bu durumda gerçeğe daha yakın sonuçlar alınabilir. Ayrıca öksürük pulsları arasında geçen bekleme süresi de mukusun trakeal model üzerinde hareketi sırasında önemli bir yere sahip olduğu ortaya çıkmıştır. Toplam 0.3 s'de verilen öksürük 0.1 s şeklinde üçe bölündüğü zaman her puls arasındaki süre 0.025 s'den 0.15 s'ye kadar arttırılmış ve en düşük klirens aradaki sürenin en kısa olduğu 0.025 s'de gözlemlenmiştir. Aradaki sürenin çok kısa oluşu öksürüğün puls etkisini gösterememesine neden olmuştur. 0.1 s'de maksimum yer değiştirme yapan

mukus benzeşimi daha sonra sürenin artması ile mukusun trakeal model üzerindeki yuvarlanma hareketini tamamlamasına ve yüzeye yapışmasına olanak sağlayarak klirensin azalmasına neden olduğu düşünülmektedir. Yani öksürükte pulslar arası geçen sürenin de optimum bir büyüklüğü mevcuttur. Fakat o büyüklüğün 0.1 s olduğunu söylemek bu çalışma ile mümkün değildir. İleriye dönük çalışmalarda optimum süreyi bulmaya yönelik farklı puls sayısı ve farklı puls sürelerinde çalışmalar yapılarak elde edilebilir.

Son kısımda ise titreşimli hava akışının mukus temizlenmesine olan etkileri incelendiği zaman ortalama hızı artan bir öksürüğün titreşimsiz ve 40 Hz frekansı ile titreştirilen hava akışının mukus klirensine olan etkileri karşılaştırılmış ve titreşimli hava akışı 12 mL boraks solüsyonu ile hazırlanan hasta mukusuna benzer benzeşimin trakeal model üzerinde klirensini arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır. Daha sonra farklı frekansların (0, 11, 20 ve 28 Hz) hasta benzeri mukus (12 mL) ve sağlıklı insan benzeri mukuslarının (6 mL) tek öksürükte titreşimli hava akışına göstermiş oldukları klirensleri karşılaştırılmıştır. Frekans arttıkça her iki mukus için de klirens artış gösterirken en yüksek klirense 28 Hz'de 12 ml'lik mukus benzeşiminde olurken en düşük klirens titreşimsiz hava akışında 6 ml' lik mukus benzeşimde olmuştur. Her frekans için klirens miktarlarına bakıldığında ise 12 ml'lik mukus benzeşimi 6 ml'lik benzeşimden fazla yer değiştirme göstermiştir. Son olarak da maksimum klirensin sağlandığı optimum frekans aralığının bulunması ve bu optimum frekansın mukusun yapısından etkilenip etkilenmediğine yönelik olmuştur. 12 mL'lik mukus benzeşimi ile yapılan optimum frekans çalışmalarında 23-28 Hz aralığında maksimum yer değiştirme gözlemlenmiştir. Ardından 6, 12 ve 15 mL'lik üç ayrı mukus benzeşimlerine de 0-35 Hz aralığında farklı frekanslarla titreştirilen hava akışları verilmiştir ve en düşük frekanslarda optimum frekans aralığına sahip 6 mL'lik mukus benzeşimi iken daha sonra 12 mL'lik ve en yüksek optimum frekans aralığı 15 mL'lik mukus benzeşimde gözlemlenmiştir.

Bu tez çalışmasında düşük öksürük hızına sahip hastalarda mukus elastik modülüsünün artışı, tekrarlı öksürükler ve titreşimli hava akışlı öksürük mukus klirensinin verimini arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır. Tekrarlı öksürükler terapi yöntemlerinde hastanın herhangi bir cihaz kullanmasına gerek kalmadan da terapistin yönlendirmesi ile mukus

klirensini arttırmaları sağlanabilirken, titreşimli hava akışları ile elde edilen sonuçlar sayesinde piyasada bulunan flutter, Acapella ve Quake gibi titreşimli hava akışı oluşturan medikal cihazların oluşturdukları frekans aralıklarına yönelik katkılar sağlayabilir.

4.1 İleriye Dönük Çalışmalar

Mukus benzeşimi ile yapılan çalışmalar aynı yaş gruplarında ve aynı cinsiyete sahip kontrol grupları yani sağlıklı insanlardan alınan mukuslar ile KOAH ve bronşektazili hastalardan alınan mukusların solunum fonksiyonu testleri, sigara içip içmeme gibi durumlarının karşılaştırılabilmesi yapılabilir. Kontrol gruplarının olması karşılaştırmaların daha anlamlı olması açısından önemlidir. Ayrıca mukus toplama sürecindeki bazı kısıtlılık ve eksikliklerden dolayı yapılamayan mukusun saklanma aşamasında viskoelastik özelliğinin değişip değişmediğine yönelik tekrar edilmek istenilen çalışmalar yapılabilir. Bunun için hastadan alınan mukusun bir kısmı dondurulmadan reolojik ölçümü yapılır ve geri kalan kısmı dondurulup daha sonra çözdürülüp reolojisine bakılabilir. Çalışmalarımız sırasında bir hastadan alınan mukus için bu prosedür yapılsa da reolojilerine -80 ^{o}C'de dondurulmanın etki edip etmediğini genelleyebilmemiz tek bir numune ile mümkün olmamıştır.

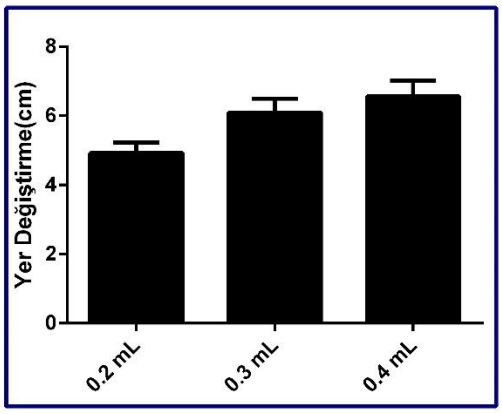
Öksürük pulsları için ileriye dönük çalışmalarda lineer hava akış hızının kuru hava kompresörünün basıncının değiştirilmesi ile değil, direkt olarak kontrol edilmesi sağlanabilir. Ayrıca öksürük sırasında oluşan pulsların gerçek öksürük sırasında verilen lineer hava akış hızı grafiğinde olduğu gibi önce bir anda yükselen ve daha sonra kademeli bir şekilde azalan öksürük çalışmaları tekrarlanabilir ve bu durumda daha gerçeğe yakın sonuçlar alınabilir.

Titreşimli hava akışı ile yapılan deneyler ise frekans sayılarının arttırılması sağlanarak optimum frekansın daha hassas bir değerde elde edilmesine yönelik çalışmalar yapılabilir.

Bu çalışmalara ek olarak mukus-hava akışı arasındaki etkileşime mukus miktarı, trakeal yüzey özellikleri, mukus yüzey gerilimi ve trakeal borunun yatayla yapmış olduğu açı ve mukus klirensine olan etkileri incelenebilir.

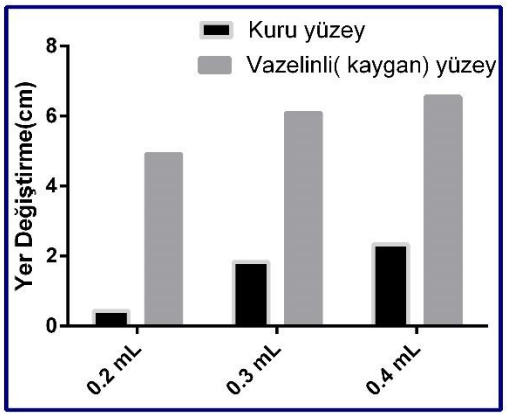
Ön çalışmalar ve sonuçları

Mukus miktarının ötelemeye olan etkisi ile ilgili yapılan ön çalışmalarda şekil 4.1'de görüldüğü üzere damla şeklinde yatay şekilde duran trakeal model üzerine koyulan 12 mL'lik boraks solüsyonu ile elde edilen mukus benzeşiminin miktarını artırdığımızda mukus klirensinin üç pulslu öksürükte ortalama 14 m/s'deki hızda artış gösterdiği gözlemlenmiştir. Bu çalışma farklı elastik modülüse sahip mukus benzeşimleri için ve trakeal modelin farklı açılarda verilmesi ile de geliştirilebilir.



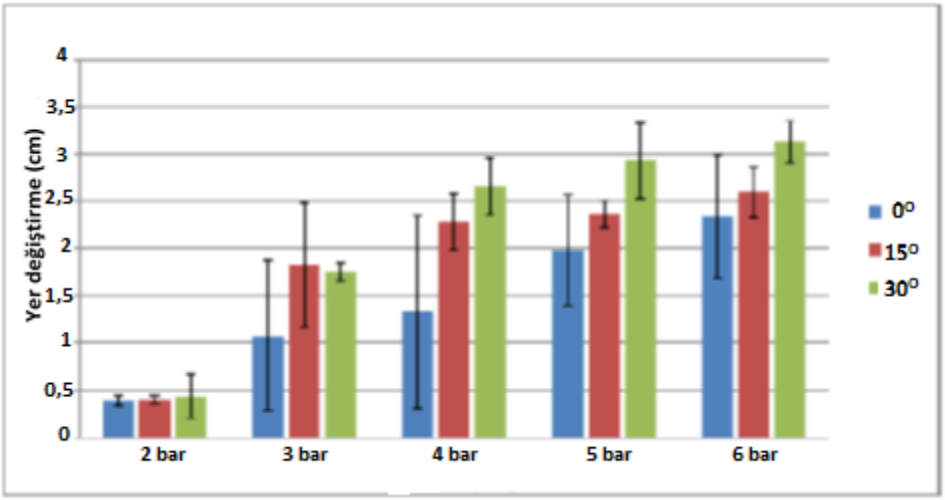
Şekil 4.1 0.2, 0.3 ve 0.4 mL hacmindeki 12 mL boraks solüsyonu ile hazırlanan mukus benzeşiminin 14 m/s ortalama hızda üç pulslu öksürükle yer değiştirmesi

Yüzey özelliklerinin mukusun yer değiştirmesine olan etkisini incelemeye yönelik yapılan ilk çalışmalarda ise vazelin sürülerek daha kaygan hale getirilen trakeal boru üzerinde mukusun üç pulslu öksürükte 14 m/s ortalama hızıyla yapılan deneysel çalışmalarda şekil 4.2'de görüldüğü üzere 0.2, 0.3 ve 0.4 mL hacimlerdeki mukus benzeşimi için vazelinli yani kuru yüzeye göre daha kaygan olan yüzeyde mukusun yer değiştirme miktarı daha fazla olduğu görülmüştür.



Şekil 4.2 0.2, 0.3 ve 0.4 mL hacmindeki 12 mL boraks solüsyonu ile hazırlanan mukus benzeşiminin 14 m/s ortalama hızda üç pulslu öksürükle vazelinli ve kuru yüzeydeki yer değiştirmesi

Trakeal modelin yatayla yapmış olduğu açıya yönelik çalışmalarda yatayla 0^o, 15^o ve 30^o derecede 2-3-4-5-6 bar basınç verilerek basınç- yer değiştirme grafiği elde edilmiştir. Bu ön çalışma sonucuna göre basıncın artması ile mukusun yer değiştirme miktarı artarken aynı zamanda açının artması 12 mL (hasta benzeri) mukusun yukarı yönlü hareketinde artış olduğu görülmüştür. Ragavan vd. (2009)'nin trakeal modelin yatayla 0^o, 15^o, 30^o ve 45^o derecelik açılarda yaptıkları deneysel çalışmalarda da mukus benzeşiminin hem titreşimli hem de titreşimsiz hava akışına sahip öksürüklerle yer değiştirme miktarı açı arttıkça artış göstermiştir.



Şekil 4.3 12 mL'lik mukus benzeşiminin trakeal modelin yatayla 0^o, 15^o ve 30^o'likaçılarda 2-3-4-5-6 bar basınçlardaki yer değiştirmesi

KAYNAKLAR

Agarwal, M., King, M., Rubin, B., K. and Shukla, J., B. 1989. Mucus transport in a miniaturized simulated cough machine: Effect of constriction and serous layer simulant. Biorheology, 26, 977-988.

Anonymous. 2001. National Heart Lung, and Blood Institute/WHO. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Bethesda, MD: National Institutes of Health, Pub. No. 2701

App, E., M., Zayas, J., G. and King, M. 1993. Rheology of mucus and transepithelial potential difference: small airways versus trachea. Eur. Respir. J, 6(1), 67-75.

Barnes H., A. 2000. A Handbook of Elementary Rheology. The University of Wales Institute of Non-Newtonian Fluid Mechanics, Department of Mathematics, University of Wales Aberystwyth, Penglais, Aberystwyth, Dyfed, Wales, SY23 3BZ.

Barnes, H., A., Hutton, J., F. and Walters, K., F.R.S.1989. An Introduction to Rheology. Elsevier Science Publishers B.V., 199 s., The Netherlands.

Başyiğit, İ. ve Yıldız F. 2005. Bronşiyal Drenaj Yöntemleri. Türkiye Klinikleri J Med Sci., 25(2); 253-260.

Boucher, R., C. 2015. On the Pathogenesis of Acute Exacerbations of Mucoobstructive

Lung Diseases, Annals of the American Thoracic Society,12, 160-163.

Bruce, K., R. 2014. Secretion properties, clearance, and therapy in airway disease. Transl Respir Med., 2(1), 6.

Button, B., M. and Button, B. 2013. Structure and Function of the Mucus Clearance System of the Lung. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 3(8), 1-16.

Chang, H., K., Weber, M., E. and King M. 1988. Mucus transport by high frequency nonsymmetrical oscillatory airflow. Journal of Applied Physiology, 65: 1203-120.

Chhabra, R., P. and Richardson, J., F. 2008. Non-Newtonian Flow and Applied Rheology, Butterworth-Heinemann, 536.

Chung, K.F. and Calverley, P., M. 2008. Chapter 13. Cough in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Clarke, S., Jones, J. G. and Oliver, D., R. C. 1970. Resistance to two-phase gas-liquid flow in airways. J. oppl. Physiol, 29, 464471.

Çelebi, N. 2009. Reoloji. Modern Farmasötik Teknoloji, TEB Eczacılık Akademisi. 391-405.

Çengel, Y., A. ve Cimbala J., M. 2006. Fluid Mechanics: Fundamentals and Applications, McGraw-HillHigher Education, 956.

Denton, R. 1963. The rheology of human lung mucus, Annals of the New York Academy of Sciences, 106(2); 746-754.

Fahy, J., V. and Dickey, B., F. 2010. Airway mucus function and dysfunction. N Engl J Med., 363(23), 2233–2247.

Ferry, J., D. 1980. Viscoelastic properties of polymers, John Wiley & Sons, New York, 672.

Foster, W., M. 2008. Mucus Hypersecretion and Mucus Clearance in Cough. In Cough: Causes, Mechanisms and Therapy, K. F. Chung, J. G. Widdicombe and H. A. Boushey (Eds).

Franck, A., J. 2004. Understanding rheology of structured fluids. Book of TA instruments. 1-17.

Freitag, L., Bremme, J. and Schroer, M. 1989. High Frequency Oscillation for Respiratory Physiotherapy, Br. J. Anaesth.63, 44-46.Gehr P., and Annexe, A. 1994. Anatomy and morphology of the respiratory tract. Ann ICRP.; 24(1-3):121-166.

Hasan, A. 2010. Rheological Behavior and Nano-Microstructure of Complex Fluids: Biomedical and Bitumen-Heavy Oil Applications. PhD Thesis, University of Alberta, The Faculty of Graduate Studies and Research, Department of Mechanical Engineering, 258, Admenton.

Hickey, A., J. and Thompson, D., C. 2004. Physiology of the airways. In: PharmaceuticalInhalation Aerosol Technology. 2nd edition. Marcel Dekker;1-29. New York.

Irgens, F. 2014. Rheology and Non-Newtonian Fluids, Springer International Publishing, 190 s., Switzerland.

Kim, C., S., Greene, M., A., Sankaran, S. and Sackner, M., A. 1986. Mucus transport in the airways by two-phase gas-liquid flow mechanism: continuous flow model. J Appl Physiol, 60(3), 908-917.

King, M. 1987. The role of mucus viscoelasticity in clearance by cough. Eur. J. Respir. Dis. 71, 165-172.

King, M. 1998. Experimental models for studying mucociliary clearance. Eur Respir J, 11, 222–228.

King, M. 2004. The biophysical properties of mucus. Chapter 2 of Rubin BK, Van der Schans, C. (Eds). Therapy of Mucus-Clearance Disorders New York: Marcel Dekker, 29-41.

King, M. 2004. The biophysical properties of mucus. Lung biology in health and disease, 188; 29-42.

King, M., Brock, G. and Lundell, C. 1985. Clearance of mucus by simulated cough. J Appl Physiol, 58,1776-1782.

King, M., Phillips, D., M., Gross, D., Vartian, V., Chang, H., K. and Zidulka A. 1983. Enhanced tracheal mucus clearance with high frequency chest wall compression. Am. Rev. Respir. Dis., 128(3), 511-5.

King, M., Phillips, D., M., Zidulka A. and Chang, H., K. 1984. Introduction, Tracheal Mucus Clearance in High-Frequency Oscillation. Am Rev Respir Dis, 130, 703-706.4

King, M., Zahm, J., M., Pierrot. D., Vaquez-Girod, S. and Puchelle, E. 1989. The role of mucus gel viscosity, spinnability and adhesive properties in clearance by simulated cough, Biorheology, 26, 737-745.

Knudson, R., J., Mead, J. and Knudson, D., E. 1974. Contribution of airway collapse to supramaximal expiratory flows. J Appl Physiol, 36, 653-667

Kohno, S., Ishida, T., Uchida, Y., Kishimoto, H., Sasaki, H., Shioya, T., Tokuyama, K., Niimi, A., Nishi, K., Fujimura, M., Matsuse, H. and Suzaki, H. 2006. Mechanism of cough, Respirology 11(4), 137–139.

Lafforgue, O., Poncet, S., Seyssiecq, I. and Favier, J. 2016. Rheological Characterization of Macromolecular Colloidal Gels as Simulant of Bronchial Mucus. AIP Conference Proceedings. 1914(1).

Loudon, R., G. and Shaw, G., B. 1967. Mechanics of cough in normal subject and in patients with obstructive respiratory disease. Am Rev Respir Dis, 96, 666–677.Mazumdar, J., N. 1992. Biofluid Mechanics. World Scientific Pub Co Inc, 206.

McCallion, P. and De Soyza, A. 2017. Cough and bronchiectasis, Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 47, 77-83.

McCool, F., D. and Leith, D., E. 1987. Pathophysiology of cough. Clin Chest Med, 8(2), 189-195.

O'Donnell, A., E. 2008. Bronchiectasis. Chest, 134(4), 815-823.

Olseni, L., Lannefors, L. and Van der Schans, C., P. 2004. Airway-Clearance Techniques Individually Tailored to Each Patient, Therapy for Mucus-Clearance Disorders,

Rubin, B., K. and van der Schans, C., P. (Eds), 413-431.Ostadfar, A. 2016. Fluid Mechanics and Biofluids Principles. Biofluid Mechanics, Academic Press, 1-60.

Öcal, N., Bilgiç, H. ve Uçar, E. 2015. Defence System of Respiratory Tract and Clearence of Inhalation Agents J Clin Anal Med, 6(2), 246-249.

Paar, A. 2010. GmbH: e-learning course – Basics of Rheometry, part 1: Rotation; part 2: Oscillation. Graz.

Pasteur M., C., Bilton, D., Hill, A., T. 2010. British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF. Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. Thorax. 65(7), 1-58.

Patton, J., S.1996. Mechanisms of macromolecule absorption by the lungs. Adv Drug Deliv Rev., 19(1), 3-36.

Ragavan, A. J., Evrensel, C. A. ve Krumpe, P. 2010. Interactions of airflow oscillation, tracheal inclination and mucus elasticity significantly improve simulated cough clearance. Chest, 137(2), 355–361.

Ragavan, A. J., Evrensel, C. A. ve Krumpe, P. 2010. Increasing storage modulus, contact angle and surface tension of airway mucus increases clearance by simulated cough through a model trachea. Proceedings of the ASME 2010 Summer Bioengineering Conference. SBC2010-19703.

Rogers, D. F. 2004. Overview of Airway Mucus Clearance. Lung biology in health and disease, 188, 1-27.

Rubin, B., K. 2010. Mucus and mucins. Oto-laryngol Clin North Am, 43,27-34.

Rubin, B., K., Ramirez, O. and Mellor, J. 1993. Cough and Ciliary Clearability of Sputum is Dependent on its Adhesivity and not on Viscoelasticity. Chest, 1993 Vol. 103,178.

Rutland, J., Morgan, L. and de Iongh, R. 2001. Modulation of Mucociliary Function by Drugs and Other Agents. Salathe, M. (Ed.), Cilia and Mucus: From Development to Respiratory Defense, 225-306.

Sanderson, M., Lansley, A. B., and Evans, J. H. 2001. The Regulation of Airway Ciliary Beat Frequency by Intracellular Calcium. Salathe, M. (Ed.), Cilia and Mucus: From Development to Respiratory Defense, 39-57.

Scherer, P., W. 1981. Mucus transport by cough. Chest 80(6 Suppl),830-833.

Scherer, P., W. and Burtz, L. 1978. Fluid mechanical experiments relevant to coughing. J Biomech, 11(4), 183-187.

Schoff, C., K., and Kamarchik, P. 2005. Rheology and Rheological Measurements. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology.

Seaton, A., Macnee, W., Donaldson, K. and Golden, D. 1995. Particulate air pollution and acute health effects. Lancet, 345(8943); 176-178.

Seckel, M., A. 2012. Normal saline and mucous plugging. Crit Care Nurse,32(5),668.

Sleigh M., A. 1983. Ciliary function in transport of mucus. Eur J Respir Dis Suppl., 128, 287-292.

Sleigh, M., A., Blake, J., R. and Liron, N. 1988. The Propulsion of Mucus by Cilia. Am Rev Respir Dis., 137, 726-741.

Soland, V., Brock, G. and King, M. 1987. Effect of airway wall flexibility on clearance by simulated cough. J Appl Physiol (1985), 63(2), 707-712.

Thornton, D., J., Davies, J., R., Carlstedt, I. and Sheehan, J., K. 1997. Structure and Biochemistry of Human Respiratory Mucins. Airway Mucus: Basic Mechanisms and Clinical Perspectives. Respiratory Pharmacology and Pharmacotherapy, Rogers D.F., Lethem M.I. (Eds), Birkhäuser, Basel.

Tomkiewicz, R., P., Biviji, A. and King, M.1994. Effects of oscillating air flow on the rheological properties and clearability of mucous gel simulants. Biorheology, 31(5), 511-520.

W., C., Hinds. 1999. Respiratory deposition. In: Aerosol Technology: properties, behavior and measurement of airborne particles. John Wiley & Sons, Inc.; 233-259, New York.

Weitz, D., Wyss, H. and Larsen, R. 2004. Oscillatory rheology: Measuring the viscoelastic behaviour of soft materials. G.I.T. Laboratory Journal, 68-70.

Widdicombe J., G. 1999. Advances in understanding and treatment of cough. Monaldi Arch Chest Dis., 54(3), 275-9.

Widdicombe, J., G. 1999. Altered NaCI concentration of airway surface liquid in cystic fibrosis. News. Physiol. Sci. 14, 126-127.

Wine, J., J.1999. The genesis of cystic fibrosis lung disease. J Clin Invest, 103(3), 309-312.

Zahm, J., M., King, M., Duvivier, C., Pierrot, D., Girod, S. and Puchelle, E. 1991. Role of simulated repetitive coughing in mucus clearance. Eur. Respir. J, 4(3),311-315.

Zayas, G., Dimitry, J., Zayas, A., O'Brien, D. and King M. 2005. A new paradigm in respiratory hygiene: increasing the cohesivity of airway secretions to improve cough interaction and reduce aerosol dispersion. BMC Pulm Med., 5(11).

Zayas, J. G., Man, G., C. and King, M. 1990. Tracheal Mucus Rheology in Patients Undergoing Diagnostic Bronchoscopy: Interrelations with Smoking and Cancer. Am Rev Respir Dis, 141, 1107-1113.

EK

EK 1 Etik Kurulu Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Düşük öksürük velositesi olan hastalarda mukus klirensinin arttırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhıye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Cahit EVRENSEL			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Biyomühendislik			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Biyomühendislik Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		Diğer ise belirtiniz: Kesitsel Araştırma			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Düşük öksürük velositesi olan hastalarda mukus klirensinin arttırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	22.03.2016	3	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	22.03.2016	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:10-466-16**	**Tarih: 23 Mayıs 2016**	
	Çalışmanın ilk yılında alınan balgam örneğinin beklenen sayısının çok altında kalması nedeniyle, çalışmanın ikinci yılında bu sayıyı arttırabilmek amacıyla ilk başvuruda dahil olma kriterlerindeki son 4 hafta içerisinde atak geçirmemiş olma, akut alevlenme olmaması kısıtlamalarının kaldırılması hakkında yapılan protokol değişikliği (22.03.2016, Değişiklik 3), Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (22.03.2016, Değişiklik 2) incelenerek uygun bulunduğuna toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Düşük öksürük velositesi olan hastalarda mukus klirensinin arttırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.İrfan SOYKAN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Seher DEMİRER	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Şule ŞENGÜL	Nefroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.İnci İLHAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Serap SİVRİ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İzinli
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Derste
Doç.Dr.Süha YAĞCIOĞLU	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İzinli
Doç.Dr.Selami Koçak TOPRAK	Hematoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uz.Dr.Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Mühübe SUTAY	İşletme	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

27 Mayıs 2016

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ASLI GİBİDİR

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Duygu Lale TUNA
Doğum Yeri : DÜZCE
Doğum Tarihi : 20.07.1989
Medeni Hali : Bekar
Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu

Lise : Düzce Anadolu Öğretmen Lisesi (2007)
Lisans : Orta Doğu Teknik Üniversitesi Eğitim Fakültesi Fizik Öğretmenliği (2014)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl

Araştırma Görevlisi, Atılım Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Fizik Grubu Koordinatörlüğü, Ankara (2017-devam ediyor)

Proje Asistanı, Ankara Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği, Ankara (2015-2018)

Fizik Öğretmeni, Keçiören Amerikan Kültür Koleji, Ankara (2014-2015)

Uluslararası Kongre Sunum / Poster

Tuna, D., L., Ünal, A., Şen, E., Ceyhan K., Çiftci, F., Özer, H., B., Saryal, S., Oktay, Ş., U., Evrensel, C., A. 2018. Rheological Characterization of Native Human Mucus, **Poster Presentation**, 8th World Congress of Biomechanics, 8-12 July, Dublin, Ireland.

Tuna, D., L., Ünal, A., Şen, E., Ceyhan K., Çiftci, F., Özer, H., B., Saryal, S., Oktay, Ş. U. Evrensel, C., A. 2018. Enhancing mucus clearance by cough through repeated pulses, **Oral Presentation**, 8th World Congress of Biomechanics, 8-12 July, Dublin, Ireland.

Tuna, D. L., Ünal, A., Ari, F., Krumpe, P. and Evrensel, A., C. 2018. Optimum Frequency Range For Enhancing Cough Clerance Through Flow Oscillations, ASME 2018 International Mechanical Engineering Congress and Exposition, 9-15 November, **Technical Presentation**, IMECE2018-89987.