



تحلیل عددی جریان و انتقال جرم در شبکه مویرگی گلومرول کلیه

محمدحسین بنزاده^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

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 بعدی معادلات مومنوم 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 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 سه بعدی گلومرول بسیار پیچیده است که تحلیل و رفتارشناسی آن را دشوار می کند. 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 مومنتم و انتقال جرم را در آن حل کنیم. این مدل که به صورت سه بعدی در نظر گرفته می شود، اولین گام در مدل سازی سه بعدی تصفیه خون در واحدهای تصفیه کلیه است. این مدل قابلیت نشان دادن میزان عبور پلاسما و ماکرومولکول ها در قسمت های مختلف بستر مویرگی را دارد.

۲- مدل سازی

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 می شود. این شریان در هنگام ورود به ۲ تا ۵ شاخه ابتدایی تقسیم می شود. این شاخه ها در چند مرحله به شاخه های دیگر تقسیم می شوند. پس از چند مرحله چند شاخگی این شاخه ها دوباره در شریان وبران^۵ به یکدیگر می پیوندند. این لوبول ها از یکدیگر مستقل نیستند و توسط لوله هایی با یکدیگر در ارتباط هستند [۹].

شبکه های مختلفی برای گلومرول پیشنهاد شده است. اگر بستر مویرگی گلومرول همانند یک گراف در نظر گرفته شود، لوله ها برابر تعداد خطوط (t) و نقاط چند شاخگی برابر تعداد گره های (n) این گراف می باشند. در هر شبکه ای تعداد خطوطی که در کوتاه ترین مسیر اتصال شریان آوران به وبران قرار دارد، فاصله ریشه^۶ (rd) نام گذاری می شود. در جدول ۱ اطلاعات آماری ۶ شبکه گلومرول مختلف نشان داده شده است. در انتها نیز اطلاعات دو شبکه گلومرول مدل سازی شده برای مقایسه با سایر شبکه ها، نشان داده شده است. متوسط دوشاخگی در گلومرول های سالم برابر با ۸۲/۴٪ است. این میزان برای گلومرول های مختلف در بازه ۷۱/۸٪ تا ۱۰۰٪ گزارش شده است [۶]. مساحت کل و طول دیواره های مویرگی شبکه دو پارامتر هندسی اصلی هستند که در فیلتراسیون خون در بستر مویرگی تأثیر گذارند. در تحقیقات تجربی گذشته مقادیر ۶/۶۵ تا ۹ میلی متر برای طول شبکه و ۰/۱۸ تا ۰/۲ میلی متر مربع برای مساحت شبکه گزارش شده است [۱۰].

با توجه به تحقیقات تجربی که در زمینه شناخت گلومرول انجام شده است می توان نتیجه گرفت که شبکه مویرگی گلومرول دارای هندسه مشخصی نیست. در تحقیقات لمبرت مشاهده می شود که حتی دو گلومرول مربوط به یک کلیه هم دارای هندسه یکسانی نیستند [۱۱]. شبکه ای 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 لوله ها به دلیل بیماری، در صورت شبکه ای بودن بستر مویرگی، بقیه لوله ها به فیلتراسیون خون ادامه می دهند؛ بنابراین کافی است با در نظر گرفتن پارامترهای کلی هندسه شبکه و جریان خون در آن، شبکه گلومرول را مدل سازی کرد. دو پارامتر هندسی اصلی برای شبکه مویرگی گلومرول طول و مساحت کل لوله ها می باشند. با توجه به هدف ساده سازی این شبکه، باید یکی از این پارامترها به عنوان مبنای مدل سازی انتخاب شود. اطلاعاتی که در مورد نفوذپذیری دیواره ها 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 ماکرومولکول ها از دیواره غشا گلومرول، بسیار بیشتر از جریان پلاسما است؛ بنابراین تغییر میزان فیلتراسیون^۱ خون در گلومرول ($SNFR^2$)، تغییری در میزان عبور ماکرومولکول ها از غشا گلومرول ندارد. این موضوع تنها باعث تغییر غلظت ماکرومولکول ها در توبول ابتدایی می شود [۲]. دین تلاش کرد با استفاده از مقاومت لایه های 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 4×10^{-4} است [۳]. مدل همگن برای محاسبه میزان تصفیه پلاسما در یک نفرون توسط دین و همکارانش ارائه شد. در این مدل مویرگ های گلومرول به صورت استوانه هایی با مقطع دایره، نفوذپذیری ثابت برای آب و مولکول های کوچک در دیواره ها و نفوذپذیری صفر برای مولکول های بزرگ در نظر گرفته شد. با استفاده از این مدل می توان میزان تصفیه پلاسما را توسط ۴ پارامتر Q_n , ΔP , C_p و $L_p A$ محاسبه کرد [۴].

محققین برای بررسی رفتارها و ویژگی های گلومرول نیاز به شبکه مویرگی گلومرول دارند. در یک سری تحقیقات تجربی گلومرول به صورت سری و با فاصله های ۰/۵ تا ۲ میکرون برش عرضی داده شده است. این برش ها با میکروسکوپ الکترونی بررسی شده اند و با اتصال نقشه های دو بعدی مقطع ها به یکدیگر شکل هندسی گلومرول بازسازی شده است. این محققین با استفاده از این روش شبکه های مختلفی برای بستر مویرگی گلومرول پیشنهاد دادند. آنژیوژنسیس^۳ یک فرایند طبیعی رشد عروق خونی است. از این الگوریتم برای تولید شبکه خون رسانی کلیه استفاده می شود [۵]. این مکانیزم در گلومرول کلیه نیز اتفاق می افتد. کووینتاس و وال [۶] مدل آنژیوژنسیس را توسط فرایند تئوری گراف نشان می دهند. در پژوهش های این دو محقق شبکه های مویرگی گلومرول کلیه بدست آمده از تحقیقات گذشته با استفاده از مدل تئوری گراف بررسی می شوند و اطلاعات آماری و خصوصیات این بستر مویرگی مورد مطالعه قرار می گیرد.

یورداچه و ریموزی تأثیرات شکل پروفیل لوله های شبکه گلومرول را مطالعه کردند و نشان دادند که ضریب اولترافیلتراسیون به پروفیل وابسته نیست و تغییرات آن قابل صرف نظر 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 می توان برای فهم عملکرد گلومرول انسان از نتایج بدست آمده از گلومرول موش صحرایی استفاده کرد [۸].

جدول ۱ اطلاعات آماری شبکه های مویرگی گلومرول

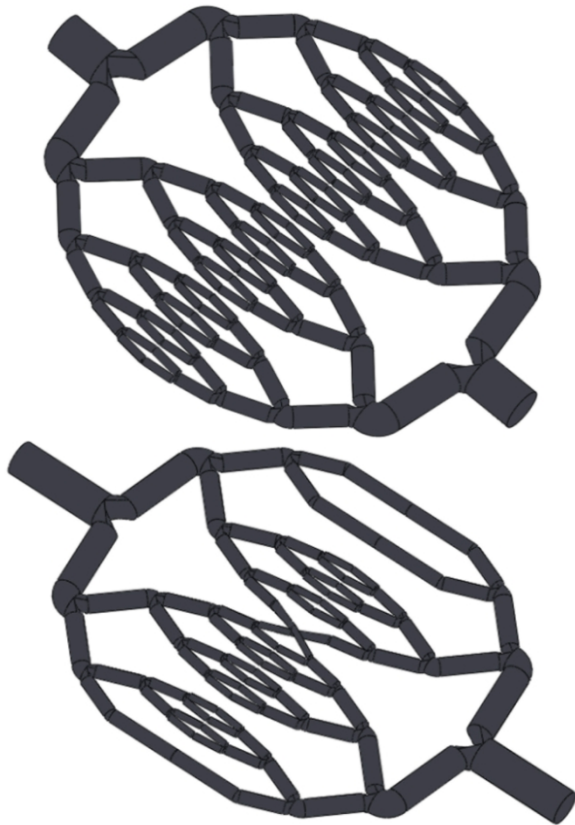
مدل	تعداد دوشاخگی ها (n)	تعداد لوله ها (t)	فاصله ریشه (rd)
شی (۱۹۷۹)	۱۹۵	۳۲۲	۱۱
وال (۱۹۸۴)	۳۵۸	۵۹۵	۱۱
وینکلر (۱۹۹۱)	۳۱۲	۴۶۶	۱۳
ریموزی (۱۹۹۲)	۲۴۷	۴۰۳	۱۲
نینگارد (۱۹۹۳)	۲۵۶	۴۲۶	۱۱
آنتیگا (۲۰۰۱)	۳۰۲	۴۶۰	۱۲
میانگین	۲۷۸/۳	۴۴۵	۱۱/۷
شبکه متقارن	۹۴	۱۲۶	۱۲
شبکه نامتقارن	۷۰	۹۴	۱۰

۱- میزان پلاسمایی که از دیواره های شبکه مویرگی خارج می شود.

2- Single Nephron Glomerular Filtration Rate

3- 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.

$$H_t = \{0.214 + 0.233 \log(D_t / D_c)\} H_f + [0.382 - 0.123 \log(D_t / D_c)] H_f \quad (6)$$

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 μ_{12} و μ_{20} به ترتیب ویسکوزیته جریان به ازای قطر لوله ۱۲ و ۲۰ میکرومتر می باشند. طبق رابطه (۷) داریم:

$$\mu = \mu_{20} \frac{D_t - 12}{8} + \mu_{12} \left(1 - \frac{D_t - 12}{8} \right) \quad (7)$$

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 جریان آوران 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):

$$\nabla \cdot V = 0 \quad (1)$$

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

معادله انتقال جرم پلاسما طبق رابطه (۳):

$$V \cdot \nabla C = D (\nabla^2 C) \quad (3)$$

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

$$\mu_{pl} = 0.204 + 0.177 C_p \quad (4)$$

در این رابطه μ_{pl} بر حسب سنتی پویز است. در بستر مویرگی گلوبمرول به دلیل فیلتراسیون پلاسما، 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 پلاسما 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 پلاسما و گلبول های قرمز هستیم که از رابطه (۵) ویسکوزیته جریان بر حسب H_t محاسبه می شود.

$$\mu = \mu_{pl} \exp(2.59 H_t) \quad (5)$$

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	۸۵	۱۰۰	۱۶	۱۶	۱۶۰۰	۱۳۶۰
۴	۴	۲۲	۲۲	۷۰	۸۰	۳۲	۲۰	۲۲۴۰	۲۲۴۰
۵	۵	۱۵	۱۵	۶۰	۶۷/۵	۶۴	۳۴	۲۲۹۵	۳۸۴۰
---	سایر*	---	---	---	۱۳۰	---	۱۰	---	---
مورد ۱: شبکه متقارن	مورد ۲: شبکه نامتقارن	مجموع		۱۲۶	۹۶	۹۰۰۰	۹۰۰۰	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_v (nl/min)	C_{PO} (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 گرفته شده 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 داده شده 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 وایران 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. همان طور 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 هیدرواستاتیکی 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 ΔP برابر با فشارخون در شبکه مویرگی گلومرول است. $\Delta \Pi$ را می‌توان برحسب غلظت پروتئین از رابطه (۹) بدست آورد.

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

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

۴-۳- شرایط مرزی و پارامترهای مسئله

مشخصات خون ورودی از جریان 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 جریان وایران 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 پیشنهاد شده در نرم‌افزار سالید ورکس تولید شده و پس از آن به نرم‌افزار گمبیت برای تولید مش منتقل شده است. در این نرم‌افزار، سعی شده است مش تولید شده 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. در انتها 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

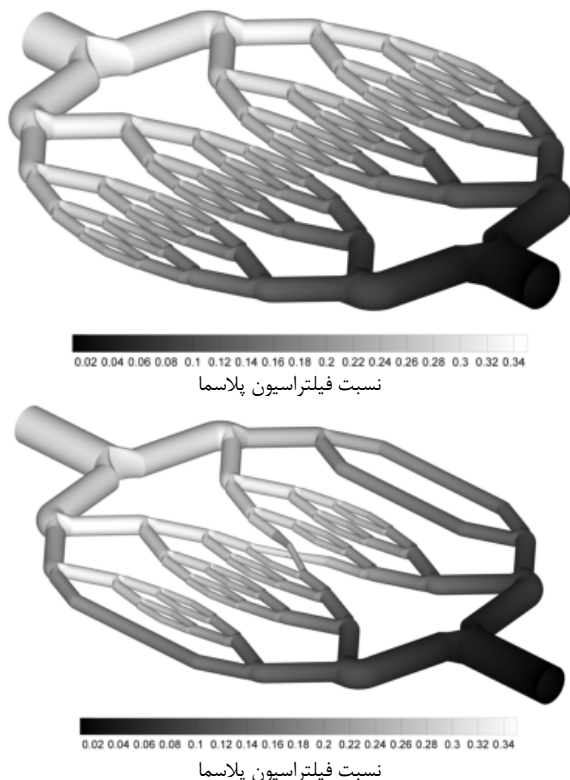
معماری و مشخصات مدل سه‌بعدی استفاده شده برای شبیه‌سازی با جزئیات شرح داده شد. با اعمال شرایط مرزی بر روی جریان آوران، وایران و

جریان برای هر دو شبکه متقارن و نامتقارن در شکل ۴ نشان داده شده است. همان طور که در شکل مشاهده می شود جریان ورودی به شریان آوران تا 200 nl/min افزایش می یابد. در تمامی حالت ها نسبت فیلتراسیون برای دو شبکه متقارن و نامتقارن تقریباً با یکدیگر برابر است. با توجه به این موضوع می توان نتیجه گرفت که نامتقارن بودن لوپول ها تأثیر محسوسی بر روی فیلتراسیون شبکه ندارد. از طرفی اتصالات میان لوپولی باعث بهبود توزیع جریان در شبکه مویرگی می شود. در شبکه نامتقارن میزان فیلتراسیون در لوپول هایی که سطح تماس بیشتری دارند، بیشتر از لوپول های با سطح تماس کمتر است. اما میزان فیلتراسیون کل شبکه نامتقارن تا حدودی برابر با شبکه متقارن است.

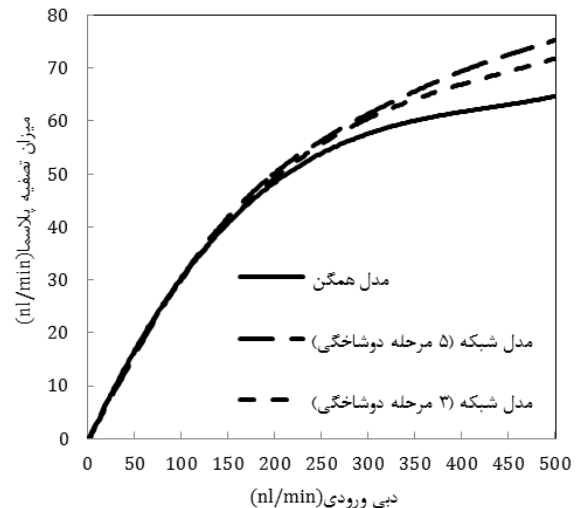
۴-۵- بررسی تغییر پارامترهای غلظت پروتئین و فشار اسمزی

حدود ۲۰ تا ۳۵ درصد پلاسما در شبکه مویرگی گلومرول، از خون جدا می شود و وارد کپسول بومن می شود. دیواره های گلومرول در برابر پروتئین نفوذناپذیر هستند. تنها حدود ۰.۰۴٪ از پروتئین ورودی به شبکه از دیواره ها عبور می کند. با توجه به این موضوع غلظت پروتئین در طول شبکه افزایش می یابد. غلظت پروتئین در خروج از شبکه مویرگی (شریان و ابران) غلظت پروتئین و فشار اسمزی در وزارتکنا^۱ و رگ های خونی اطراف توپول ها را مشخص می کند. همان طور که در شکل ۵ مشاهده می شود غلظت پروتئین از 5 g/dl در ورودی شریان آوران به شبکه تا حدود 8 g/dl در شریان و ابران افزایش می یابد.

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



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

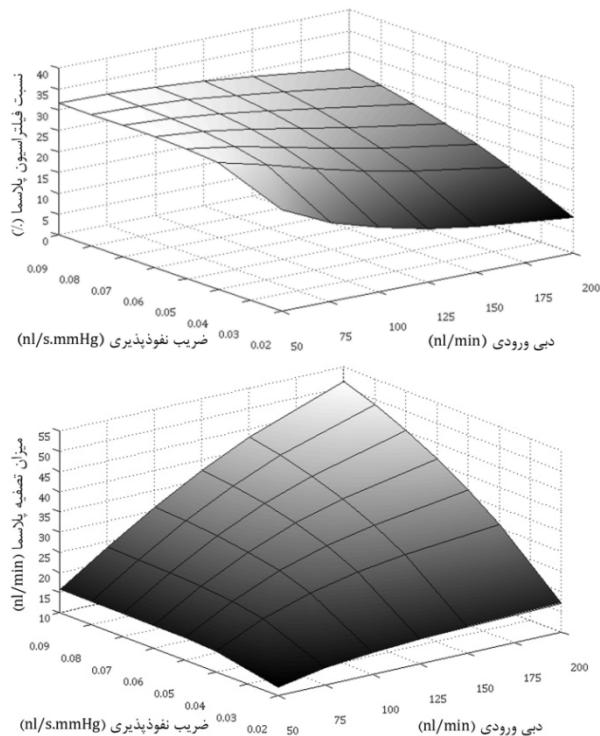
پارامترهای جریان	مدل	SGFR دقت (%)
$P(\text{mmHg})$	آزمایشگاه برنر	۲۱
$C_{Po}(\text{g/dl})$	شبکه اول (420.842 سلول)	۱۹/۰۳
$Q_o(\text{nl/min})$	شبکه دوم (872.473 سلول)	۲۰/۶۵
$LpA(\text{nl/s.mmHg})$	شبکه سوم (1512.934 سلول)	۲۰/۶۹

برای مقادیر دبی بزرگتر از 300 nl/min در نتایج کمتر از ۶٪ خطا مشاهده می شود. شبکه های گلومرول واقعی بین ۶ تا ۷ مرحله دوشاخگی دارند. با توجه به مقایسه نتایج سه مرحله و پنج مرحله دوشاخگی می توان نتیجه گرفت که نتایج با پنج مرحله دوشاخگی با دقت قابل قبولی منطبق با نتایج شبکه واقعی گلومرول می باشند.

۴-۴- بررسی عدم تقارن لوپول ها و اتصالات بین آن ها در شبکه مویرگی

گلومرول دارای ۲ تا ۵ لوپول است. این لوپول ها از لحاظ هندسی متقارن نیستند. جریان در این لوپول ها از یکدیگر مستقل نیستند و توسط لوله هایی در میانه شبکه به یکدیگر متصل شده اند. برای بررسی این عدم تقارن ها در عملکرد بستر مویرگی، شبکه ای نامتقارن با توجه به پارامترهای اصلی هندسی گلومرول مدل سازی می شود. نمایی از شبکه نامتقارن مدل سازی 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 می شود. کانتور نسبت فیلتراسیون برای شبکه متقارن و نامتقارن در شکل ۳ نشان داده شده است. همان طور که مشاهده می شود در شبکه متقارن، پلاسما در لوپول های مختلف به صورت کاملاً یکنواخت فیلتر می شود، اما در شبکه نامتقارن نسبت فیلتراسیون در لوپول هایی که سطح در تماس بیشتری دارند، بیشتر است. در شبکه نامتقارن، به صورت ناحیه ای در بعضی لوپول هایی که سطح تماس بیشتری دارند، نسبت فیلتراسیون بیشتر از شبکه متقارن است. در لوپول هایی 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 و ابران است. بنابراین برای مقایسه بهتر این دو شبکه، نسبت فیلتراسیون کلی برای هر دو شبکه محاسبه می شود. تغییرات نسبت فیلتراسیون شبکه مویرگی بر حسب



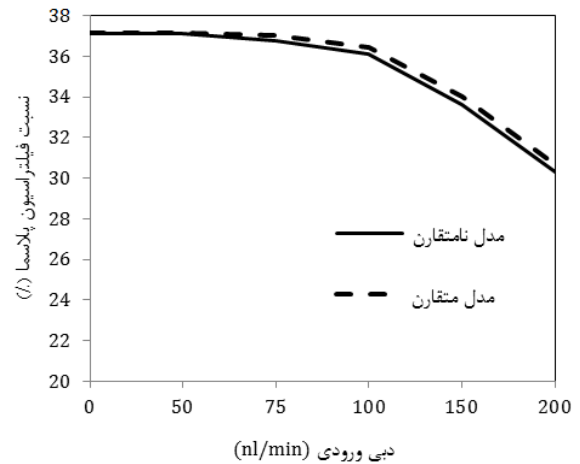
شکل ۷ بررسی تغییرات نسبت فیلتراسیون و میزان تصفیه پلاسما بر حسب تغییرات دبی ورودی و ضریب نفوذپذیری در فشار ۳۵mmHg

۴-۶- بررسی دبی ورودی و ضریب فیلتراسیون

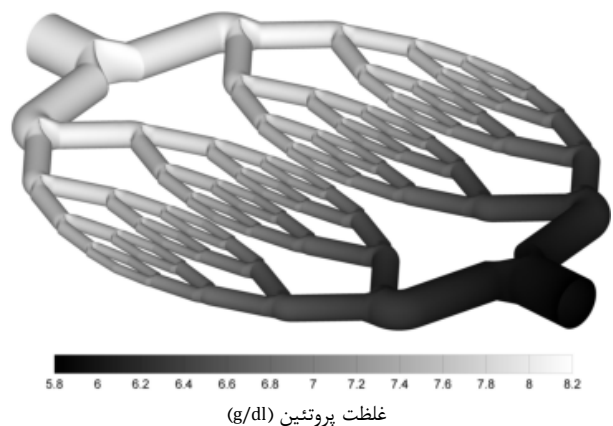
جریان ورودی از شریان آوران و ضریب فیلتراسیون نقش بسزایی در میزان تصفیه پلاسما در یک نفرون دارند. افزایش دبی ورودی از شریان آوران و ضریب نفوذپذیری دیواره‌ها باعث افزایش میزان تصفیه پلاسما می‌شود. در شرایط تعادل فشاری افزایش دبی خون ورودی تأثیری بر روی نسبت فیلتراسیون ندارد. نسبت فیلتراسیون و میزان پلاسمای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

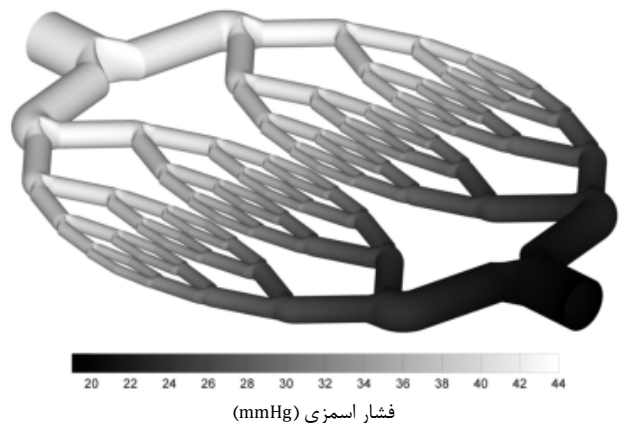
مدلی سه‌بعدی از شبکه مویرگی گلومرول موش صحرایی ارائه شد. در این پژوهش سعی شد با جمع‌آوری نتیجه پژوهش‌های محققین فیزیولوژی و علوم



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 گلومرول ($P=35\text{mmHg}$, $LpA=0.08\text{nl/s.mmHg}$, $Q=125\text{nl/min}$)



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

هنگامی که فشار اسمزی و هیدرواستاتیک 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 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)
ΔP	اختلاف فشار هیدرواستاتیک (mmHg)
$\Delta \pi$	اختلاف فشار اسمزی (mmHg)

علائم یونانی

ρ	چگالی (kg/m ³)
μ	لزجت دینامیکی (kg/m.s)
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 Michael 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 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 150 nl/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 مومنوم 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 صرف‌نظر 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)