

Simulation of Oxygen Distribution in a Scaffold with Microfluidic Channels for Tissue Engineering

S. Ramezani Bajgiran¹, M. Saadatmand^{2*}

¹BSc. Student, Chemical and Petroleum Engineering Department, Sharif University of Technology, Tehran, Iran

²Assistant Professor, Chemical and Petroleum Engineering Department, Sharif University of Technology, Tehran, Iran

Receipt in the Online Submission System: 6 November 2017, Received in Revised Form: 24 January 2018, Accepted: 27 April 2018

Abstract

Despite the advancements made in the tissue engineering, one of the obstacles in producing thick tissues is the means of oxygen transport to the deep layered cells of the engineered tissue and creating the network of veins inside the tissue. One way to overcome this problem is to create a microfluidic network of channels inside the porous scaffold. These channels can both enhance the oxygenation and produce a mold for the natural vessels created by the angiogenesis cells. In this paper the dissolved oxygen distribution inside a 2D scaffold, which contains bifurcation based microfluidic channels, has been simulated by the means of computational fluid dynamics. To achieve this, the liquid flow and oxygen transport equations have been solved with considerations to the boundary conditions and suitable parameters. The oxygen transport has been found for the static scaffold, and the scaffolds made from the 0 order to third order of bifurcation with a bifurcation angle of 45 degrees. The results have shown that the scaffold with the second order of bifurcation has a better oxygen distribution and also more free area for the cell proliferation, which is consistent with the references. Next, the bifurcation angle was reduced to 35 degrees for the second order scaffold which resulted in an increase in the non-hypoxic area. Generally, by designing optimized angle of bifurcation based channels, a significant area can be oxygenated, while there will be sufficient surface available for cell proliferations.

Keywords: *Tissue Engineering, Scaffold, Microfluidics, Oxygenation, Simulation*

Corresponding Author

Address: Chemical and Petroleum Engineering Department, Sharif University of Technology, P. O. Box: 11365-8639, Tehran, Iran
Tel: +98-21-66166466
Fax: +98-21-66022853
E-mail: m.saadatmand@sharif.edu

شبیه‌سازی توزیع اکسیژن در داربست دارای شبکه‌ی کانال‌های میکروفلوئیدیکی برای استفاده در مهندسی بافت

شهریار رضانی باجگیران^۱، مریم سعادت‌مند^{۲*}

^۱ دانشجوی کارشناسی مهندسی شیمی، دانشکده‌ی مهندسی شیمی و نفت، دانشگاه صنعتی شریف، تهران
^۲ استادیار، دانشکده‌ی مهندسی شیمی و نفت، دانشگاه صنعتی شریف، تهران

تاریخ ثبت در سامانه: ۱۳۹۶/۸/۱۵، بازنگری: ۱۳۹۶/۱۱/۴، پذیرش قطعی: ۱۳۹۷/۲/۷

چکیده

علی‌رغم پیشرفت‌های حاصل در مهندسی بافت، یکی از مشکلات تولید بافت‌های ضخیم، نحوه‌ی اکسیژن‌رسانی به سلول‌های عمقی بافت مهندسی‌شده و ایجاد شبکه‌های رگی درون بافت‌ها می‌باشد. یکی از راه‌های مقابله با این مشکل، ایجاد شبکه‌ی کانال‌های میکروفلوئیدیکی درون داربست متخلخل می‌باشد، که این کانال‌ها می‌توانند علاوه بر بهبود اکسیژن‌رسانی، قالبی را برای ایجاد رگ‌های طبیعی حاصل از رشد سلول‌های رگ‌زا فراهم آورند. در این مقاله، توزیع اکسیژن محلول در آب در یک داربست دوبعدی دارای کانال‌های میکروفلوئیدیکی شاخه‌ای با استفاده از دینامیک سیالات محاسباتی شبیه‌سازی شده است. بدین منظور، معادلات جریان مایع و انتقال اکسیژن با استفاده از شرایط مرزی، شرایط اولیه و پارامترهای مناسب حل شده‌اند. توزیع اکسیژن در داربست بدون کانال و داربست‌های دارای کانال برای مراحل صفرم تا سوم دو شاخه‌شدن با زاویه‌ی شاخه‌ای ۴۵ درجه به دست آمده است. نتایج نشان داد که یک کانال با دو مرحله‌ی شاخه‌ای، توزیع اکسیژن مناسب به همراه سطح آزاد کافی برای رشد سلول‌ها را فراهم می‌کند، که مطابق با مراجع می‌باشد. در ادامه، زاویه‌ی دو شاخه‌ای در ساختار دو مرحله‌ای به ۳۵ کاهش داده شد که افزایش سطح غیرهایپوکسیک را به همراه داشت. به صورت کلی، با طراحی بهینه‌ی زاویه‌ی کانال‌های شاخه‌ای در داربست، می‌توان سطح قابل توجهی از داربست را اکسیژن‌رسانی نمود، در حالی که سطح کافی برای رشد سلول‌ها نیز وجود داشته باشد.

کلیدواژه‌ها: مهندسی بافت، داربست، میکروفلوئیدیکی، اکسیژن‌رسانی، شبیه‌سازی

*نویسنده مسئول

نشانی: دانشکده‌ی مهندسی شیمی و نفت، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران، کد پستی: ۱۱۳۶۵-۸۶۳۹

تلفن: ۶۶۱۶۶۴۶۶ (۲۱) ۹۸+

دورنگار: ۶۶۰۲۲۸۵۳ (۲۱) ۹۸+

پست الکترونیکی: m.saadatmand@sharif.edu

۱- مقدمه

نیاز روز افزون به پیوند بافت و ارگان و عدم کفایت بافت‌های پیوندی موجود، لزوم تولید ارگان‌ها و بافت‌های مصنوعی را دو چندان کرده است. در این راستا، یکی از اهداف اصلی مهندسی بافت و پزشکی بازساختی، تهیه‌ی ارگان‌های مصنوعی برای پیوند می‌باشد. علی‌رغم پیشرفت بسیار در این حوزه، تا رسیدن به این هدف نهایی زمان زیادی باقی مانده است [۱،۲].

به طور کلی، یک بافت مصنوعی شامل سلول‌ها، فاکتورهای رشد و بستری برای قرار گرفتن و رشد سلول‌ها به نام داربست می‌باشد [۳]. سلول‌ها برای زنده ماندن، رشد و تکثیر به دریافت اکسیژن و مواد مغذی و دفع مناسب مواد زاید، مانند لاکتات و دی‌اکسیدکربن، نیاز دارند. مساله‌ی انتقال جرم یکی از مهم‌ترین مسایل در کشت سلول‌ها در داربست ضخیم است. اکسیژن و مواد غذایی نمی‌توانند فقط از طریق دیفیوژن به سلول‌های موجود در عمق داربست‌های بزرگ نفوذ کنند، و در نتیجه، سلول‌های موجود در عمق با کمبود اکسیژن و مواد غذایی روبه‌رو می‌شوند. علاوه بر این، مواد دفعی نیز نمی‌توانند فقط از طریق نفوذ به سطح داربست برسند و در نتیجه در عمق تجمع نموده و باعث کندی رشد و در نهایت مرگ سلول‌ها می‌شوند. به این ترتیب، تهیه‌ی داربستی با شرایط مناسب کشت، یکی از نکات مهم در مهندسی بافت می‌باشد [۴].

قرار دادن داربست در فلاسک چرخان، باعث انتقال جرم بهتر مواد در داربست می‌شود، اما کافی نیست. استفاده از سلول‌ها و فاکتورهای رشد رگ‌زا برای ایجاد رگ در داربست مناسب است، اما در مدت زمان انتظار برای ایجاد رگ، این سلول‌ها هم نیازمند اکسیژن و مواد غذایی کافی برای زنده ماندن هستند [۲،۴].

اخیرا شبکه‌ی کانال‌های میکروفلوئیدیک برای جریان مایع و توزیع مناسب مواد شیمیایی در داربست سه‌بعدی معرفی شده‌اند [۵،۶]. محققین بسیاری تاثیر مثبت حضور این کانال‌ها را بر زنده‌مانی و رشد سلول‌های کپسوله شده در داربست سه‌بعدی نشان داده‌اند [۷،۸]. هندسه‌های مختلفی برای ایجاد شبکه‌ی کانال‌های میکروفلوئیدیک طراحی شده‌اند. ساده‌ترین طراحی، مربوط به کانال‌های موازی غیر انشعابی است که توسط رادیسک^۱ و هم‌کاران پیشنهاد شد [۹]. فن^۲ و

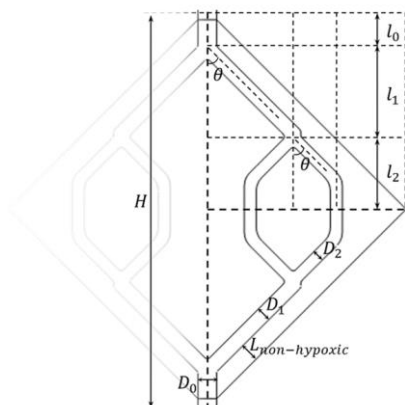
هم‌کاران هندسه‌ی شاخه‌ای اقتباس شده از رگ‌برگ‌های گیاهان را بررسی کرده‌اند [۱۰]. از دیگر هندسه‌های پیشنهادی توسط کو^۳ و هم‌کاران، کانال‌های خطی می‌باشد که عبارتند از دو دسته‌ی کانال مستقیم که دسته‌ی اول نقش ورودی و دسته‌ی دوم نقش خروجی را ایفا می‌کنند، در حالی که کانال‌های ورودی و خروجی به هم متصل نیستند [۱۱]. زو^۴ و هم‌کاران چند ساختار کانال‌های فرکتالی را برای یک سیستم خنک‌کن پیشنهاد داده‌اند که می‌توان از این هندسه‌ها برای اکسیژن‌رسانی به بافت هم استفاده کرد [۱۲]. دسته‌ی دیگر از هندسه‌های مورد توجه، ساختارهای دو شاخه‌ای می‌باشند که از شبکه‌های رگی و مویرگی جانوران الهام گرفته شده‌اند. اساس تشکیل این کانال‌ها مبتنی بر تقسیم یک کانال اصلی به دو کانال باریک‌تر است، که این عمل دو شاخه شدن تا چندین مرحله می‌تواند ادامه پیدا کند و پس از مرحله‌ی آخر هر دو کانال کوچک به یک‌دیگر متصل شده و کانالی بزرگ‌تر را ایجاد می‌کنند، و این روند ادامه پیدا کرده تا در نهایت به کانال اصلی خروجی برسد [۱۳]. اگرچه شبکه‌ی میکروفلوئیدیک شاخه‌ای با تعداد مراحل شاخه‌ای زیاد می‌تواند فضای بیشتری را اکسیژن‌رسانی کند، اما افزایش حجم کانال‌ها باعث کاهش سطح داربست برای رشد سلولی می‌گردد [۱۳].

به طور کلی، شبکه‌ی کانال‌های میکروفلوئیدیک باید به صورت مناسبی طراحی شوند، تا هم تبادل مواد بین سلول‌ها و مایع داخل کانال‌ها به خوبی انجام شود، و هم این‌که فضای آزاد داربست برای رشد سلولی کافی باشد [۱۳]. بدین منظور، می‌توان از شبیه‌سازی و مدل‌سازی ریاضی این سیستم‌ها برای طراحی آن‌ها استفاده کرد. چندین مدل ریاضی برای توزیع اکسیژن در داربست‌ها توسط محققین ارائه شده است [۹،۱۳،۱۴،۱۵]. برخی از مدل‌ها رشد سلولی را نیز در نظر گرفته [۱۵،۱۴] و برخی تعداد سلول‌ها را ثابت فرض نموده‌اند [۹،۱۳]. بعضی از مدل‌ها ضریب نفوذ متوسط اکسیژن را در داربست به صورت همگن در نظر گرفته [۹،۱۳] و بعضی دیگر ضریب نفوذ را تابع رشد سلولی منظور کرده‌اند [۱۴،۱۵].

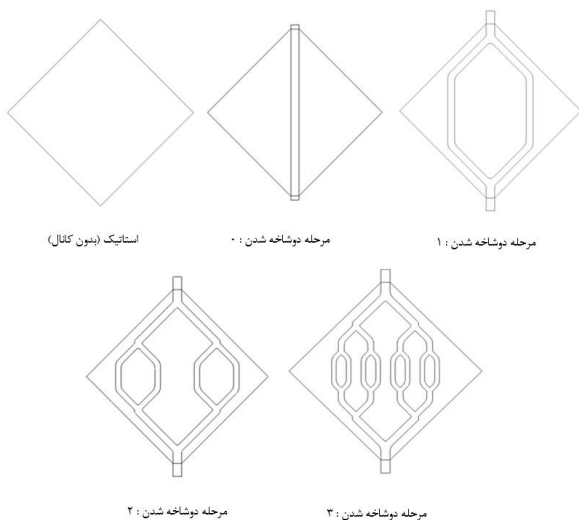
در این مقاله، مطابق با مرجع [۱۳]، از شبکه‌ی کانال‌های میکروفلوئیدیک شاخه‌ای با الگوبرداری از شبکه‌ی عروقی بدن انسان در داربست استفاده شده و توزیع اکسیژن در داربست شبیه‌سازی شده است. تعداد سلول‌ها در داربست، ثابت، و

^۲ Koo^۴ Xu^۱ Radisic^۳ Fan

اکسیژن‌رسانی فقط از طریق مایع داخل کانال‌ها به بافت اطراف انجام می‌شود.



شکل (۱) - دیاگرام شماتیک از داربست دوبعدی و شبکه‌ی کانال‌های میکروفلوئیدیکی تا مرحله‌ی دوم دو شاخه شدن. H طول قطر داربست، D_0 و L_0 عرض و طول کانال اصلی ورودی و D_n و L_n عرض و طول کانال مرتبه‌ی n ام می‌باشند [۱۳].



شکل (۲) - هندسه‌های مختلف شبکه‌ی کانال‌های میکروفلوئیدیکی در داربست [۱۳].

اندازه عرض و طول کانال‌های مربوط به مراحل صفر تا سوم دو شاخه شدن در جدول ۱ آمده است.

جدول (۱) - اندازه‌ی عرض و طول کانال‌های مربوط به مراحل صفر تا سوم دو شاخه شدن [۱۳].

L_3 (mm)	L_2 (mm)	L_1 (mm)	L_0 (mm)	D (μm)	
-	-	-	۲۱/۲	$D_0=1000$	مرحله ۰
-	۳/۸۴	۴/۳۷	۱/۷۷	$D_1=793$	مرحله ۱
-	۳/۸۴	۴/۳۷	۱/۷۷	$D_2=630$	مرحله ۲
۲/۵۸	۲/۹۹	۲/۶۵	۱/۷۷	$D_3=500$	مرحله ۳

ضریب نفوذ اکسیژن در کل داربست، یک‌سان در نظر گرفته شده است. با تغییر تعداد مراحل شاخه‌ای، پروفایل توزیع اکسیژن و سطح آزاد داربست برای رشد سلولی محاسبه شده، تعداد مراحل شاخه‌ای مناسب انتخاب شده، و نتایج این مقاله با نتایج مرجع [۱۳] مقایسه شده است. لازم به ذکر است که در مرجع [۱۳]، زاویه‌ی دو شاخه‌ای ۴۵ درجه برای تمام هندسه‌ها منظور شده بود، ولی در ادامه‌ی این تحقیق، اثر تغییر زاویه دو شاخه‌ای بر توزیع اکسیژن در داربست و سطح آزاد داربست برای رشد سلولی نیز بررسی شده است.

۲- هندسه‌ی مدل، معادلات حاکم و شرایط

مرزی

در این بخش، فرم کلی هندسه‌ی داربست و شبکه‌ی کانال‌های میکروفلوئیدیکی، معادلات حاکم بر سیستم، شرایط مرزی، شرایط اولیه و پارامترها ارائه می‌شوند.

۱-۲- هندسه‌ی مدل

داربست دوبعدی، مربعی به طول ۱۵ میلی‌متر در نظر گرفته شده است. شبکه‌ی کانال در نظر گرفته شده، مبتنی بر دو شاخه شدن یک کانال اصلی (به عرض ۱ میلی‌متر) به دو کانال فرعی بوده که برای به دست آوردن عرض کانال‌های فرعی، از قانون موری استفاده شده است [۱۶]. از طرفی، طبق مطالعات مورفومتریکی و رابطه‌ی مستقیم بین طول و عرض کانال‌ها، طول کانال‌ها محاسبه شده است [۱۷]. طرح شبکه‌ی کانال‌ها تا دو مرحله دو شاخه شدن در شکل (۱) آمده است، که H قطر داربست مربعی، D و L به ترتیب عرض و طول هر کانال و زاویه‌ی θ ، زاویه‌ی دوشاخه شدن می‌باشند. لازم به ذکر است که طول L_0 مستقل از عرض D_0 بوده و متناسب با طول ناحیه‌ی هایپوکسیک در مرحله‌ی صفرم دو شاخه شدن (حضور یک کانال ساده در داربست) می‌باشد. زاویه‌ی θ در محدوده‌ی بین $7/2$ تا 45 درجه می‌باشد که در این طرح زاویه‌ی 45 ، که زاویه‌ی بهینه برای کاهش افت فشار در کانال‌ها می‌باشد، انتخاب شده است [۱۳].

به منظور بررسی تاثیر حضور شبکه‌ی کانال‌ها بر اکسیژن‌رسانی به سلول‌های داربست، ۵ هندسه‌ی مختلف بررسی شده‌اند که در شکل (۲) نشان داده شده است. در شرایط استاتیکی، اکسیژن فقط از طریق مرزها به داخل داربست نفوذ می‌کند. با قرار دادن کانال‌ها، از مرحله‌ی صفر تا مرحله‌ی سوم دو شاخه شدن، مرزهای داربست مسدود شده و

۲-۲- معادلات حاکم بر سیستم

معادلات حاکم بر سیستم، شامل معادلات هیدرودینامیک مایع و معادلات انتقال جرم می‌باشند. مایع درون کانال‌ها، نیوتنی، تراکم‌ناپذیر، با خواص فیزیکی ثابت در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و تحت جریان آرام در نظر گرفته شد. جریان مایع در کانال‌ها با معادلات (۱) و (۲)، و جریان مایع در محیط متخلخل داربست با معادلات (۳) و (۴) بیان شده است [۱۸، ۱۹].

$$\rho((u \cdot \nabla)u) = -\nabla p + \nabla \cdot [\mu(\nabla u + (\nabla u)^T)] \quad (1)$$

$$\nabla \cdot (\rho u) = 0 \quad (2)$$

$$\frac{\rho}{\varepsilon} \left((u \cdot \nabla) \frac{u}{\varepsilon} \right) = -\nabla p + \nabla \cdot \left[\frac{1}{\varepsilon} \left\{ \mu(\nabla u + (\nabla u)^T) - \frac{2}{3} \mu(\nabla \cdot u) I \right\} - (\kappa^{-1} \mu + \beta_f |u|) u \right] \quad (3)$$

$$\nabla \cdot (\rho u) = 0 \quad (4)$$

که در آن، μ ویسکوزیته‌ی مایع، u بردار سرعت، ρ چگالی مایع، p فشار، ε تخلخل داربست، κ تنسور عبوردهی در داربست و β نوعی ویسکوزیته‌ی مخصوص می‌باشد.

معادله‌ی انتقال جرم، طبق قانون دوم فیک و به فرم کلی معادله‌ی (۵) برقرار است. در درون کانال‌ها، انتقال جرم با نفوذ و جابه‌جایی و بدون واکنش برقرار می‌باشد. انتقال اکسیژن در درون بافت، با نفوذ و جابه‌جایی انجام می‌شود، و به دلیل مصرف اکسیژن توسط سلول‌ها، ترم واکنش به فرم معادله‌ی (۶) (معادله‌ی میکایلیس-منتن) وجود دارد. در این مقاله، رشد سلولی منظور نشده و توزیع سلولی یک‌نواختی در داربست در نظر گرفته شده است. داربست، یک محیط متخلخل همگن از هیدروژل و سلول‌ها است که طبق رابطه‌ی (۷)، ضریب نفوذ اکسیژن در این محیط به صورت مقدار موثر و متوسط در نظر گرفته شده است [۱۳].

$$\nabla \cdot (D_c \nabla C_c) + u \cdot \nabla C_c = R_i \quad (5)$$

$$R = N_{cell} \frac{V_{O2max} C_s}{K_m + C_s} \quad (6)$$

$$D_{es} = f_{eff} \times D_c \quad (7)$$

در این معادلات، f_{eff} ضریب تصحیح برای ضریب نفوذ در درون بافت متخلخل، N_{cell} چگالی سلول‌ها، V_{O2max} ماکسیمم سرعت مصرف اکسیژن، K_m ثابت میکایلیس-منتن واکنش و C_s غلظت اکسیژن در درون بافت می‌باشد.

۳-۲- شرایط اولیه و مرزی

به منظور حل مجموعه‌ی معادلات، به شرایط اولیه و مرزی مناسبی نیاز است. پروفایل سرعت مایع ورودی به کانال، مطابق رابطه‌ی (۸) می‌باشد، که R_c نصف عرض کانال اصلی و U سرعت متوسط جریان ورودی به کانال می‌باشد.

$$u_y(x) = 2U \left(1 - \frac{x^2}{R_c^2} \right) \quad (8)$$

شرط عدم لغزش برای جریان مایع روی دیواره‌ی کانال منظور شده است. در مرز بین کانال و بافت، فشار و سرعت مایع برابر در نظر گرفته شده است [۹، ۱۳].

غلظت اکسیژن ورودی به کانال، ثابت است و در مرز بین کانال و بافت، غلظت اکسیژن و فلاکس انتقال اکسیژن، برابر می‌باشد. دانسیته‌ی سلولی در تمام داربست، همگن و ثابت فرض شده است. در خروجی کانال‌ها فشار نسبی خروجی، برابر صفر، و تغییرات غلظت در عرض، برابر صفر منظور شده است. در قطر داربست، شرط مرزی متقارن برقرار است. در مرزهای داربست، در داربست استاتیکی، غلظت ثابت اکسیژن و در حضور کانال در داربست، شرط مرزی دیوار قرار داده شده است [۹، ۱۳].

۴-۲- پارامترها

مقادیر اولیه و پارامترهای مورد استفاده در شبیه‌سازی مدل در جدول (۲) آورده شده‌اند.

جدول (۲) - پارامترهای معادلات حاکم بر سیستم [۱۳]

پارامتر	مقدار
D_{es} ، ضریب نفوذ موثر اکسیژن در درون بافت	$4/76 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$
D_c ، ضریب نفوذ اکسیژن در آب	$3/83 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$
N_{cell} ، چگالی سلول‌ها	$9/76 \times 10^8 \text{ cells}/\text{L}$
K_m ، ثابت میکایلیس-منتن	$1/547 \text{ } \mu\text{mol}/\text{L}$
V_{O2max} ، ماکسیمم سرعت مصرف اکسیژن	$7/9 \times 10^{-11} \text{ } \mu\text{mol}/(\text{cell} \cdot \text{s})$
C_o ، غلظت اکسیژن در مرز داربست	$222/5 \text{ } \mu\text{M}$
C_{in} ، غلظت اکسیژن ورودی به کانال	$222/5 \text{ } \mu\text{M}$
V_z ، سرعت جریان ورودی به کانال	$0/0016 \text{ m}/\text{s}$
κ ، ضریب عبوردهی بافت متخلخل	$1/51 \times 10^{-12} \text{ m}^2$
ε ، ضریب تخلخل بافت	$0/67$

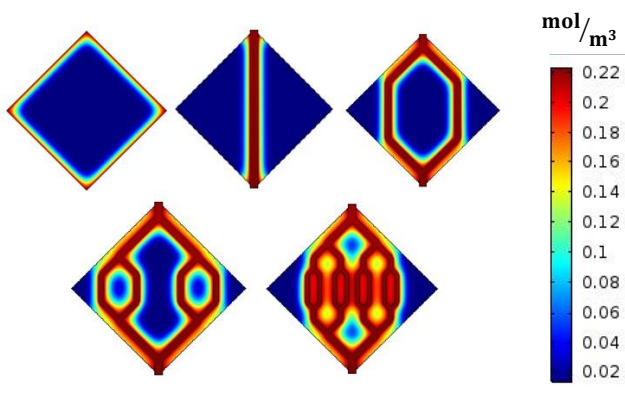
۲-۵- روش حل

تمام معادلات دیفرانسیلی مدل با استفاده از شرایط اولیه و مرزی مناسب و مقادیر پارامترهای مربوطه، با روش المان محدود (COMSOL Multiphysics v5.2a) حل شدند و پروفایل‌های سرعت مایع و غلظت اکسیژن در کانال‌ها و بافت به دست آمد. ابتدا، از مش‌بندی خودکار نرم‌افزار با بیشترین دقت استفاده شد که ترکیبی از مش‌های مثلثی و لایه‌ی مرزی بود، و سپس، مش‌بندی به صورت دستی و در جهت کاهش تعداد مش‌ها انجام شد. کمترین میزان مش حدی فرض شد که پس از آن تغییرات در اندازه‌ی سطح غیرهایپوکسیک داربست، معنی‌دار شود. مشاهده شد که با کاهش تعداد مش‌ها به یک‌دوم و یک‌سوم مقدار اولیه (مش‌بندی خودکار نرم‌افزار) در جواب‌ها تغییر محسوسی رخ نداد. بدین ترتیب، شبیه‌سازی برای هر داربست با کمترین تعداد مش انجام شد تا در هزینه‌ی محاسبات صرفه‌جویی شود.

۳- یافته‌ها و بحث

ابتدا، پروفایل توزیع اکسیژن در داربست، برای چهار حالت استاتیکی، تک کانال، کانال با یک مرحله‌ی دو شاخه‌ای، کانال با دو مرحله‌ی دو شاخه‌ای و کانال با سه مرحله‌ی دو شاخه‌ای، با زاویه‌ی دو شاخه‌ای ۴۵ درجه به دست آمد که در شکل (۳) مشاهده می‌شود. در ادامه، سطح غیرهایپوکسیک داربست (سطحی که غلظت اکسیژن در آن بیشتر از $14 \mu\text{M}$ باشد) و سطح آزاد داربست برای رشد سلولی در هندسه‌های مختلف محاسبه شد که در جدول (۳) آورده شده است.

همان‌گونه که نتایج نشان می‌دهد، مرحله‌ی صفرم دو شاخه شدن، سطح غیرهایپوکسیک کمتری از داربست بدون کانال دارد که اصلاً مطلوب نمی‌باشد. در مرحله‌ی اول دو شاخه شدن، سطح غیرهایپوکسیک افزایش پیدا کرده ولی کاهش در سطح آزاد داربست به گونه‌ای است که در کل این هندسه عمل‌کرد مناسبی ندارد. در مرحله‌ی دوم دو شاخه شدن، سطح غیرهایپوکسیک افزایش قابل توجهی دارد و همچنین کاهش در سطح آزاد نسبت به هندسه‌ی قبلی (مرحله‌ی اول دو شاخه شدن) و در مقایسه با افزایش سطح غیرهایپوکسیک مطلوب می‌باشد. در مرحله‌ی سوم دو شاخه شدن، افزایش سطح غیرهایپوکسیک در مقابل کاهش سطح آزاد، مطلوب نمی‌باشد. بنابراین داربست حاصل از مرحله‌ی دوم دو شاخه شدن، برتری نسبی نسبت به سایر هندسه‌ها دارد.

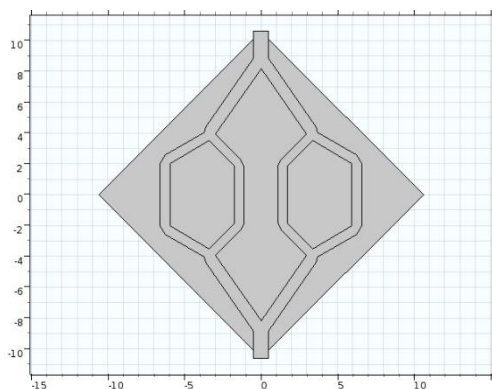


شکل (۳) - پروفایل‌های غلظت اکسیژن در هندسه‌های مختلف کانال‌ها و داربست

جدول (۳) - مقایسه‌ی نتایج شبیه‌سازی و نتایج مرجع [۱۳]

سطح آزاد داربست (mm ²)		سطح غیرهایپوکسیک شبیه‌سازی		نتایج مرجع [۱۳]	نتایج شبیه‌سازی
نتایج مرجع [۱۳]	نتایج شبیه‌سازی	نتایج مرجع [۱۳]	نتایج شبیه‌سازی		
۲۲۵	۲۲۵	۲۲۵	۲۲۵	۷۰/۰	۷۰/۳
۲۰۴/۳	۲۰۴/۳	۲۰۴/۳	۲۰۴/۳	۴۷/۵	۵۴/۳
۱۸۸/۶	۱۸۸/۶	۱۸۸/۵	۱۸۸/۵	۹۲/۵	۹۹/۴
۱۷۸/۶	۱۷۸/۶	۱۳۱/۱	۱۳۱/۱	۱۴۰/۱	
۱۶۸/۲	۱۶۸/۲	۱۶۹	۱۶۹	۱۳۳/۲	۱۴۳/۷

با بررسی پروفایل‌های غلظت (شکل ۳) مشاهده می‌شود که غلظت در نزدیکی مرزها و کانال‌ها به مراتب بیشتر از شرط هایپوکسیک شدن می‌باشد. بنابراین با کاهش زاویه‌ی دو شاخه شدن می‌توان سطح بیشتری از داربست را اکسیژن‌رسانی نمود. در ادامه، داربست دارای کانال‌هایی با دو مرحله‌ی دو شاخه شدن اصلاح شد. در این هندسه، زاویه‌ی دو شاخه شدن برای انشعاب مرحله‌ی اول برابر ۳۵ درجه و در مرحله‌ی دوم دو شاخه شدن برای کانال‌های درونی، ۴۵ درجه و برای کانال‌های بیرونی، ۳۰ درجه نسبت به افق منظور شد. هندسه‌ی پیشنهادی در شکل (۴) آمده است.



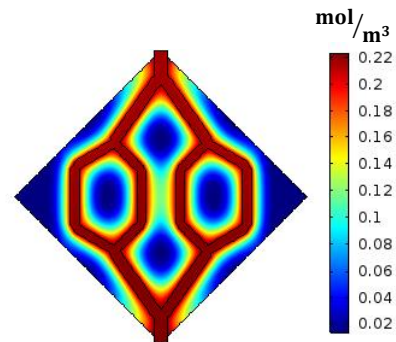
شکل (۴) - هندسه‌ی پیشنهادی برای شبکه‌ی کانال‌های میکروفلوئیدیکی در داربست

زاویه‌ی دو شاخه‌ای ۴۵ درجه، مشخص شد که کانال‌هایی با دو مرحله‌ی دو شاخه‌ای شدن از سایر هندسه‌ها مناسب‌تر است، چرا که نسبت به یک مرحله‌ی دو شاخه شدن، سطح غیرهایپوکسیک بیشتری دارد و کاهش سطح آزاد داربست نسبت به مرحله‌ی سوم دو شاخه شدن کمتر است. این نتایج تطابق بسیار خوبی با نتایج مرجع [۱۳] داشت. در ادامه، نشان داده شد که با تغییر زاویه‌ی دو شاخه برای انشعاب مرحله‌ی اول به ۳۵ درجه و در انشعاب مرحله‌ی دوم برای کانال‌های درونی به ۴۵ درجه و برای کانال‌های بیرونی به ۳۰ درجه نسبت به افق، می‌توان با کاهش بسیار اندکی در سطح آزاد داربست، افزایش قابل توجهی را در سطح غیرهایپوکسیک ایجاد کرد. بنابراین، نتایج این تحقیق نشان داد که با طراحی بهینه‌ی زاویه‌ی کانال‌های شاخه‌ای در داربست، می‌توان سطح قابل توجهی از داربست را اکسیژن‌رسانی نمود، در حالی که سطح کافی برای رشد سلول‌ها نیز موجود باشد.

۵- مراجع

- [1] R. M. Nerem, A. Sambanis و "Tissue Engineering: From Biology to Biological Substitutes," Tissue Eng., vol.1, pp.3-9, 1995.
- [2] L.G. Griffith, G. Naughton, "Tissue engineering-current challenges and expanding opportunities," Science, vol. 295, pp. 1009-1014, 2002.
- [3] J.A. Helsen, Y. Missirlis, "Tissue Engineering: Regenerative Medicine," In: Biomaterials, Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering, Springer-Verlag Berlin Heidelberg pp. 271-276, 2010.
- [4] D.A. Brown, et al., "Analysis of oxygen transport in a diffusion limited model of engineered heart tissue," Biotechnol. Bioeng., vol. 97, pp. 962-975, 2007.
- [5] A. Khademhosseini, R. Langer, "Microengineered hydrogels for tissue engineering," Biomaterials, vol. 28, pp. 5087-5090, 2007.
- [6] G.Y. Huang, et al., "Microfluidic hydrogels for tissue engineering," Biofabrication, vol. 3, 2011.
- [7] W. Lee, et al., "On-demand three-dimensional freeform fabrication of multi-layered hydrogel scaffold with fluidic channels," Biotechnol. Bioeng., vol. 105, pp. 1178-1186, 2010.
- [8] N.W. Choi, et al., "Microfluidic scaffolds for tissue engineering," Nat. Mater., vol. 6, pp. 908-915, 2007.
- [9] M. Radisic, et al., "Mathematical model of oxygen distribution in engineered cardiac tissue with parallel channel array with culture medium containing oxygen carriers," Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol. vol. 288, pp. 1287-1289, 2005.
- [10] R. Fan, et al., "Leaf-inspired artificial microvascular networks (LIAMN) for three-

نتایج حاصل از شبیه‌سازی توزیع اکسیژن در این داربست در شکل ۵ و جدول ۵ آمده است.



شکل (۵) - پروفایل غلظت اکسیژن در داربست پیشنهادی

جدول (۵) - نتایج شبیه‌سازی توزیع اکسیژن در هندسه‌ی پیشنهادی

سطح آزاد داربست (mm ²)		سطح غیرهایپوکسیک شبیه‌سازی (mm ²)	
هندسه پیشنهادی	هندسه پایه	هندسه پیشنهادی	هندسه پایه
۱۷۸/۹	۱۷۸/۷	۱۵۵/۱	۱۴۰/۱

با بررسی جدول (۵) مشاهده می‌شود که در هندسه‌ی پیشنهادی، با کاهش اندک در سطح آزاد، افزایش بسیار زیادی در سطح غیرهایپوکسیک ایجاد شده که این سطح حتی از سطح مربوط به هندسه‌ی پایه‌ی مرحله‌ی سوم دو شاخه شدن نیز بیشتر است. بنابراین، هندسه‌ی پیشنهادی، بهترین عمل‌کرد را در میان هندسه‌های بررسی شده دارد که این برتری از طریق تغییر در زوایا و نزدیک کردن کانال‌های حاصل از مرحله‌ی اول دو شاخه شدن و هم‌چنین ایجاد فاصله بین این کانال‌ها و مرزهای داربست و نزدیک کردن کانال‌های حاصل از مرحله‌ی دوم دو شاخه شدن به مرزهای داربست حاصل شده است.

۴- نتیجه‌گیری

عبور محیط کشت مایع و اشباع از اکسیژن از شبکه‌ی کانال‌های میکروفلوئیدیکی در داربست سه‌بعدی، باعث اکسیژن‌رسانی بهتر به سلول‌ها و زنده‌مانی آن‌ها می‌شود. در این مقاله، توزیع اکسیژن در شبکه‌ی کانال‌های میکروفلوئیدیکی شبیه‌سازی شده و تاثیر تعداد مراحل دو شاخه‌ای شدن در شرایط چگالی ثابت سلولی بررسی شد. با مقایسه‌ی نتایج برای داربست در شرایط استاتیکی و در حضور کانال از مرحله‌ی صفر تا مرحله‌ی سوم دو شاخه شدن با

- [15] A. Zehi Mofrad, et al., "Simulation of the effects of oxygen carriers and scaffold geometry on oxygen distribution and cell growth in a channeled scaffold for engineering myocardium," *Math. Biosci.*, Vol. 294, pp. 160-171, 2017.
- [16] T. F. Sherman, "On connecting large vessels to small. The meaning of Murray's law," *J. Gen. Physiol.*, vol. 78, pp. 431-453, 1981.
- [17] H. Kitaoka, B. Suki, "Branching design of the bronchial tree based on a diameter-flow relationship," *J. Appl. Physiol.*, vol. 82, pp. 968-976, 1997.
- [18] K. Vafai, C. Tien, "Boundary and inertia effects on flow and heat transfer in porous media" *Int. J. Heat Mass Transfer*, vol. 24, pp.195-203, 1981.
- [19] K. Vafai, "Convective flow and heat transfer in variable-porosity media," *J. Fluid Mech.*, vol. 147, pp. 233-259, 1984.
- dimensional cell culture," *RSC Adv.*, vol. 5, pp. 90596-90601, 2015.
- [11] H. Koo, O. D. Velev, "Design and characterization of hydrogel-based microfluidic devices with biomimetic solute transport networks," *Biomicrofluidics*, vol. 11, pp. 024104-3, 2017.
- [12] P. Xu, et al. "Transport Phenomena and Properties in Treelike Networks," *Appl. Mech. Rev.*, vol. 68, pp. 040802-13, 2016.
- [13] T. Y. Kang, et al., "Design and Assessment of a Microfluidic Network System for Oxygen Transport in Engineered Tissue," *Langmuir*, vol. 29, pp. 701-709, 2013.
- [14] Tae-Yun Kang, et al., "The realistic prediction of oxygen transport in a tissue-engineered scaffold by introducing time-varying effective diffusion coefficients," *Acta Biomater.*, vol. 7, pp. 3345-3353, 2011.