مجله مهندسی مکانیک مدرس، آبان ۱۳۹۳، دوره ۱۴، شماره ۸، ص‌ص ۱-۷

ماهنامه علمی پژوهشی

مهندسی مکانیک مدرس

mme.modares.ac.ir

تحلیل عددی جریان و انتقال جرم در شبکه مویرگی گلومرول کلیه

محمدحسین بنازاده[۱]، محمدسعید سعیدی[۲*]، بهار فیروزآبادی[۳]

۱- کارشناسی ارشد، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی شریف، تهران

۲- استاد، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی شریف، تهران

۳- استاد، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی شریف، تهران

* تهران، صندوق پستی ۹۵۶۷-۱۱۱۵۵، mssaidi@sharif.ir

اطلاعات مقاله

مقاله پژوهشی کامل

دریافت: ۲۸ دی ۱۳۹۲

پذیرش: ۲۶ اسفند ۱۳۹۲

ارائه در سایت: ۰۸ شهریور ۱۳۹۳

کلید واژگان:

گلومرول

بستر مویرگی

پالایش خون

مدل شبکه

چکیده

پالایش خون در گلومرول کلیه همواره مورد توجه فیزیولوژیست‌ها بوده است ولی از آنجا که در این تحقیقات نمی‌توانستند به چیزی بیشتر از اطلاعات کیفی دسترسی پیدا کنند، توسط مدل‌سازی‌های عددی ریاضی‌دانان این مشکل پیش‌روی را مرتفع ساختند. در کار پیش رو سعی می‌شود با جمع‌آوری نتیجه پژوهش‌های محققین فیزیولوژی و علوم پزشکی، محققین علوم کامپیوتر و ریاضی، مدلی مهندسی برای بررسی کامل این شبکه مویرگی ارائه شود. ابتدا مدل همگن که پیش از این توسط دین معرفی شده است، مورد بررسی قرار می‌گیرد. با حل دو بعدی معادلات مومنتوم و انتقال جرم، میزان فیلتراسیون خون بدست می‌آید. در ادامه به مطالعه‌ی آناتومی شبکه گلومرول پرداخته می‌شود و با جمع‌بندی آن‌ها یک شبکه سه‌بعدی قابل دفاع از بستر مویرگی گلومرول ارائه می‌شود. با استفاده از معادلات سه‌بعدی مومنتوم و انتقال جرم، مدل پیشنهاد شده به صورت عددی حل می‌شود. مزیت اصلی مدل شبکه این است که مطالعه پارامترهای مختلف که به دلیل بیماری‌های مختلف به صورت ناحیه‌ای ایجاد می‌شوند را امکان‌پذیر می‌کند. در مدل شبکه ارتباط بین لوبول‌ها و شکل آن‌ها تنها برای توزیع بهتر جریان در شبکه و بهبود فرایند انتقال جرم است. مدل شبکه علاوه بر مزیت‌هایی که در بررسی بهتر شبکه مویرگی دارد، در دبی‌های بزرگ‌تر از ۱۵۰nl/min جواب دقیق‌تری برای میزان فیلتراسیون در اختیار قرار می‌دهد.

Numerical Analysis of Flow and Mass Transfer in the Renal Glomeruli Capillary Network

Mohamad Hossein Banazadeh, Mohammad Said Saidi*, Bahar Firoozabadi

Department of Mechanical Engineering, Sharif University of Technology, Tehran, Iran
* P.O.B. 11155-9567 Tehran, Iran, mssaidi@sharif.ir

ARTICLE INFORMATION

Original Research Paper
Received 18 January 2014
Accepted 17 March 2014
Available Online 30 August 2014

Keywords:
Glomeruli
Capillary Network
Blood Filtration
Network Model

ABSTRACT

Plasma filtration in the renal glomeruli capillary network has been studied by physiologists for many years. Since they can access only to restricted information of plasma filtration, numerical modeling is employed to surmount this restriction. In this study, a three-dimensional CFD modeling of capillary network is presented for the analysis of blood distribution and local plasma filtration in the glomerular network. First, the homogeneous model is studied by solving the two-dimensional equations of momentum and species transport. Next, specifications and parameters of capillary network are acquired by studying six previously proposed glomerular networks. Then, adequate network is proposed to investigate the effects of capillary networks on plasma filtration. Finally, three-dimensional momentum and species transport equations are solved for the network model. This model makes it possible to study the effects of various parameters locally on plasma filtration and this is the main advantage of the proposed model. In network model connection between lobules and their shapes just improve flow distribution and mass transfer. Otherwise the glomerular filtration rate in the flow rate of more than 150nl/min is evaluated more accurately in this model.

۱- مقدمه

کلیه‌ی پستانداران از هزاران واحد تصفیه‌ی کوچک تشکیل شده است. این واحدهای تصفیه (گلومرول + توبول‌ها) در کنار یکدیگر در هر دقیقه یک قطره ادرار تولید می‌کنند. خون ابتدا با ورود به گلومرول پلاسمای آن جدا شده و پلاسما وارد لوله‌های توبول می‌شود. مدل‌هایی که تا کنون ارائه شده است گلومرول را به صورت یک لوله بررسی کرده‌اند و اثرات شبکه گلومرول بر روی تصفیه خون مدل نشده است. با جمع‌آوری اطلاعات و ویژگی‌های شبکه گلومرول، یک بسترمویرگی مناسب برای آن ارائه و پارامترهای تصفیه خون در گلومرول بررسی می‌گردد.

دیواره گلومرول شامل سه لایه سلولی مختلف است. با استفاده از مدل ساختارگرا نفوذپذیری لایه‌های مختلف گلومرول به دست می‌آید. دین و همکارانش سه لایه دیواره گلومرول را به صورت سری در نظر گرفتند و

برای ارجاع به این مقاله از عبارت ذیل استفاده نمایید:

Please cite this article using:

M.H. Banazadeh, M.S. Saidi, B. Firoozabadi, Numerical Analysis of Flow and Mass Transfer in the Renal Glomeruli Capillary Network, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 14, No. 8, pp. 1-7, 2014 (In Persian)

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.10275940.1393.14.8.17.0]

ضریب نفوذپذیری را برای دیواره گلومرول بدست آوردند [۱]. اسمیت نشان داد که نقش دیفیوژن در انتقال ماکرومولکول‌ها از دیواره غشا گلومرول، بسیار بیشتر از جریان پلاسما است؛ بنابراین تغییر میزان فیلتراسیون[۱] خون در گلومرول (SNGFR[۲])، تغییری در میزان عبور ماکرومولکول‌ها از غشا گلومرول ندارد. این موضوع تنها باعث تغییر غلظت ماکرومولکول‌ها در توبول ابتدایی می‌شود [۲]. دین تلاش کرد با استفاده از مقاومت لایه‌های مختلف دیواره گلومرول میزان عبور آلبومین از گلومرول را بدست آورد. او نشان داد مقاومت کل دیواره گلومرول در برابر عبور آلبومین برای کلیه سالم ۴×۱۰^{-۴} است [۳].

مدل همگن برای محاسبه میزان تصفیه پلاسما در یک نفرون توسط دین و همکارانش ارائه شد. در این مدل مویرگ‌های گلومرول به صورت استوانه-هایی با مقطع دایره، نفوذپذیری ثابت برای آب و مولکول‌های کوچک در دیواره‌ها و نفوذپذیری صفر برای مولکول‌های بزرگ در نظر گرفته شد. با استفاده از این مدل می‌توان میزان تصفیه پلاسما را توسط ۴ پارامتر ΔP، Q_0، L_pA و C_p محاسبه کرد [۴].

محققین برای بررسی رفتارها و ویژگی‌های گلومرول نیاز به شبکه مویرگی گلومرول دارند. در یک سری تحقیقات تجربی گلومرول به صورت سری و با فاصله‌های ۰/۵ تا ۲ میکرون برش عرضی داده شده است. این برش‌ها با میکروسکوپ الکترونی بررسی‌شده‌اند و با اتصال نقشه‌های دو بعدی مقطع‌ها به یکدیگر شکل هندسی گلومرول بازسازی شده است. این محققین با استفاده از این روش شبکه‌های مختلفی برای بستر مویرگی گلومرول پیشنهاد دادند. آنژیوژنسیس[۳] یک فرایند طبیعی رشد عروق خونی است. از این الگوریتم برای تولید شبکه خون‌رسانی کلیه استفاده می‌شود [۵]. این مکانیزم در گلومرول کلیه نیز اتفاق می‌افتد. کووینتاس و وال [۶] مدل آنژیوژنسیس را توسط فرایند تئوری گراف نشان می‌دهند. در پژوهش‌های این دو محقق شبکه‌های مویرگی گلومرول کلیه بدست آمده از تحقیقات گذشته با استفاده از مدل تئوری گراف بررسی می‌شوند و اطلاعات آماری و خصوصیات این بستر مویرگی مورد مطالعه قرار می‌گیرد.

یورداچه و ریموزی تأثیرات شکل پروفیل لوله‌های شبکه گلومرول را مطالعه کردند و نشان دادند که ضریب اولترافیلتراسیون به پروفیل وابسته نیست و تغییرات آن قابل صرف‌نظر کردن است [۷]. بیشتر مطالعاتی که بر روی گلومرول انجام شده مربوط به کلیه موش صحرایی است؛ اما به هر حال از لحاظ ساختاری شبکه مویرگی موش مشابه انسان گزارش شده است؛ بنابراین می‌توان برای فهم عملکرد گلومرول انسان از نتایج بدست آمده از گلومرول موش صحرایی استفاده کرد [۸].

جدول ۱ اطلاعات آماری شبکه‌های مویرگی گلومرول

مدل	تعداد دوشاخگی‌ها (n)	تعداد لوله‌ها (t)	فاصله ریشه (rd)
شی (۱۹۷۹)	۱۹۵	۳۲۲	۱۱
وال (۱۹۸۴)	۳۵۸	۵۹۵	۱۱
وینکلر (۱۹۹۱)	۳۱۲	۴۶۶	۱۳
ریموزی (۱۹۹۲)	۲۴۷	۴۰۳	۱۲
نینگارد (۱۹۹۳)	۲۵۶	۴۲۶	۱۱
آنتیگا (۲۰۰۱)	۳۰۲	۴۶۰	۱۲
میانگین	۲۷۸/۳	۴۴۵	۱۱/۷
شبکه متقارن	۹۴	۱۲۶	۱۲
شبکه نامتقارن	۷۰	۹۴	۱۰

۱- میزان پلاسمایی که از دیواره‌های شبکه مویرگی خارج می‌شود.
2- Single Nephron Glomerular Filtration Rate
3- Angiogenesis

شبکه سه‌بعدی گلومرول بسیار پیچیده است که تحلیل و رفتارشناسی آن را دشوار می‌کند. تاکنون مدل کاملی برای تحلیل جریان در بستر مویرگی گلومرول ارائه نشده است. حال در این مقاله سعی داریم شبکه گلومرول را تا حد امکان که در بررسی رفتار آن تأثیر زیادی نداشته باشد، ساده و معادلات مومنتوم و انتقال جرم را در آن حل کنیم. این مدل که به صورت سه‌بعدی در نظر گرفته می‌شود، اولین گام در مدل‌سازی سه بعدی تصفیه خون در واحدهای تصفیه کلیه است. این مدل قابلیت نشان دادن میزان عبور پلاسما و ماکرومولکول‌ها در قسمت‌های مختلف بستر مویرگی را دارد.

۲- مدل‌سازی

گلومرول شامل یک شبکه مویرگی ویژه است که در فضای بومن قرار گرفته است. قطر این بستر مویرگی در حدود ۱۰۰ میکرون (موش) تا ۳۰۰ میکرون (فیل) است. بستر مویرگی گلومرول توسط شریان آوران[۴] تغذیه می‌شود. این شریان در هنگام ورود به ۲ تا ۵ شاخه ابتدایی تقسیم می‌شود. این شاخه‌ها در چند مرحله به شاخه‌های دیگر تقسیم می‌شوند. پس از چند مرحله چند شاخگی این شاخه‌ها دوباره در شریان وابران[۵] به یکدیگر می‌پیوندند. این لوبول‌ها از یکدیگر مستقل نیستند و توسط لوله‌هایی با یکدیگر در ارتباط هستند [۹].

شبکه‌های مختلفی برای گلومرول پیشنهاد شده است. اگر بستر مویرگی گلومرول همانند یک گراف در نظر گرفته شود، لوله‌ها برابر تعداد خطوط (t) و نقاط چند شاخگی برابر تعداد گره‌های (n) این گراف می‌باشند. در هر شبکه-ای تعداد خطوطی که در کوتاه‌ترین مسیر اتصال شریان آوران به وابران قرار دارد، فاصله ریشه[۶] (rd) نام‌گذاری می‌شود. در جدول ۱ اطلاعات آماری ۶ شبکه گلومرول مختلف نشان داده شده است. در انتها نیز اطلاعات دو شبکه گلومرول مدل‌سازی شده برای مقایسه با سایر شبکه‌ها، نشان داده شده است. متوسط دوشاخگی در گلومرول‌های سالم برابر با ۸۲/۴٪ است. این میزان برای گلومرول‌های مختلف در بازه ۷۱/۸٪ تا ۱۰۰٪ گزارش شده است [۶]. مساحت کل و طول دیواره‌های مویرگی شبکه دو پارامتر هندسی اصلی هستند که در فیلتراسیون خون در بستر مویرگی تأثیرگذارند. در تحقیقات تجربی گذشته مقادیر ۶/۶۵ تا ۹ میلی‌متر برای طول شبکه و ۰/۱۸ تا ۰/۲ میلی‌متر مربع برای مساحت شبکه گزارش شده است [۱۰].

با توجه به تحقیقات تجربی که در زمینه شناخت گلومرول انجام شده است می‌توان نتیجه گرفت که شبکه مویرگی گلومرول دارای هندسه مشخصی نیست. در تحقیقات لمبرت مشاهده می‌شود که حتی دو گلومرول مربوط به یک کلیه هم دارای هندسه یکسانی نیستند [۱۱]. شبکه‌ای شدن این بستر مویرگی به منظور افزایش نسبت سطح به حجم، افزایش گرادیان شعاعی دیفیوژن و به عبارتی بهبود فرایند انتقال جرم در این بستر مویرگی است. همچنین با مرور زمان و نابودی بعضی از لوله‌ها به دلیل بیماری، در صورت شبکه‌ای بودن بستر مویرگی، بقیه لوله‌ها به فیلتراسیون خون ادامه می‌دهند؛ بنابراین کافی است با در نظر گرفتن پارامترهای کلی هندسه شبکه و جریان خون در آن، شبکه گلومرول را مدل‌سازی کرد. دو پارامتر هندسی اصلی برای شبکه مویرگی گلومرول طول و مساحت کل لوله‌ها می‌باشند. با توجه به هدف ساده‌سازی این شبکه، باید یکی از این پارامترها به عنوان مبنای مدل‌سازی انتخاب شود. اطلاعاتی که در مورد نفوذپذیری دیواره‌ها موجود است بر مبنای مساحت شبکه است، بطوریکه حاصل‌ضرب نفوذپذیری

4- Affrent arteriole
5- Effrent arteriole
6- Root distance

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.10275940.1393.14.8.17.0]

دیواره لوله‌ها در مساحت شبکه در بازه خاصی قرار می‌گیرد. این بازه در تحقیقات تجربی فیزیولوژیست‌ها محاسبه شده است. با توجه به این مهم طول کل شبکه به عنوان مبنا انتخاب می‌شود و تغییرات مساحت شبکه مدل‌سازی شده در تغییرات نفوذپذیری اعمال می‌گردد. در این مدل فرض می‌شود که تمامی چند شاخگی‌ها، دوشاخگی است. قطر شریان آوران و وابران برابر با ۸۰ میکرومتر در نظر گرفته شده است. قطر لوله‌ها پس از پنج مرحله دوشاخگی تا ۱۵ میکرومتر کاهش می‌یابد. اطلاعات آماری لوله‌های شبکه‌های مدل‌سازی شده در جدول ۲ نشان داده شده است. قابل‌ذکر است که در صورت ادامه مراحل دوشاخگی‌ها قطر لوله‌ها به زیر ۱۰ میکرومتر کاهش پیدا می‌کند که با توجه به محدودیت مدل‌سازی عددی و افزایش قابل‌توجه هزینه محاسباتی از آن صرف‌نظر شده است. تعداد کل لوله‌ها برای شبکه متقارن و نامتقارن به ترتیب برابر با ۱۲۶ و ۹۶ است. طول لوله‌ها به گونه‌ای در نظرگرفته شده که علاوه بر حفظ شکل مناسب، طول کلی شبکه برابر با ۹ میلی‌متر شود. در شبکه‌های مدل‌سازی شده ۴ لوبول متقارن برای شبکه در نظر گرفته شده است. مدل‌سازی‌های انجام شده در شکل ۱ نشان داده شده است.

۳- معادلات حاکم

سه معادله‌ی کوپل شده در این شبیه‌سازی درگیر هستند: بقای جرم، بقای مومنتم برای سه جهت و معادله‌ی انتقال جرم که در زیر به آن اشاره شده است. از پالسی بودن جریان خون در شبکه صرف‌نظر می‌شود [۱۱].

معادله بقای جرم و بقای مومنتم برای سه جهت طبق روابط (۱) و (۲):

$$\nabla V = 0 \qquad (۱)$$

$$\rho V.\nabla V = -\nabla P + \mu(\nabla^2 V) \qquad (۲)$$

معادله انتقال جرم پلاسما طبق رابطه (۳):

$$V.\nabla C = D(\nabla^2 C) \qquad (۳)$$

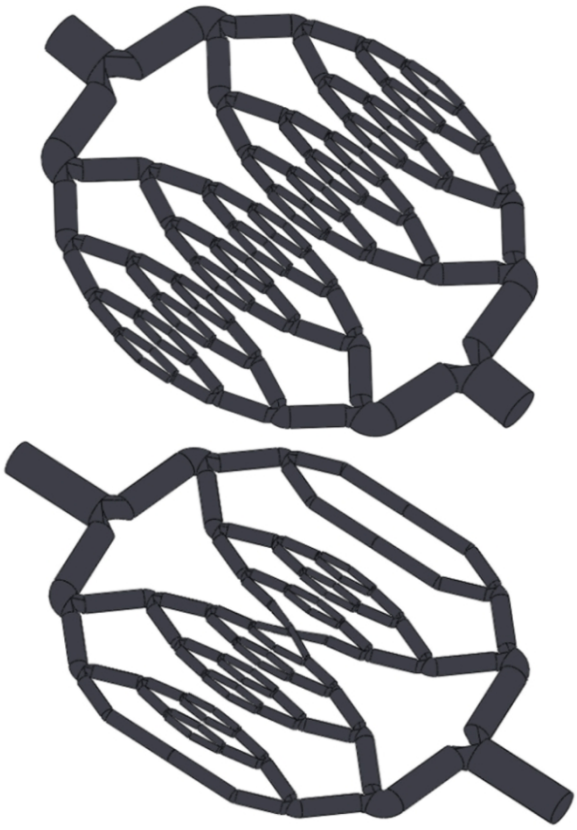
ویسکوزیته پلاسما تابعی از غلظت پروتئین است که از رابطه (۴) محاسبه می‌شود.

$$\mu_{pl} = 0.204 + 0.177 C_p \qquad (۴)$$

در این رابطه μ_{pl} بر حسب سنتی پویز است. در بستر مویرگی گلومرول به دلیل فیلتراسیون پلاسما، غلظت پروتئین در راستای حرکت جریان تغییر می‌کند. با توجه به این موضوع ویسکوزیته در بستر مویرگی متغیر است. در مویرگ‌هایی با قطر کوچک‌تر از ۱۲ میکرون تنها پلاسما جریان دارد که می‌توان از رابطه (۴) ویسکوزیته را بر حسب غلظت پروتئین محاسبه کرد.

برای مویرگ‌هایی با قطر بزرگ‌تر شاهد جریان دولایه پلاسما و گلبول‌های قرمز هستیم که از رابطه (۵) ویسکوزیته جریان بر حسب H_t محاسبه می‌شود.

$$\mu = \mu_{pl} \exp(2.59 H_t) \qquad (۵)$$



شکل ۱ شبکه متقارن و غیر متقارن مدل‌سازی شده

H_t، هماتوکریت معادل جریان خون درون مویرگ است که از رابطه (۶) بدست می‌آید.

$$H_t = \{0.214 + 0.233\log(D_t / D_c) + [0.382 - 0.123\log(D_t / D_c)] H_f\} H_f \qquad (۶)$$

D_c برابر با ۷ میکرون در نظر گرفته می‌شود. برای مویرگ‌هایی که قطر آن‌ها بین ۱۲ تا ۲۰ میکرون است اطلاعات تجربی و یا مدل‌سازی تئوری موجود نیست. با توجه به این موضوع برای این محدوده از تقریب خطی ویسکوزیته خون به ازای قطر ۱۲ و ۲۰ استفاده می‌شود؛ بنابراین ویسکوزیته جریان برای مویرگ‌هایی با قطر ۱۲ تا ۲۰ میکرون از رابطه (۷) بدست می‌آید [۱۰]. در این رابطه μ_{12} و μ_{20} به ترتیب ویسکوزیته جریان به ازای قطر لوله ۱۲ و ۲۰ میکرومتر می‌باشند. طبق رابطه (۷) داریم:

$$\mu = \mu_{20}\frac{D_t - 12}{8} + \mu_{12}\left(1 - \frac{D_t - 12}{8}\right) \qquad (۷)$$

جدول ۲ اطلاعات آماری شبکه سه‌بعدی مدل‌سازی شده

شماره دوشاخگی		قطر لوله‌ها (μm)		طول لوله‌ها (L) (μm)		تعداد لوله‌ها (n)		$n \times L$ (μm)	
مورد ۱	مورد ۲	مورد ۱	مورد ۲	مورد ۱	مورد ۲	مورد ۱	مورد ۲	مورد ۱	مورد ۲
۰	۰	۸۰	۸۰	۱۰۰	۲۲۲/۵	۲	۲	۲۰۰	۴۴۵
۱	۱	۶۰	۶۰	۱۴۰	۱۸۰	۴	۴	۵۶۰	۷۲۰
۲	۲	۴۰	۴۰	۱۰۰	۱۳۰	۸	۸	۸۰۰	۱۰۴۰
۳	۳	۳۰	۳۰	۸۵	۱۰۰	۱۶	۱۶	۱۳۶۰	۱۶۰۰
۴	۴	۲۲	۲۲	۷۰	۸۰	۲۰	۳۲	۲۲۴۰	۱۶۰۰
۵	۵	۱۵	۱۵	۶۰	۶۷/۵	۳۴	۶۴	۳۸۴۰	۲۲۹۵
---	سایر*	---	---	---	۱۳۰	۱۰	---	---	۱۳۰۰
مورد ۱: شبکه متقارن		مورد ۲: شبکه نامتقارن			مجموع	۹۴	۱۲۶	۹۰۰۰	۹۰۰۰

* لوله‌هایی که باعث عدم تقارن در شبکه شده‌اند دارای طول و قطر یکسان نیستند. در این جدول تنها به تعداد و طول متوسط این لوله‌ها اشاره شده است.

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.10275940.1393.14.8.17.0]

جدول ۳ صحت‌سنجی نتایج مدل‌سازی سه‌بعدی با نتایج آزمایشگاه برنر در دانشگاه بوستون

P (mmHg)	C_{P0} (g/dl)	Q_0 (nl/min)	L_pA (nl/s.mmHg)	SNGFR (آزمایشگاه برنر)	SNGFR (مدل سه‌بعدی)	دقت (٪)
۳۵/۳	۵/۸۱۵	۶۵	۰/۰۸	۲۱	۲۰/۶۵	۹۸/۳۳
۳۳/۴	۵/۸۱۵	۱۱۴	۰/۰۸	۳۲	۳۱/۱۲	۹۷/۲۵
۴۱/۲	۶/۴۸۳	۲۰۱	۰/۰۸	۵۰	۵۱/۶۶	۹۶/۶۸

میزان پلاسمای خروجی از واحد طول شبکه مویرگی گلومرول از رابطه ۸ بدست می‌آید [۴]. در این رابطه J_v شار جریان پلاسما بر روی دیواره لوله و P_{UF} برابر با فشار موثر انتقال جرم است که از اختلاف بین گرادیان فشار هیدرواستاتیکی و اسمزی بدست می‌آید.

$$\mathrm{SNGFR} = \int_0^l J_v .dx = LpA\int_0^l \left(\Delta P - \Delta\Pi\right)dx = LpA\left\langle P_{UF}\right\rangle \quad (۸)$$

فشار اسمزی و هیدرواستاتیک کپسول بومن برابر با صفر در نظر گرفته می‌شود [۴]. بنابراین ΔP برابر با فشارخون در شبکه مویرگی گلومرول است. $\Delta\Pi$ را می‌توان برحسب غلظت پروتئین از رابطه (۹) بدست آورد.

$$\Delta\Pi = 1.629C_p + 0.2935C_p^2 \quad (۹)$$

در این رابطه اگر غلظت پروتئین بر حسب گرم بر دسی لیتر باشد، فشار اسمزی بر حسب میلی‌متر جیوه بدست می‌آید.

۳-۱- شرایط مرزی و پارامترهای مسئله

مشخصات خون ورودی از شریان آوران شامل دبی و غلظت پروتئین، به عنوان شرایط مرزی ورودی سیستم مشخص هستند. غلظت پروتئین در ورودی شبکه برابر با ۵/۸g/dl در نظر گرفته شده است. دبی ورودی نیز در حالت‌های مختلف بین ۵۰-۲۰۰nl/min در نظر گرفته می‌شود. برای قسمت خروجی از شریان وابران نیز از شرایط مرزی فشار خروجی استفاده می‌شود. در بررسی‌های انجام شده فشار خروجی بین ۳۵ تا ۴۵mmHg در نظر گرفته شده است. برای دیواره‌های شبکه با توجه به ضریب نفوذپذیری میزان شار عبوری در کد UDF محاسبه شده و به عنوان شرط مرزی در نظر گرفته می‌شود. با توجه به میزان شار عبوری از دیواره، غلظت بر روی دیواره متغیر است که در کد UDF مورد نظر و مدل‌سازی انجام شده محاسبه می‌گردد. ضریب نفوذپذیری دیواره‌های شبکه نیز در بازه ۰/۰۲-۰/۰۹nl/s.mmHg در نظر گرفته می‌شود.

۳-۲- روش حل

هندسه‌ی پیشنهادشده در نرم‌افزار سالید ورکس تولیدشده و پس از آن به نرم‌افزار گمبیت برای تولید مش منتقل شده است. در این نرم‌افزار، سعی شده است مش تولیدشده به گونه‌ای باشد که بتوان شار جرمی در راستای شعاع لوله را برای قطرهای مختلف محاسبه کرد. این هندسه پس از نام‌گذاری و اعمال شرایط مرزی تمامی اجزا، به نرم‌افزار انسیس فلوئنت انتقال داده شده است. باید اشاره شود که برای اعمال مناسب خواص سیال، شرایط پارامتری و شبیه‌سازی شرایط مرزی روی دیواره‌ی نفوذپذیر لوله‌ها توابعی با زبان برنامه‌نویسی C نوشته شده است و با نرم‌افزار انسیس فلوئنت کوپل شده است.

درانتها پس از حل دائم عددی معادلات مومنتوم و انتقال جرم، پارامترهای مختلف جریان و انتقال جرم در بستر مویرگی گلومرول مورد بررسی قرار گرفته است.

۴- نتایج

معماری و مشخصات مدل سه‌بعدی استفاده شده برای شبیه‌سازی با جزئیات شرح داده شد. با اعمال شرایط مرزی بر روی شریان آوران، وابران و دیواره‌های نفوذپذیر شبکه مویرگی می‌توان تصفیه‌ی خون را به صورت عددی در یک فضای سه بعدی مدل‌سازی کرد. در این بخش نتایج مربوط به حل عددی معادلات مومنتوم و انتقال جرم سه‌بعدی نشان داده خواهد شد.

۴-۱- صحت‌سنجی نتایج

قطر بستر مویرگی گلومرول کلیه به صورت متوسط حدود ۲۰۰ میکرومتر است. در داده‌های تجربی موجود، با توجه به پارامترهای فیزیولوژیک بستر مویرگی میزان فیلتراسیون پلاسما محاسبه شده است. بنابراین برای صحت‌سنجی، نتایج محاسبه میزان فیلتراسیون شبکه مویرگی با اطلاعات فیزیولوژیک موجود در این زمینه مقایسه می‌شود. در جدول ۳ پارامترهای مربوط به سه گلومرول که داده‌های تجربی آن‌ها موجود است، نشان داده‌شده‌اند. نتایج مدل‌سازی این سه گلومرول با نتایج تجربی آزمایشگاه برنر [۴] در دانشگاه بوستون مقایسه شده است. مشاهده می‌شود که نتایج مربوط به میزان فیلتراسیون پلاسما در شبکه مدل‌سازی شده با دقت حدود ۹۷٪ به نتایج تجربی شبیه است.

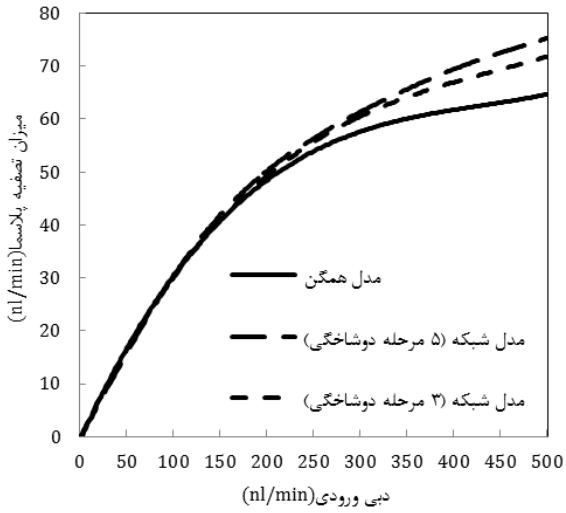
۴-۲- مطالعه شبکه محاسباتی

برای مطالعه استقلال نتایج از شبکه محاسباتی، نتایج مربوط به سه شبکه‌بندی مختلف با داده‌های تجربی آزمایشگاه برنر [۴] مقایسه شده است. در جدول ۴ پارامترهای در نظر گرفته‌شده برای جریان و مقایسه نتایج مربوط به این سه شبکه با داده‌های تجربی نشان داده شده است. در هر مدل تعداد سلول محاسباتی نسبت به حالت قبل دو برابر شده است. با توجه به نتایج نشان داده‌شده در جدول ۴، از شبکه محاسباتی با تعداد ۸۷۲۴۷۳ در تحلیل نتایج استفاده شده است.

۴-۳- مقایسه مدل‌سازی همگن و مدل‌سازی سه‌بعدی شبکه مویرگی

در مدل همگن فرض می‌شود شریان آوران به وابران توسط یک لوله نفوذپذیر وصل شده است. وقتی فشار اسمزی و هیدرواستاتیک به تعادل برسند جریان به حالت اشباع می‌رسد. در حالت اشباع افزایش دبی و نفوذپذیری دیواره‌ها تأثیری بر روی نسبت پلاسمای فیلتر شده ندارند. با افزایش دبی، گلومرول از حالت اشباع خارج می‌شود. برای مقایسه میزان فیلتراسیون این دو مدل، نمودار میزان فیلتراسیون نسبت به دبی رسم می‌شود. همان طور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود تا دبی حدود ۱۵۰nl/min جواب مدل همگن و شبکه بر هم منطبق می‌باشند. با افزایش جریان، میزان فیلتراسیون مدل همگن کمتر از مدل شبکه است. با توجه به این در مدل شبکه با بهبود انتقال جرم و افزایش دیفیوژن شعاعی، میزان انتقال جرم بیشتر از مدل همگن است. با افزایش جریان و فاصله گرفتن از حالت اشباع تأثیرگذاری هندسه شبکه بر روی میزان فیلتراسیون بیشتر می‌شود. می‌توان نتیجه گرفت که مدل شبکه علاوه بر مزیت‌هایی که در بررسی بهتر شبکه مویرگی دارد، در دبی‌های بزرگ‌تر از ۱۵۰nl/min جواب دقیق‌تری برای میزان فیلتراسیون در اختیار قرار می‌دهد. مشاهده می‌شود برای مدل شبکه با سه مرحله و پنج مرحله دوشاخگی جواب‌ها تا دبی حدود ۳۰۰nl/min بر یکدیگر منطبق می‌باشند.

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.10275940.1393.14.8.17.0]



شکل۲ میزان تصفیه پلاسما بر حسب دبی ورودی برای دو مدل همگن و شبکه مویرگی (P=35mmHg, LpA=0.08nl/s.mmHg)

جدول ۴ مطالعه استقلال نتایج از شبکه محاسباتی

پارامترهای جریان		مدل	SNGFR	دقت (٪)
P(mmHg)	۳۵/۳	آزمایشگاه برنر	۲۱	---
C_{P0}(g/dl)	۵/۸۱۵	شبکه اول (۴۲۰۸۴۲ سلول)	۱۹/۰۳	۹۰/۶۱
Q_0(nl/min)	۶۵	شبکه دوم (۸۷۲۴۷۳ سلول)	۲۰/۶۵	۹۸/۳۳
L_pA (nl/s.mmHg)	۰/۰۸	شبکه سوم (۱۵۱۲۹۳۴ سلول)	۲۰/۶۹	۹۸/۵۲

برای مقادیر دبی بزرگ‌تر از ۳۰۰nl/min در نتایج کمتر از ۶٪ خطا مشاهده می‌شود. شبکه‌های گلومرول واقعی بین ۶ تا ۷ مرحله دوشاخگی دارند. با توجه به مقایسه نتایج سه مرحله و پنج مرحله دوشاخگی می‌توان نتیجه گرفت که نتایج با پنج مرحله دوشاخگی با دقت قابل قبولی منطبق با نتایج شبکه واقعی گلومرول می‌باشند.

۴-۴- بررسی عدم تقارن لوبول‌ها و اتصالات بین آن‌ها در شبکه مویرگی

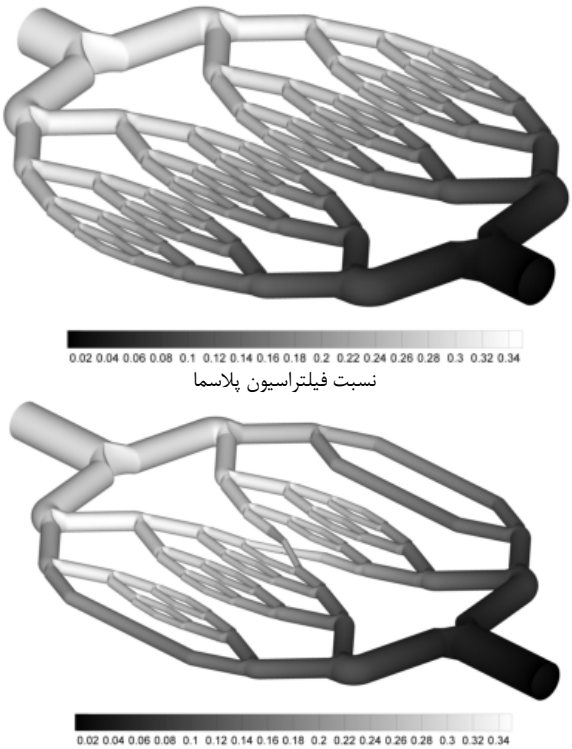
گلومرول دارای ۲ تا ۵ لوبول است. این لوبول‌ها از لحاظ هندسی متقارن نیستند. جریان در این لوبول‌ها از یکدیگر مستقل نیستند و توسط لوله‌هایی در میانه شبکه به یکدیگر متصل شده‌اند. برای بررسی این عدم تقارن‌ها در عملکرد بستر مویرگی، شبکه‌ای نامتقارن با توجه به پارامترهای اصلی هندسی گلومرول مدل‌سازی می‌شود. نمایی از شبکه نامتقارن مدل‌سازی شده در شکل ۱ نشان داده شده است. به اطلاعات آماری این شبکه نیز در جدول ۲ اشاره شده است.

برای بررسی فیلتراسیون در شبکه نامتقارن، نتایج مربوط به آن با شبکه متقارن مقایسه می‌شود. کانتور نسبت فیلتراسیون برای شبکه متقارن و نامتقارن در شکل ۳ نشان داده شده است. همان طور که مشاهده می‌شود در شبکه متقارن، پلاسما در لوبول‌های مختلف به صورت کاملاً یکنواخت فیلتر می‌شود، اما در شبکه نامتقارن نسبت فیلتراسیون در لوبول‌هایی که سطح در تماس بیشتری دارند، بیشتر است. در شبکه نامتقارن، به صورت ناحیه‌ای در بعضی لوبول‌هایی که سطح تماس بیشتری دارند، نسبت فیلتراسیون بیشتر از شبکه متقارن است. در لوبول‌هایی نیز که سطح تماس کمتری دارند، نسبت فیلتراسیون کمتر از شبکه متقارن است. باید توجه داشت که میزان فیلتراسیون پلاسمای شبکه اختلاف دبی بین شریان آوران و وابران است. بنابراین برای مقایسه بهتر این دو شبکه، نسبت فیلتراسیون کلی برای هر دو شبکه محاسبه می‌شود. تغییرات نسبت فیلتراسیون شبکه مویرگی بر حسب جریان برای هر دو شبکه متقارن و نامتقارن در شکل ۴ نشان داده شده است. همان طور که در شکل مشاهده می‌شود جریان ورودی به شریان آوران تا ۲۰۰nl/min افزایش می‌یابد. در تمامی حالت‌ها نسبت فیلتراسیون برای دو شبکه متقارن و نامتقارن تقریباً با یکدیگر برابر است. با توجه به این موضوع می‌توان نتیجه گرفت که نامتقارن بودن لوبول‌ها تأثیر محسوسی بر روی فیلتراسیون شبکه ندارد. از طرفی اتصالات میان لوبولی باعث بهبود توزیع جریان در شبکه مویرگی می‌شود. در شبکه نامتقارن میزان فیلتراسیون در لوبول‌هایی که سطح تماس بیشتری دارند، بیشتر از لوبول‌های با سطح تماس کمتر است. اما میزان فیلتراسیون کل شبکه نامتقارن تا حدودی برابر با شبکه متقارن است.

۴-۵- بررسی تغییر پارامترهای غلظت پروتئین و فشار اسمزی

حدود ۲۰ تا ۳۵ درصد پلاسما در شبکه مویرگی گلومرول، از خون جدا می‌شود و وارد کپسول بومن می‌شود. دیواره‌های گلومرول در برابر پروتئین نفوذناپذیر هستند. تنها حدود ۰/۰۴٪ از پروتئین ورودی به شبکه از دیواره‌ها عبور می‌کند. با توجه به این موضوع غلظت پروتئین در طول شبکه افزایش می‌یابد. غلظت پروتئین در خروج از شبکه مویرگی (شریان وابران) غلظت پروتئین و فشار اسمزی در وزارکتا[1] و رگ‌های خونی اطراف توبول‌ها را مشخص می‌کند. همان طور که در شکل ۵ مشاهده می‌شود غلظت پروتئین از ۵/۸g/dl در ورودی شریان آوران به شبکه تا حدود ۸/۲g/dl در شریان وابران افزایش می‌یابد.

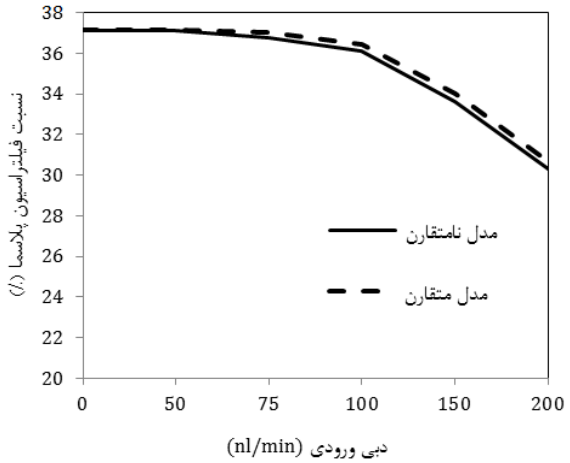
با توجه به فیلتراسیون پلاسما در شبکه مویرگی، فشار اسمزی در شبکه افزایش می‌یابد. در صورتی که میزان فیلتراسیون زیاد باشد، فشار اسمزی با فشار هیدرواستاتیکی به تعادل می‌رسد.



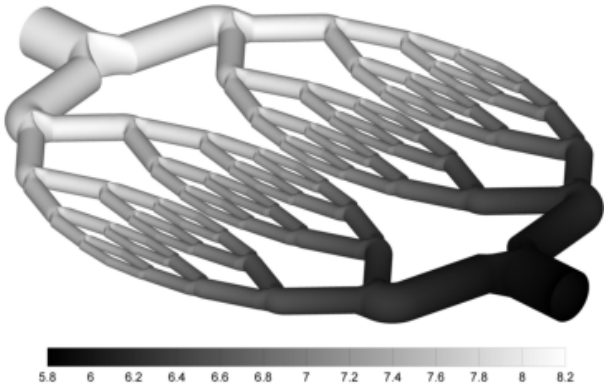
شکل۳ کانتور نسبت فیلتراسیون پلاسما برای شبکه متقارن و شبکه نامتقارن (P=40mmHg, LpA=0.08nl/s.mmHg, Q=150nl/min)

1- Vasa recta

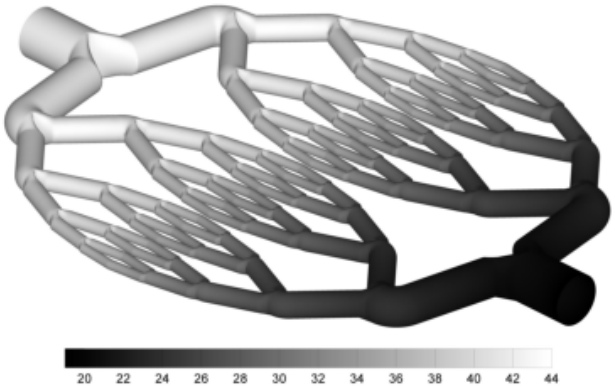
[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.10275940.1393.14.8.17.0]



شکل۴ تغییرات نسبت فیلتراسیون بر حسب جریان برای دو شبکه متقارن و نامتقارن (P=40mmHg, LpA=0.08nl/s.mmHg)

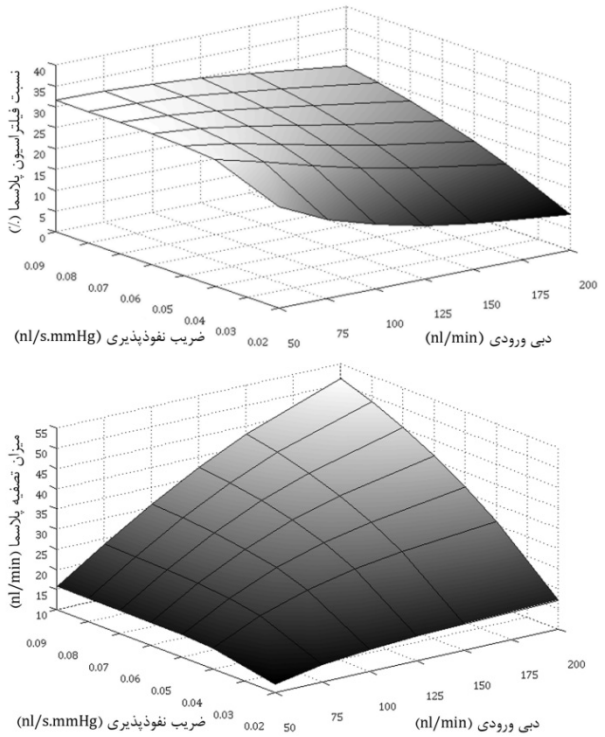


شکل۵ کانتور غلظت پروتئین در قسمت‌های مختلف شبکه مویرگی گلومرول (P=35mmHg, LpA=0.08nl/s.mmHg, Q=125nl/min)



شکل۶ کانتور فشار اسمزی خون در قسمت‌های مختلف شبکه مویرگی گلومرول (P=45mmHg, LpA=0.08nl/s.mmHg, Q=125nl/min)

هنگامی‌که فشار اسمزی و هیدرواستاتیکی به تعادل برسند، عبور پلاسما از دیواره‌های شبکه گلومرول متوقف می‌شود و فشار اسمزی تغییر نمی‌کند. کانتور فشار اسمزی خون در قسمت‌های مختلف شبکه مویرگی گلومرول در شکل ۶ نشان داده شده است. فشار اسمزی در ورود به شبکه برابر با ۱۹/۳۲mmHg است. این فشار در هنگام خروج از شبکه (شریان وابران) حدود ۴۴mmHg می‌شود. با توجه به هندسه متقارن لوبول‌های شبکه مویرگی کانتور فشار اسمزی نیز به صورت یکنواخت است.



شکل۷ بررسی تغییرات نسبت فیلتراسیون و میزان تصفیه پلاسما بر حسب تغییرات دبی ورودی و ضریب نفوذپذیری در فشار ۳۵mmHg

۴-۶- بررسی دبی ورودی و ضریب فیلتراسیون

جریان ورودی از شریان آوران و ضریب فیلتراسیون نقش بسزایی در میزان تصفیه پلاسما در یک نفرون دارند. افزایش دبی ورودی از شریان آوران و ضریب نفوذپذیری دیواره‌ها باعث افزایش میزان تصفیه پلاسما می‌شود. در شرایط تعادل فشاری افزایش دبی خون ورودی تأثیری بر روی نسبت فیلتراسیون ندارد. نسبت فیلتراسیون و میزان پلاسمای فیلتر شده به دبی خون ورودی از شریان آوران و ضریب فیلتراسیون دیواره‌ها وابسته هستند. برای مشاهده بهتر تأثیر همزمان این پارامترها، در شکل ۷ نسبت فیلتراسیون و میزان پلاسمای فیلتر شده بر حسب این پارامترها نشان داده شده است. در نمودار نسبت فیلتراسیون، ناحیه سفید رنگ محدوده عملکردی را نشان می‌دهد که در گلومرول، تعادل فشاری بین فشار اسمزی و هیدرواستاتیک برقرار شده است. مشاهده می‌شود با افزایش دبی ورودی و ضریب نفوذپذیری دیواره‌ها میزان پلاسمای فیلتر شده در شبکه مویرگی افزایش می‌یابد. بیش‌ترین مقدار آن در فشار ۳۵mmHg، برای دبی ۲۰۰nl/min و ضریب فیلتراسیون ۰/۰۹nl/s.mmHg، برابر با ۵۱/۵۱nl/min است. کمترین مقدار آن نیز برای دبی ۵۰nl/min و ضریب فیلتراسیون ۰/۰۲nl/s.mmHg، برابر با ۱۲/۱۵nl/min است. با کاهش دبی خون ورودی از شریان آوران و افزایش ضریب نفوذپذیری دیواره‌ها، نسبت فیلتراسیون پلاسما افزایش می‌یابد. بیش‌ترین مقدار آن در فشار ۳۵mmHg، برای دبی ۵۰nl/min و ضریب فیلتراسیون ۰/۰۹nl/s.mmHg، برابر با ۳۱/۶۲٪ است. کمترین مقدار آن نیز برای دبی ۲۰۰nl/min و ضریب فیلتراسیون ۰/۰۲nl/s.mmHg، برابر با ۸/۵۸٪ است.

۵- نتیجه‌گیری و جمع‌بندی

مدلی سه‌بعدی از شبکه مویرگی گلومرول موش صحرایی ارائه شد. در این پژوهش سعی شد با جمع‌آوری نتیجه پژوهش‌های محققین فیزیولوژی و علوم

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.10275940.1393.14.8.17.0]

پزشکی، محققین علوم کامپیوتر و ریاضی، مدلی مهندسی برای بررسی کامل این شبکه مویرگی ارائه شود. بنابراین می‌توان با مدل‌سازی قسمت‌های دیگر واحد تصفیه کلیه (توبول‌ها) و تکمیل این مدل، مدلی مهندسی از تصفیه خون در کلیه ارائه داد.

محققین پیش از این، با در نظر گرفتن جریان پویزلی در مدل همگن و حل تئوری معادله انتقال جرم توانستند رفتار بعضی پارامترهای شبکه را مورد مطالعه قرار دهند. از مزیت‌های این مدل، سادگی و امکان مطالعه پارامترهای مختلف در طول شبکه است. از معایب این مدل این است که تأثیر پارامترهای هندسی در آن دیده نشده است و تنها در دبی‌های ورودی کمتر از ۱۵۰nl/min و یا به عبارتی در نزدیکی محدوده تعادل فشاری گلومرول دارای جواب‌های معتبر است. در مدل همگن از فرض جریان پویزلی برای رسیدن به جواب دقیق‌تر صرف‌نظر شد. در ادامه برای مطالعه دقیق تأثیرات هندسه شبکه، بررسی تغییرات ناحیه‌ای پارامترهای شبکه و همچنین ساخت یک مدل‌سازی سه‌بعدی کامل برای تکمیل مدل سه بعدی تصفیه خون در کلیه، به تکمیل مدل‌سازی شبکه گلومرول پرداخته شد. در این قسمت با مطالعه کامل شبکه‌های مویرگی استخراج شده از تحقیقات تجربی فیزیولوژیست‌ها پارامترهای اصلی هندسی شبکه گلومرول استخراج شد. با جمع‌بندی نتایج هندسی برای اولین بار (تا آنجا که نویسندگان این مقاله اطلاع دارند) مدل مهندسی سه‌بعدی از شبکه گلومرول ارائه شد. در ادامه با اعمال شرایط مرزی و پارامتری مناسب، معادلات سه‌بعدی مومنتوم و انتقال جرم به صورت عددی حل گردید. نزدیکی جواب‌های این مدل با نتایج تجربی آزمایشگاه برنر به خوبی نشان‌دهنده صحت نتایج است.

برای ساده‌سازی معماری پیشنهادشده برای این شبکه مویرگی، از عدم تقارن لوبول‌ها و ارتباط بین آن‌ها صرف نظر شده است. لیکن مقایسه نتایج شبکه متقارن و نامتقارن نشان دادند که تفاوت برآورد کمیات کلی، نظیر کل انتقال جرم صورت گرفته از شبکه مویرگی، ناچیز است. باید به این نکته توجه شود جواب‌های شبکه متقارن ارائه شده کاملاً منطبق با نتایج پژوهش‌های فیزیولوژیک است. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که این ارتباط بین لوبول‌ها و شکل آن‌ها تنها برای توزیع بهتر جریان در شبکه و بهبود فرایند انتقال جرم است.

۶- فهرست علائم

C غلظت پروتئین (g/dl)

D قطر مویرگ (μm)

LpA ضریب نفوذپذیری دیواره گلومرول (nl/s.mmHg)

Q دبی (nl/min)

SNGFR مقدار تصفیه پلاسما در یک گلومرول (nl/min)

ΔP اختلاف فشار هیدرواستاتیک (mmHg)

$\Delta\pi$ اختلاف فشار اسمزی (mmHg)

علائم یونانی

ρ چگالی (kg/m3)

μ لزجت دینامیکی (kg/m.s)

زیرنویس‌ها

Pl a پلاسمای ورودی از شریان آوران

Pl e پلاسمای خروجی از شریان وابران

t لوله

۷- مراجع

[1] William M. Deen, Matthew J. Lazzara, Bryan D. Myers, "Structural determinants of glomerular permeability", *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 2001. 281(4 50-4): p. F579-F596.

[2] Oliver Smithies, "Why the kidney glomerules does not clog: A gel permeation/diffusion hypothesis of renal function", *Medical Sciences*, PNAS, vol100, 4108-4113, 2003.

[3] William M.Deen, "What determines glomerular capillary permibility?", *The Journal of Clinical Investigation*, vol14, 1412-1414, 2004.

[4] Scott C. Thomson and Roland C. Blantz, "Biophysical basis of glomerular filtration", *in the kidney physiology and pathophysiology,* chapter 21, 2008.

[5] Aurora Espinoza-Valdez, Ricardo Femat, Francisco C.Ordaz-Salazar, "A model for renal arterial based on graph theory", *Mathematical Biosciences* 225, 36-43, 2010.

[6] Eric M. Wahl, Louis V. Quintas, Lorraine L. Lurie and Mchael L. Gargano; "A graph theory analysis of renal glomerular microvascular networks", *Microvascular Research*, 2004. 67(3): p. 223-230.

[7] Bogdan Ene Iordache, Andrea Remuzzi, "Numerical Analysis of Blood Flow in Reconstructed Glomerular Capillary Segments", *Microvascular Research*, 1995. 49(1): p. 1-11.

[8] Kate M. Denton, "Blood flow in the glomerular capillary network", *in Advances in Organ Biology,* 2000, Elsevier. p. 93-107.

[9] Wilhelm Kriz and Brigitte Kaissling, "Structural Organization of the Mammalian Kidney", *in the kidney physiology and pathophysiology,* chapter 20, 2008.

[10] Andrea Remuzzi, Barry M. Brenner, Vittorino Pata, Giuseppe Tebaldi, Roberto Mariano, Angelo Belloro and Giuseppe Remuzzi, "Three-dimensional reconstructed glomerular capillary network: Blood flow distribution and local filtration", *American Journal of Physiology - Renal Fluid and Electrolyte Physiology*, 1992. 263(3 32-3): p. F562-F572.

[11] P. P. Lambert, B. Aeikens, A. Bohle, F. Hanus, S. Pegoff and M. Van Damme, "A network model of glomerular function", *Microvascular Research*, 1982. 23(1): p. 99-128.

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.10275940.1393.14.8.17.0]