

Computational Modeling of Fluid Flow and Intraocular Pressure following Glaucoma Surgery

Izadi T, MSc

Shahid Bahonar University, Kerman, Iran
*Corresponding Author: th.izadi@gmail.com

Purpose: To develop a computational model for predicting the fluid production and flow, and intraocular pressure (IOP) following glaucoma surgery.

Methods: To help elucidate the interplay of physical factors controlling the distribution and absorption of aqueous humor in sub-conjunctival tissue, and tissue remodeling, a computational model is developed to predict the fluid production in the eye and removal via the trabecular/uveoscleral pathways, and the surgical pathway. This surgical pathway is then linked to a porous medium computational model of a fluid bleb positioned within the sub-conjunctival tissue. The computational analysis is centered on typical functioning bleb geometry found in a human eye following glaucoma surgery. A parametric study is conducted to study the changes in fluid absorption by the sub-conjunctival blood vessels, changes in hydraulic conductivity due to scarring, and changes in bleb size and shape, and the eye outflow facility.

Results: The model was found to be compatible with clinical observations in a number of key ways, specifically the variation of IOP, bleb size and shape and correlation between sites of predicted maximum interstitial fluid pressure and key features observed in blebs. Scar tissue reduces the ability of a bleb to control IOP. An increase in hydraulic conductivity lowers IOP. By changing the height and width of the functioning bleb, IOP and tissue pressure could be compared in the context of bleb size. There is an optimum bleb size and shape, which would avoid excessive scar formation but keep IOP in an acceptable range

Conclusion: the small, thick wall blebs are likely to be ineffective at allowing fluid to move into and be absorbed by tissue. These results suggest that small blebs expose tissue to high pressures, particularly directly above the bleb, inducing an ischemic tissue remodeling response, a reduction of hydraulic conductivity and an elevation of IOP. On the other hand, large blebs are less likely to undergo this remodeling process but may lead to hypotonic eyes. This model should contribute to a more complete explanation of the physical processes behind successful bleb characteristics and provide a new basis for clinically grading blebs.

Keywords: Bleb Characteristics, Computational Modeling, Glaucoma Surgery, Hydraulic Conductivity, Intraocular Pressure (IOP), Sub-conjunctival Tissue

• Bina J Ophthalmol 2014; 20 (1): 46-60.

Received: 30 March 2014

Accepted: 6 July 2014

مدل‌سازی محاسباتی جریان سیال و فشار درون چشمی بعد از عمل آب‌سیاه

ظاهره ایزدی

هدف: تدوین یک مدل محاسباتی از تولید و جریان سیال و وضعیت فشار داخل چشمی به دنبال جراحی آب‌سیاه. **روش پژوهش:** برای کمک به توضیح فعل و انفعالات عوامل فیزیکی کنترل‌کننده توزیع و جذب ترشحات آبکی در بافت ملتحمه و تغییر شکل بافت، یک مدل رایانه‌ای از تولید سیال درون چشم و خروج سیال از طریق مسیرهای تراکولر یا یووئواسکلرال و مسیر به دست آمده از عمل، تدوین شد. این مسیر (عمل جراحی) سپس به مدل رایانه‌ای محیط متخلخل (porous media) سیال بلب که درون بافت ملتحمه قرار گرفته، مرتبط شد. آنالیز عددی بر هندسه بلب متمرکز شده است که به طور معمول درون چشم انسان بعد از جراحی آب‌سیاه عمل می‌کند. مطالعه پارامتری بر روی تغییرات در جذب سیال به

وسيله رگ‌های خونی ملتحمه، تغییرات در هدایت هیدرولیکی به دلیل زخم و تغییرات در شکل و اندازه بلب و سهولت جریان خروجی چشم انجام شده است.

یافته‌ها: می‌توان نشان داد که نتایج مدل در بسیاری از مسیرهای کلیدی با مشاهدات پزشکی مطابقت دارد؛ به ویژه، ارتباط تغییرات فشار درون چشمی (IOP) با اندازه و شکل بلب و ارتباط بین مکان‌های پیش‌بینی‌شده برای حداکثر فشار سیال در میان درزها و خصوصیات کلیدی مشاهده‌شده در بلب‌ها حاکی از صحت مدل ارائه شده در این پژوهش می‌باشد. بافت اسکار توانایی بلب را برای کنترل IOP کاهش می‌دهد. هم‌چنین افزایش ضریب هیدرولیکی، IOP را کاهش می‌دهد. با تغییر ارتفاع و عرض بلب عمل‌کننده، IOP و فشار بافت، با توجه به اندازه بلب مقایسه شده است. یک اندازه و شکل بهینه برای بلب وجود دارد که مانع از تشکیل بیش از اندازه اسکار می‌گردد اما IOP را در محدوده قابل قبولی نگه می‌دارد.

نتیجه‌گیری: بلب با دیواره‌های کوچک و ضخیم در انتقال سیال به درون خود و جذب سیال به وسیله بافت‌ها کارآمد نیست. این نتایج پیشنهاد می‌کنند که بلب‌های کوچک، بافت‌ها را در معرض فشارهای بالا قرار می‌دهند، به ویژه مستقیماً در بالای بلب که بافت‌های کم‌خون را در معرض تغییر حالت قرار می‌دهند و کاهش هدایت هیدرولیکی و بالا رفتن IOP را القا می‌کنند. از طرف دیگر، بلب‌های بزرگ، این مرحله تغییر حالت را کم‌تر متحمل می‌شوند اما ممکن است به چشم‌های هایپوتونیک منجر شوند. این مدل، سهمی در ادای توضیحات تکمیلی راجع به فرآیندهای فیزیکی لازم برای داشتن خصوصیات بلب موفق ایفا می‌نماید و مبنای جدیدی برای درجه‌بندی پزشکی بلب‌ها ارائه می‌دهد.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۳؛ دوره ۲۰، شماره ۱: ۴۶-۶۰.

دریافت مقاله: ۱۰ فروردین ۱۳۹۳

تایید مقاله: ۱۵ تیر ۱۳۹۳

* دانشجوی دکترای مهندسی مکانیک - دانشگاه شهید باهنر کرمان (e-mail: th.izadi@gmail.com)

کرمان - دانشگاه شهید باهنر - دانشکده مهندسی - بخش مهندسی مکانیک

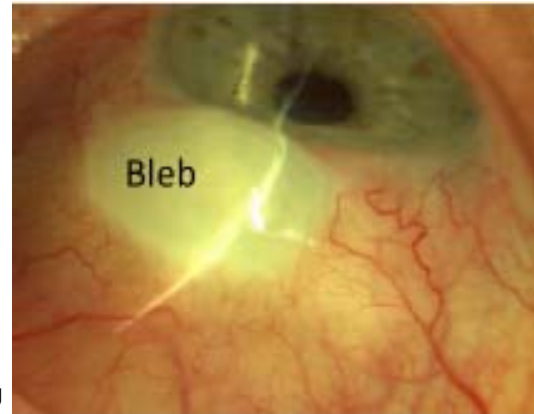
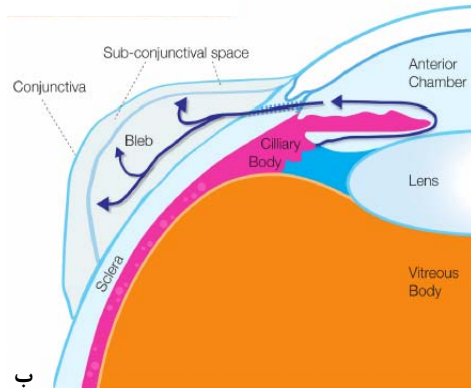
مقدمه

ملتحمه باشد و در نتیجه، تعیین‌کننده موفقیت عمل آب‌سیاه می‌باشد. بنابراین سیستم‌های درجه‌بندی بلب، تدوین شده‌اند تا میزان موفقیت روش را پیش‌گویی کنند^۱. علاوه بر این، ایمپلنت‌های گوناگون برای تخلیه آب‌سیاه ایجاد شده‌اند که سعی دارند تشکیل بلب را اجتناب‌ناپذیر نمایند و به پراکندگی سیال در بافت ملتحمه کمک کنند^۲.

با این که از عوامل التهابی دخیل در تشکیل بیش از حد اسکار در ملتحمه، اطلاعات زیادی در دست موجود است اما قوانین فیزیکی که خواص بلب سیال را به حفظ IOP پایدار و موفقیت عمل جراحی مربوط نمایند، به طور واضح مشخص نیستند و طراحی ایمپلنت از داشتن یک پایه و اساس معقول و منطقی محروم است.

عدم موفقیت جراحی آب‌سیاه، یک مساله مهم بهداشتی و جراحی است^۳ و نیاز به وسایل دقیق و مقرون به صرفه جهت بهبود نتیجه عمل، واضح و مشخص است. این مساله در بسیاری از کشورهای در حال توسعه که در آن‌ها جراحی آب‌سیاه تنها گزینه درمانی منطقی است، کاملاً صادق است. متأسفانه نرخ موفقیت بلندمدت عمل تصفیه آب‌سیاه، معمولاً ضعیف است.

آب‌سیاه، دومین عامل کوری در جهان است. با بالا رفتن سن و افزایش فشار درون چشمی (IOP)، عوامل خطر ساز این بیماری بیش‌تر می‌شوند و زمینه جهت تباهی اعصاب بینایی مهیا می‌گردد. جراحی آب‌سیاه، موثرترین روش کاهش IOP به میزان ۱۰ تا ۱۵ میلی‌متر جیوه می‌باشد^۱. مرسوم‌ترین روش جراحی، تخلیه ترشحات آبی در بافت اطراف چشم (ملتحمه) است. این ترشحات سپس به وسیله مویرگ‌ها جذب می‌گردند (تصویر ۱). در جراحی آب‌سیاه، یک راه جدید برای خروج سیال از چشم از طریق صلیبیه و به سمت بافت اطراف چشم به وجود می‌آید که به طور طبیعی، در معرض فشار سیال، تنش برشی سیال یا تورم بافت قرار نمی‌گیرد. یک بلب سیال در این بافت، درست بیرون مکان تخلیه سیال از اتاقک جلویی چشم از طریق صلیبیه، شکل می‌گیرد. بلب سیال، عمدتاً یک حفره پر شده از سیال است که بر اثر تورم بافت یا تجمع سیال اضافی تشکیل می‌گردد، اگرچه بلب ممکن است دارای چندین ساختار داخلی باشد. سپس بافت فیبری یا اسکار به وجود می‌آید که بلب سیال را به صورت فشرده در می‌آورد (کپسول بلب). به نظر می‌رسد که هندسه بلب سیال به وجود آمده، به طور عمده، کنترل‌کننده میزان خروج سیال به وسیله



تصویر ۱- آناتومی بلب: الف- عکس یک چشم با بلب سیال: به فقدان مویرگ‌های قابل مشاهده در بالای بلب در این حالت توجه کنید. ب- تصویر مقطعی از ساختارهای کلیدی درون چشم شامل یک بلب حاصل جراحی آب‌سیاه. ترشحات آبکی به وسیله بدنه مویرگی در درون محفظه بیرونی تولید می‌شوند، سپس در جلوی عدسی، از داخل عنبیه عبور می‌کنند و پس از خروج از صلبیه، در بلب تخلیه می‌شوند. قابل توجه است که جریان از داخل شبکه ترابکولر یا از مسیر عنبیه نمایش داده نشده است.

تغییرات در ماتریس خارج سلولی گردند (یعنی چگالی و آرایش کلاژن تولیدشده به وسیله فیبروبلاست‌ها)^{۱۰-۸}.

مهم‌ترین هدف این مقاله مشخص کردن کمیتی عوامل تاثیرگذار بر توزیع و خروج سیال به درون و اطراف بلب است. مدل به دست آمده، بر رابطه بین اندازه و شکل بلب، قابلیت هدایت هیدرولیکی بافت، ظرفیت جذب سیال بافت ملتحمه، سهولت جریان خروجی، IOP و فشار سیال در درزها تاکید دارد.

تاکنون مقدار نیروهای هیدرولیکی که روی بلب‌ها اعمال می‌شوند به دست نیامده است. این نیروها که در اطراف و درون یک بلب اثر می‌کنند می‌توانند با استفاده از تئوری محیط متخلخل (porous medium)، تخمین زده شوند^{۱۲-۱۱}. اکثر بافت‌های بیولوژیک، به عنوان یک محیط متخلخل دو فازی اشباع (فازهای جامد و مایع) در نظر گرفته می‌شوند. محیط متخلخل، از سیال خارج سلولی و درون سلولی (فاز مایع) و ماتریس خارج سلولی و اسکلت سلولی (فاز جامد) تشکیل شده است. مهم‌ترین سود مدل محیط متخلخل این است که می‌تواند فعل و انفعالات سیالی را که از داخل ساختار متخلخل حرکت می‌کند توضیح دهد. بدون این که بر ریزساختار (میکرو) ویژه و گاهی ناهمگن بافت‌ها تمرکز نماید. به جای آن، مولفه‌های میانگین یا با مقیاس بزرگ‌تر مورد استفاده قرار می‌گیرند تا بتوانند این فعل و انفعالات را توضیح دهند. جهت تخمین نیروهای وارد بر بافت‌ها، نظریه جریان در محیط متخلخل یا نظریه‌های کامل‌تری مثل نظریه پوروالاستیسیته می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. نیروهایی که در

بررسی اخیر در مورد ۵ ایمپلنت استفاده‌شده برای تخلیه آب‌سیاه حاکی از آن است که در ۲۵ درصد موارد، عمل جراحی رضایت‌بخش نبوده است.^۱ علت عدم موفقیت را می‌توان این‌گونه توضیح داد که بلب یا کپسول اطراف ایمپلنت تخلیه‌کننده، بدون پارگی بافت اسکار تشکیل‌شده، قادر به جذب یا انتشار سیالی که در آن وارد می‌شود، نخواهد بود؛ به این صورت که بافت، در حال تغییر شکل مداوم است و پایداری بافت حاصل نمی‌شود. خرابی بلب همراه با تشکیل بافت اسکار، به دلیل تغییراتی است که در توانایی بافت در هدایت سیال به خارج از منبع اتفاق می‌افتد که خود ناشی از ته‌نشینی کلاژن و تشکیل کپسول بلب می‌باشد. کاهش هدایت هیدرولیکی کپسول بلب، سبب افزایش فشار سیال درون بلب (و در نتیجه، ترشحات آبکی چشم) می‌گردد. این افزایش فشار و جریان پیوسته سیال از بلب، احتمالاً محیط مکانیکی و شیمیایی اطراف بلب را تغییر می‌دهد. این محیط غیر طبیعی نیز به صورت بالقوه، به تغییر شکل بیش‌تر بافت یا یک چرخه معیوب (مراحل بازخورد مثبت) در جهت خرابی بلب منجر می‌شود.^۵

سازوکارهای فیزیکی گوناگونی وجود دارند که ادعا می‌شود در این تغییر شکل بافت و خرابی بلب دخالت دارند. برای نمونه، تغییر شکل بیش از اندازه یا فشار زیاد سیال ممکن است به کم‌خونی موضعی در بافت‌ها (بر اثر تخریب رگ‌های خونی)^۶ و در پی آن، کمبود اکسیژن در بافت‌های بدن همراه با التهاب منجر شود.^۷ درحالی که نیروهای برشی بیش از حد سیال ممکن است سبب

بافت ملتحمه تخلیه کند (مدلی که در این جا ارایه شده است بر این روش تاکید دارد).

تغییر در حجم سیال در محفظه جلویی چشم با استفاده از قوانین بقا قابل توصیف است. به این صورت که نرخ زمانی تغییرات حجم در محفظه جلویی چشم (V) عبارت است از:

$$\frac{dV}{dt} = F_{in} - F_{out} - F_{drain} \quad (1)$$

در این معادله F_{in} ، بیانگر نرخ کلی تولید حجم سیال به وسیله اندام مژگانی است؛ F_{out} نرخ اتلاف حجم سیال از چشم‌ها از طریق شبکه ترابکولر و مسیر ته عنیبیه می‌باشد و F_{drain} نرخ اتلاف حجم سیال از چشم از طریق مسیر به وجود آمده به وسیله عمل جراحی به بافت ملتحمه است. باید گفته شود که جهت به دست آوردن معادله (۱)، سیال را غیر قابل تراکم فرض کرده‌ایم.

در این مقاله فرض می‌شود که نرخ تولید سیال (F_{in}) به وسیله اندام مژگانی دارای مقدار ثابت $2.5 \mu\text{L}/\text{min}$ و مستقل از IOP می‌باشد، اگرچه می‌دانیم تغییرات روزانه تا حدودی وجود دارند (بین $3-11 \mu\text{L}/\text{min}$)^{۱۴}. این فرض را می‌توان در آینده جهت در نظر گرفتن بازخورد IOP یا اثر دارو نادیده گرفت.

با دنبال کردن معادله گلدمن^{۱۵} فرض می‌کنیم که F_{out} توسط معادله زیر تعریف می‌شود:

$$F_{out} = \epsilon C_{trab} (IOP - EVP) + F_u \quad (2)$$

در این معادله، F_u جریان خروجی از مسیر ته عنیبیه و EVP فشار وریدی اپی‌اسکلرال است. با ارایه کم‌ترین انحراف از معادله گلدمن، C_{trab} به عنوان روانی (سهولت) جریان خروجی از مسیر ترابکولر برای یک چشم سالم است و پارامتر ϵ بدین منظور به کار می‌رود که بتوانیم روانی جریان خروجی را برای مدل‌سازی چشم بیمار تغییر دهیم؛ به گونه‌ای که برای مدل‌سازی چشم سالم، $\epsilon = 1$ و برای مدل‌سازی آب‌سیاه، جایی که کاهش در روانی جریان خروجی از مسیر ترابکولری وجود دارد، ϵ می‌تواند مقداری بین صفر و یک داشته باشد ($0 < \epsilon < 1$).

قبل از عمل، زمانی که مسیری از طریق جراحی وجود ندارد، $F_{out} = F_{in}$ است و اگر F_{out} ، F_{trab} و IOP مشخص باشند (برای نمونه براساس مطالعات گذشته، جدول ۱ ملاحظه شود)، جریان نمونه از طریق مسیر ته عنیبیه، F_u می‌تواند از معادله (۲) به دست آید. در حالت کلی‌تر، بعد از عمل، جهت سادگی فرض می‌کنیم که F_u با IOP تغییر نمی‌کند؛ یعنی برای چشم‌های سالم و چشم‌های مبتلا به آب‌سیاه یکسان است و ۱۵ درصد F_{in} می‌باشد^{۱۴-۱۷}. فرض می‌شود که ترشحات آبکی جریان‌یافته به بافت ملتحمه،

محیط مکانیکی به وسیله سلول‌ها درک می‌شوند و ممکن است مهم باشند عبارتند از: (۱) نیروی کشش ماتریس جامد در محیط متخلخل، (۲) نیروی حاصل از افزایش فشار هیدرواستاتیک سیال در بلب و بافت‌های اطراف و (۳) نیروهای برشی سیال درون محیط متخلخل. در این مقاله، بر دو نیروی آخر تمرکز می‌گردد و در تخمین این مقادیر از نظریه سیال در محیط متخلخل استفاده می‌شود.

روش پژوهش

ابتدا به تشریح مدل محاسباتی که برای پیش‌بینی تولید و خروج سیال در چشم و بافت‌های اطراف آن شامل بلب سیال و ملتحمه تدوین شد می‌پردازیم. در این مدل، فرآیندهای کلیدی شناخته شده جمع‌آوری شده‌اند که شامل مراحل زیر می‌باشند: تولید سیال به وسیله بدنه مژگانی، خروج سیال از چشم از طریق شبکه ترابکولر و مسیرهای خروجی عنیبیه (در هر دو حالت طبیعی و بیمارگونه)، خروج سیال از چشم از طریق دستگاه تخلیه آب‌سیاه و حرکت سیال به درون و جذب به وسیله بافت‌های ملتحمه. جزییات خاص مربوط به این که هر کدام از المان‌های مدل چگونه تعریف و در مدل وارد می‌شوند، در زیر آورده شده است.

اساس مدل ما در دو بخش ارایه شده است: ابتدا تولید و اتلاف سیال در درون چشم مورد بحث قرار می‌گیرد و سپس بافت ملتحمه که در بر دارنده بلب سیال است، توضیح داده می‌شود. این دو مدل برای هر بافت از طریق یک شرط مرزی بر حسب شار با هم در ارتباط هستند.

تولید و اتلاف سیال درون چشم

سیال به وسیله اندام مژگانی در چشم تولید می‌شود. این سیال سپس بین عنیبیه و عدسی حرکت می‌کند و از طریق شبکه ترابکولر به درون کانال اشلم ریخته می‌شود و یا از طریق مسیر ته عنیبیه در پشت چشم خارج می‌گردد. بنابراین سیال درون چشم به طور پیوسته به وسیله اندام مژگانی، باز تولید می‌گردد و از طریق شبکه ترابکولر یا از مسیر ته عنیبیه خارج می‌شود. محدودیت موجود در خروج جریان از شبکه ترابکولر (کاهش سهولت جریان خروجی) به عنوان اولین دلیل بالا رفتن IOP در نظر گرفته می‌شود، اگرچه افزایش در تولید توسط اندام مژگانی یا کاهش در خروج از ته عنیبیه نیز به افزایش IOP منجر می‌گردند. در جراحی، سعی در افزایش جریان خروجی از شبکه ترابکولر جهت کاهش IOP یا ایجاد یک مسیر عبور کمکی (جدید) جهت خروج سیال به شکل ایجاد یک سوراخ از طریق صلبیه می‌شود تا سیال را در

معادله (۵)

$$\frac{d(IOP)}{dt} = K_r (F_{in} - F_u - \epsilon C_{trab}(IOP - EVP) - \frac{\pi R^4 (IOP - P_{tissue})}{8\mu L})$$

معادله (۵) رابطه بین IOP و نرخ جریان حجمی سیال وارد شده به بافت ملتحمه (و فشار هیدرواستاتیک سیالی که در آن وارد می‌شود) را ارایه می‌دهد. در طول هر مدلسازی F_{in} ، K_r ، F_u ، ϵ ، C_{trab} ، R ، EVP ، μ و L ثابت فرض می‌شوند و مقادیر آن‌ها از جدول (۱) گرفته می‌شوند مگر این که مقادیر دیگری در نظر باشند. بعد از انتخاب مدل برای انتقال جریان به بافت (این مدل در زیر معرفی خواهد شد) معادله (۵) برای IOP و P_{tissue} حل می‌شود. این معادله شرایط مرزی لازم برای ارتباط مدل چشم به مدل بافت را که در ادامه توضیح داده خواهد شد، فراهم می‌کند.

انتقال و خروج سیال در بافت ملتحمه

مسیر جراحی برای خروج ترشحات آبکی که در مدل در نظر گرفته شده، به صورت زیر است: سیال (با نرخ جریان حجمی که به وسیله معادله ۳ تعریف شده) از طریق مسیر جراحی از چشم خارج و وارد بلب می‌شود. از آن‌جا، سیال به محیط اطراف بافت ملتحمه حرکت می‌کند و جذب مویرگ‌های ملتحمه می‌گردد. صلبیه و ملتحمه به عنوان سد سیال عمل می‌کنند و بلب بین این دو لایه تشکیل می‌شود.

از طریق یک سوراخ یا لوله استوانه‌ای شکل انجام می‌شود و در نتیجه با استفاده از معادله معروف هاگن پویزویی (Hagen-Poiseuille equation) قابل توصیف است:

$$F_{drain} = \frac{\pi R^4 (IOP - P_{tissue})}{8\mu L} \quad (3)$$

در این معادله، R و L به ترتیب شعاع و طول لوله، μ ویسکوزیته ترشحات آبکی و P_{tissue} فشار سیال در بلب/بافت بلافاصله بعد از خروجی لوله آب‌گیری می‌باشد.

تغییر حجم که به وسیله معادله (۱) به دست می‌آید می‌تواند با استفاده از رابطه خطی تجربی به دست آمده برای چشم انسان زنده^{۱۸} با تزریق ۲۰۰ ml محلول آب نمک به چشم با نرخ ۲۷۰ ml/min به تغییر در IOP وابسته شود و منجر به افزایش IOP بین ۱۰ و ۵۵ میلی‌متر جیوه گردد. این رابطه خطی می‌تواند به صورت زیر بیان گردد:

$$K_r = \frac{d(IOP)}{dV} \quad (4)$$

در این معادله، K_r ضریب سختی متوسط چشمی نامیده می‌شود. این معادله به ازای تغییرات کوچک در فشار و حجم، به طور مجانبی (asymptotically) صحیح است. معادلات (۱) تا (۴) می‌توانند با یکدیگر ترکیب شوند تا یک فرم شدتی (rate form) از معادله گلدمن ارایه دهند که در این‌جا به منظور در نظر گرفتن اتلاف سیال به بافت ملتحمه به کار برده شده است.

جدول ۱- مولفه‌های مدل چشم استفاده‌شده در این مطالعه برای توضیح ترشحات آبدار تشکیل شده و تلف‌شده در چشم

Parameter	Description	Assumed value	Reference
F_{in}	Rate of production of aqueous humor	$4 \times 10^{-11} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$ ($2.5 \mu\text{L min}^{-1}$)	[13]
F_u	Rate of fluid outflow through the uveoscleral pathway	$6.25 \times 10^{-12} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$ ($0.15 F_{in}$)	[13,15,16]
C_{trab}	Trabecular facility of outflow for healthy eye	$3.8 \times 10^{-14} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$ ($0.3 \mu\text{L min}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}$)	[36]
K_r	Mean (ocular) rigidity coefficient	$1.7 \times 10^9 \text{ Pa m}^{-3}$ ($0.0126 \text{ mmHg } \mu\text{L}^{-1}$)	[16]
EVP	Episcleral venous pressure	$1.3 \times 10^3 \text{ Pa}$ (10 mmHg)	9 mmHg [37]; 9.5mmHg for control and 11.6–12.1 mmHg for glaucoma [38]
R	Radius of drainage tube	$1 \times 10^{-4} \text{ m}$	Molteno3 internal radius $1.7 \times 10^{-4} \text{ m}$ [26]
L	Length of drainage tube	$1 \times 10^{-3} \text{ m}$	Sclera thickness $0.5-1 \times 10^{-3} \text{ m}$ [39]; Molteno tube length $0.75-18 \times 10^{-3} \text{ m}$ [26,40]
μ	Viscosity of aqueous humor at 37C	$7 \times 10^{-4} \text{ Pa s}$	Viscosity of water at 37C is $7 \times 10^{-4} \text{ Pa s}$ [41]
ϵ	Fraction of normal outflow facility	0.1	See comments in results and Figure 4

doi:10.1371/journal.pone.0013178.t001

نیز پیش‌تر برای شبیه‌سازی تعداد زیادی از بافت‌های دیگر مورد استفاده قرار گرفته‌اند^{۱۹،۱۳}. در این شیوه عملکرد می‌توان فرض کرد که جزییات کوچک و لطیف عروق میکرونی (شاخه معماری

برای توضیح حرکت سیال به بلب از طریق بافت ملتحمه و خروج آن (یا تولید آن) به وسیله عروق میکرونی، از یک مدل محیط‌های متخلخل استفاده می‌شود. مدل‌های محیط متخلخل

حجم بافت (m^{-1}) می باشد، P_v فشار عروق میکرونی (Pa) و π_v و π_t به ترتیب فشار انکوتیک^{۲۰} میانی و میکروعروقی و σ ضریب انعکاس است.

قابل ذکر است که معادلات حالت دایم، بدون استفاده از یک معادله کمکی حاکم برای تعریف تورم بافت به دست آمده اند. این مساله به این دلیل است که فرآیندهای گذرا مثل تغییر فرم بافت (برای نمونه به دلیل تورم) بسیار سریع تر از مقیاس زمانی مورد نظر اتفاق می افتند (زمان هایی که با IOP پایدار و طولانی مدت سازگار باشند). تغییرات در خواص بافت ناشی از تورم می توانند با در نظر گرفتن هندسه نهایی بافت بلب و تنظیم هدایت هیدرولیکی متناسب با آن کنترل گردند. یادآوری می گردد که تاکید این پژوهش بر بررسی کارآیی خروج سیال به وسیله یک بلب با معلوم بودن اندازه و خواص اطراف بافت می باشد. معادلات استخراج شده با این هدف سازگار هستند.

مولفه های مجهول σ ، π_t ، π_v ، S_A/V ، L_p و P_v براساس کار Jain و همکاران^{۱۹} تخمین زده می شوند. آنان این مولفه ها را برای بافت های دیگر از جمله ماهیچه و تومور به دست آوردند که در جدول (۲) نشان داده شده است. در تفاوت بین بافت نرمال و تومورها از نقطه نظر L_p گزارش شده است. به این صورت که رگ های توموری نفوذپذیرتر می باشند لذا مقدار L_p را نزدیک به مقدار مربوط به تومورها انتخاب کرده ایم؛ زیرا در تشکیل اولیه بلب، بافت دچار تورم، تغییر شکل بزرگ و التهاب حاد می شود که به طور نمونه سبب تشکیل رگ های نشت کننده می گردد^{۲۰-۲۳}. به این ترتیب که در چند هفته بعد از عمل، التهاب، میزان نفوذپذیری عروق را افزایش می دهد. عوامل شناخته شده دیگر افزایش نفوذپذیری عروق شامل هایپوکسی^{۲۱} و تنش برشی سیال^{۲۲} هستند.

Jain و همکاران^{۱۹} هم چنین محدوده cm^{-1} ۲۵۰-۵۰ را برای S_A/V گزارش نمودند که برای بافت نرمال و سرطانی متغیر است. ما مقداری کم تر از میانگین را در نظر گرفتیم، به طور ویژه cm^{-1} ۱۰۰؛ زیرا از نظر کمی، مقدار رگ های کم تری در بافت ملتحمه نسبت به دیگر مکان هایی که ممکن است اتفاق افتد وجود دارد. علاوه بر این، فرض می شود که نسبت سطح رگ ها به حجم بلب، قابل صرف نظر کردن است، یعنی بلب ها رگ های کمی را در بر می گیرند. فرض می شود که بافت اسکار و بافت ملتحمه S_A/V یکسانی دارند.

آن، توزیع اندازه رگ ها و ... و بافت، نیاز به مدل سازی صریح و روشن ندارند. در عوض، حرکت سیال از طریق بلب و بافت ملتحمه را می توان با استفاده از قانون دارسی (Darcy's Law) و یک چاه سیال توزیع شده توضیح داد. قانون دارسی به صورت ریاضی به شکل زیر بیان می گردد:

$$v = -KVp_i \quad (۶)$$

در این معادله، V شار حجمی سیال همگن (نرخ جریان حجمی در واحد سطح) است. قابل توجه است که V بردار سرعت با واحد m/s است و عموماً به عنوان سرعت دارسی شناخته می شود. P_i فشار هیدرواستاتیک در بافت میانی است. K هدایت هیدرولیک بافت (با واحد $m^2 s^{-1} Pa^{-1}$) است و بیانگر نسبت هدایت درونی فضای هندسی روزنه بافت به ویسکوزیته سیال می باشد. جمله ∇p_i بیان کننده گرادیان فشار است.

قانون دارسی یک رابطه اساسی است و بیانگر این مفهوم است که حرکت سیال در داخل محیط متخلخل یک رابطه خطی بین جریان سیال و گرادیان فشار سیال برقرار می کند. هدایت هیدرولیکی ضریب تناسب قانون دارسی است. هدایت هیدرولیکی، ممکن است برای بیان خواص بافت های گوناگون (مثل اسکار و ملتحمه) از یک نقطه به نقطه دیگر تغییر کند. هدایت هیدرولیکی، بسته به تغییر وضعیت بافت در اطراف بلب، در اثر فشار سیال، ممکن است به مرور زمان تغییر کند.

با در نظر گرفتن یک فاز سیال غیر قابل تراکم و یک فاز جامد استاتیک، معادله بقای جرم محیط متخلخل برای فاز سیال به صورت زیر می باشد:

$$\nabla \cdot v = S \quad (۷)$$

معادله (۷) می تواند با معادله (۶) ادغام گردد تا معادله حاکم بر انتقال سیال در یک بافت را ارائه دهد:

$$-\nabla \cdot (KVp_i) = S \quad (۸)$$

در این معادله، S حجم سیال تولید شده یا خارج شده در واحد زمان و در واحد حجم بافت به وسیله مویرگ هاست که برای تولید سیال، علامت مثبت و برای خروج سیال، علامت منفی می گیرد. جمله S با استفاده از قانون استارلینگ به صورت زیر تعریف می شود^{۱۹}:

$$S = L_p \frac{S_A}{V} (p_v - p_t - \sigma[\pi_v - \pi_t]) \quad (۹)$$

در این معادله، L_p قابلیت نفوذ هیدرولیکی دیواره رگ (ms^{-1} Pa^{-1}) است، S_A/V مساحت سطح دیواره رگ خونی به ازای واحد

جدول ۲- تخمین مولفه‌ها برای مدل انتقال سیال در بافت ملتحمه

Parameter	Value	Value used
Lp hydraulic permeability of blood vessel wall	Normal: $2.7 \times 10^{-12} \text{ ms}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$ ($3.6 \times 10^{-8} \text{ cm s}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}$) Tumour: $1.4 \times 10^{-10} \text{ ms}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$ ($1.86 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}$) [8,18,23]	$1 \times 10^{-10} \text{ m s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$
K hydraulic conductivity	$1-400 \times 10^{-14} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$ [8,18,23]	Sub-conjunctival tissue: $50 \times 10^{-14} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$, Bleb: $50,000 \times 10^{-14} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$, Scar tissue: $5 \times 10^{-14} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$
S_v/V vessel wall area per tissue volume	$5 \times 10^3 - 25 \times 10^3 \text{ m}^{-1}$ ($50-250 \text{ cm}^{-1}$) [18]	Sub-conjunctival tissue: $10 \times 10^3 \text{ m}^{-1}$, Bleb: 0 m^{-1} , Scar tissue: $10 \times 10^3 \text{ m}^{-1}$
p_v vasculature pressure	$1.3 \times 10^3 - 3.3 \times 10^3 \text{ Pa}$ (10 mmHg) [18]	$1.3 \times 10^3 \text{ Pa}$ (10 mmHg)
π_v vessel oncotic pressure	$2.6 \times 10^3 \text{ Pa}$ (20 mmHg) [18]	$2.6 \times 10^3 \text{ Pa}$ (20 mmHg)
π_i interstitium oncotic pressure	$1.3 \times 10^3 \text{ Pa}$ (10 mmHg) [18]	$1.3 \times 10^3 \text{ Pa}$ (10 mmHg)
σ reflection coefficient	0.91 [18]	1

The parameter values listed will be used throughout the study unless explicitly stated otherwise (e.g. when performing parametric study).
doi:10.1371/journal.pone.0013178.t002

استاندارد می‌باشد که در تصویر (۲) نمایش داده شده است. به طور ویژه، یک مدل ایده‌آل تقارن محوری انتخاب شده است که در آن یک منطقه استوانه‌ای برای بافت ملتحمه در مرکز بلب در نظر گرفته شده است که در تصویر ۳A (بدون بافت اسکار) و ۳B (با بافت اسکار) نشان داده شده است. سطح داخلی بافت (که در تماس با صلبیه است) به عنوان یک دایره تخت با شعاع ۱۰ mm در نظر گرفته شده است و ملتحمه دارای ضخامت نرمال ۰٫۶ mm است. بلب یک منطقه تقارن محوری را در وسط اشغال کرده که در تصویر (۳) نشان داده شده است. بلب استاندارد دارای شعاع ۲٫۲ mm و ارتفاع حد اکثر ۰٫۸ mm می‌باشد. یک لایه بافت اسکار به ضخامت ۰٫۲ mm به صورت اختیاری سطح بلب را پوشش می‌دهد. برای رسیدن به ارتفاع بلب، ضخامت بافت ملتحمه به صورت ملایم افزایش می‌یابد تا به مقدار حداکثر مرکزی ۱٫۲ mm برسد. در مرزهای داخلی، پیوستگی شار و فشار بنا به فرض برقرار است. شرط مرزی شار صفر در مرزهای خارجی بافت ملتحمه و روی سطح پایینی بلب (در تماس با صلبیه) به کار برده می‌شود، به جز برای دایره مرکزی به شعاع ۱۰۰ میکرومتر در سطح پایینی بلب. سیال در این سطح مرکزی از بلب، از محفظه جلویی از طریق لوله‌ای با شعاع ۱۰۰ میکرومتر به درون بلب تخلیه می‌شود و در نتیجه، فشار برابر با P_{tissue} و شار کلی برابر با F_{drain} تنظیم می‌شود، با فرض این که فشار در کل مرز یکنواخت می‌باشد (هم‌چنین سرعت سیال میانی در گذر از مرز، یکنواخت فرض می‌شود). این سامانه در دو بعد و با اعمال شرط تقارن در محور، حل می‌گردد. قابل ذکر است که این اندازه یا شکل بیانگر اندازه یا شکل بهینه بلب نیست. ابعاد نشان داده‌شده، ابعاد تقریبی بلب هستند که به عنوان استاندارد برای تولید مدل مورد استفاده قرار

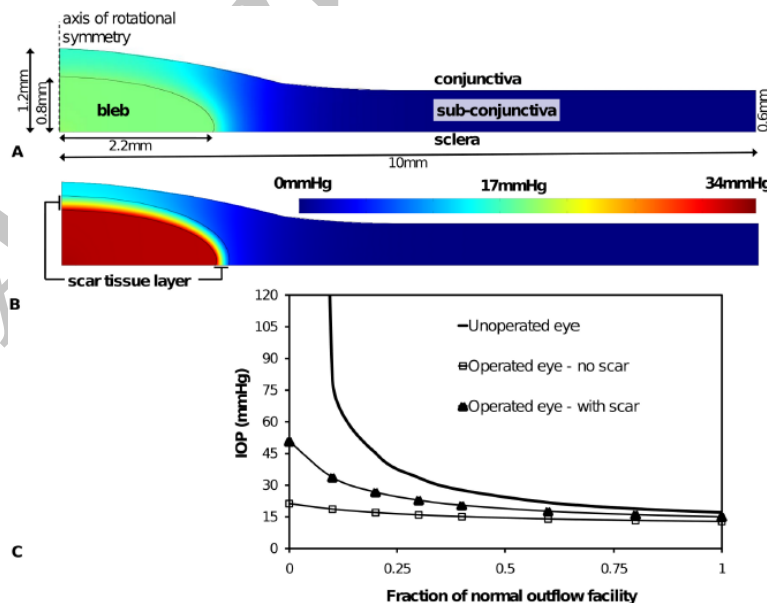
در مطالعات Swartz و Fleury^{۱۹} و LeVick^{۲۴} هر کدام فهرستی از مقادیر K در محدوده‌ای از بافت‌ها ارائه شده است. آن‌ها متوجه شدند که K از مقدار پایین ($1 \times 10^{-14} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$) برای صلبیه و بافت بنیادی تا مقدار بالای ($400 \times 10^{-14} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$) برای زجاجیه تغییر می‌کند. مزانتر (mesentery) دارای ضریب هدایت هیدرولیکی ($30-200 \times 10^{-14} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$) می‌باشد. در یک مطالعه، ضریب هیدرولیک میانگین برای تعداد زیادی از بافت‌ها و تومورها معادل ($20 \times 10^{-14} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$) به دست آمده است.^{۱۹} علاوه بر این، وقتی که بافت، آب جذب می‌کند، هدایت هیدرولیکی آن می‌تواند به میزان چشم‌گیری افزایش یابد^{۲۵،۲۴،۸۱۴}. اولین حدس برای هدایت هیدرولیکی بافت ملتحمه ($1 \text{ m}^2 \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$)^{۱۴} 50×10^{-14} فرض شده است. به دلیل جذب آب زیاد در بلب، فرض می‌شود که بلب مقاومت اندکی در برابر جریان سیال دارد و هدایت هیدرولیکی ($1 \text{ m}^2 \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$)^{۱۴} 50000×10^{-14} را به آن نسبت می‌دهیم (۱۰۰۰ برابر مقداری که برای بافت ملتحمه در نظر گرفتیم)^{۲۴}. چنان که در ادامه نشان داده می‌شود این مقدار بالا، کافی است برای این که فشار هیدرواستاتیک در درون بلب به صورت یکنواخت در آید. در مدل‌سازی بافت اسکار، هدایت هیدرولیکی پایینی را انتخاب می‌کنیم که البته هم‌چنان بالاتر از مقدار انتخاب‌شده برای صلبیه است. به ویژه برای بافت اسکار ($1 \text{ m}^2 \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$)^{۱۴} $k=5 \times 10^{-14}$ را به کار می‌بریم (معادل ۱۰ درصد هدایت هیدرولیکی فرض شده برای بافت ملتحمه). اگرچه مقدار مولفه‌های توضیح داده‌شده در بالا به بهترین وجه تخمین زده شده‌اند اما یک مطالعه پارامتری نیز ارائه شده تا نشان دهد که انتخاب مولفه‌ها چه تاثیری بر نتایج دارد.^۵

ابعاد گوناگون بلب و بافت استفاده‌شده در مدل، براساس بلب

دامنه که بافت بلب و ملتحمه را نمایندگی می‌کند و برای حل معادله PDE دوبعدی و تقارن محوری به کار می‌رود. دامنه دیگر جهت حل معادله PDE موازنه جرم در داخل چشم (معادله ۵) مورد استفاده قرار می‌گیرد. در کامسول، متغیرها می‌توانند بین این دو دامنه عبور داده شوند. در مساله مورد بررسی ما، برای تعیین IOP، P_{tissue} را به "دامنه چشمی" برگشت می‌دهیم و F_{drain} (که از روی IOP قابل محاسبه است) را به "دامنه بافتی" عبور می‌دهیم تا شرط مرزی شار درون بافت را در پایین بلب تامین کنیم. در تنظیمات پیش‌فرض این نرم‌افزار به جز تنظیمات تیرانس مورد استفاده قرار گرفته (تیرانس نسبی 10^{-5} و تیرانس مطلق 10^{-6})، شبکه‌ای با حدود ۴۰۰۰۰ المان مثلثی مورد استفاده قرار گرفته است.

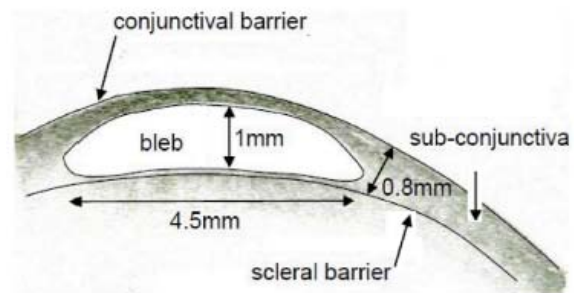
یافته‌ها

در تصویر (۳) پیش‌گویی‌های مدل برای توزیع فشار میانی در بافت ملتحمه در دو حالت نشان داده شده است: بلبی که به وسیله بافت نرمال احاطه شده (تصویر ۳A) و بلبی که درون یک لایه نازک 0.2 mm از بافت اسکار قرار گرفته و به وسیله بافت نرمال احاطه شده است (تصویر ۳B).



تصویر ۳- هندسه و فشار پیش‌بینی شده برای یک بلب عمل‌کننده استاندارد. (A) بدون بافت اسکار و (B) با یک لایه از بافت اسکار که بلب را در بر می‌گیرد. مقیاس رنگی، فشار سیال میانی را بیان می‌کند. (C) فشار داخل چشمی (IOP) با درجه گرفتگی عریان سیال از شبکه ترابکولر که به کاهش نرخ جریان خروجی منجر می‌شود. سه مورد نشان داده شده‌اند: اولین مورد (خط ممتد)، افزایش در IOP همراه با کاهش در نرخ جریان خروجی برای چشم عمل‌نشده. حالت دوم (خط ممتد با مربع در C)، IOP نسبتاً کنترل‌شده ناشی از مسیر جریان خروجی کمکی با شعاع $100 \mu\text{m}$ درون بلب مشخص درون بافت نرمال ملتحمه. حالت سوم (خط ممتد با مثلث)، اثر لایه اسکار با ضخامت یکنواخت (0.2 mm) در بر گیرنده بلب.

می‌گیرند. قابل ذکر است که سد صلبیه در این شکل دیده نمی‌شود و در نتیجه، خط کشیده‌شده تقریب زده شده است. در مدل‌های بعدی (مانند تصویر ۳) فرض می‌کنیم که بلب مستقیم روی صلبیه نشسته و تقارن محوری است. علاوه بر این، فرض می‌کنیم که خمیدگی و انحنا صلبیه برای انتقال جرم، بی‌اهمیت است.



تصویر ۲- هندسه بلب. تصویر مقطعی از پرتونگاری پیوسته درون چشم چپ برای ساختار یک بلب ساده؛ بلب عمل‌کننده از IOP ۱۰.

مدل به صورت عددی به وسیله نرم‌افزار تجاری المان محدود مولتی فیزیک کامسول (commercial FEM solver COMSOL Multiphysics) حل می‌شود. هنگام حل معادلات (۵) و (۸) در کامسول، دو دامنه (با هندسه) مورد استفاده قرار می‌گیرند. یک

در هر حالت، هندسه بلب که در تصویر (۲) کشیده شده، مورد استفاده قرار گرفته است. مشاهده می‌شود که بافت اسکار به فشار بلب و IOP بالاتر منجر می‌شود. در این مثال، در شرایطی که اسکار وجود داشته باشد؛ فشار بلب از ۱۷ mmHg به ۳۲ mmHg افزایش یافته است. علاوه بر این، اگر هیچ اسکاری وجود نداشته باشد، حدود ۷۵ درصد از سیال تولیدشده چشم از طریق بلب عبور می‌کند تا در بافت ملتحمه جذب شود؛ در حالی که لایه اسکار، حجم سیال عبور کرده از طریق بلب را به میزان ۵۵ درصد سیال تولیدشده توسط چشم کاهش می‌دهد. یعنی پالایش سیال به وسیله بلب وقتی که اسکار پیش‌رفت کرده باشد، کم‌تر موثر است؛ ضمن این که IOP نیز زیاد می‌شود. هم‌چنان که با تشکیل اسکار IOP افزایش یافت، سیال بیش‌تری متناسب با آن مجبور به خروج از مسیر ترابکولر می‌گردد زیرا که تفاوت فشار در عرض شبکه میله‌ای افزایش یافته است. این یک نمایش شفاف از تشکیل اسکاری است که منجر به افزایش IOP (و در نتیجه عدم موفقیت عمل آب‌سیاه) می‌گردد.

از طرف دیگر، تشکیل اسکار سبب می‌شود که بافت ملتحمه کم‌تر در معرض فشار میانی قرار بگیرد. صرف‌نظر از این که اسکار وجود داشته باشد یا نه، بالاترین فشار بافتی ایجادشده، مستقیماً در بالای بلب پیش‌بینی شده است. اگر تشکیل اسکار بر اثر فشار بالا باشد، به صورت مستقیم یا غیرمستقیم (از طریق کم‌خونی موضعی ناشی از انسداد مویرگ‌ها) طبق پیش‌بینی مدل، اسکار ابتدا در بالای بلب تشکیل می‌شود و قرار گرفتن بافت‌ها در برابر گرادیان، فشار معکوس را محدود می‌سازد. البته افزایش بعدی در IOP، بر بافت شبکه‌ای، تاثیر نامطلوب می‌گذارد. هم‌چنین گزارش شده است که IOP کنترل‌نشده با دیواره‌های بلب ضخیم و رگ‌دار (با رگ بزرگ) در ارتباط می‌باشد^۴. این دیواره‌های رگ‌دار و ضخیم می‌توانند در نتیجه تشکیل اسکار و رگ‌سازی (angiogenesis)، در پاسخ به کمبود اکسیژن در بافت‌ها، ناشی از فشار بالای سیال باشند.

بر پایه معادله (۹)، جذب سیال یک رابطه خطی با فشار سیال میانی دارد. از توزیع فشار سیال میانی نشان داده‌شده در تصویرهای (۳A) و (۳B) می‌توان برآورد کرد که بیش‌ترین جذب سیال به وسیله بافت میانی در حدود ۱ میلی‌متری بلب (برای حالتی که اسکار وجود نداشته باشد) اتفاق می‌افتد. این در حالی است که فشار میانی در این محدوده، به مقدار صفر نزدیک شده است. وقتی که اسکار پیش‌رفت می‌کند حتی در محدوده کوچک‌تری از بافت، در حدود ۰/۱ میلی‌متری بلب، یا حتی درون

خود اسکار، جذب سیال اتفاق می‌افتد.

تصویر (۳C) شامل پیش‌بینی‌های مدل برای کارایی پالایش بلب در کاهش IOP می‌باشد، ضمن این که با چشم عمل‌نشده و دو بلب نشان داده‌شده در تصویرهای ۳A و ۳B (بلب استاندارد با و بدون لایه اسکار) مقایسه شده است. در این تصویر IOP برای محدوده‌ای از جریان‌های خروجی ناموفق نشان داده شده است (همراه با کاهش در پارامتر مدل^۴). افزایش جریان در دستگاه (عمل جراحی) می‌تواند منجر به کاهش قابل توجه در IOP گردد، تاثیر آن بر IOP در صورت کاهش در جریان خروجی باقی‌مانده، شدیدتر است. وقتی مسیر ترابکولر به طور کامل بسته شده باشد ($\epsilon=0$)، مدل IOP را به مقدار ۲۱ mmHg برای چشم عمل‌شده پیش‌بینی می‌کند که برای چشم عمل‌نشده، فشار بسیار بالایی است (در واقع یک IOP حالت یکنواخت به دست نمی‌آید). قابل توجه است که افزایش فشار پیوسته پیش‌بینی شده در چشم عمل‌نشده، وقتی که $\epsilon=0$ است، از نظیر بیولوژیکی امکان‌پذیر نیست زیرا که کم‌خونی موضعی در مراحل مژگانی، جریان داخلی را محدود می‌سازد. مشاهده می‌شود که اضافه شدن یک لایه بافت اسکار، IOP را برای همه مقادیر^۴ به سوی مدل‌های چشم عمل‌نشده افزایش می‌دهد. این نشان می‌دهد که بافت اسکار توانایی بلب را برای کنترل IOP کاهش می‌دهد. این نتیجه با تجارب بالینی عمل آب‌سیاه سازگار است.

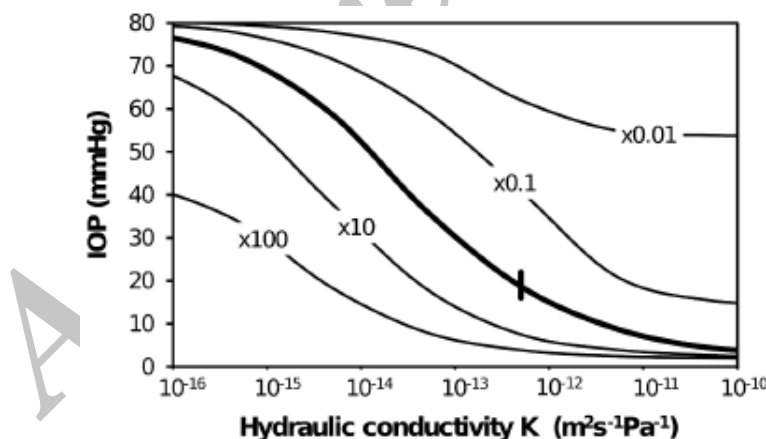
اگر چه در این جا نشان داده نشده است، شعاع لوله‌ای که چشم را به بلب اتصال می‌دهد بین ۲۰ تا ۴۰۰ میکرومتر و طول لوله بین ۱ تا ۲۰ میلی‌متر تغییر داده می‌شود، بدون این که تاثیر قابل توجهی بر نتایج موجود در تصویر (۳) ایجاد گردد. این نشان می‌دهد که حداقل در این محدوده از طول لوله و شعاع لوله، در مقایسه با بافت ملتحمه یا شبکه ترابکولر، مقاومت بسیار اندکی در برابر جریان سیال وجود دارد. بنابراین فشار سیال درون بلب به طور موثر با IOP، با اختلاف ۱ mmHg، همانند است و در نتایجی که در ادامه خواهد آمد از فشار بلب به عنوان معیار سنجش IOP استفاده می‌شود. شعاع لوله (یا دهانه) که به طور نمونه در عمل آب‌سیاه استفاده می‌شود، به میزان قابل توجهی بزرگ‌تر از حداقل مقدار مورد نیاز (برای نمونه ۳۴۰ میکرومتر قطر داخلی استفاده‌شده در لوله Molteno^{۲۷}) می‌باشد و این نشان می‌دهد که فقط بر اساس نیازمندی‌های جریان سیال، حداقل‌سازی قابل توجهی برای لوله می‌تواند اتفاق بیفتد. از آن جا که احتمال افتادن یا پیچ خوردن لوله وجود دارد، در این صورت، اختلاف فشار زیادی بین IOP و بلب ایجاد خواهد شد و کارایی بلب را در انتقال سیال

به ملتحمه کاهش می‌دهد.

تصویر (۴) نتایج مطالعه پارامتری را برای بررسی چگونگی تغییر IOP بر اثر تغییر خواص بافت (هدایت هیدرولیکی و ظرفیت جذب سیال از طریق افزایش در سطح عروق درون بافت و یا افزایش در نفوذپذیری دیواره عروق) نشان می‌دهد. مشاهده می‌شود که افزایش هدایت هیدرولیکی یا افزایش ظرفیت جذب معمولاً منجر به کاهش در IOP می‌شود. افزایش ضریب هیدرولیکی، IOP را کاهش می‌دهد زیرا سیال می‌تواند جلوتر از بلب حرکت کند و در نتیجه، بافت‌های بیش‌تری را در خروج سیال درگیر نماید. نقطه ضعف ضریب هیدرولیکی بالاتر این است که بافت‌های بیش‌تری در معرض فشار هیدرواستاتیکی بالاتر قرار دارند (که نشان داده نشده است). افزایش جذب سیال، احتمالاً به دلیل خروج کارآمدتر سیال، IOP را کاهش می‌دهد.

از تصویر (۳) و (۴) به این نتیجه می‌رسیم که تغییرات خواص انتقالی سیال بر اثر تشکیل اسکار و رگ‌سازی، در کنترل IOP اهمیت دارد. هم‌چنین از تصویرهای (۵) و (۶) نتیجه می‌گیریم که هندسه بلب دارای اهمیت بالایی است. در تصویر (۵) ارتفاع و عرض بلب عمل‌کننده، دوبرابر یا نصف‌شده، به طوری که بتوان

IOP و فشار بافت را با توجه به اندازه بلب مقایسه نمود. به این صورت که حجم بلب با ضریب ۸ کاهش یا افزایش یافته و مساحت سطح بلب با ضریب ۴ کاهش یا افزایش یافته است. واضح است که بلب کوچک به IOP بیش‌تر و فشار بافت بیش‌تر منجر می‌شود. باز هم فشار، بیش‌ترین مقدار خود را دقیقاً در بالای بلب دارد. این با مشاهدات پزشکی منطبق است که اغلب تاول‌های کوچک دارای نواحی پوشش‌دهنده هستند، این مناطق با کاهش جریان مویرگی و فشار هیدرواستاتیکی بالای بافت سازگار هستند. جذب کلی سیال مستقیماً به حجم بافت درگیر در جذب وابسته است. در بلب‌های کوچک، قبل از این که سیال به طور کامل جذب شود، باید جلوتر از بلب حرکت کند. این حرکت سیال به وسیله هدایت هیدرولیکی محدود شده است. از تصویر (۵B) یک بلب بزرگ‌تر دارای IOP کنترل‌شده اما در سطح بسیار پایین پیش‌بینی می‌شود. در واقع هایپوتونی یک خطر قابل توجه در عمل آب‌سیاه است و بیش‌تر با فقدان مرزهای قابل تشخیص برای بلب در ارتباط است. بنابراین مشاهده می‌شود که بلب فرار می‌کند (یعنی یک افزایش کنترل‌نشده در اندازه بلب). دربرگیری لایه اسکار، در همه موارد، فشار بلب (و IOP) را افزایش می‌دهد.



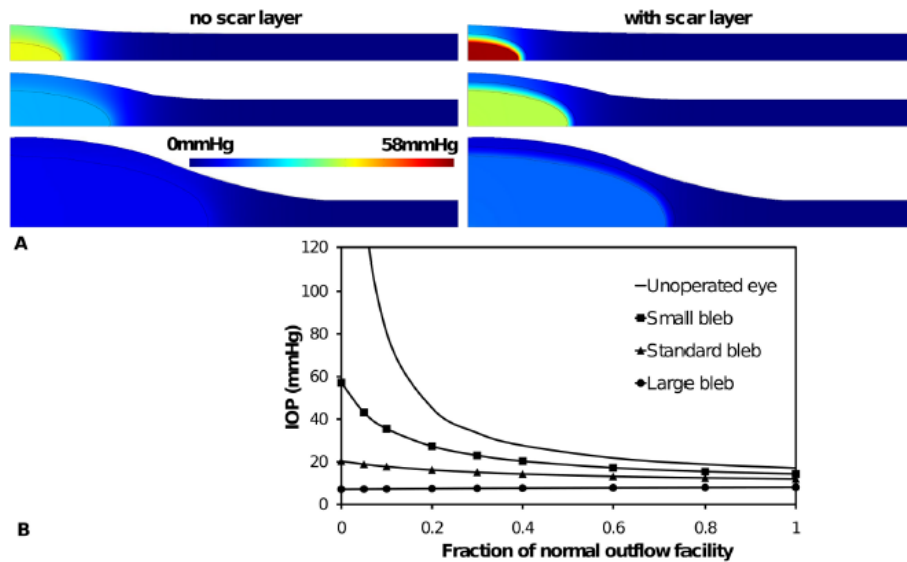
تصویر ۴- تغییر فشار داخل چشمی (IOP) با خواص بافت برای یک بلب استاندارد نشان داده شده در تصویر (۲) و (۳A). خواص تغییر یافته هدایت هیدرولیکی (K بلب ثابت نگه داشته می‌شود)؛ $L_p S_A/V$ ، معیاری برای ظرفیت بافت در جذب سیال. لایه اسکار، در نظر گرفته نشده است. خط ممتد پهن، بهترین تخمین برای ظرفیت جذب سیال در محدوده K را بیان می‌کند. دیگر خطوط ممتد، تغییرات در IOP با K را برای $L_p S_A/V$ بیان می‌کنند که با ضریب‌های ۰٫۰۱، ۰٫۱، ۱ و ۱۰۰ نسبت به $L_p S_A/V$ اصلی تغییر می‌کنند. تقاطع نشان داده شده در خط پر بهترین تخمین برای K و ظرفیت جذب را از جدول (۲) ارائه می‌دهد.

کنند؛ یعنی بلب بلند و باریک و بلب کوتاه و پهن. این مدل پیش‌بینی می‌کند که بلب‌های بلند و باریک در مقایسه با بلب‌های کوتاه و پهن، IOP و فشار بلب و بافت بیش‌تری را تجربه می‌کنند.

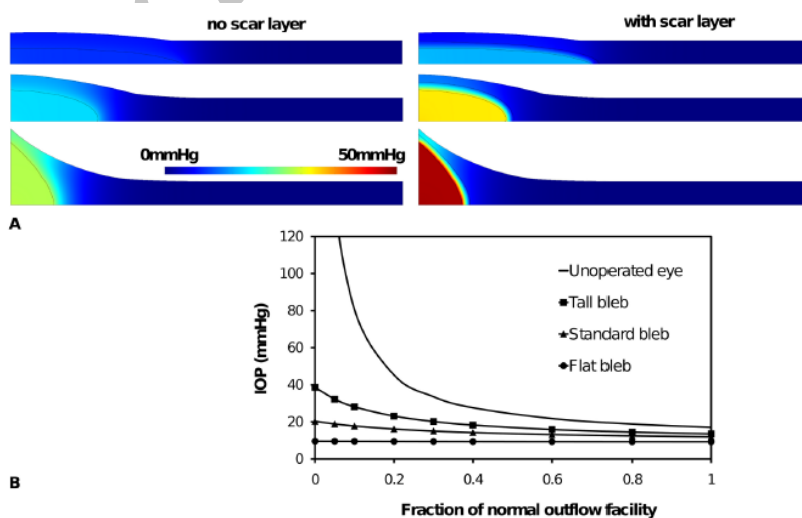
در تصویر (۶) ارتفاع و عرض بلب استاندارد با ضریب ۲ ولی در دو جهت مخالف (نصف کردن در مقابل دوبرابر کردن) تغییر داده شده‌اند، برای این که بلب‌هایی با نسبت ظاهری متفاوت را تولید

یافته‌های تصاویر (۵) و (۶) بیان می‌کنند که یک اندازه و شکل بهینه برای بلب وجود دارد که مانع تشکیل بیش از اندازه اسکار می‌گردد اما IOP را در محدوده قابل قبولی نگه می‌دارد.

بلب‌های کوتاه و پهن در محدوده وسیعی از نرخ جریان خروجی تراپکولری، IOP کنترل‌شده‌تری دارند (تصویر ۶B) ولی مانند بلب‌های بزرگ ممکن است خطر هایپوتونی افزایش یابد. در همه موارد، وجود یک لایه اسکار، فشار بلب را افزایش می‌دهد.



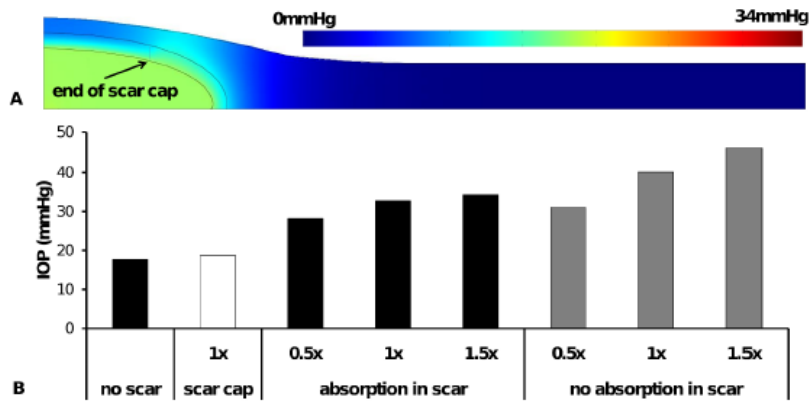
تصویر ۵- تاثیر اندازه بلب بر فشار داخل چشمی (IOP) و فشار میانی ترشحات آبدار. (A) توزیع فشار میانی در اطراف ۳ اندازه مختلف بلب: یک بلب کوچک با شعاع و ارتفاع نصف استاندارد (نمودار بالا)، یک بلب استاندارد (نمودار وسط) و یک بلب بزرگ با شعاع و ارتفاع ۲ برابر استاندارد (نمودار پایین). برای هر اندازه بلب، حالت بدون لایه اسکار و با لایه اسکار نشان داده شده است. (B) تاثیر اندازه بلب بر روی IOP بر حسب نرخ جریان خروجی برای سه اندازه بلب نشان داده شده در (A) بدون لایه اسکار.



تصویر ۶- تاثیر نسبت ابعاد بلب بر روی فشار داخل چشمی (IOP) و فشار میانی ترشحات آبدار. (A) توزیع فشار میانی در اطراف ۳ شکل بلب: یک بلب باریک و بلند با ۵۰ درصد شعاع و ۲۰۰ درصد ارتفاع بلب استاندارد (نمودار بالا)، بلب استاندارد (نمودار وسط) و یک بلب پهن و کوتاه با ۲۰۰ درصد شعاع و ۵۰ درصد ارتفاع بلب استاندارد (نمودار پایین). برای هر شکل بلب، حالت بدون لایه اسکار و با لایه اسکار نشان داده شده است. (B) تاثیر نسبت ابعاد بلب بر روی IOP بر حسب جریان خروجی برای سه شکل بلب نشان داده شده در (A) بدون لایه اسکار.

می‌افتد. اگر تغییر شکل بیش‌تری باید واقع شود، می‌بایست در این گوشه خارجی اتفاق افتد که باعث رشد کلاهیک اسکار شود. از طرف دیگر مشاهده می‌کنیم که با وجود داشتن کلاهیک اسکار که تقریباً به اندازه ۷۰ درصد شعاع خود بلب است، IOP با مقدار آن برای بلب بدون اسکار مشابه است (اگرچه بخش کوچک‌تری از مساحت بلب را تشکیل می‌دهد) و بافت ملتحمه نسبت به حالت بدون اسکار، در معرض فشار کم‌تری قرار دارد. این مساله بیان می‌کند که تشکیل جای زخم در سطح خارجی بلب جهت نگهداری IOP کم و پایدار، بیش‌ترین اهمیت را دارد.

یافته‌های تصاویر (۳)، (۵) و (۶) همه پیشنهاد می‌کنند که قبل از تشکیل جای زخم، فشار سیال میانی در بافت، مستقیماً در بالای بلب مایع، بیش‌ترین است. وقتی که اسکار تشکیل می‌شود، این بافت تا حدودی از فشارهای بالا محافظت می‌شود. با فرض این که تشکیل اسکار به فشار وابسته است، باید انتظار داشته باشیم که اسکار ابتدا در بالای بلب توسعه یابد. تصویر (۷A) توزیع فشار بلب و ملتحمه را برای حالتی که کلاهیک اسکار با شعاع ۱/۵ mm در بالای بلب نشسته است، نمایش می‌دهد. پوشش بافت به وسیله کلاهیک اسکار به طور واضح قابل مشاهده است. در واقع اکنون بیش‌ترین فشار بافت در کنار لبه خروجی کلاهیک اسکار، اتفاق



تصویر ۷- تاثیر خواص لایه اسکار بر فشار داخل چشمی (IOP) و فشار میانی ترشحات آیدار. (A) توزیع فشار بافت اطراف بلب با کلاهیک اسکار (لایه اسکار جزئی) با شعاع ۱/۵ mm. مقیاس فشار همان مقیاس به کار رفته در تصویر (۳A) است. (B) IOP برای بلب استاندارد بدون اسکار، کلاهیک اسکار در تصویر (۷A) و لایه اسکار کامل با ضخامت گوناگون (۱x) نشان‌دهنده اسکار استفاده شده در تصاویر قبل با ضخامت ۰/۵x، ۰/۲ mm نشان‌دهنده لایه اسکار با ضخامت ۰/۱ mm و ۱/۵x نشان‌دهنده لایه اسکار با ضخامت ۰/۳ mm هستند) و همچنین برای هر ضخامت لایه اسکار، اثر جذب سیال نشان داده شده است.

می‌شود که شاید دور از انتظار باشد اما وقتی سیال درون لایه اسکار جذب می‌شود، ضخامت اسکار فقط تاثیر جزئی روی IOP دارد. با یادآوری تصویر (۳B)، اشاره می‌شود که اکثریت جذب سیال، پیش‌تر درون لایه اسکار اتفاق افتاده است، زیرا که فشار میانی بالا، نرخ جذب را افزایش داده است. اگر همه سیال به درون اسکار موجود جذب شود، جلوگیری از انتقال سیال که به وسیله ضخامت اسکار اضافی ایجاد شده، بی‌اثر می‌گردد، زیرا اکثریت سیال قبل از این که به این لایه اسکار خارجی برسد، جذب می‌شود. اگر لایه اسکار قادر نباشد که سیال را جذب کند (حالت بدون عروق در لایه اسکار) IOP به طور قابل توجهی بالا می‌رود و ضخامت اسکار روی IOP تاثیر فراوانی دارد.

تصویر (۷B)، IOP را برای حالت‌های بدون اسکار، با کلاهیک اسکار و یک لایه اسکار با سه ضخامت متفاوت که به طور کامل بلب را احاطه می‌کند مقایسه می‌نماید. علاوه بر این، در اسکارهای کاملاً احاطه شده (کیسول‌بندی شده)، لایه اسکار یا از عروق تشکیل شده (که جذب سیال را درون لایه جای زخم امکان‌پذیر می‌کند) و یا فاقد عروق است (که هیچ جذبی در لایه اسکار وجود ندارد). در همه حالت‌ها، هیچ جذب سیالی درون بلب سیال اتفاق نمی‌افتد. سه ضخامت که ارایه می‌شوند به صورت: ۰/۲ mm (ضخامتی که در شکل‌های قبلی استفاده شده، با علامت ۱x)، ۰/۱ mm (با علامت ۰/۵x) ضخامت استاندارد لایه اسکار) و ۰/۳ mm (با علامت ۱/۵x ضخامت استاندارد لایه اسکار) هستند. مشاهده

بحث

دیواره‌های ضخیم‌تر و در نتیجه، شکل واضح‌تر (یعنی پراکنده نیستند) و حجم کم‌تری هستند.^{۳۲} این پدیده به طور واضح در مدل ارزیابی شده و نشان‌دهنده این است که مقاومت بیش‌تر در مقابل جریان از طریق دیواره بلب سبب ایجاد فشار و IOP بیش‌تر در بلب می‌گردد.

جالب توجه است که بهترین برآورد برای مولفه‌های کلیدی مدل یعنی هدایت هیدرولیکی و جذب سیال، در محدوده‌ای از مقادیر رخ می‌دهد که در آن IOP بیش‌ترین حساسیت را به این مولفه‌ها دارد (تصویر ۴). این مساله نشانه آن است که چرا تغییرات قابل توجهی در موفقیت عمل در کنترل IOP وجود دارد؛ به این صورت که این مدل، تغییرات کوچکی در خواص بافت را پیش‌بینی می‌کند که انتظار می‌رود در بیماران رخ دهد. این تغییرات کوچک به تغییرات قابل توجه در توانایی بلب نمونه برای کنترل IOP و تغییرات متناسب با آن در موفقیت عمل منجر می‌شود. این تغییرات مستقل از هر تغییر احتمالی در خواص بافت به دلیل اسکار و التهاب است. اگر قرار باشد لایه اسکار تشکیل شود، می‌توانیم انتظار داشته باشیم که فشار هیدرولیک کاهش و IOP افزایش یابد.

مدل حاضر، تغییرات وابسته به فشار در نفوذپذیری هیدرولیکی دیواره رگ‌های خونی (hp) را شامل نمی‌شود. اگرچه سازوکار دقیق هنوز در حال بحث و بررسی است اما چندین مطالعه وجود دارند که کاهش جریان در مویرگ‌ها را در برابر فشارهای خارجی بالاتر از یک فشار حدی (فشار بحرانی) گزارش می‌دهند.^{۱۴،۳۶} فراتر رفتن از فشار بسته شدن مویرگ‌ها با فشار هیدرولیک بافت، باعث می‌شود که جذب سیال به صورت قابل ملاحظه‌ای کاهش یابد (کاهش در hp). اگرچه فشار بحرانی که در آن مویرگ‌ها بسته می‌شوند، برای بافت ملتحمه شناخته شده نیست اما گزارش می‌شود که جریان خون چرخشی شبکه‌ای برای IOP تا حد بالای ۳۰ mmHg تنظیم شده است، بالاتر از ۳۰ mmHg جریان خون کاهش می‌یابد.^{۱۴} با فرض این که مویرگ‌های شبکه‌ای در فشار ۱۰ mmHg بالاتر از IOP قرار داشته باشند، ممکن است فشار بحرانی را در محدوده بالایی ۲۰ mmHg تخمین بزنیم. در این مورد ممکن است انتظار داشته باشیم که بافت بالای بلب کوچک در تصویر (۳)، برای مثال، دچار کم‌خون‌رسانی (ایسکمی) موضعی شود که یک ناحیه زرد کم‌رنگ را نمایش می‌دهد و اولین منطقه، تشکیل اسکار را ایجاد می‌کند و به کلاهدک فیبری توضیح داده شده، منجر می‌شود. به این صورت که کم‌خون‌رسانی برخی قسمت‌های بلب که نتیجه فشار

ما یک مدل برای پیش‌بینی جریان سیال در چشم بعد از عمل آب‌سیاه را توسعه داده‌ایم که در آن عوامل موثر بر IOP، به ویژه خروج و تولید ترشحات آبکی، هندسه بلب، هدایت‌پذیری بافت و ظرفیت جذب بافت می‌توانند تغییر کنند. مدل بالا با نتایج بالینی در بسیاری از جهات کلیدی انطباق دارد. بلب‌ها دارای ویژگی‌های "موقفی" هستند که نه منحصراً، بلکه عموماً به عنوان "ضعیف"، "پراکنده" و "بزرگ بدون تشکیل کپسول ملتحمه جداگانه" شناخته می‌شوند. این وضعیت توسط مدل، پیش‌بینی و توضیح داده شده است که رابطه بین اندازه و ساختار داخلی و روابط فشار درون و اطراف بلب را نشان می‌دهد. این مشاهدات مدل با تجارب و آنالیزهای منتشرشده مورفولوژیک و عملکرد بلب مطابقت می‌کند.^{۲۸-۲۳}

کاهش هدایت‌پذیری هیدرولیکی به طور موثر مانع از خارج شدن سیال از بلب می‌گردد به طوری که سیال جذب نمی‌شود (رجوع شود به تصویر ۳). در موارد خیلی شدید، سیال نمی‌تواند بلب را ترک کند و بلب دیگر به عنوان یک مسیر خروجی از چشم عمل نمی‌کند و IOP چشم با مقدار آن برای چشم عمل‌نشده برابر می‌شود. تشکیل لایه اسکار در حال پیش‌رفت، با کاهش هدایت‌پذیری هیدرولیکی سازگار است. IOP کنترل‌نشده که در دیواره‌های بلب ضخیم رگ‌دار شده دیده می‌شود، نشان می‌دهد که افزایش در کارایی خروج سیال به وسیله رگ‌دار کردن، برای جبران کاهش هدایت هیدرولیکی دیواره بلب که با کلاژن غنی شده، کافی نیست. از تصویر (۴) می‌توان تخمین زد که هدایت هیدرولیکی یا ظرفیت جذب، با IOP به یک نسبت تغییر می‌کنند. بنابراین انتظار داریم که تغییر در هدایت هیدرولیکی به دلیل تشکیل اسکار از تغییر در منطقه مویرگی در بافت، بزرگ‌تر باشد. کاربردهای پزشکی این مدل حاکی از آنند که عدم کنترل IOP، بیش‌تر به کاهش هدایت هیدرولیکی وابسته است (به دلیل تشکیل لایه اسکار) تا به کاهش جذب، یعنی بیش‌تر به تشکیل کلاهدک نسبتاً غیرقابل نفوذ بستگی دارد تا به اسکار پراکنده و کاهش ظرفیت جذب. در تاریخ تحقیقات عمل آب‌سیاه، ضخامت بافتی کلاهدک فیبری به عنوان معیار موفقیت عمل در نظر گرفته می‌شود.^{۳۴،۳۵}

موفقیت عمل آب‌سیاه، در تولید نرخ جریان خروجی قابل قبول از چشم است. عامل تعیین‌کننده کلیدی این مساله، هدایت هیدرولیکی کلاهدک فیبری است که در اطراف بلب پیش‌رفت می‌کند و بلب را مشخص می‌نماید. بلب‌ها با IOP بیش‌تر، دارای

سازوکارهای مولد این عوامل یک بار دیگر شناسایی می‌شوند. البته توانایی مدل حاضر برای کمک به فهم فرآیندهای فیزیکی مولد مشاهدات پزشکی از ویژگی‌های بلب، اولین قدم تشویق‌کننده جهت عمل آبسیاه آگاهانه‌تر، سامانه‌های بهتر درجه‌بندی بلب و طراحی موثرتر ایمپلنت‌ها می‌باشد.

نتیجه‌گیری

مدل ارایه‌شده در این مقاله، در به تصویر کشیدن عمل تعادلی لازم برای خارج ساختن موفقیت‌آمیز جریان از بلب بعد از عمل آبسیاه موثر بوده است. به نظر می‌رسد که عموماً بلب با دیواره‌های کوچک و ضخیم در انتقال سیال به درون خود و جذب سیال به وسیله بافت‌ها کارآمد نیست. این نتایج پیشنهاد می‌کنند که بلب‌های کوچک، بافت‌ها را در معرض فشارهای بالا قرار می‌دهند، به ویژه مستقیماً در بالای بلب که بافت‌های کم‌خون را در معرض تغییر حالت قرار می‌دهند و کاهش هدایت هیدرولیکی و بالا رفتن IOP را القا می‌کنند. از طرف دیگر، بلب‌های بزرگ، این مرحله تغییر حالت را کم‌تر متحمل می‌شوند اما ممکن است به چشم‌های هایپوتونیک منجر شوند. این نتایج با ویژگی‌های بلب که به صورت تجربی دیده شده‌اند، سازگارند.

هیدرواستاتیک طولانی‌مدت می‌باشد، سبب بسته شدن مویرگ‌ها می‌گردد. جالب است که در بلب نشان داده شده در تصویر (۱)، هیچ مویرگ قرمزی در بالای بلب دیده نمی‌شود، مویرگ‌ها یا در زیر سطح اسکار بلب قرار دارند و یا خون به دلیل افت مویرگی قادر نیست که از داخل آن‌ها عبور کند. هم‌چنین در شرایط پزشکی، بلب‌های زرد کم‌رنگ، ممکن است از بازخوردهای شیمیایی ایجاد شده باشند، مثل استفاده از محرک میتوماکسیپن - سی در زمان عمل. به نظر می‌رسد که کم‌خون‌رسانی یک نشانه ضعیف عوارض عملکرد بلب باشد زیرا حد معینی از مویرگ‌سازی برای جذب ترشحات آبکی مورد نیاز است. هم‌چنین ممکن است بلب‌های کم‌رنگ و ضعیف، نشت‌های اندک از طریق سطح را (که پزشکان عموماً به آن Ooze می‌گویند) توسعه دهند، یک مسیر تخلیه‌ای که نه در این مدل پوشش داده شده است و نه از لحاظ پزشکی مطلوب است.

همواره محدودیت‌هایی در ادراک ما از بافت‌ها وجود دارد که در مدل‌سازی عددی ظاهر می‌شود. برای مثال، پیامدهایی مانند بسته شدن فشار در بستر مویرگی در بلب، کاهش ترشحات چشم در IOP بالا، احتمال جریان عبوری از ملتحمه در آزاد کردن ترشحات از مسیر جذب و محدودیت‌های دیگر. این محدودیت‌ها می‌توانند در مطالعات آینده مورد توجه قرار گیرند، حداقل

منابع

- Hong CH, Arosemena A, Zurakowski D, et al. Glaucoma drainage devices: a systematic literature review and current controversies. *Surv Ophthalmol* 2005;50:48-60.
- Wells AP, Ashraff NN, Hall RC, et al. Comparison of two clinical bleb grading systems. *Ophthalmology* 2005;113:77-83.
- Lim KS, Allan BDS, Lloyd AW, et al. Glaucoma drainage devices; past, present, and future. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1083-1089.
- Azuara-Blanco A, Katz LJ. Dysfunctional filtering blebs. *Surv Ophthalmol* 1998;43:93-126.
- Gardiner BS, Smith DW, Coote M, Crowston JG. Computational modeling of fluid flow and intra-ocular pressure following glaucoma surgery. *PLoS One* 2010;5:e13178. Doi:10.1371/journal.pone.0013178
- Mellander S, Albert U. Effects of increased and decreased tissue pressure on haemodynamic and capillary events in cat skeletal muscle. *J Physiol* 1994;481:163-175.
- Yamanaka O, Saika S, Ikeda K, et al. Connective tissue growth factor modulates extracellular matrix production in human subconjunctival fibroblasts and their proliferation and migration in vitro. *Jpn J Ophthalmol* 2008;52:8-15.
- Ng CP, Swartz MA. Fibroblast alignment under interstitial fluid flow using a novel 3-D tissue culture model. *Am J Physiol - Heart Circul Physiol* 2003;284:H1771-H1777.
- Swartz MA, Fleury ME. Interstitial flow and its effects in soft tissues. *Ann Rev Biomed Engin* 2007;9:229-256.
- Ng CP, Swartz MA. Mechanisms of interstitial flow-Induced remodeling of fibroblast-collagen cultures. *Ann Biomed Engin* 2006;34:446-454.
- Biot MA. General theory of three dimensional consolidation. *J App Physics* 1941;12:155-164.
- Terzaghi K. Theoretical Soil Mechanics. New York, USA: Wiley; 1941.
- Mow VC, Kuei SC, Lai WM, Armstrong CG. Biphasic creep and stress relaxation of articular cartilage in compression: theory and experiments. *J Biomechanic Engin* 1980;102:73-84.
- Ethier CR, Johnson M, Ruberti J. Ocular biomechanics and biotransport. *Ann Rev Biomed Engin* 2004;6:249-273.
- Brubaker RF. Goldmann's equation and clinical measures of aqueous dynamics. *Exp Eye Res* 2004;78:633-637.
- Bill A. Uveoscleral drainage of aqueous humor: physiology and pharmacology. *Prog Clin Biol Res* 1989;312:417-427.
- Nilsson S. The uveoscleral outflow routes. *Eye*

- 1997;11:149-154.
18. Pallikaris IG, Kymionis GD, Ginis HS, et al. Ocular rigidity in living human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:409-414.
19. Jain RK, Tong RT, Munn LL. Effect of vascular normalization by antiangiogenic therapy on interstitial hypertension, peritumor edema, and lymphatic metastasis: insights from a mathematical model. *Cancer Res* 2007;67:2729-2735.
20. He P, Zhang H, Zhu L, et al. Leukocyte-platelet aggregate adhesion and vascular permeability in intact microvessels: role of activated endothelial cells. *Am J Physiol - Heart Circul Physiol* 2006;291:H591-H599.
21. Casillan AJ, Gonzalez NC, Johnson JS, et al. Mesenteric microvascular inflammatory responses to systemic hypoxia are mediated by PAF and LT_{B4}. *J Appl Physiol* 2003;94:2313-2322.
22. Williams DA. Change in shear stress (Dt)/hydraulic conductivity (Lp) relationship after pronase treatment of individual capillaries in situ. *Microvascular Res* 2007;73:48-57.
23. Harris NR, Benoit JN, Granger DN. Capillary filtration during acute inflammation: role of adherent neutrophils. *Am J Physiol - Heart and Circulatory Physiology* 1993;34:H1623-H1628.
24. Levick JR. Flow through interstitium and other fibrous matrices. *Quart J Exp Physiol* 1987;72:409-438.
25. Kumar S, Acharya S, Beuerman R, et al. Numerical solution of ocular fluid dynamics in a rabbit eye: parametric effects. *Ann Biomed Engin* 2006;34:530-544.
26. Guyton AC, Scheel K, Murphree D. Interstitial fluid pressure: III. Its effect on resistance to tissue fluid mobility. *Circul Res* 1966;19:412-419.
27. Molteno Ophthalmic Ltd. Molteno3 Technical Information.(2010)
<http://www.moltenocom/information/glaucoma-drainage-devices/molteno3/M3-TechSpec-ProductInfopdf>.
28. Filippopoulos T, Hanna E, Chen TC, et al. Correlation of filtration bleb morphology with histology. *Int Ophthalmol Clin* 2009;49:71-82.
29. Singh M, Chew P, Friedman D, et al. Imaging of trabeculectomy blebs using anterior segment optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007;114:47-53.
30. Sacu S, Rainer G, Findl O, et al. Correlation between the early morphological appearance of filtering blebs and outcome of trabeculectomy with mitomycin C. *J Glaucoma* 2003;12:430-435.
31. Yamamoto T, Sakuma T, Kitazawa Y. An ultrasound biomicroscopic study of filtering blebs after mitomycin C trabeculectomy. *Ophthalmology* 1995;102:1770-1776.
32. McWhae JA, Crichton AC. The use of ultrasound biomicroscopy following trabeculectomy. *Can J Ophthalmol* 1996;31:187-191.
33. Picht G, Grehn F. Classification of filtering blebs in trabeculectomy: biomicroscopy and functionality. *Curr Opin Ophthalmol* 1998;9:2-8.
34. Chang L, Crowston JG, Cordeiro MF, et al. The role of the immune system in conjunctival wound healing after glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2000;45:49-68.
35. Van Buskirk EM. Cysts of Tenon's capsule following filtration surgery. *Am J Ophthalmol* 1982;94:522-527.
36. Fung YC. Biomechanics Circulation. New York: Springer; 1996.

Archive