



## **A Numerical Modeling of Vascularized Microfluidic Scaffold with Artificial Lymphatic Drainage System**

**Mahdinezhad Asiyabi, Milad<sup>1</sup> / Vahidi, Bahman<sup>2\*</sup>**

<sup>1</sup> - M.Sc. Student, Biomedical Engineering Department, Faculty of New Sciences and Technologies (FNST), University of Tehran, Tehran, Iran

<sup>2</sup> - Associate Professor, Division of Biomedical Engineering, Department of Life Science Engineering, Faculty of New Sciences and Technologies (FNST), University of Tehran, Tehran, Iran

### **ARTICLE INFO**

DOI: 10.22041/IJBME.2021.522904.1661

Received: 11 January 2021

Revised: 7 February 2021

Accepted: 7 February 2021

### **KEYWORDS**

*Scaffold*  
*Regenerative Medicine*  
*Microvascular Tissue Engineering*  
*Murray's Law*  
*Pressure*  
*Drainage*

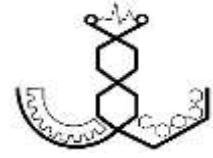
### **ABSTRACT**

It is possible to replace or repair damaged tissue with regenerative medicine. Most tissues in the body rely on blood vessels to supply oxygen and nutrients to individual cells. New blood vessels are essential to grow tissue longer than 100-200  $\mu\text{m}$  due to limited oxygen delivery; This restriction also applies to engineered tissues. Therefore, one of the prerequisites for tissue survival and growth is the presence of vasculature. One way to overcome this limitation is to use microfluidic channels that are created by planting a layer of endothelial cells on the channel wall and applying in vitro flow. In this study, the channels were placed inside a type 1 collagen scaffold with 81% porosity, and a drainage channel was considered for the scaffold with lymphatic function. The geometry of the perfusion channel was based on Murray's law. The effect of parameters such as drainage channel radius, perfusion channel pressure difference, scaffold hydraulic conductivity, and vascular hydraulic conductivity on transmural pressure and shear stress was investigated. The effect of the bifurcation angle on shear stress was also studied. The finite element method was used to solve the problem. In the simulation on a vessel with a diameter of 100  $\mu\text{m}$ , the maximum interstitial velocity was  $50\text{E-}9$  m/s, the maximum interstitial pressure was  $1.34\text{E}+3$  Pa, and the minimum transmural pressure was  $1.49\text{E}+3$  Pa. The average shear stress on the vessel walls was  $10$  dyn/cm<sup>2</sup>. It was noted that reducing the pressure at the drainage channel outlet, the internal insulation of the scaffold from the pressure difference within the perfusion channel, reducing the vascular hydraulic conductivity, increasing the scaffold hydraulic conductivity, and increasing the radius of the drainage channel will create and maintain positive transmural pressure. The results of this study can be used in creating implantable tissue consisting of vascular network and drainage.

### **\*Corresponding Author**

<b>Address</b>	Division of Biomedical Engineering, Department of Life Science Engineering, Faculty of New Sciences and Technologies (FNST), University of Tehran, Tehran, Iran		
<b>Postal Code</b>	14395-1561	<b>Tel</b>	+98-21-61118407
<b>E-Mail</b>	bahman.vahidi@ut.ac.ir	<b>Fax</b>	+98-21-88617087





## مدل سازی عددی داربست ریزسیال عروقی با سیستم تخلیه‌ی لنفاوی مصنوعی

مهدی نژاد آسیابی، میلاد<sup>۱</sup> / وحیدی، بهمن<sup>۲\*</sup>

<sup>۱</sup> - دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی پزشکی بیومکانیک، دانشکده‌ی علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> - دانشیار، بخش مهندسی پزشکی، گروه مهندسی علوم زیستی، دانشکده‌ی علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران، ایران

### مشخصات مقاله

شناسه‌ی دیجیتال: 10.22041/IJBME.2021.522904.1661

پذیرش: ۱۹ بهمن ۱۳۹۹

بازنگری: ۱۹ بهمن ۱۳۹۹

ثبت در سامانه: ۲۲ دی ۱۳۹۹

### چکیده

### واژه‌های کلیدی

امکان جایگزینی و یا ترمیم بافت آسیب دیده به واسطه‌ی علم پزشکی ترمیمی وجود دارد. بیش تر بافت‌های درون بدن برای تامین اکسیژن و مواد مغذی سلول‌های منفرد، به عروق خونی متکی هستند. برای رشد بافت با طولی بیش از ۱۰۰-۲۰۰  $\mu\text{m}$  به دلیل محدودیت انتشار اکسیژن، به تشکیل عروق خونی جدید نیاز است که این محدودیت برای بافت‌های مهندسی شده نیز صدق می‌کند. بنابراین یکی از پیش نیازهای بافت برای زنده ماندن و رشد، وجود عروق است. یک روش برای رفع این محدودیت استفاده از کانال‌های ریزسیال است که به واسطه‌ی ایجاد لایه‌ای از سلول‌های اندوتلیال بر دیواره‌ی کانال و اعمال جریان به صورت برون تنی ایجاد می‌شود. در این مطالعه، کانال‌ها درون داربستی از جنس کلاژن نوع اول با تخلخل ۸۱٪ قرار گرفته و کانالی نیز با کاربرد تخلیه‌ی لنفاوی برای داربست در نظر گرفته شده است. هندسه‌ی کانال جریان بر اساس قانون موری ایجاد شده است. تاثیر پارامترهایی چون شعاع کانال تخلیه، اختلاف فشار کانال جریان، هدایت هیدرولیکی داربست و هدایت هیدرولیکی عروقی بر فشار میان دیواره‌ای و تنش برشی مورد بررسی قرار گرفته است. هم‌چنین تاثیر زاویه‌ی دوشاخگی بر تنش برشی ایجاد شده نیز مطالعه شده است. از روش اجزای محدود برای حل مساله استفاده شده است. در شبیه‌سازی روی یک رگ با قطر ۱۰۰  $\mu\text{m}$ ، حداکثر سرعت بینابینی برابر با  $5.0 \times 10^{-9} \text{ m/s}$ ، حداکثر فشار بینابینی برابر با  $1/34 \text{ E}+3 \text{ Pa}$  و حداقل فشار میان دیواره‌ای برابر با  $1/49 \text{ E}+3 \text{ Pa}$  ارزیابی شده است. تنش برشی میانگین روی دیواره‌های رگ برابر با  $10 \text{ dyn/cm}^2$  به دست آمده است. هم‌چنین مشخص شده است که با کاهش فشار در خروجی کانال تخلیه، عایق‌بندی داخلی داربست از اختلاف فشار درون کانال جریان، کاهش هدایت هیدرولیکی عروقی، افزایش هدایت هیدرولیکی داربست و افزایش شعاع کانال تخلیه می‌توان فشار میان دیواره‌ای مثبت را ایجاد و حفظ کرد. نتایج حاصل از این پژوهش می‌تواند در ایجاد بافت قابل کاشت متشکل از شبکه‌ی عروقی و تخلیه مورد استفاده قرار گیرد.

داربست  
 پزشکی ترمیمی  
 مهندسی بافت ریزعروق  
 قانون موری  
 فشار  
 تخلیه

### \*نویسنده‌ی مسئول

بخش مهندسی پزشکی، گروه مهندسی علوم زیستی، دانشکده‌ی علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران، ایران

نشانی ۱۴۳۹۵-۱۵۶۱

کد پستی ۹۸-۲۱-۶۱۱۱۸۴۰۷ تلفن

پست الکترونیک bahman.vahidi@ut.ac.ir

دورنگار ۹۸-۲۱-۸۸۶۱۷۰۸۷



## ۱- مقدمه

پزشکی ترمیمی جایگزینی بافت آسیب دیده به واسطه‌ی جراحی و یا بیماری را میسر می‌سازد. آنالوگ‌های بافتی، که دارای بسیاری از ویژگی‌های بافت بومی هستند را می‌توان با استفاده از مواد زیستی پلیمری و نوعی مناسب از سلول ایجاد کرد. با این حال به دلیل محدودیت انتقال اکسیژن درون بافت، اندازه‌ی این بافت‌ها نمی‌تواند بیشتر از چند صد میکرومتر باشد. بدون وجود سیستم عروقی با عملکرد مناسب، امکان تبادل گاز، مواد مغذی و مواد دفعی به شکل مناسب وجود ندارد [۱-۳]. عدم وجود عروق کافی می‌تواند مشکل کافی نبودن اکسیژن و مواد مغذی درون بافت را تشدید کند. موضوع دیگر بالاتر بودن گرادیان اکسیژن و مواد مغذی در بخش خارجی‌تر بافت بوده که منجر به تمایز غیریک‌نواخت شده و یکی از عوامل عملکرد نامناسب در بافت است [۴، ۵]. در نتیجه عروق درون یک بافت بزرگ به درستی شکل نگرفته و سلول‌ها قبل از تکمیل بستر عروقی از بین می‌روند [۲].

یک رویکرد برای حل این مشکل استفاده از داربست از پیش عروقی شده با استفاده از کانال‌های ریزسیال است. در این روش لایه‌ای از سلول‌های اندوتلیال روی دیواره‌ی کانال کاشته شده و جریان به صورت برون‌تنی به آن اعمال می‌شود. سلول‌های اندوتلیال می‌توانند در کانال‌هایی با قطر بزرگ‌تر از ۳۰ میکرومتر رشد کرده، تکثیر شده و عروقی مناسب را ایجاد کنند [۶]. علاوه بر تقلید از شبکه‌ی خونی، نقش سیستم لنفاوی در هیدروژل‌های آلژینات و کلاژن نیز می‌تواند نشان داده شود [۲]. تقریباً تمام بافت‌های بدن توسط ساختارهایی تخصصی به نام عروق لنفاوی تخلیه می‌شوند. اگر هر بخش از درخت لنفاوی عمل کرد صحیحی نداشته باشد، تخلیه با مشکل روبه‌رو شده و توانایی حفظ فشار پایین سیال درون بافت از بین می‌رود. در بافت‌هایی که توسط غلاف محکم<sup>۱</sup> احاطه شده است، کاهش تخلیه می‌تواند فشار خون را کاهش داده و منجر به سندرم کمپارتمان<sup>۲</sup> شود. تخلیه‌ی نامناسب در بافت انطباقی‌تر می‌تواند منجر به تورم و سفتی شود [۷].

طبق مطالعات پیشین، فشار میان‌دیواره‌ای (تفاضل فشار مجرا و فشار بینابینی) کنترل‌کننده‌ی اصلی در پایداری عروق و تنش برشی کنترل‌کننده‌ی اصلی در عملکرد حائلی عروق است. در صورت ناکافی بودن تنش برشی درون عروق، نشت رخ می‌دهد [۷]. تنش برشی در بازه‌ی ۸-۱۵ dyn/cm<sup>2</sup> سلول‌ها را بدون آغاز چرخه‌ی سلولی در جهت جریان هم‌راستا می‌سازد [۸]. در

پژوهش وانگ و هم‌کارانش [۹] نشان داده شده است که بدون تخلیه‌ی لنفاوی، مایع میان‌بافتی افزایش یافته و ثبات عروقی را مختل می‌کند. به همین دلیل در توسعه‌ی شبکه‌های عروقی، نفوذپذیری داخلی از اهمیت بالایی برخوردار است. این ثبات به واسطه‌ی تنظیم فشار میان‌دیواره‌ای حاصل می‌شود [۱۰، ۱۱]. در طراحی هندسه‌ی ریزکانال‌ها و هندسه‌ی کلی، بهینه بودن سیستم باید در نظر گرفته شود. بافت ایده‌آل از پیش عروقی شده باید از سلسله مراتب درخت شریانی تبعیت کرده [۱۲] که برای دستیابی به چنین ساختاری باید قانون موری<sup>۳</sup> اعمال شود [۱۳]. با این حال دیواره‌ی داخلی دوشاخگی و دیواره‌ی خارجی انحنای عروقی، نسبت به دیواره‌ی خارجی دوشاخگی و دیواره‌ی داخلی انحنای عروقی تحت تنش برشی بالاتری قرار دارد. نقاط با تنش برشی کم‌تر نفوذپذیرتر و مستعد تصلب شراین هستند [۵].

به دلیل کند بودن جریان‌های بینابینی، محققان همواره در تلاش بوده‌اند تا سیستم‌های درون‌تنی را به صورت برون‌تنی و به منظور ترمیم شبکه‌های عروقی و رگ‌زایی مورد مطالعه قرار دهند [۱۴، ۱۵]. از مدل‌های محاسباتی می‌توان برای به حداقل و یا به حداکثر رساندن عملکردی که تحت سیستمی از قیود در طرح شبکه‌ی عروقی قرار دارد استفاده کرد. از رویکردهای طراحی به کمک رایانه<sup>۴</sup> نیز می‌توان برای طراحی و بهبود ساختارهای عروقی بهره گرفت [۱۶].

در پژوهش تراسلو و هم‌کارانش [۱۷] داربستی متشکل از کانال‌های موازی ایجاد شده که هر گروه از کانال‌ها توسط یک کانال تخلیه، تخلیه می‌شود. در این پژوهش محاسباتی، فشار میان‌دیواره‌ای مورد بررسی قرار گرفته، روی تعداد عروقی که هر کانال تخلیه پشتیبانی می‌کند مطالعه شده و قطر بهینه‌ای برای کانال‌های جریان به دست آمده است. اصل مهمی که توسط این پژوهش ارائه شده این است که برای حفظ فشار مثبت میان‌دیواره‌ای باید مایع بینابینی اجازه‌ی ورود به کانال‌های تخلیه را داشته و از گرادیان فشار که محرک جریان است متشنی باشد [۱۷]. در این پژوهش کانال‌های ریزش و تخلیه در یک راستا قرار داشته که پیاده‌سازی چنین ساختاری در حالت آزمایشگاهی با مخاطراتی همراه است. هم‌چنین به دلیل تعداد بالای ورودی و خروجی، محدودیت‌های آناستوموزی استفاده از چنین ساختاری را دشوار می‌سازد. در پژوهش دیگری توسط وانگ و هم‌کارانش [۹] نشان داده شده است که حضور کانال‌های تخلیه ثبات عروقی را افزایش می‌دهد. در این

<sup>۱</sup> Murray's Law<sup>۲</sup> Computer-Aided Design (CAD)<sup>۱</sup> Tight Sheath<sup>۲</sup> Compartment Syndrome



تبعیت کرده که مطابق آن مکعب رگ مادر برابر با جمع مکعب‌های عروق دختر است [۲۰، ۲۱].

$$D_0^3 = D_1^3 + D_2^3 \quad (1)$$

در این رابطه  $D_0$ ،  $D_1$  و  $D_2$  به ترتیب قطر عروق مادر و دختران است. زاویه‌ی دوشاخگی ( $\alpha_1 + \alpha_2$ ) متقارن بوده و برای بررسی تاثیر زاویه‌ی دوشاخگی بر نتایج، مقادیر جدول (۱) برای آن در نظر گرفته شده است (شکل ۱-الف) [۲۰، ۲۱]. یک داربست مکعبی با طول  $l_1$ ، ارتفاع  $h_1$  و عرض  $w$  رگ را احاطه کرده است (شکل ۱-ج). یک کانال با انتهای بسته نیز برای تخلیه‌ی داربست تعبیه شده است (شکل ۱-ب). دامنه‌ی پارامترهای استفاده شده در این هندسه در جدول (۱) ارائه شده است.

**جدول (۱) - ابعاد و مشخصه‌های هندسی کانال‌ها و داربست به همراه خواص مواد مورد استفاده**

پارامتر	مقدار	واحد	مرجع
$D_0$	۱۰۰	$\mu\text{m}$	[۲۰]
$D_1$	۷۹/۳۷	$\mu\text{m}$	[۲۰]
$D_2$	۷۹/۳۷	$\mu\text{m}$	[۲۰]
$\alpha_1 + \alpha_2$	۸۰، ۷۵، ۷۰	-	[۲۰]
$l_1$	۲/۲۶	mm	[۹، ۷]
$h_1$	۱	mm	[۱۹، ۱۱]
$w$	۱	mm	[۱۹، ۱۱]
$R$	۶۰-۲۰	$\mu\text{m}$	[۲۴]
$h_2$	۰/۷۵	mm	[۹]
$l_2$	۰/۷۵	mm	[۹]
$\rho$	۱۰۰۰	$\text{kg/m}^3$	[۱۷، ۱۱]
$\mu$	۰/۷	cP	[۱۷، ۱۱]
$l_{ps}$	$10^{-7} - 10^{-12}$	$\text{cm}^4/\text{dyn.s}$	[۲۲، ۱۷]
$l_p$	$10^{-7} - 10^{-12}$	$\text{cm}^3/\text{dyn.s}$	[۲۲، ۱۷]
$\epsilon_p$	٪ ۸۱/۱	-	[۱۷، ۱۱]

داربستی از کلاژن نوع اول [۱۷، ۱۱] با تخلخل  $\epsilon_p$  و نفوذپذیری  $k$  مطابق رابطه‌ی (۲) در نظر گرفته شده است. در تمام مدل‌ها نفوذپذیری از فشار داربست مستقل فرض شده است [۲۲، ۱۷].

$$k = l_{ps} \eta \delta \quad (2)$$

در این رابطه  $l_{ps}$  هدایت هیدرولیکی داربست،  $\eta$  ویسکوزیته و  $\delta$  طول موثر داربست است. برای جریان‌دهی از محلول آبی رقیق با چگالی  $\rho$  و لزجت دینامیکی  $\mu$  استفاده شده است (جدول ۱).

پژوهش آزمایشگاهی، کانال‌های جریان و تخلیه بر هم عمود بوده و بدین ترتیب یکی از نقاط ضعف پژوهش‌های پیشین پوشش داده شده هر چند ورودی و خروجی مشخصی در این مطالعه تعیین نشده است. در پژوهش آزمایشگاهی-محاسباتی تامسون و هم‌کارانش [۷] نشان داده شده است که وجود و یا عدم وجود سلول‌های اندوتلیال لنفوی در کانال‌های تخلیه، تاثیری بر نرخ تخلیه‌ی سیال ندارد. هم‌چنین در این مقاله نشان داده شده است که افزودن یک کانال تخلیه، نرخ تخلیه را چندین برابر افزایش می‌دهد. در این مطالعه ساختار سه‌بعدی و سلسله‌وار<sup>۱</sup> شبکه‌ی عروقی در نظر گرفته نشده است.

همان‌طور که در پژوهش تاربل [۵] بیان شده است، در سیستم‌های ریزسیال عروقی، نفوذپذیری سلول‌های اندوتلیال دیواره‌ی عروق به تنش برشی وارده بستگی داشته و این تنش برشی امپدانس الکتریکی تک‌لایه‌های اندوتلیالی را نیز تحت تاثیر قرار می‌دهد. در آزمایش تجربی مکنتایر و هم‌کارانش نشان داده شده است که نفوذپذیری تفاضلی سلول‌های اندوتلیال با قرار گرفتن در مقابل تنش برشی پایای  $10 \text{ dyn/cm}^2$ ، تنش برشی بالاتر از  $10 \text{ dyn/cm}^2$  باعث جوانه زدن سلول‌های اندوتلیال و تهاجم آن‌ها به ماتریس زیرین می‌شود. بنابراین با حفظ آستانه‌ی تنش برشی، شرایط برای جوانه‌زنی آنژیوژنیک<sup>۲</sup> فراهم می‌شود [۱۸].

در مطالعه‌ی حاضر روی دیواره‌ی کانال‌های ریزسیال، لایه‌ای از سلول‌های اندوتلیال در نظر گرفته شده است تا آن‌ها را به کانالی با عمل‌کرد حائلی تبدیل کند. این عروق با هدف رگ‌زایی درون داربستی از کلاژن نوع اول ایجاد شده است. روی دیواره‌ی کانال‌های تخلیه، سلول اندوتلیالی قرار داده نشده است. در مقایسه با مطالعات پیشین، هندسه‌ی کانال‌های جریان بر اساس قانون موری تعریف شده است تا اهمیت آن در طراحی ریزکانال‌ها بررسی شود و اثر پارامترهای مختلف هندسی و مکانیکی در تثبیت عروق مصنوعی و جلوگیری از پدیده‌ی نشتی به صورت کمی‌تری مورد مطالعه قرار گیرد.

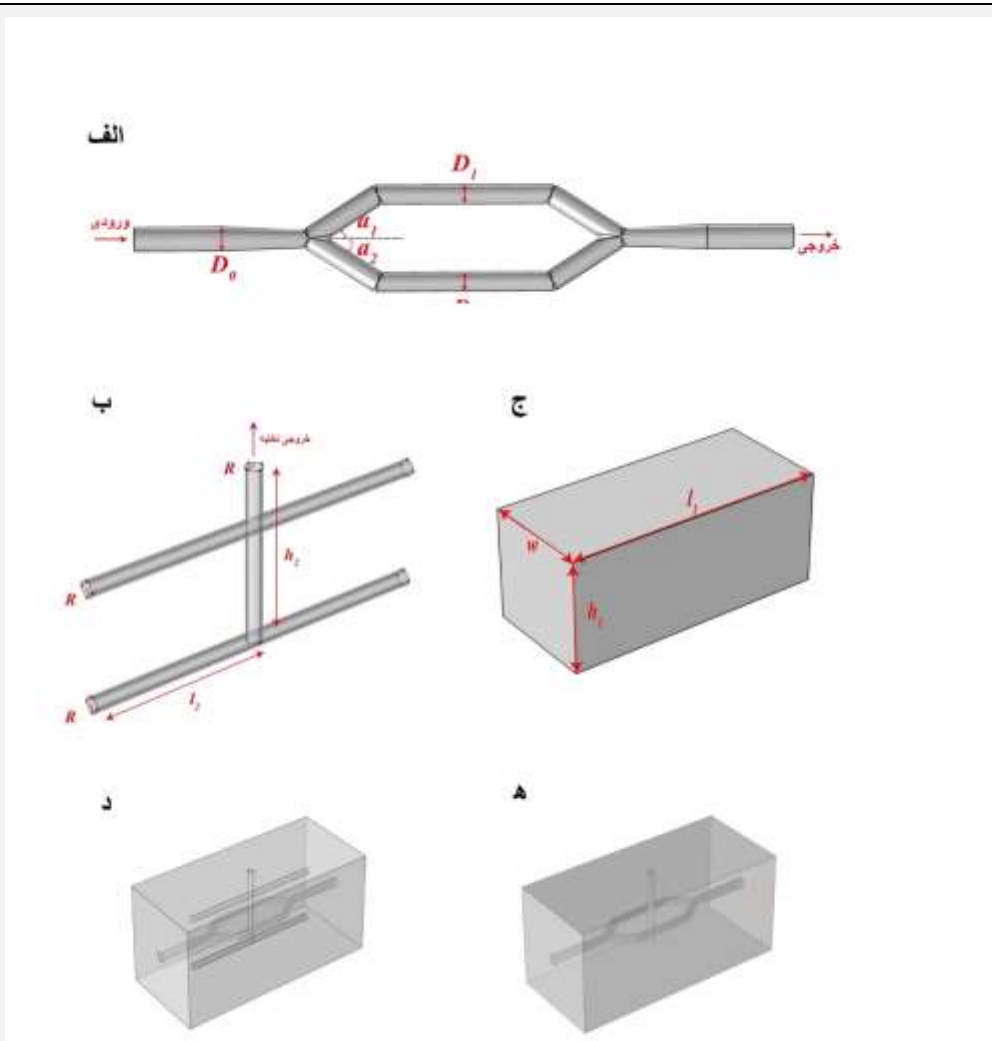
## ۲- مواد و روش‌ها

### ۲-۱- هندسه‌ی عروق و تخلیه

هندسه‌ی در نظر گرفته شده برای ساختار عروقی، بخشی از هندسه‌ی ارائه شده توسط جاستین و هم‌کارانش [۱۹] بوده که در یک آزمایش تجربی مورد مطالعه قرار گرفته و نتایج قابل قبولی داشته است. هندسه‌ی رگ از قانون موری (رابطه‌ی ۱)

<sup>۱</sup> Angiogenic Sprouting

<sup>۲</sup> Hierarchical



شکل (۱) - الف) کانال ریزسیال با هندسه‌ای بر اساس قانون موری (ورودی، خروجی و ابعاد کانال در تصویر مشخص شده است)، (ب) ساختار سیستم تخلیه (ابعاد آن در شکل مشخص شده است)، (ج) شماتیک داربست مورد استفاده در شبیه‌سازی، (د) هندسه‌ی نهایی بافت و دامنه‌ی محاسباتی، (ه) هندسه‌ی نهایی بافت و دامنه‌ی محاسباتی در مدلی با سیستم تخلیه‌ی ساده‌تر

## ۲-۲- معادلات حاکم

جریان سیال درون عروق و کانال تخلیه تراکم‌ناپذیر و نیوتنی در نظر گرفته شده است که از معادلات ناویر-استوکس<sup>۱</sup> (روابط ۳ و ۴) پیروی کرده و با قانون پیوستگی به صورت هم‌زمان حل می‌شود (رابطه‌ی ۵).

$$\rho(u_v \cdot \nabla u_v) = -\nabla p_v + \nabla \cdot (\mu(\nabla u_v + (\nabla u_v)^T)) \quad (۳)$$

$$\rho(u_d \cdot \nabla u_d) = -\nabla p_d + \nabla \cdot (\mu(\nabla u_d + (\nabla u_d)^T)) \quad (۴)$$

$$\nabla \cdot (\rho u) = 0 \quad (۵)$$

در این روابط  $u_v$  سرعت سیال درون عروق،  $u_d$  سرعت سیال در کانال تخلیه، فشار سیال درون عروق،  $p_d$  فشار سیال در کانال تخلیه،  $\rho$  چگالی سیال و  $\mu$  ویسکوزیته‌ی دینامیکی سیال است.

خارج از فضای کانال‌ها و درون داربست، جریان سیال از قانون دارسی<sup>۲</sup> (رابطه‌ی ۶) پیروی می‌کند [۲۳].

$$u_s = -\frac{k}{\mu} \nabla p_s \quad (۶)$$

در این رابطه  $u_s$  و  $p_s$  سرعت و فشار جریان بینابینی سیال درون داربست است [۱۷]. جریان درون کانال‌ها توسط قانون استارلینگ<sup>۳</sup> (رابطه‌ی ۷) با جریان بینابینی درون داربست جفت می‌شود (بخش آنکوتیک<sup>۴</sup> نادیده گرفته شده است) [۱۱].

$$u_n = l_p(p_v - p_s) \quad (۷)$$

در این رابطه  $u_n$  سرعت نرمال فیلتر شدن سیال و  $l_p$  هدایت هیدرولیکی اندوتلیال است.

<sup>۱</sup> Starling's Law

<sup>۲</sup> Oncotic

<sup>۱</sup> Navier-Stokes

<sup>۲</sup> Darcy's Law



### ۲-۳- شرایط مرزی

مطابق جدول (۲) از طیف وسیعی از مقادیر برای ایجاد اختلاف فشار استفاده شده است تا اثر سرعت‌های مختلف جریان در کانال مورد مطالعه قرار گرفته و مقدار مناسب برای حفظ آستانه‌ی تنش برشی در دیواره‌ی عروق مشخص شود [۹، ۱۱، ۲۴]. جریان در خروجی رگ به صورت نرمال در نظر گرفته شده است. ورودی و خروجی در شکل (۱-الف) نشان داده شده است. برای توصیف جریان مدیوم درون داربست، قانون استارلینگ (رابطه‌ی ۷) برای فیلتراسیون جریان بدون پروتئین بر دیواره‌های کانال جریان اعمال شده است [۱۷، ۲۵]. به منظور توصیف فشار در کانال تخلیه، قیدی ضعیف<sup>۱</sup> بر دیواره‌های کانال تخلیه اعمال شده است (رابطه‌ی ۸). فشار در دیواره‌های کانال تخلیه برابر با  $p_d$  در نظر گرفته شده و فشار در خروجی کانال تخلیه مطابق جدول (۲) تنظیم شده است.

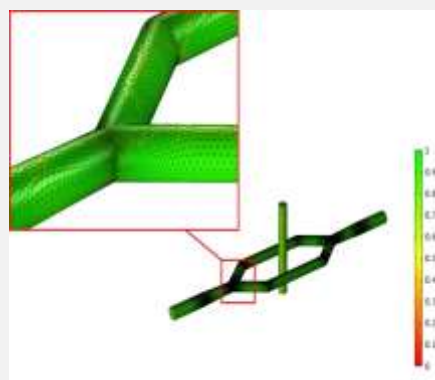
$$p_d - p_s = 0 \quad (۸)$$

جدول (۲) - شرایط مرزی در ورودی و خروجی [۱۷]

فشار در خروجی تخلیه	اختلاف فشار کانال جریان
cmH <sub>2</sub> O ۱۰-۰	cmH <sub>2</sub> O ۲۰-۰/۵

### ۲-۴- روش حل عددی

عملیات ایجاد شبکه به صورت غیردستی توسط نرم‌افزار کامسول مولتی‌فیزیکس ۲۵/۵ [۲۶] انجام شده و پارامترهای قابل تعریف آن مانند نرخ رشد المان‌ها، تراکم نقاط باریک و حداکثر اندازه‌ی المان با توجه به موقعیت هندسی محلی به صورت دستی بازتعریف شده است. نمونه‌ای از شبکه‌ی محاسباتی در شکل (۲) ارائه شده است.



شکل (۲) - تصویری از شبکه‌ی مورد استفاده در محاسبات (بسیاری از المان‌های تولید شده کیفیت مناسبی دارند)

روابط (۳-۷) با روش اجزای محدود حل شده که شامل المان‌های لاگرانژی مرتبه‌ی دوم<sup>۳</sup> است. این شبیه‌سازی با استفاده از الگوریتم حل گر پارادیسو<sup>۴</sup> انجام شده است. به منظور اطمینان از استقلال حل از شبکه، شش شبکه‌ی محاسباتی با المان‌هایی بین ۶۳۶۴۰ تا ۸۷۳۱۶۲ ایجاد شده است. اختلاف بین نتایج در شبکه با بالاترین تعداد المان و شبکه‌ی انتخابی (با ۳۵۸۶۹۲ المان)، زیر ۵٪ بوده که با توجه به در نظر گرفتن مقدار  $10^{-4}$  برای معیار باقی‌مانده‌ی همگرایی<sup>۵</sup> در این تحلیل، قابل قبول است. از پروفایل شبکه‌ی مشابهی برای تمام مدل‌های هندسی شبیه‌سازی شده استفاده شده است. این مدل در  $I_p \rightarrow 0$  مورد بررسی قرار گرفته که مطابق انتظار (برای یک داربست غیرنفوذپذیر) میزان تخلیه به سمت صفر میل کرده است.

### ۳- یافته‌ها و بحث

نتایج شبیه‌سازی برای داربست با حضور و عدم حضور کانال تخلیه در شکل (۳) ارائه شده که در آن  $R$  برابر با  $35 \mu\text{m}$ ،  $I_p$  برابر با  $11 \times 10^{-11} \text{ cm}^3/\text{dyn.s}$  و  $k$  برابر با  $18-1/59 \text{ m}^2$  است. مطابق شکل (۳-الف) کسری از سیال از دیواره‌ی نفوذپذیر عبور کرده و وارد دامنه‌ی متخلخل شده است. سرعت حرکت سیال در داربست دارای کانال تخلیه نسبت به داربست بدون سیستم تخلیه و هدایت هیدرولیکی مشابه، بیش‌تر است.

نمایی مقطعی از فشار بینابینی در حضور و عدم حضور کانال تخلیه در شکل (۴) ارائه شده است. در داربست با کانال تخلیه (شکل ۴-الف) فشار بینابینی با فاصله از کانال تخلیه افزایش یافته و با حرکت به سمت خروجی کانال جریان، کاهش پیدا کرده است. مطابق انتظار در داربست بدون کانال تخلیه (شکل ۴-ب) میزان فشار با حرکت به سمت خروجی کانال جریان کاهش یافته است. در داربست بدون تخلیه نیز فشار بینابینی زیادی مشاهده شده که عامل افزایش فشار میان‌دیواره‌ای بوده و می‌تواند منجر به عروق ناپایدار شود [۷، ۱۷].

مطابق شکل (۵-ب)، داربست فاقد سیستم تخلیه دارای فشار میان‌دیواره‌ای منفی بوده که با توجه به نتایج شکل (۴-ب) قابل پیش‌بینی می‌باشد. فشار میان‌دیواره‌ای در عروق مجاور سیستم تخلیه حداقل برابر با  $3+1/49 \text{ Pa}$  بوده که برای تثبیت رگ کافی است (شکل ۵-الف) [۱۱]. در حالت عدم وجود سیستم تخلیه، حداقل فشار میان‌دیواره‌ای برابر با  $24- \text{ Pa}$  بوده که به معنای در معرض فروریختگی قرار داشتن ناحیه‌ی نزدیک به خروجی کانال جریان است.

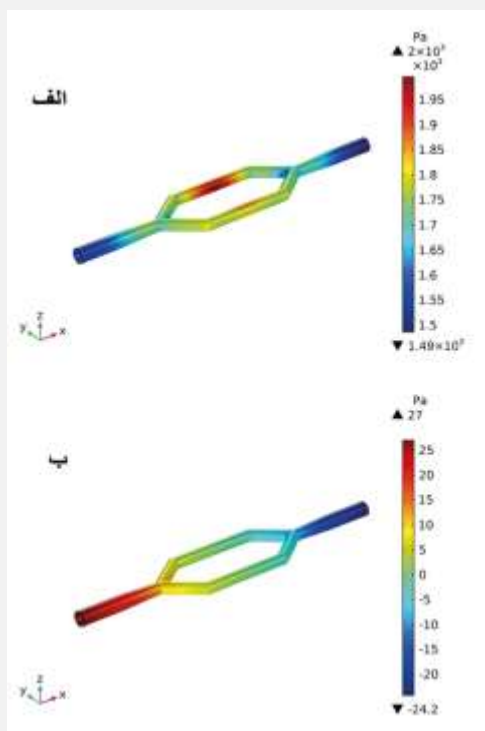
<sup>۳</sup> PARDISO

<sup>۵</sup> Residual Convergence Criteria

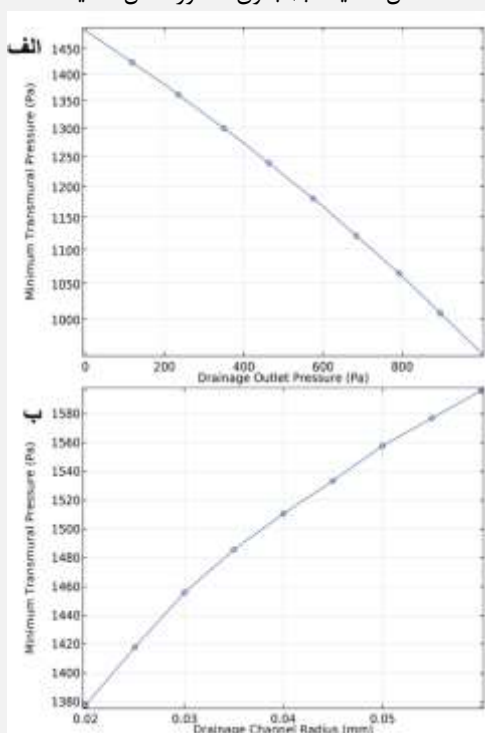
<sup>۱</sup> Weak Constraint

<sup>۲</sup> COMSOL Multiphysics® v. 5.5

<sup>۳</sup> Quadratic Lagrangian Elements

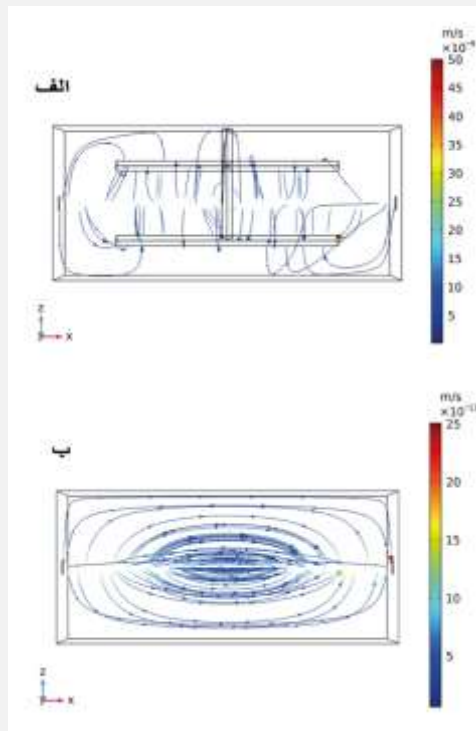


شکل (۵) - فشار میان دیواره‌ای در داربست (الف) با حضور کانال تخلیه، (ب) بدون حضور کانال تخلیه

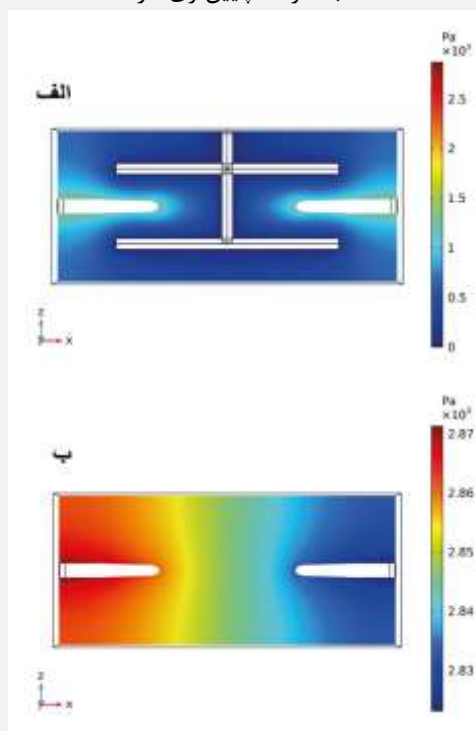


شکل (۶) - (الف) نمودار حداقل فشار میان دیواره‌ای نسبت به فشار در خروجی تخلیه، (ب) نمودار حداقل فشار میان دیواره‌ای نسبت به شعاع خروجی تخلیه

با توجه به هندسه‌ی کانال تخلیه، کم‌ترین مقدار فشار میان دیواره‌ای در نزدیکی ورودی و خروجی رگ مشاهده شده است. با کاهش فشار خروجی در کانال تخلیه، فشار میان دیواره‌ای با افزایش همراه شده است (شکل ۶-الف).



شکل (۳) - میدان سرعت بینابینی برای داربست با حضور و عدم حضور کانال تخلیه برای  $R=35 \mu\text{m}$ ،  $k=1/59\text{E}-18 \text{ m}^2$  و  $I_p=10\text{E}-11 \text{ cm}^3/\text{dyn.s}$  در داربست با کانال تخلیه سیال در فضای بینابینی به سمت کانال تخلیه حرکت می‌کند، (ب) در داربست بدون کانال تخلیه سیال در هدایت هیدرولیکی مشابه سرعت پایین‌تری دارد



شکل (۴) - (الف) فشار بینابینی در داربست با حضور کانال تخلیه که در آن با فاصله از کانال تخلیه، فشار افزایش یافته است، (ب) فشار بینابینی در داربست بدون حضور کانال تخلیه که در آن به دلیل فشار بالا، رگ بی‌ثبات است



مورد نیاز است [۱۱]. هم چنین این آستانه برای جواهره زنی آنژیوژنیک ضروری است [۱۸].

نتایج نشان می دهد که میزان تنش برشی تحت تاثیر اختلاف فشاری بوده که بین دو سر کانال جریان ایجاد شده است (شکل ۹-ب). مطابق انتظار [۵]، دیواره ی داخلی دوشاخگی و دیواره ی خارجی انحنا ی عروق تحت تنش برشی بالاتری قرار دارد. با افزایش زاویه ی دوشاخگی، حداقل مقدار تنش برشی روی دیواره ی رگ کاهش و حداکثر مقدار تنش برشی افزایش یافته که این اختلاف برای زاویه ی دوشاخگی ۷۵ و ۸۰ درجه برابر با  $0.2 \text{ dyn/cm}^2$  است. بر اساس نتایج، با افزایش زاویه ی دوشاخگی، بخش داخلی انحنا ی کانال مقادیر بالاتری از تنش برشی را تجربه کرده و با کاهش زاویه ی دوشاخگی، میزان تنش برشی در بخش خارجی انحنا ی عروق افزایش یافته که مقدار آن برای زوایای دوشاخگی ۷۰ و ۸۰ درجه برابر با  $0.4 \text{ dyn/cm}^2$  است. به طور کلی افزایش زاویه ی دوشاخگی، مقدار میانگین تنش برشی در دیواره های کانال جریان را کاهش داده است.

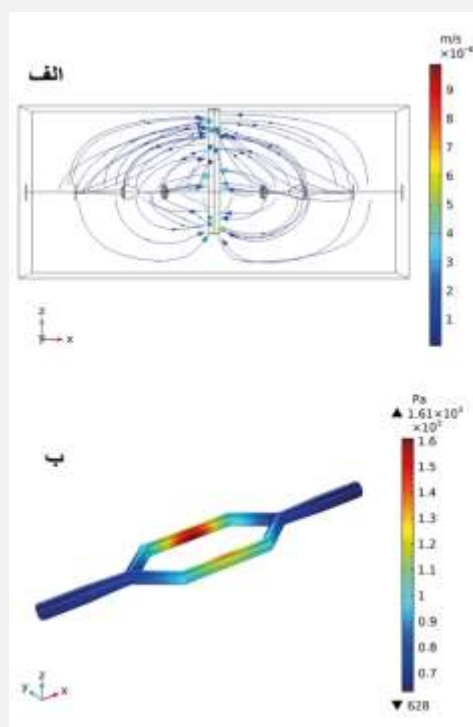
میانگین تنش برشی دیواره ی رگ در فشارهای مختلف پرفیوژن در شکل (۹-ب) نشان داده شده است. با توجه به خصوصیات هندسی می توان با اعمال اختلاف فشار مناسب در کانال جریان، تنش برشی در بازه ی ۱۰-۱۵  $\text{dyn/cm}^2$  ایجاد کرد. نواحی که تحت تنش برشی کمتری قرار دارند نسبت به ماکرومولکول ها نفوذپذیرتر هستند [۵] که جریان ضربانی با بیان ژن های آنتی اکسیدانی و ضد التهابی می تواند آن را کاهش دهد [۲۷].

در این مقاله کانال ریزسیال در ترکیب با سیستم تخلیه ی درون داربست مورد بررسی قرار گرفته و نتایج تحلیل میزان سرعت، فشار بینابینی، فشار میان دیواره های درون داربست و تنش برشی در دیواره های رگ گزارش شده است. مطابق انتظار، اختلاف فشار ایجاد شده بر فشار بینابینی تاثیر گذار است. برای حفظ فشار میان دیواره های مثبت در طول کانال جریان، باید دیواره ی کانال دارای مقاومت هیدرولیکی باشد. بنابراین وجود کانال های تخلیه برای حفظ فشار مثبت میان دیواره های حیاتی است.

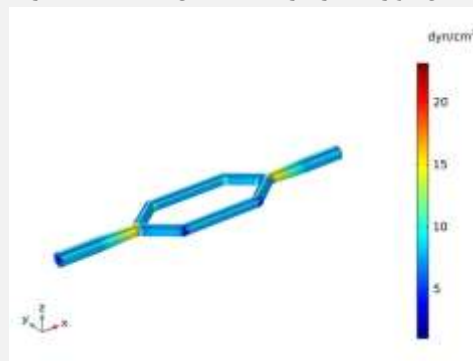
به نظر می رسد که هدایت هیدرولیکی دیواره ی رگ و داربست و میزان فشار محرک برای تخلیه بیشترین تاثیر را در فشار میان دیواره های داشته باشد. آستانه ی فشار میان دیواره های به انقباض اندوتلیوم و قدرت چسبندگی بین اندوتلیوم و داربست وابسته است [۱۱]. برای مقادیر هدایت هیدرولیکی عروقی بزرگتر از  $10^{-9} \text{ m}^2 \cdot \text{s/kg}$ ، فشار میان دیواره های به سمت صفر میل می کند. در چنین حالتی دیواره ی عروق برای سیال نفوذپذیرتر بوده و در نتیجه فشار بینابینی افزایش یافته که منجر به کاهش فشار میان دیواره های می شود (شکل ۱۰-الف)

هم چنین با افزایش شعاع کانال تخلیه، حداقل فشار میان دیواره های افزایش یافته است (شکل ۶-ب).

مطابق شکل (۷-ب) با ساده سازی و کاهش انشعابات کانال تخلیه، حداقل میزان فشار میان دیواره های برابر با ۶۲۸ Pa بوده که با توجه به پژوهش [۹] این فشار برای ایجاد ثبات عروقی کافی است هر چند فشار میان دیواره های در طول رگ در گستره ی بزرگتری تغییر می کند. مطابق شکل (۷-الف) میانگین سرعت در فضای داربست کاهش یافته اما حداکثر میزان آن به دلیل شرایط جای گیری هندسی کانال تخلیه، افزایش یافته است.



شکل (۷) - (الف) میدان سرعت در فضای بینابینی، (ب) فشار میان دیواره های در داربست با کانال تخلیه ی ساده تر



شکل (۸) - تنش برشی روی دیواره های کانال ریزسیال

نتیجه ی شبیه سازی تنش برشی روی دیواره ی رگ برای زاویه ی دوشاخگی ۷۵ درجه در شکل (۸) نشان داده شده است. برای کنترل عمل کرد حائلی کانال ریزسیال با لایه ای از سلول های اندوتلیال عروقی، تنش برشی در گستره ی ۱۰-۱۵  $\text{dyn/cm}^2$



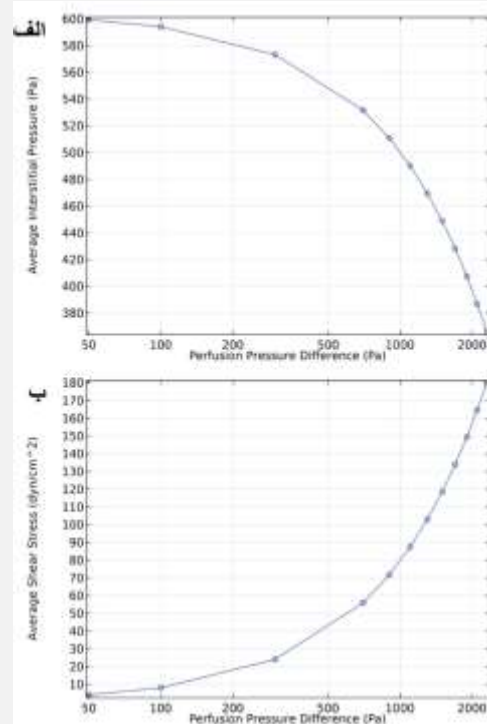
هندسه‌ی مورد بحث در این مطالعه، طرحی کوچک‌تر از هندسه‌ی ارائه شده توسط جاستین و هم‌کارانش [۱۹] است. طول داربست در مطالعه‌ی حاضر (I1) کوچک‌تر از سایر مطالعات در نظر گرفته شده [۷، ۹، ۱۰، ۱۷، ۱۹] و دلیل آن بررسی کامل‌تر اعمال قانون موری در هندسه‌ی کانال‌ها است. نتایج گزارش شده در زمینه‌ی تنش برشی و میزان فشار میان‌دیواره‌ای و هم‌چنین تغییرات در نمودارهای ارائه شده در شکل‌های (۶، ۹، ۱۰) با مطالعات پیشین انجام شده توسط وانگ و هم‌کارانش [۹] و تراسلو و هم‌کارانش [۱۷] در شعاع رگ بهینه در سیستم ریزسیال [۲۴] مطابقت داشته است.

به طور کلی نتایج نشان می‌دهد که کاهش فشار در خروجی کانال تخلیه، عایق‌بندی داخلی داربست از اختلاف فشار درون کانال جریان، کاهش هدایت هیدرولیکی عروقی، افزایش هدایت هیدرولیکی داربست و افزایش شعاع کانال تخلیه منجر به ایجاد و حفظ فشار مثبت میان‌دیواره‌ای در یک داربست عروقی شده می‌شود. هر چند حساسیت فشار میان‌دیواره‌ای به تغییرات در این پارامترها یک‌سان نیست. اعمال قانون موری در هندسه، نتایج قابل قبولی را نشان داده است. در پژوهش‌های آینده، داربست باید با کسر حجمی بیش‌تری از کانال‌های ریزسیال شبیه‌سازی شده و پارامترهایی چون فاصله‌ی کانال جریان و تخلیه، اتصال الاستیک بین دیواره‌های رگ و داربست و نسبت طول عروق دختر و مادر مورد بررسی قرار گیرد. هم‌چنین از آن‌جا که در مویرگ‌های خونی جریان خون به طور مستقیم با سلول‌های اندوتلیال در ارتباط بوده، در تلاش برای تقلید از این ساختار به صورت برون‌تنی، بررسی اعمال جریان ضربانی از اهمیت بالایی برخوردار است [۲۸].

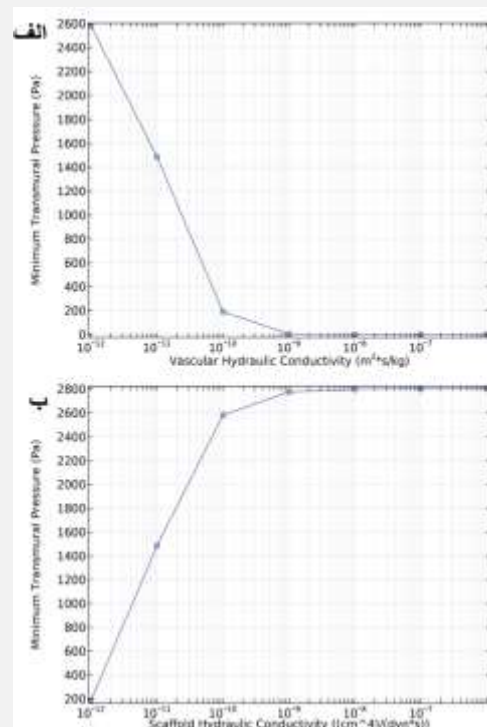
#### ۴- نتیجه‌گیری

در این مطالعه هندسه‌ی کانال‌های ریزسیال بر اساس قانون موری ایجاد شده است. روی دیواره‌های کانال‌های ریزسیال تک‌لایه‌ای از سلول‌های اندوتلیال در نظر گرفته شده است تا عمل‌کرد حائلی عروق را ایجاد کند. این رگ به منظور تولید ریزعروق، درون داربستی از جنس کلاژن نوع اول قرار داده شده است. یک کانال تخلیه برای کنترل فشار بینابینی درون داربست در نظر گرفته شده که به منظور افزایش فشار میان‌دیواره‌ای و ایجاد ثبات در ریزکانال نیز مورد استفاده قرار گرفته است. نتایج تحلیل برای فشار و سرعت بینابینی درون داربست با حضور و یا عدم حضور کانال تخلیه، فشار میان‌دیواره‌ای و تنش برشی روی دیواره‌ی عروق گزارش شده است. نتایج نشان داده که اختلاف فشار درون کانال جریان، میزان تنش برشی ایجاد شده

[۱۷]. شبیه‌سازی‌ها نشان می‌دهد که ممکن است مواد با هدایت هیدرولیکی بیش‌تر از  $10^{-9} \text{ m}^2 \cdot \text{s}/\text{kg}$  دارای خصوصیات هیدرولیکی مناسب برای تخلیه نباشند (شکل ۱۰-ب).



شکل (۹) - الف) نمودار میانگین فشار بینابینی نسبت به اختلاف فشار کانال جریان، ب) نمودار میانگین تنش برشی نسبت به اختلاف فشار کانال جریان



شکل (۱۰) - الف) نمودار حداقل فشار میان‌دیواره‌ی نسبت به هدایت هیدرولیکی عروقی، ب) نمودار حداقل فشار میان‌دیواره‌ی نسبت به هدایت هیدرولیکی داربست

- [9] K. H. Wong, J. G. Truslow, A. H. Khankhel, K. L. Chan, and J. Tien, "Artificial lymphatic drainage systems for vascularized microfluidic scaffolds," (in eng), *J Biomed Mater Res A*, vol. 101, no. 8, pp. 2181-90, Aug 2013, doi: 10.1002/jbm.a.34524.
- [10] I. S. Kinstlinger and J. S. Miller, "3D-printed fluidic networks as vasculature for engineered tissue," *Lab on a Chip*, vol. 16, no. 11, pp. 2025-2043, 2016.
- [11] J. Tien, K. H. K. Wong, and J. G. Truslow, "Chapter 8 - Vascularization of Microfluidic Hydrogels," in *Microfluidic Cell Culture Systems*, C. Bettinger, J. T. Borenstein, and S. L. Tao Eds. Oxford: William Andrew Publishing, 2013, pp. 205-221.
- [12] D. Sharma, D. Ross, G. Wang, W. Jia, S. Kirkpatrick, and F. Zhao, "Upgrading Prevascularization in Tissue Engineering: a Review of Strategies for Promoting Highly Organized Microvascular Network Formation," *Acta Biomaterialia*, vol. 95, 03/01 2019, doi: 10.1016/j.actbio.2019.03.016.
- [13] M. A. Traore and S. C. George, "Tissue Engineering the Vascular Tree," (in eng), *Tissue Eng Part B Rev*, vol. 23, no. 6, pp. 505-514, Dec 2017, doi: 10.1089/ten.teb.2017.0010.
- [14] S. M. Park et al., "Reconstruction of in vivo-like in vitro model: Enabling technologies of microfluidic systems for dynamic biochemical/mechanical stimuli," *Microelectronic Engineering*, vol. 203-20, pp. 6-24, 2019/01/01/ 2019, doi: 10.1016/j.mee.2018.10.010.
- [15] C. G. M. van Dijk et al., "A new microfluidic model that allows monitoring of complex vascular structures and cell interactions in a 3D biological matrix," *Lab on a Chip*, 1039.10/D0LC00059K vol. 20, no. 10, pp. 1827-1844, 2020, doi: 10.1039/D0LC00059K.
- [16] A. Morss Clyne, S. Swaminathan, and A. Díaz Lantada, "Biofabrication strategies for creating microvascular complexity," *Biofabrication*, vol. 11, no. 3, p. 032001, 2019, doi: 10.1088/1758-5090/ab0621.
- [17] J. G. Truslow, G. M. Price, and J. Tien, "Computational design of drainage systems for vascularized scaffolds," *Biomaterials*, vol. 30, no. 26, pp. 4435-4443, 2009/09/01/ 2009, doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.04.053.
- [18] P. A. Galie, D.-H. T. Nguyen, C. K. Choi, D. M. Cohen, P. A. Janmey, and C. S. Chen, "Fluid shear stress threshold regulates angiogenic sprouting," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 111, no. 22, pp. 7968-7973, 2014, doi: 10.1073/pnas.1310842111.

را کنترل می‌کند. همچنین کاهش فشار در خروجی کانال تخلیه، کاهش هدایت هیدرولیکی عروقی، افزایش هدایت هیدرولیکی داربست و افزایش شعاع کانال تخلیه باعث ایجاد و حفظ فشار میان دیواره‌ای مثبت در کانال جریان می‌شود. نتایج حاصل از این پژوهش می‌تواند در طراحی بهینه‌ی سیستم‌های ریزسیال در مهندسی بافت مورد استفاده قرار گیرد. همچنین از نتایج ارائه شده می‌توان به منظور ایجاد ثابت و عدم نشتی در بافت قابل کاشت بهره گرفت.

## ۵- مراجع

- [1] Y. Kang and J. Chang, "Channels in a porous scaffold: a new player for vascularization," (in eng), *Regen Med*, vol. 13, no. 6, pp. 705-715, Sep 2018, doi: 10.2217/rme-2018-0022.
- [2] K. S. Lim, M. Baptista, S. Moon, T. B. F. Woodfield, and J. Rnjak-Kovacina, "Microchannels in Development, Survival, and Vascularisation of Tissue Analogues for Regenerative Medicine," *Trends in Biotechnology*, vol. 37, no. 11, pp. 1189-1201, 2019, doi: 10.1016/j.tibtech.2019.04.004.
- [3] J. Rouwkema and A. Khademhosseini, "Vascularization and Angiogenesis in Tissue Engineering: Beyond Creating Static Networks," (in eng), *Trends Biotechnol*, vol. 34, no. 9, pp. 733-745, Sep 2016, doi: 10.1016/j.tibtech.2016.03.002.
- [4] S. Ghaffari, R. L. Leask, and E. A. V. Jones, "Flow dynamics control the location of sprouting and direct elongation during developmental angiogenesis," *Development*, vol. 142, no. 23, pp. 4151-4157, 2015, doi: 10.1242/dev.128058.
- [5] J. M. Tarbell, "Shear stress and the endothelial transport barrier," *Cardiovascular Research*, vol. 87, no. 2, pp. 320-330, 2010, doi: 10.1093/cvr/cvq146.
- [6] J. Tien, "Tissue Engineering of the Microvasculature," *Compr Physiol*, vol. 9, no. 3, July 2019 2019, doi: 10.1002/cphy.c180037.
- [7] R. L. Thompson et al., "Design principles for lymphatic drainage of fluid and solutes from collagen scaffolds," *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, vol. 106, no. 1, pp. 106-114, 2018, doi: 10.1002/jbm.a.36211.
- [8] P. F. Davies, A. Remuzzi, E. J. Gordon, C. F. Dewey, Jr., and M. A. Gimbrone, Jr., "Turbulent fluid shear stress induces vascular endothelial cell turnover in vitro," (in eng), *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 83, no. 7, pp. 2114-7, Apr 1986, doi: 10.1073/pnas.83.7.2114.



- [24] J. G. Truslow and J. Tien, "Perfusion systems that minimize vascular volume fraction in engineered tissues," *Biomicrofluidics*, vol. 5, no. 2, p. 022201, 2011, doi: 10.1063/1.3576926.
- [25] J. W. Baish, P. A. Netti, and R. K. Jain, "Transmural coupling of fluid flow in microcirculatory network and interstitium in tumors", in eng), *Microvasc Res*, vol. 53, no. 2, pp. 128-41, Mar 1997, doi: 10.1006/mvre.1996.2005.
- [26] "COMSOL Multiphysics®," vol. v. 5.5., no. www.comsol.com, pp. COMSOL AB, Stockholm, Sweden.
- [27] *New Prospects of Vascular Medicine and Biology with a Multidiscipline Approach (Vascular Engineering, no. VI)*. Springer Japan, 2016, p. 401.
- [28] S. Y. Tan, Z. Leung, and A. R. Wu, "Recreating Physiological Environments In Vitro: Design Rules for Microfluidic-Based Vascularized Tissue Constructs," *Small*, vol. 16, no. 9, 1905055, 2020, doi: 10.1002/sml.201905055.
- [19] A. W. Justin, R. A. Brooks, and A. E. Markaki, "Multi-casting approach for vascular networks in cellularized hydrogels," *Journal of The Royal Society Interface*, vol. 13, no. 125, p. 20160768, 2016/12/31 2016, doi: 10.1098/rsif.2016.0768.
- [20] J. Y. Lee and S. J. Lee, "Murray's law and the bifurcation angle in the arterial micro-circulation system and their application to the design of microfluidics," *Microfluidics and Nanofluidics*, vol. 8, no. 1, p. 85, 2009, doi: 10.1007/s10404-009-0454-1.
- [21] A. F. Miguel, "Fluid flow in a porous tree-shaped network: Optimal design and extension of Hess–Murray's law," *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 423, pp. 61-71, 2015/04/01/ 2015, doi: 10.1016/j.physa.2014.12.025.
- [22] A. Apelblat, A. Katzir-Katchalsky, and A. Silberberg, "A mathematical analysis of capillary-tissue fluid exchange," (in eng), *Biorheology*, vol. 11, no. 1, pp. 1-49, Jan 1974, doi: 10.3233/bir-1974-1110.\
- [23] J. R. Levick, "Flow through interstitium and other fibrous matrices," (in eng), *Q J Exp Physiol*, vol. 72, no. 4, pp. 409-37, Oct 1987, doi: 10.1113/expphysiol.1987.sp003085 .