



Simulation of Gelatin, Gelatin-chitosan and Poly-caprolactone Scaffolds in the Retina and Comparison of Pressure Gradient and Thickness Effect on Pressure Gradient

ARTICLE INFO

Article Type

Original Research

Authors

Babapour F.¹ MSc,
Yazdian F.* Ph.D,
Tabandeh F.² Ph.D

How to cite this article

Babapoura F, Yazdian F, Tabandeh F. Simulation of Gelatin, Gelatin-chitosan and Poly-caprolactone Scaffolds in the Retina and Comparison of Pressure Gradient and Thickness Effect on Pressure Gradient. Modares Journal of Biotechnology. 2018;9(1):53-58.

*Life Science Engineering Department, New Sciences and Technologies Faculty, University of Tehran, Tehran, Iran

¹Life Science Engineering Department, New Sciences and Technologies Faculty, University of Tehran, Tehran, Iran

²National Institute of Genetic Engineering & Biotechnology, Tehran, Iran

Correspondence

Address: Life Science Engineering Department, New Sciences and Technologies Faculty, University of Tehran, Tehran, Iran
Phone: +98 (21) 86093259
Fax: +98 (21) 88617087
yazdian@ut.ac.ir

Article History

Received: June 29, 2015

Accepted: September 28, 2017

ePublished: March 20, 2018

ABSTRACT

Aims Age-Related Macular Degeneration (AMD) is one of the biggest causes of vision loss after 50 years of age in the world. AMD disease destroys the retinal pigment cells. Retinal tissue engineering provides a suitable environment for the growth of retinal pigment epithelium cells using different scaffolds. These scaffolds may cause interior pressure changes in eyes and thus, causes disease of the separation of pigment and retinal epithelial cells. Therefore, the purpose of this study was to simulate gelatin, gelatin-chitosan and poly-caprolactone scaffolds in the retina and compare the pressure gradient and the effect of thickness on the pressure gradient.

Materials & Methods In the present experimental study, in the first stage, three gelatin, gelatin-chitosan and poly-caprolactone scaffolds were simulated to examine the average scaffold pressure using COMSOL 5.1.1 software and Darcy law. In the next step, a gelatin-chitosan scaffold with thicknesses of 10 and 20 micron was simulated with Darcy law, to examine the effect of thickness on average pressure.

Findings The output pressure of the gelatin scaffold was calculated as 308.800Pa Which was less than the pressure level of the caroid layer And it was less than the output pressure of other scaffolds. The average pressure of gelatin-chitosan scaffold with thicknesses of 10 and 20 micron was 1997.31 and 2003.13 respectively in the last step.

Conclusion The gelatin scaffold produces a moderate lower pressure than the gelatin-chitosan scaffold and poly-caprolactone in the retina and it is more suitable than other scaffolds. In the simulation of gelatin-chitosan scaffold, increasing the thickness causes increased pressure and retinal impairment.

Keywords Age-Related Macular Degeneration; Simulation; Retinal Pigment Epithelium; Retinal Detachment

CITATION LINKS

[1] Introduction to the ... [2] Age-related macular degeneration-clinical review and genetics ... [3] Age-related macular degeneration and the aging ... [4] Advances in retinal tissue ... [5] Transplantation of tissue-engineered retinal pigment epithelial cell sheets in a rabbit ... [6] An overview of immunologic ... [7] Scaffolds for tissue engineering and 3D cell ... [8] Retinal pigment epithelial ... [9] Subretinal pressure and retinal ... [10] Developmental anatomy of the retinal and choroidal ... [11] Fabrication of degradable polymer scaffolds to direct the integration and differentiation of retinal ... [12] A microfabricated scaffold for retinal progenitor cell ... [13] Retinal tissue engineering using mouse retinal progenitor cells and a novel biodegradable, thin-film poly (ε-caprolactone) nanowire ... [14] Flow in porous media I: A theoretical derivation of ... [15] Viscous ... [16] Momentum transfer at the boundary between a porous medium and a homogeneous fluid-I, Theoretical ... [17] A general model for the permeability of fibrous porous media based on fluid flow simulations using the lattice Boltzmann ... [18] Evaluation of a new dynamic viscometer for measuring the viscosity of whole blood and ... [19] Pressures in the anterior ciliary arteries, choroidal veins and ... [20] Flow of water between aqueous and vitreous compartments in the rabbit ... [21] Blue field entoptic phenomenon and blood velocity in the retinal ... [22] Blood velocity and volumetric flow rate in human retinal ... [23] Modelling and experimental characterisation of the rate dependent fracture properties of gelatine ... [24] Mechanical behaviour of a fibrous scaffold for ligament tissue engineering: Finite elements analysis vs. X-ray tomography ... [25] A new model for examining chorioretinal adhesion ... [26] The mechanics of retinal ... [27] Microfabrication of a three-dimensional polycaprolactone thin-film scaffold for retinal progenitor cell ... [28] Simulation of Gelatin-Chitosan: Scaffold for retinal pigment ...

شبیه‌سازی داربست‌های ژلاتین، ژلاتین- کیتوسان و پلی‌کپرولاکتون در شبکه چشم و مقایسه گرادیان فشار و اثر ضخامت روی گرادیان فشار

فاطمه باباپور MSc

گروه علوم زیستی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران، ایران

فاطمه یزدیان PhD

گروه علوم زیستی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران، ایران

فاطمه تابنده PhD

پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری، تهران، ایران

چکیده

اهداف: بیماری تخریب وابسته به سن ماکولا (AMD)، یکی از بزرگ‌ترین دلایل از بین رفتن بینایی بعد از ۵۰ سالگی در جهان است. بیماری AMD، سلول‌های رنگدانه شبکه را تخریب می‌کند. مهندسی بافت شبکه با استفاده از داربست‌های مختلف، محیط مناسبی برای رشد سلول‌های اپیتلیوم رنگدانه شبکه فراهم می‌کند. این داربست‌ها ممکن است تغییراتی در فشار داخل چشم ایجاد کنند و در نتیجه باعث بیماری جدایش سلول‌های اپیتلیوم رنگدانه و شبکه شوند. هدف پژوهش حاضر، شبیه‌سازی داربست‌های ژلاتین، ژلاتین- کیتوسان و پلی‌کپرولاکتون در شبکه چشم و مقایسه گرادیان فشار و اثر ضخامت روی گرادیان فشار بود.

مواد و روش‌ها: در پژوهش تجربی حاضر، در مرحله اول، سه داربست ژلاتین، ژلاتین- کیتوسان و پلی‌کپرولاکتون برای بررسی متوسط میزان فشار داربست با نرم‌افزار COMSOL 5.1.1 و قانون داری، شبیه‌سازی شدند. در مرحله بعدی، داربست ژلاتین- کیتوسان با ضخامت‌های ۱۰ و ۲۰ میکرون با قانون داری، شبیه‌سازی شد تا اثر ضخامت روی متوسط فشار بررسی شود.

یافته‌ها: میزان فشار خروجی از داربست ژلاتین برابر با ۱۹۸۶/۳۰۸ پاسکال محاسبه شد که از میزان فشار لایه کروئید کمتر بود و از میزان فشار خروجی سایر داربست‌ها هم مقدار کمتری داشت. متوسط فشار داربست ژلاتین- کیتوسان با ضخامت ۱۰ و ۲۰ میکرون در گام زمانی آخر به ترتیب برابر با ۱۹۹۷/۳۱ و ۲۰۰۳/۱۲۳ پاسکال بود.

نتیجه‌گیری: داربست ژلاتین، میزان متوسط فشار کمتری را نسبت به داربست ژلاتین- کیتوسان و پلی‌کپرولاکتون در شبکه چشم ایجاد می‌کند و داربست مناسب‌تری نسبت به داربست‌های دیگر است. در شبیه‌سازی داربست ژلاتین- کیتوسان، افزایش ضخامت باعث افزایش فشار و ایجاد اختلال در شبکه می‌شود.

کلیدواژه‌ها: تخریب وابسته به سن ماکولا، شبیه‌سازی، سلول‌های اپیتلیوم رنگدانه شبکه، جدایش شبکه

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۰۴/۱۴

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۷/۰۵

*نویسنده مسئول: yazdian@ut.ac.ir

مقدمه

شبکه از چند لایه گیرنده نوری و سلول‌های عصبی که در بالای سلول‌های اپیتلیوم رنگدانه شبکه (RPE) قرار گرفته‌اند، تشکیل شده است. سلول‌های اپیتلیوم رنگدانه شبکه، یک سلول تک‌لایه است که به غشای بروکس متصل شده است. یک لایه مویرگی کوریون (Choriocapillaris) از جنس کلاژن به ضخامت ۴-۲ میکرومتر از قسمت رگی، سطح مشیمیه را می‌پوشاند. لایه مویرگی کوریون، مواد غذایی و اکسیژن را به شبکه و سلول‌های اپیتلیوم رنگدانه شبکه می‌رساند^[1]. بین بیماری‌های چشم، بیماری‌های مربوط به شبکه سهم بسزایی در نابینایی دارند. انواع بسیاری از بیماری‌های ارثی و اکتسابی شناخته شده‌اند که شبکه را تحت تأثیر قرار می‌دهند. بین جوامع، از بین بیماری‌های

درگیرکننده شبکه دو بیماری رتینیت پیگمنتوزا (RP) و تخریب وابسته به سن ماکولا (AMD) در رتبه‌های نخست عامل نابینایی قرار دارند^[2].

بیماری AMD یک عارضه چشمی است که منجر به آسیب و تخریب ماکولا یا لکه زرد شبکه می‌شود^[3]. این بیماری معمولاً در سنین بالای ۵۰ سالگی بروز می‌کند. بیماری AMD به دو دسته AMD خشک و مرطوب تقسیم می‌شود. بیماری AMD خشک، با تغییراتی مانند تشکیل رسوب، تغییر در محتوای رنگدانه‌ای سلول‌های اپیتلیوم رنگدانه شبکه با کاهش یا افزایش میزان رنگدانه مشخص می‌شود. این نوع بیماری، پراکندگی بیشتری نسبت به نوع دوم دارد و روند تخریبی آن کندتر است^[2]. AMD مرطوب، آثار تخریبی بیشتری دارد و با پدیده رگ‌زایی در پشت شبکه چشم مشخص می‌شود که به آن نئوواسکولاریزاسیون کروئید (CNV) می‌گویند. در CNV، رگ‌های خونی جدیدی به‌صورت غیرطبیعی در ناحیه‌ای از مشیمیه در پشت شبکه تشکیل می‌شوند و با عبور از لایه بروکس به زیر ماکولا یا لکه زرد نفوذ می‌کنند. این رگ‌های خونی تشکیل شده، بسیار ظریف و شکننده هستند و به آسانی پاره شده و خون و مایعات آنها نشت کرده و در زیر ماکولا جمع می‌شوند^[3]. تاکنون هیچ روش درمانی قطعی برای درمان AMD ابداع نشده است و روش‌های درمانی موجود همچون داروهای ضد رگ‌زایی و لیزر تنها می‌توانند از کاهش شدیدتر بینایی بکاهند^[4]. یکی از بهترین روش‌های درمان بیماری AMD، استفاده از روش‌های نوین مانند مهندسی بافت است. این فناوری با حمل سلول‌های اپیتلیوم رنگدانه شبکه به فضای زیر شبکه توسط داربست‌های نانوفیبری، شبکه آسیب‌دیده را بهبود می‌بخشد^[5]. داربست‌هایی که برای مهندسی بافت شبکه استفاده می‌شوند بایستی دارای ویژگی‌های زیر باشند:

- ۱- استحکام و یکپارچگی لازم را داشته باشند، یعنی قادر به تحمل فشارها و نیروهای مکانیکی باشند.
- ۲- زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر باشند.
- ۳- به قدر کافی متخلخل بوده و مقدار تخلخل آن مناسب و قابل کنترل باشد.
- ۴- توانایی چسبندگی و تکثیر سلول، تمایز سلولی و تولید ماتریس خارج سلولی را داشته باشند^[6,7].

در درمان بیماری AMD، داربست‌هایی با جنس‌های پلیمری مختلف برای رشد سلول‌های RPE، جایگزین غشای بروکس می‌شوند. ممکن است جایگزینی این داربست‌ها، تغییراتی را در میزان فشار داخل چشم ایجاد نماید و باعث اختلال در شبکه چشم شود. در مطالعه‌ای دریافته‌اند که ممکن است افزایش فشار در میان لایه بروکس و سلول‌های اپیتلیوم رنگدانه شبکه، باعث ایجاد بیماری جدایش سلول‌های اپیتلیوم رنگدانه شبکه و به دنبال آن بیماری جدایش شبکه شود^[8]. در مطالعه‌ای که روی سازوکار جدایش شبکه انجام شده است، به این نتیجه دست یافته‌اند که با عبور سیال از میان لایه‌های بروکس، سلول‌های اپیتلیوم رنگدانه شبکه آفت فشار پیدا می‌کنند تا بیماری جدایش شبکه رخ ندهد^[9]. *اناند و هلی‌فیلد* در تحقیقات روی فیزیولوژی و پاتولوژی شبکه و کروئید نشان داده‌اند که بیماری AMD مرطوب از تغییرات غیرطبیعی در تکثیر مویرگ‌های کروئید ایجاد می‌شود که روی لایه بروکس تأثیر می‌گذارد. تغییر در مقدار سیالی که ناشی از تغییر در مقدار فشار سیال است، باعث از بین رفتن بینایی و جدایش شبکه می‌شود^[10].

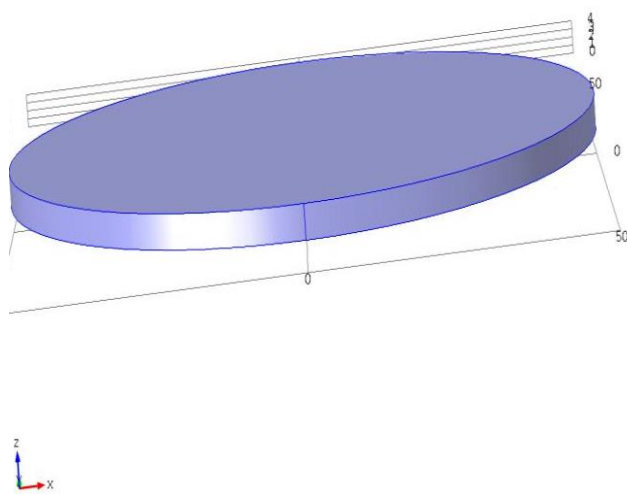
همچنین میزان نفوذپذیری داربست‌ها از معادله زیر محاسبه شد:

$$k = \frac{5.55a^2}{e^{10.1(1-\varepsilon)} - 1}$$

a : ضخامت داربست

ε : میزان تخلخل داربست [17].

در این شبیه‌سازی دانسیته و ویسکوزیته دینامیک سیال به ترتیب ۱۰۶۰ کیلوگرم بر متر مکعب و ۰/۰۰۵ پاسکال در ثانیه در نظر گرفته شد [18]. میزان فشار اولیه (P_0) برابر با فشار خروجی از مویرگ‌های کروییدی که به لایه بروکس وارد می‌شوند، ۱۵ میلی‌متر جیوه [19, 20]، سرعت سیال ورودی به داربست هم معادل سرعت سیال در چشم، ۲ سانتی‌متر بر ثانیه [21, 22] و ضخامت داربست برابر با ضخامت لایه بروکس، ۴ میکرومتر در نظر گرفته شدند [1].



شکل ۱) شماتیک اولیه از داربست طراحی‌شده در نرم‌افزار کامسول

تمام ابعاد داربست تحت شرایط مرزی $t \times P_0$ قرار دارند. شماتیک اولیه از داربست ایجادشده در نرم‌افزار کامسول ارایه (شکل ۱) و میزان تخلخل و نفوذپذیری داربست‌های ژلاتین، ژلاتین- کیتوسان و پلی‌کپرولاکتون تعیین شد (جدول ۱) [22, 23].

جدول ۱) تخلخل و نفوذپذیری داربست‌های ژلاتین، ژلاتین- کیتوسان و پلی‌کپرولاکتون

داربست	تخلخل	نفوذپذیری
داربست ژلاتین	۰/۹۵	$1/352 \times 10^{-10}$
داربست ژلاتین- کیتوسان	۰/۵	$0/03 \times 10^{-9}$
داربست پلی‌کپرولاکتون	۰/۷۸	$1/08 \times 10^{-11}$

در مرحله بعدی داربست ژلاتین- کیتوسان با ضخامت‌های ۱۰ و ۲۰ میکرون با قانون دارسی، شبیه‌سازی شد تا اثر ضخامت روی متوسط فشار بررسی شود.

یافته‌ها

داربست‌های ژلاتین، ژلاتین- کیتوسان و پلی‌کپرولاکتون در طول دوره زمانی یک ثانیه و با گام زمانی ۰/۱ ثانیه تحت شبیه‌سازی قرار گرفتند. میزان فشار خروجی از داربست ژلاتین برابر با ۱۹۸۶/۳۰۸ پاسکال محاسبه شد که از میزان فشار لایه کروییدی کمتر بود و از میزان فشار خروجی سایر داربست‌ها هم مقدار کمتری داشت (نمودارهای ۳-۱).

میزان ضخامت داربست‌های مورد استفاده در شبیه‌چشم نیز بر فرآیند موثر است. در گذشته محققان داربست‌هایی با ضخامت ۳۰۰، ۲۰۰ و ۱۵۰ میکرون را به عنوان حامل سلول‌های شبیه‌چشم به فضای زیر شبیه‌طراحی کرده‌اند، ولی بعد از پیوند مشاهده کردند که لایه خارجی شبیه‌چشم از بین رفته است [11]. سپس داربست‌هایی با جنس پلی‌گلیسرول کبالت با ضخامت ۴۶ میکرون را امتحان کرده‌اند که بعد از پیوند، شاهد ازدست‌دادن معماری بیرونی شبیه‌چشم بودند [12]. پلیمر دیگری که به صورت نانو سیم طراحی شد، پلیمر پلی‌کپرولاکتون بوده است که دارای ضخامتی در حدود ۶ میکرون بود. نتایج پیوند این داربست‌های پلی‌کپرولاکتون، نشان‌دهنده عدم تغییر در لایه شبیه‌چشم بود. بنابراین کاهش هدفمند ضخامت، باعث کمترین اختلال در بافت شبیه‌چشم می‌شود [13]. بنابراین هدف پژوهش حاضر، شبیه‌سازی داربست‌های ژلاتین، ژلاتین- کیتوسان و پلی‌کپرولاکتون در شبیه‌چشم و مقایسه گرادیان فشار و اثر ضخامت روی گرادیان فشار بود.

مواد و روش‌ها

در پژوهش تجربی حاضر، در مرحله اول، سه داربست ژلاتین، ژلاتین- کیتوسان و پلی‌کپرولاکتون برای بررسی متوسط میزان فشار داربست با نرم‌افزار COMSOL 5.1.1 و قانون دارسی شبیه‌سازی شدند.

قانون دارسی در سال ۱۸۵۶ بر پایه تحقیقات مربوط به جریان آب در میان بستر شن و ماسه فرموله شد [14]. این قانون، ترکیبی از معادله پیوستگی و معادله حالت برای سیال (گاز) است که یک مدل ریاضی کامل را در پهنای وسیعی برای جریان سیال در محیط متخلخل، فراهم و حرکت سیال را در میان تخلخل‌های محیط توصیف می‌کند. سیال حین عبور از میان تخلخل‌ها، انرژی قابل توجهی را از دست می‌دهد و در واقع میزان سرعت سیال، میان محیط متخلخل بسیار پایین است. این قانون با استفاده از ساختار محیط متخلخل و خواص سیال، گرادیان فشار در محیط متخلخل را ارایه می‌دهد [15, 16]. میزان فشار عبوری از میان محیط متخلخل به صورت رابطه زیر ارایه می‌شود:

$$u = -\frac{k}{\mu} (\nabla P + \rho g \nabla D)$$

u : سرعت دارسی (متر بر ثانیه)

k : میزان نفوذپذیری محیط متخلخل (متر مربع)

μ : گرانیوی پویای سیال (پاسکال در ثانیه)

g : شتاب جاذبه (متر بر مجذور ثانیه)

∇D : واحد بُردار در جهت فعال گرانش است و اگر شتاب جاذبه در نظر گرفته نشود، $D=0$ می‌شود.

معادله پیوستگی نیز به صورت زیر ارایه می‌شود:

$$\frac{\partial(\rho \varepsilon)}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho u) = Q_m$$

ρ : دانسیته سیال (کیلوگرم بر متر مکعب)

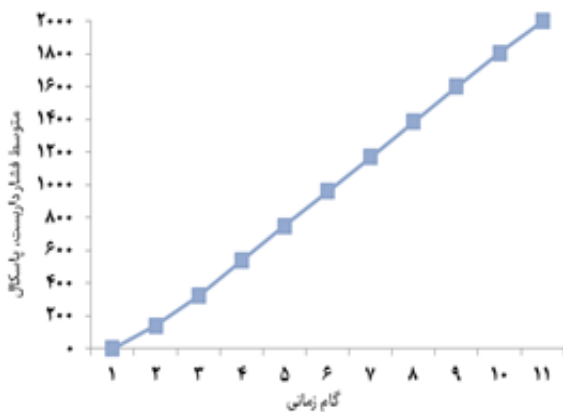
ε : میزان تخلخل

Q_m : مقدار جرم منبع (کیلوگرم بر متر مکعب در ثانیه).

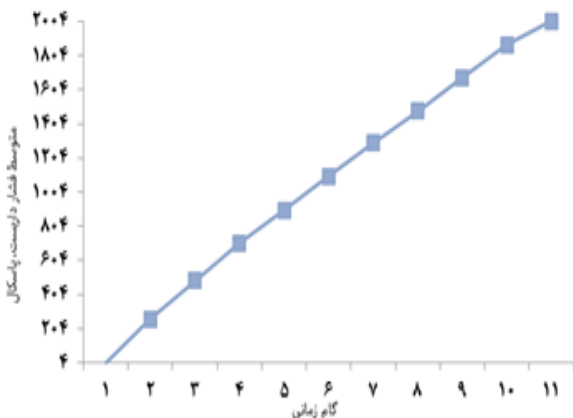
بدین ترتیب قانون دارسی ترکیبی از معادله پیوستگی و معادله حالت برای سیال، به صورت زیر است:

$$\frac{\partial(\rho \varepsilon)}{\partial t} + \nabla \cdot \rho \left[-\frac{k}{\mu} (\nabla P + \rho g \nabla D) \right] = Q_m$$

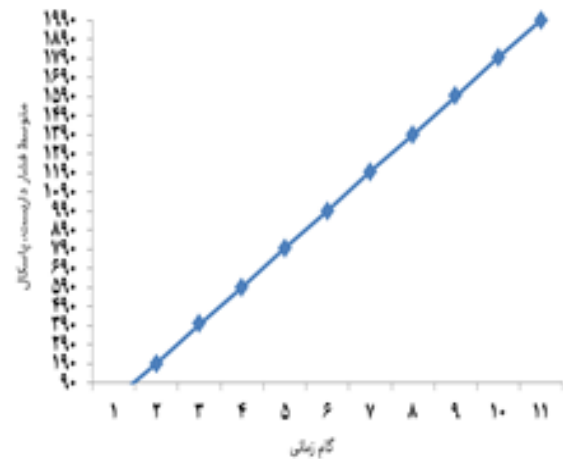
بروکس بیشتر بود و متوسط فشار داربست با افزایش ضخامت افزایش یافت (نمودارهای ۴ و ۵).



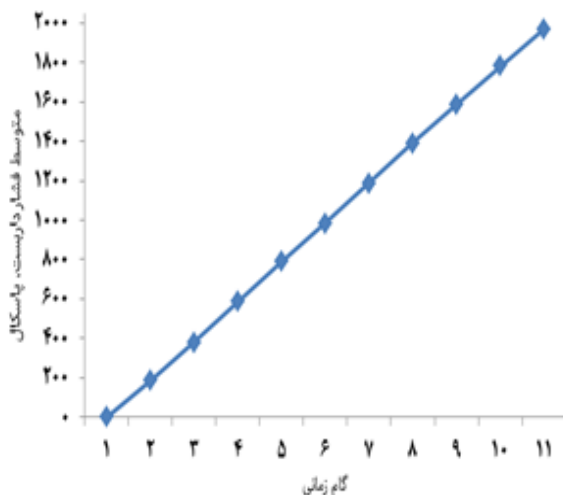
نمودار ۴ نتایج متوسط فشار حاصل از شبیه‌سازی داربست ژلاتین- کیتوسان در شبکه چشم با ضخامت ۱۰ میکرون (پاسکال)



نمودار ۵ نتایج متوسط فشار حاصل از شبیه‌سازی داربست ژلاتین- کیتوسان در شبکه چشم با ضخامت ۲۰ میکرون (پاسکال)



نمودار ۱ نتایج متوسط فشار حاصل از شبیه‌سازی داربست ژلاتین در شبکه چشم (پاسکال)



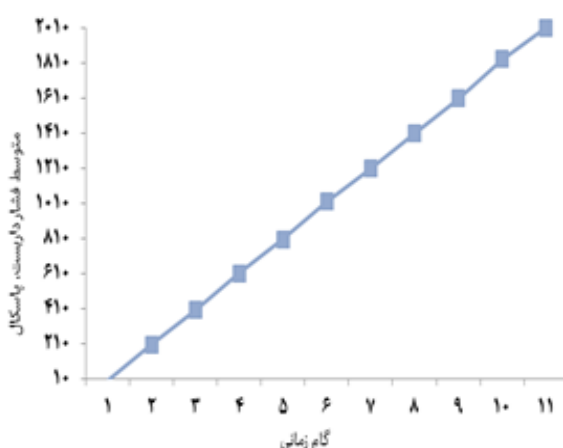
نمودار ۲ نتایج متوسط فشار حاصل از شبیه‌سازی داربست ژلاتین- کیتوسان در شبکه چشم (پاسکال)

بحث

هدف پژوهش حاضر، شبیه‌سازی داربست‌های ژلاتین، ژلاتین- کیتوسان و پلی‌کپرولاکتون در شبکه چشم و مقایسه گرادیان فشار و اثر ضخامت روی گرادیان فشار بود. تاکنون شبیه‌سازی‌های مختلفی روی داربست‌های مختلف انجام شده است، ولی هیچ‌یک از آنها متوسط فشار داربست را مورد بررسی قرار نداده‌اند. فورته و همکاران داربست ژلاتین را مورد شبیه‌سازی قرار داده‌اند و میزان تنش و کرنش شکست برای این داربست را محاسبه کرده‌اند [23]. لائورنت و همکاران، داربست PCL/PLLA را شبیه‌سازی و رفتار مکانیکی آن را بررسی کرده‌اند [24]. تغییر فشار در داربست روی ایجاد بیماری‌های شبکه بسیار مهم است، بنابراین در شبیه‌سازی پژوهش حاضر، متوسط فشار سه داربست مختلف مورد بررسی قرار گرفت تا داربست بهتر انتخاب شود.

مائوریس و همکاران و همچنین کاین و همکاران در بررسی میزان فشار در لایه کروئید، به این نتیجه دست یافته‌اند که میزان فشار در این لایه در محدوده ۰/۷-۳۳۳۳/۸۴-۱۹۹۹ پاسکال قرار دارد [20, 25].

همچنین چاو و همکاران آزمایش‌هایی را روی مکانیزم جدایش شبکه انجام داده‌اند و به این نتیجه دست یافته‌اند که این بیماری زمانی ایجاد می‌شود که اگر فشار سیال عبوری از لایه کروئید،



نمودار ۳ نتایج متوسط فشار حاصل از شبیه‌سازی داربست پلی‌کپرولاکتون در شبکه چشم (پاسکال)

متوسط فشار داربست ژلاتین- کیتوسان با ضخامت ۱۰ و ۲۰ میکرون در گام زمانی آخر به ترتیب برابر با ۱۹۹۷/۳۱ و ۲۰۰۳/۱۳ پاسکال بود. متوسط فشار در این دو داربست نسبت به داربست با ضخامت لایه

تاییدیه اخلاقی: موردی از سوی نویسندگان بیان نشده است.
تعارض منافع: موردی از سوی نویسندگان بیان نشده است.
سهم نویسندگان: فاطمه باباپور (نویسنده اول)، نگارنده مقدمه/پژوهشگر اصلی/تحلیلگر آماری (۴۰٪)؛ فاطمه یزدیان (نویسنده دوم)، روش‌شناس/پژوهشگر اصلی/نگارنده بحث (۴۰٪)؛ فاطمه تابنده (نویسنده سوم)، پژوهشگر کمکی (۲۰٪)
منابع مالی: موردی از سوی نویسندگان بیان نشده است.

منابع

- Grossniklaus HE, Geisert EE, Nickerson JM. Introduction to the retina. In: Fielding Hejtmancik J, Nickerson JM, editors. Progress in molecular biology and translational science. Georgia: Emory University School of Medicine; 2015.
- Ratnapriya R, Chew EY. Age-related macular degeneration-clinical review and genetics update. Clin Genet. 2013;84(2):160-6.
- Ehrlich R, Harris A, Kheradiya NS, Winston DM, Ciulla TA, Wiostko B. Age-related macular degeneration and the aging eye. Clinical Interv Aging. 2008;3(3):473-82.
- Trese M, Regatieri CV, Young MJ. Advances in retinal tissue engineering. Materials (Basel). 2012;5(1):108-20.
- Yaji N, Yamato M, Yang J, Okano T, Hori S. Transplantation of tissue-engineered retinal pigment epithelial cell sheets in a rabbit model. Biomaterials. 2009;30(5):797-803.
- Yang S, Leong KF, Du Z, Chua CK. The design of scaffolds for use in tissue engineering. Part I. Traditional factors. Tissue Eng. 2001;7(6):679-89.
- Carletti E, Motta A, Migliaresi C. Scaffolds for tissue engineering and 3D cell culture. Methods Mol Biol. 2011;695:17-39.
- Zayit-Soudry S, Moroz I, Loewenstein A. Retinal pigment epithelial detachment. Surv Ophthalmol. 2007;52(3):227-43.
- Maurice D, Salmon J, Zauberman H. Subretinal pressure and retinal adhesion. Exp eye Res. 1971;12(2):212-7.
- Anand-Apte B, Hollyfield JG. Developmental anatomy of the retinal and choroidal vasculature. In: Encyclopedia of the eye. Besharse J, Dana R, Battelle BA, Beebe D, Bex P, Bishop P, et al, editors. New York: Academic Press; 2010.
- Lavik EB, Klassen H, Warfvinge K, Langer R, Young MJ. Fabrication of degradable polymer scaffolds to direct the integration and differentiation of retinal progenitors. Biomaterials. 2005;26(16):3187-96.
- Neeley WL, Redenti S, Klassen H, Tao S, Desai T, Young MJ, et al. A microfabricated scaffold for retinal progenitor cell grafting. Biomaterials. 2008;29(4):418-26.
- Redenti S, Tao S, Yang J, Gu P, Klassen H, Saigal S, et al. Retinal tissue engineering using mouse retinal progenitor cells and a novel biodegradable, thin-film poly (ε-caprolactone) nanowire scaffold. J Ocul Biol Dis Infor. 2008;1(1):19-29.
- Whitaker S. Flow in porous media I: A theoretical derivation of Darcy's law. Transp porous media. 1985;1(1):3-16.
- Ockendon H, Ockendon JR. Viscous flow. 13th Volume. London: Cambridge University Press; 1995.
- Ochoa-Tapia JA, Whitaker S. Momentum transfer at the boundary between a porous medium and a homogeneous fluid-I, Theoretical development. Int J Heat Mass Transf. 1995;38(14):2635-46.

غشای بروکس و سلول‌های شبکه‌ی مسیر افزایش یابد^[26]. در تحقیق دیگری، زاییت و همکاران علل ایجاد بیماری جدایش سلول‌های اپیتلیوم رنگدانه شبکه‌ی را مورد بررسی قرار داده‌اند و نتایج نشان داده است که تجمع سیال در زیر لایه سلول‌های اپیتلیوم رنگدانه شبکه‌ی که ناشی از افزایش فشار سیال است، باعث ایجاد این بیماری می‌شود^[8]. بنابراین با توجه به پژوهش‌های انجام‌گرفته بایستی میزان فشار خروجی از غشای بروکس کمتر از میزان فشار لایه کروئید باشد. در واقع برای جلوگیری از ایجاد بیماری جدایش اپیتلیوم رنگدانه شبکه‌ی و شبکه‌ی بایستی میزان فشار در داربست از مقدار فشار لایه کروئید کمتر باشد و مقدار فشار کمتری را ایجاد کند. با توجه به یافته‌های پژوهش داربست ژلاتین در مدت‌زمان بیشتر، میزان فشار کمتری را نسبت به سایر داربست‌های شبیه‌سازی شده ایجاد کرد و این خطر ایجاد جدایش شبکه‌ی را کاهش می‌دهد.

در مرحله بعدی داربست ژلاتین-کیتوسان با ضخامت‌های ۱۰ و ۲۰ میکرون با قانون دارسی شبیه‌سازی شد. متوسط فشار داربست با افزایش ضخامت افزایش یافت. لاویک و همکاران داربست‌هایی با ضخامتی بیشتر از غشای بروکس به‌منظور تکثیر سلول‌های شبکه‌ی ساخته‌اند که این داربست‌ها باعث از بین رفتن لایه شبکه‌ی شد^[11]. نیلی و همکاران داربست‌هایی با ضخامت ۴۶ میکرون ساخته‌اند که این داربست‌ها ساختار بیرونی شبکه‌ی را از بین برد. طبق شبیه‌سازی انجام‌شده روی داربست‌هایی با ضخامت بیشتر از غشای بروکس، دلیل تخریب لایه شبکه‌ی، افزایش فشار سیال در لایه شبکه‌ی بوده است^[12]. در مقابل، ردنتی و همکاران داربستی با جنس پلی‌کپرولاکتون با ضخامت بسیار کم و نزدیک به ضخامت غشای بروکس ساخته‌اند^[13]. همچنین سودها و همکاران، داربستی با جنس پلی‌کپرولاکتون با ضخامت کمتر از ۱۰ میکرون را ساخته‌اند. هر دوی این داربست‌ها میزان اختلال کمی در شبکه‌ی ایجاد کردند که این تخریب‌نشدن شبکه‌ی، ناشی از عدم افزایش فشار سیال عبوری از لایه شبکه‌ی است^[27]. باباپور و همکاران داربست ژلاتین-کیتوسان را با ضخامت ۴ میکرومتر با نرم‌افزار COMSOL 5.1.1 تحت شبیه‌سازی قرار داده‌اند و نتایج نشان داده است که میزان فشار خروجی از داربست، مقدار مناسبی است و مسیر کاهشی را طی می‌کند^[28]. یافته‌های این پژوهش نیز نشان داد که با افزایش ضخامت داربست، میزان فشار عبوری افزایش می‌یابد که با نتایج آزمایشگاهی و تحقیق‌های انجام‌شده مطابقت داشت و بایستی داربست‌هایی با ضخامت نزدیک به ضخامت غشای بروکس (۴-۲ میکرون) ساخته شود تا باعث تغییر در میزان فشار داخلی چشم نشود.

از محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان به زیادی فرضیات ساده‌کننده در ایجاد هندسه سیستم و شرایط مرزی سامانه اشاره کرد.

طراحی شکل واقعی هندسه سیستم و کاربرد معادلات مختلف در پردازش داده‌های آزمایشگاهی از پیشنهادات پژوهشی مطالعه حاضر است.

نتیجه‌گیری

داربست ژلاتین، میزان متوسط فشار کمتری را نسبت به داربست ژلاتین-کیتوسان و پلی‌کپرولاکتون در شبکه‌ی چشم ایجاد می‌کند و داربست مناسب‌تری نسبت به داربست‌های دیگر است. در شبیه‌سازی داربست ژلاتین-کیتوسان، افزایش ضخامت باعث افزایش فشار و ایجاد اختلال در شبکه‌ی می‌شود.

properties of gelatine gels. *Food Hydrocoll.* 2015;46:180-90.

24- Laurent CP, Latil P, Durville D, Rahouadj R, Geindreau C, Orgéas L, et al. Mechanical behaviour of a fibrous scaffold for ligament tissue engineering: Finite elements analysis vs. X-ray tomography imaging. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2014;40:222-33.

25- Kain HL. A new model for examining chorioretinal adhesion experimentally. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(4):608-11.

26- Chou T, Siegel M. The mechanics of retinal detachment. [Internet]. Washington DC: PNAS; 1982. [cited 2017 May 10]. Available from: <http://faculty.biomath.ucla.edu/tchou/pdf/16>

27- Sodha S, Wall K, Redenti S, Klassen H, Young MJ, Tao SL. Microfabrication of a three-dimensional polycaprolactone thin-film scaffold for retinal progenitor cell encapsulation. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2011;22(4-6):443-56.

28- Babapour F, Yazdian F, Tabandeh F. Simulation of Gelatin-Chitosan: Scaffold for retinal pigment epithelium. *Int J Anal Pharm Biomed Sci.* 2015;4(2):164-8.

17- Nabovati A, Llewellyn EW, Sousa AC. A general model for the permeability of fibrous porous media based on fluid flow simulations using the lattice Boltzmann method. *Compos Part A Appl Sci Manuf.* 2009;40(6-7):860-9.

18- Chandler WL, Schmer G. Evaluation of a new dynamic viscometer for measuring the viscosity of whole blood and plasma. *Clin Chem.* 1986;32(3):505-7.

19- Mäepea O. Pressures in the anterior ciliary arteries, choroidal veins and choriocapillaris. *Exp eye Res.* 1992;54(5):731-6.

20- Maurice DM. Flow of water between aqueous and vitreous compartments in the rabbit eye. *Am J Physiol.* 1987;252(1 Pt 2):F104-8.

21- Riva C, Petrig B. Blue field entoptic phenomenon and blood velocity in the retinal capillaries. *J Opt Soc Am.* 1980;70(10):1234-8.

22- Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH, Petrig B. Blood velocity and volumetric flow rate in human retinal vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1985;26(8):1124-32.

23- Forte AE, D'Amico F, Charalambides MN, Dini D, Williams JG. Modelling and experimental characterisation of the rate dependent fracture