



## تحلیل عددی جریان و انتقال جرم در شبکه مویرگی گلومرول کلیه

محمدحسین بنزاده<sup>۱</sup>، محمدسعید سعیدی<sup>۲\*</sup>، بهار فیروزآبادی<sup>۳</sup>

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

## چکیده

## 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

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 معادلات مومنوم و انتقال جرم، میزان فیلتراسیون خون بدست می‌آید. در ادامه به مطالعه پارامترهای مختلف شبکه گلومرول پرداخته می‌شود و با جمع‌بندی آن‌ها یک شبکه سه‌بعدی قابل دفاع از بستر مویرگی گلومرول ارائه می‌شود. با استفاده از معادلات سه‌بعدی مومنوم 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 دی‌های 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

تصفیه خون مدل نشده است. با جمع‌آوری اطلاعات و ویژگی‌های شبکه گلومرول، یک بستر مویرگی 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

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 پلاسمای 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

## 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)

برای ارجاع به این مقاله از عبارت ذیل استفاده نمایید:

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 مونتوم 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<sup>۴</sup> 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 و ابران<sup>۵</sup> 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 و ابران قرار دارد، فاصله ریشه<sup>۶</sup> ( $rd$ ) 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]. شبکه‌های 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 حاصل ضرب نفوذپذیری

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<sup>۱</sup> خون در گلومرول (SNGFR<sup>۲</sup>)، 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  $۴ \times 10^{-4}$  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  $Q_v$ ،  $\Delta P$ ،  $C_p$  و  $L_pA$  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 بررسی شده‌اند 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. آنژیونئسیس<sup>۳</sup> 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 آنژیونئسیس 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.

یورداجه 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 صحرائی 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 صحرائی 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.

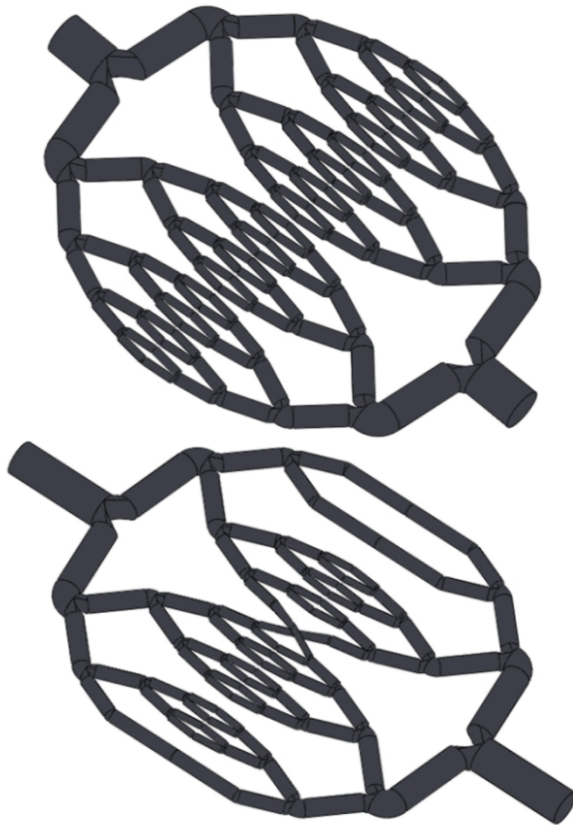
۲- Single Nephron Glomerular Filtration Rate

۳- Angiogenesis

4- Affrent arteriole

5- Effrent arteriole

6- Root distance



شکل ۱ شبکه متقارن و غیر متقارن مدل سازی شده

$H_t$  هماتوکریت معادل جریان خون درون مویرگ است که از رابطه (۶) بدست می آید.

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

$D_c$  برابر با ۷ میکرون در نظر گرفته می شود. برای مویرگ هایی که قطر آن ها بین ۱۲ تا ۲۰ میکرون است اطلاعات تجربی و یا مدل سازی تئوری موجود نیست. با توجه به این موضوع برای این محدوده از تقریب خطی ویسکوزیته خون به ازای قطر ۱۲ و ۲۰ استفاده می شود؛ بنابراین ویسکوزیته جریان برای مویرگ هایی با قطر ۱۲ تا ۲۰ میکرون از رابطه (۷) بدست می آید [۱۰]. در این رابطه  $\mu_{20}$  و  $\mu_{12}$  به ترتیب ویسکوزیته جریان به ازای قطر لوله ۱۲ و ۲۰ میکرومتر می باشند. طبق رابطه (۷) داریم:

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

دیواره لوله ها در مساحت شبکه در بازه خاصی قرار می گیرد. این بازه در تحقیقات تجربی فیزیولوژیست ها محاسبه شده است. با توجه به این مهم طول کل شبکه به عنوان مبنا انتخاب می شود و تغییرات مساحت شبکه مدل سازی شده در تغییرات نفوذپذیری اعمال می گردد. در این مدل فرض می شود که تمامی چند شاخگی ها، دوشاخگی است. قطر شریان اوران و وایران برابر با ۸۰ میکرومتر در نظر گرفته شده است. قطر لوله ها پس از پنج مرحله دوشاخگی تا ۱۵ میکرومتر کاهش می یابد. اطلاعات آماری لوله های شبکه های مدل سازی شده در جدول ۲ نشان داده شده است. قابل ذکر است که در صورت ادامه مراحل دوشاخگی ها قطر لوله ها به زیر ۱۰ میکرومتر کاهش پیدا می کند که با توجه به محدودیت مدل سازی عددی و افزایش قابل توجه هزینه محاسباتی از آن صرف نظر شده است. تعداد کل لوله ها برای شبکه متقارن و نامتقارن به ترتیب برابر با ۱۲۶ و ۹۶ است. طول لوله ها به گونه ای در نظر گرفته شده که علاوه بر حفظ شکل مناسب، طول کلی شبکه برابر با ۹ میلی متر شود. در شبکه های مدل سازی شده ۴ لوبول متقارن برای شبکه در نظر گرفته شده است. مدل سازی های انجام شده در شکل ۱ نشان داده شده است.

### ۳- معادلات حاکم

سه معادله ی کوپل شده در این شبیه سازی درگیر هستند: بقای جرم، بقای مومنتم برای سه جهت و معادله ی انتقال جرم که در زیر به آن اشاره شده است. از پالسی بودن جریان خون در شبکه صرف نظر می شود [۱۱].

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

$$\nabla \cdot V = 0 \quad (۱)$$

$$\rho V \cdot \nabla V = -\nabla P + \mu (\nabla^2 V) \quad (۲)$$

معادله انتقال جرم پلازما طبق رابطه (۳):

$$V \cdot \nabla C = D (\nabla^2 C) \quad (۳)$$

ویسکوزیته پلازما تابعی از غلظت پروتئین است که از رابطه (۴) محاسبه می شود.

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

در این رابطه  $\mu_{pl}$  بر حسب سنتی پویز است. در بستر مویرگی گلوبمرول به دلیل فیلتراسیون پلازما، غلظت پروتئین در راستای حرکت جریان تغییر می کند. با توجه به این موضوع ویسکوزیته در بستر مویرگی متغیر است. در مویرگ هایی با قطر کوچک تر از ۱۲ میکرون تنها پلازما جریان دارد که می توان از رابطه (۴) ویسکوزیته را بر حسب غلظت پروتئین محاسبه کرد.

برای مویرگ هایی با قطر بزرگ تر شاهد جریان دولایه پلازما و گلبول های قرمز هستیم که از رابطه (۵) ویسکوزیته جریان بر حسب  $H_t$  محاسبه می شود.

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

جدول ۲ اطلاعات آماری شبکه سه بعدی مدل سازی شده

شماره دوشاخگی		قطر لوله ها (μm)		طول لوله ها (L) (μm)		تعداد لوله ها (n)		n × 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	۴۴۵	۲۰۰
۱	۱	۶۰	۶۰	۱۴۰	۱۸۰	۴	۴	۷۲۰	۵۶۰
۲	۲	۴۰	۴۰	۱۰۰	۱۳۰	۸	۸	۱۰۴۰	۸۰۰
۳	۳	۳۰	۳۰	۱۰۰	۸۵	۱۶	۱۶	۱۶۰۰	۱۳۶۰
۴	۴	۲۲	۲۲	۷۰	۸۰	۳۲	۳۲	۱۶۰۰	۲۲۴۰
۵	۵	۱۵	۱۵	۶۰	۶۷/۵	۶۴	۶۴	۲۲۹۵	۳۸۴۰
---	سایر*	---	---	---	۱۳۰	---	۱۰	۱۳۰۰	---
مورد ۱: شبکه متقارن		مورد ۲: شبکه نامتقارن		مجموع		۱۲۶	۹۶	۹۰۰۰	۹۰۰۰

\* لوله هایی که باعث عدم تقارن در شبکه شده اند دارای طول و قطر یکسان نیستند. در این جدول تنها به تعداد و طول متوسط این لوله ها اشاره شده است.

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

دقت (%)	SNGFR (مدل سه‌بعدی)	SNGFR (آزمایشگاه برنر)	$L_pA$ (nl/s.mmHg)	$Q_0$ (nl/min)	$C_{p0}$ (g/dl)	$P$ (mmHg)
۹۸/۳۳	۲۰/۶۵	۲۱	۰/۰۸	۶۵	۵/۸۱۵	۳۵/۳
۹۷/۲۵	۳۱/۱۲	۳۲	۰/۰۸	۱۱۴	۵/۸۱۵	۳۳/۴
۹۶/۶۸	۵۱/۶۶	۵۰	۰/۰۸	۲۰۱	۶/۴۸۳	۴۱/۲

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 مومنوم 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 داده شده‌اند. 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 شبکه-بندی 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 جریان 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 پلاسما 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. همان‌طور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود تا دبی حدود ۱۵۰ nl/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 ۱۵۰ nl/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 ۳۰۰ nl/min بر یکدیگر منطبق می‌باشند.

میزان پلاسما 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 هیدرواستاتیک و اسمزی بدست می‌آید.

$$SNGFR = \int_0^l J_v dx = LpA \int_0^l (\Delta P - \Delta \Pi) dx = LpA \langle P_{UF} \rangle \quad (8)$$

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

$$\Delta \Pi = 1.629C_p + 0.2935C_p^2 \quad (9)$$

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

#### ۴-۱- 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 ۵/۸ g/dl در نظر گرفته شده است. دبی ورودی نیز در حالت‌های مختلف بین ۲۰-۵۰ nl/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 ۴۵ mmHg 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 ۰/۰۹-۰/۰۲ nl/s.mmHg در نظر گرفته می‌شود.

#### ۴-۲- روش حل

هندسه‌ی پیشنهادشده در نرم‌افزار سالیید 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 فلونت 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 فلونت کوپل شده است. درانتها پس از حل دائم عددی معادلات مومنوم و انتقال جرم، پارامترهای مختلف جریان و انتقال جرم در بستر مویرگی گلومرول مورد بررسی قرار گرفته است.

#### ۴- نتایج

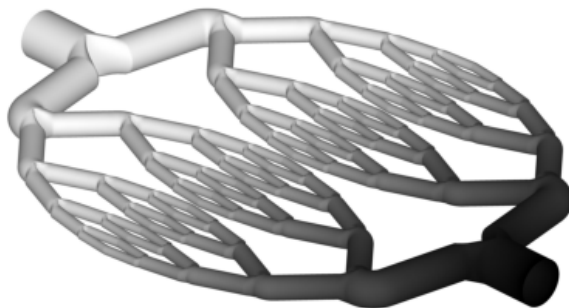
معماری و مشخصات مدل سه‌بعدی استفاده شده برای شبیه‌سازی با جزئیات شرح داده شد. با اعمال شرایط مرزی بر روی شریان آوران، وابران و

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  $200 \text{ nl/min}$  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.

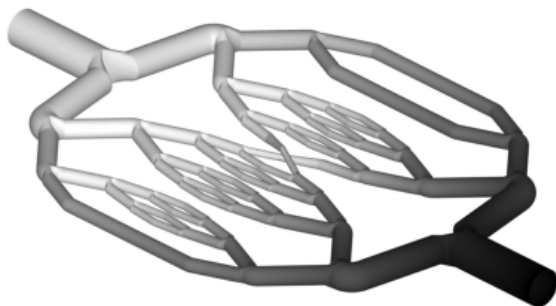
#### ۴-۵- بررسی تغییر پارامترهای غلظت پروتئین و فشار اسمزی

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 و ابران) غلظت پروتئین و فشار اسمزی در وزارتکنا<sup>۱</sup> و رگ‌های خونی اطراف توبول‌ها را مشخص می‌کند. همان طور که در شکل ۵ مشاهده می‌شود غلظت پروتئین از  $5 \text{ mg/dl}$  در ورودی شریان آوران به شبکه تا حدود  $8 \text{ mg/dl}$  در شریان و ابران 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.

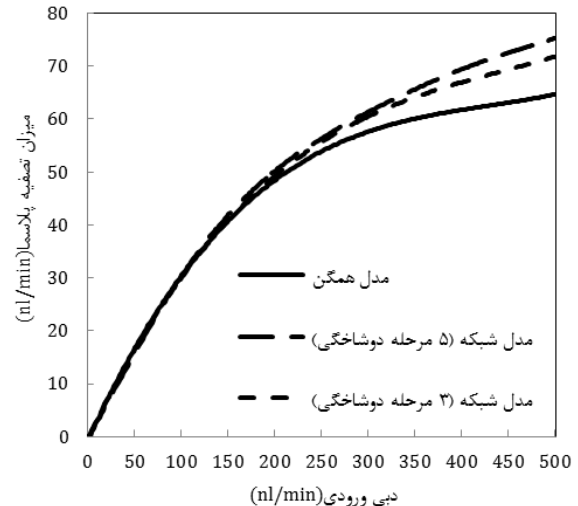


نسبت فیلتراسیون پلاسما



نسبت فیلتراسیون پلاسما

شکل ۳ کانتور نسبت فیلتراسیون پلاسما برای شبکه متقارن و شبکه نامتقارن ( $P=40 \text{ mmHg}$ ,  $LpA=0.08 \text{ nl/s.mmHg}$ ,  $Q=150 \text{ nl/min}$ )



شکل ۲ میزان تصفیه پلاسما بر حسب دبی ورودی برای دو مدل همگن و شبکه مویرگی ( $P=35 \text{ mmHg}$ ,  $LpA=0.08 \text{ nl/s.mmHg}$ )

جدول ۴ مطالعه استقلال نتایج از شبکه محاسباتی

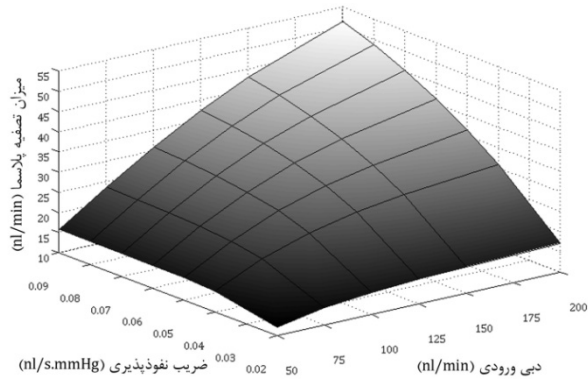
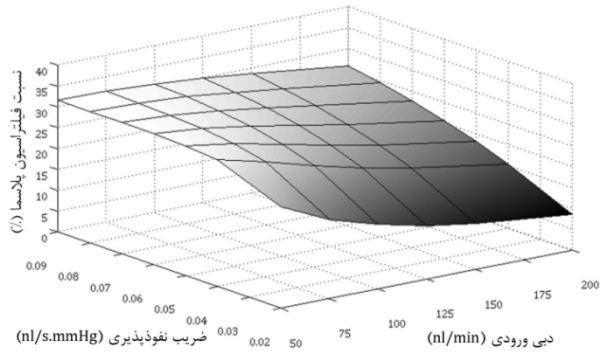
پارامترهای جریان	مدل	SGFR دقت (%)
$P$ (mmHg)	آزمایشگاه برنز	۲۱
$C_{po}$ (g/dl)	شبکه اول ( $42.0842$ سلول)	$19/0.3$
$Q_o$ (nl/min)	شبکه دوم ( $872473$ سلول)	$20/65$
$LpA$ (nl/s.mmHg)	شبکه سوم ( $1512934$ سلول)	$20/69$

برای مقادیر دبی بزرگ‌تر از  $300 \text{ nl/min}$  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 پلاسما در شبکه اختلاف دبی بین شریان آوران و و ابران است. بنابراین برای مقایسه بهتر این دو شبکه، نسبت فیلتراسیون کلی برای هر دو شبکه محاسبه می‌شود. تغییرات نسبت فیلتراسیون شبکه مویرگی بر حسب



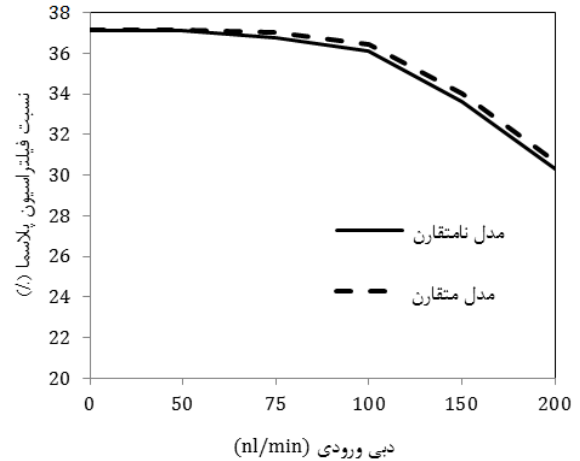
شکل ۷ بررسی تغییرات نسبت فیلتراسیون و میزان تصفیه پلاسما بر حسب تغییرات دبی ورودی و ضریب نفوذپذیری در فشار ۳۵mmHg

#### ۴-۶- بررسی دبی ورودی و ضریب فیلتراسیون

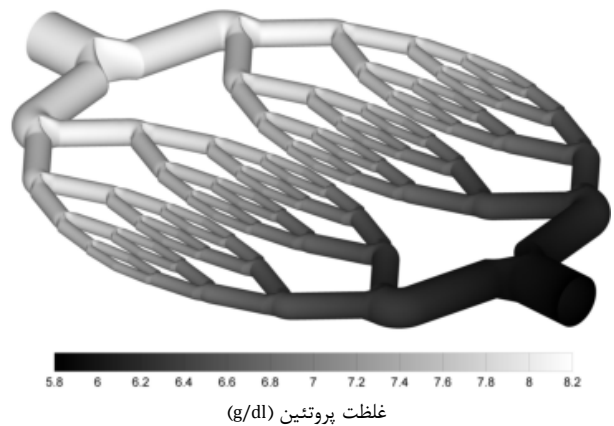
جریان ورودی از شریان آوران و ضریب فیلتراسیون نقش بسزایی در میزان تصفیه پلاسما در یک نفرون دارند. افزایش دبی ورودی از شریان آوران و ضریب نفوذپذیری دیواره‌ها باعث افزایش میزان تصفیه پلاسما می‌شود. در شرایط تعادل فشاری افزایش دبی خون ورودی تأثیری بر روی نسبت فیلتراسیون ندارد. نسبت فیلتراسیون و میزان پلاسمای 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 گلوومرول، 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

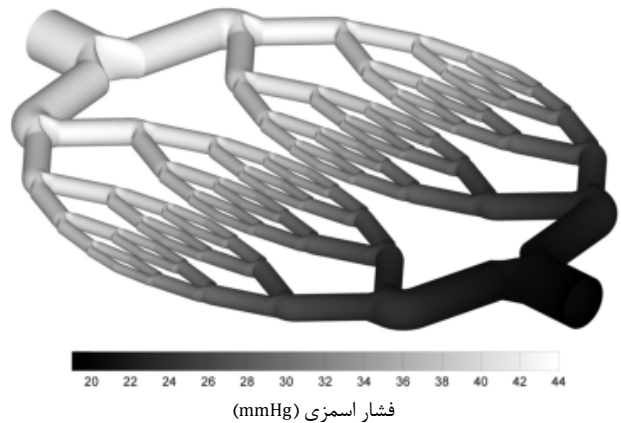
مدلی سه‌بعدی از شبکه مویرگی گلوومرول موش صحرایی ارائه شد. در این پژوهش سعی شد با جمع‌آوری نتیجه پژوهش‌های محققین فیزیولوژی و علوم



شکل ۴ تغییرات نسبت فیلتراسیون بر حسب جریان برای دو شبکه متقارن و نامتقارن ( $P=40\text{mmHg}$ ,  $LpA=0.08\text{nl/s.mmHg}$ )



شکل ۵ کانتور غلظت پروتئین در قسمت‌های مختلف شبکه مویرگی گلوومرول ( $P=35\text{mmHg}$ ,  $LpA=0.08\text{nl/s.mmHg}$ ,  $Q=125\text{nl/min}$ )



شکل ۶ کانتور فشار اسمزی خون در قسمت‌های مختلف شبکه مویرگی گلوومرول ( $P=45\text{mmHg}$ ,  $LpA=0.08\text{nl/s.mmHg}$ ,  $Q=125\text{nl/min}$ )

هنگامی که فشار اسمزی و هیدرواستاتیکی به تعادل برسند، عبور پلاسما از دیواره‌های شبکه گلوومرول متوقف می‌شود و فشار اسمزی تغییر نمی‌کند. کانتور فشار اسمزی خون در قسمت‌های مختلف شبکه مویرگی گلوومرول 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 واپران) حدود ۴۴mmHg می‌شود. با توجه به هندسه متقارن لوپول‌های شبکه مویرگی کانتور فشار اسمزی نیز به صورت یکنواخت است.

$Q$	دبی (nl/min)
SNGFR	مقدار تصفیه پلاسما در یک گلومرول (nl/min)
$\Delta P$	اختلاف فشار هیدرواستاتیک (mmHg)
$\Delta \pi$	اختلاف فشار اسمزی (mmHg)
<b>علائم یونانی</b>	
$\rho$	چگالی (kg/m <sup>3</sup> )
$\mu$	لزجت دینامیکی (kg/m.s)
<b>زیر نویس ها</b>	
Pl a	پلاسمای ورودی از شریان آوران
Pl e	پلاسمای خروجی از شریان وایران
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.

پزشکی، محققین علوم کامپیوتر و ریاضی، مدلی مهندسی برای بررسی کامل این شبکه مویرگی ارائه شود. بنابراین می توان با مدل سازی قسمت های دیگر واحد تصفیه کلیه (توبول ها) 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 مزیت های 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 دبی های ورودی کمتر از 150 nl/min و یا به عبارتی در نزدیکی محدوده تعادل فشاری گلومرول دارای جواب های معتبر است. در مدل همگن از فرض جریان پویزلی برای رسیدن به جواب دقیق تر صرف نظر شد. در ادامه برای مطالعه دقیق تأثیرات هندسه شبکه، بررسی تغییرات ناحیه ای پارامترهای شبکه و همچنین ساخت یک مدل سازی سه بعدی کامل برای تکمیل مدل سه بعدی تصفیه خون در کلیه، به تکمیل مدل سازی شبکه گلومرول پرداخته شد. در این قسمت با مطالعه کامل شبکه های مویرگی استخراج شده از تحقیقات تجربی فیزیولوژیست ها پارامترهای اصلی هندسی شبکه گلومرول استخراج شد. با جمع بندی نتایج هندسی برای اولین بار (تا آنجا که نویسندگان این مقاله اطلاع دارند) مدل مهندسی سه بعدی از شبکه گلومرول ارائه شد. در ادامه با اعمال شرایط مرزی و پارامتری مناسب، معادلات سه بعدی مومنتوم و انتقال جرم به صورت عددی حل گردید. نزدیکی جواب های این مدل با نتایج تجربی آزمایشگاه برنر به خوبی نشان دهنده صحت نتایج است.

برای ساده سازی معماری پیشنهاد شده برای این شبکه مویرگی، از عدم تقارن لوبول ها و ارتباط بین آن ها 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 جواب های شبکه متقارن ارائه شده کاملاً منطبق با نتایج پژوهش های فیزیولوژیک است. بنابراین می توان نتیجه گرفت که این ارتباط بین لوبول ها و شکل آن ها تنها برای توزیع بهتر جریان در شبکه و بهبود فرایند انتقال جرم است.

**۶- فهرست علائم**

$C$	غلظت پروتئین (g/dl)
$D$	قطر مویرگ ( $\mu\text{m}$ )
$LpA$	ضریب نفوذپذیری دیواره گلومرول (nl/s.mmHg)