

## $\mu$ -PIV기법을 이용한 동정맥루 모사혈관에서의 모사 혈액의 점도특성에 따른 혈류역학적 분석

송륜근\* · 이진기†

### Hemodynamical analysis by viscosity characteristics of artificial blood for $\mu$ -PIV experiment of Radio-cephalic arteriovenous fistula(RC-AVF)

Ryungeun Song\* and Jinkee Lee†

**Abstract.** Radio-cephalic arteriovenous fistula(RC-AVF) is the most recommended operation of achieving access for hemodialysis. However, it has high rates of early failure depending on the many haemodynamic conditions. To increase RC-AVF patency rate, many researches were performed by in-vitro experiment via artificial vessel and blood analogue fluid, and there were conflicting opinions about whether the non-Newtonian properties of blood have an influence on the flow in large arteries. To investigate the influence of viscoelasticity of blood within the RC-AVF, we fabricated three dimensional artificial RC-AVF and two kinds of blood analogue fluid. The velocity field of two fluids within the vessel were measured by micro-particle velocimetry(m-PIV) and compared with each other. The velocity profiles of both fluids for systolic phase were matched well while those for diastolic phase did not correspond. Therefore, it is desired to use non-newtonian fluid for in-vitro experiment of RC-AVF.

**Keywords :** Flow Visualization(유동가시화),  $\mu$ -PIV(마이크로 입자 영상 유속계), Arteriovenous Fistula(동정맥루), Newtonian fluid(뉴턴유체), Non-newtonian fluid(비뉴턴유체)

## 1. 서 론

전체 인구에서 고령인구가 차지하는 비율이 늘어남에 따라서 만성신부전증(Chronic renal Failure, CRF) 환자 역시 증가하는 추세로, 이에 대한 치료 방법으로 혈액투석(Hemodialysis)이 많이 사용되고 있다. 자가 요골동맥-요측 부정맥간 동정맥루(Radio-cephalic arteriovenous fistula)는 혈액투석을 실시하기 위해 혈관 접근로(Vascular access)를 만드는 수술 방법 중에서 가장 신뢰도가 높고 우선적으로 고려되는 수술방법이다. 하지만 환자의 혈관, 혈압 조건과 수술 숙련도에 따라서 20~30% 정도의 환자에게서 문합부의 협착 등으로 초기 혈관 폐색이 발생하여 더 이상 혈관 접근로로서의 역할을 수행하지 못하게 되는 현상이

지속적으로 발생되고 있다.<sup>(1,2)</sup>

이와 같은 문제점을 해결하고 동정맥루의 개존율을 높이기 위해 초기 혈관 폐색이 발생하는 원인과 조건에 대한 분석이 체내실험(in-vivo experiment), 체외실험(in-vitro experiment), 전산유체 수치해석(Computational fluid dynamics simulation) 등의 방법을 통해서 수행되고 있다.<sup>(3-6)</sup> 특히 모사혈관에서의 체외실험의 경우 체내실험보다 간단한 조건에서 실제 혈관에서 발생하는 것과 거의 동일한 유동을 실제적으로 관찰할 수 있다는 장점이 있어 동정맥루 뿐만 아니라 많은 혈관 모델에서의 연구가 있어왔다.<sup>(6-9)</sup> 하지만 많은 실험에서 크기가 큰 혈관에서는 전단 변형률(Shear rate)이 크기 때문에 혈액의 점탄성(viscoelasticity)이 무시된다고 판단하여 높은 전단 변형률

† School of Mechanical Engineering, Sungkyunkwan University  
E-mail : lee.jinkee@skku.edu

\* School of Mechanical Engineering, Sungkyunkwan University

에서의 혈액의 점도인 3-4 mPa·s의 점도를 가진 뉴턴 유체를 이용하여 실험을 수행하였다.<sup>(6-8)</sup> 혈관의 분기부에서의 수치해석 역시 많은 연구가 있어왔으며,<sup>(9-13)</sup> 몇몇 수치해석 결과는 큰 혈관에서의 유동에 있어서 혈액의 shear thinning한 특성이 큰 영향을 미치지 않는다는 것을 보였으나,<sup>(11,12)</sup> 일부 실험 결과에서는 큰 혈관의 유동에서도 혈액의 점탄성이 유동에 영향일 미친다고 보고하였다.<sup>(9,13)</sup> 이는 혈관을 통과하는 혈액의 속도 분포가 약간의 전단 변형률의 변화에도 큰 영향을 받기 때문이라고 판단된다.

본 연구에서는 동정맥루 3D 프린터와 PDMS를 이용해 제작한 동정맥루 모사 혈관과  $\mu$ -PIV 기법을 이용해 혈관을 통과하는 뉴턴 유체와 비뉴턴 유체의 유동을 비교하고, 동정맥루 혈관에서의 체외실험을 수행함에 있어서 혈액의 점탄성을 무시할 수 있는지 여부를 판단하였다.

## 2. 실험방법

### 2.1 동정맥루 모사혈관 제작

3차원 형상을 지닌 동정맥루 혈관을 모사하기 위해서 3D 프린터와 PDMS를 사용하여 Fig. 1과 같은 과정을 통해서 채널을 제작하였다. 먼저 제작하고자 하는 동정맥루 혈관의 모양을 본뜬 이미지를 3D CAD 프로그램 (SolidWorks 2014)를 이용해 제작하였다. 제작된 3D 이미지는 3D프린터에서 사용되는 확장자인 .STL로 변환했다. 변환된 이미지는 Fused Deposition Modeling(FDM) 방식의 3D 프린터(Makerbot Replicator 2X)의 high resolution mode(100  $\mu$ m) 에서 acrylonitrile butadiene styrene(ABS) 수지를 이용해 출력되었다. 출력된 3D 모델은 3D 프린터의 적층 과정에서 resolution의 한계로 계단 형태의 표면을 갖게 되는데 이를 아세톤에 담갔다 빼는 방법의 후처리 과정을 통해서 3D 모델의 표면을 부드럽게 만들었다. 후처리가 끝난 3D 모델은 표면에 남은 아세톤을 제거한 뒤, convection oven에서 경화제와 10:1 비율로 섞은 PDMS와 함께 알루미늄 호일 그릇에 담고 70°C로 6 시간동안 가열하여 PDMS를 경화시켰다. 경화된 PDMS를 적당한 크기의 직사각형 블록으로 자른 뒤, 아세톤에 담가 초음파 세척기에서 PDMS 내부의 혈관 모델을 녹였다. 4-5시간동안 이 과정을 지속하면 내부의 3D 모델이 녹아서 설계한 혈관과 동일한 형태의 3차원 채널이 PDMS chip 내부에 제작된다.

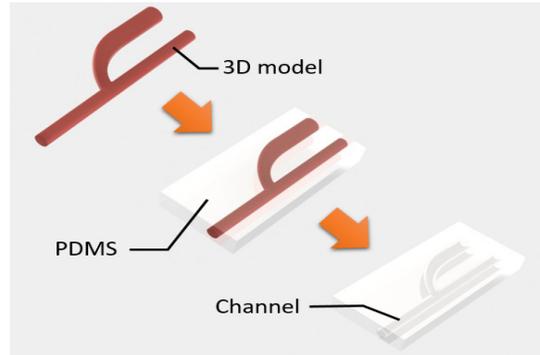


Fig. 1. The schematic for in-vitro RC-AVF fabrication. The vessel model produced by 3D printer was submerged into liquid PDMS and cured. Once the PDMS solidified, the vessel model dissolved by acetone.

PDMS는 기본적으로 소수성 물질로 그대로 실험할 경우 버블이나 PIV 실험에 사용되는 입자들이 채널의 벽면에 달라붙으므로 polyethylene glycol(PEG, mol wt: 200, Sigma-Aldrich)로 벽면을 코팅해 친수성으로 개질시켰다.<sup>(14)</sup> 마지막으로 PDMS 채널에 맞는 크기의 튜브를 연결해 동정맥루 모사 혈관을 완성하였다.

### 2.2 작동유체의 성질 및 제작

동정맥루의 In-vitro 실험에서 뉴턴 유체와 비뉴턴 유체의 유동장 차이를 비교하기 위해서 table 1의 방법을 통해서 두 종류의 작동유체를 제작하였다.

뉴턴 유체의 점도는 혈액의 점근적 점도(asymptotic viscosity)라고 알려진 3-4 mPa·s의 사이 값인 3.5 mPa·s로 설정하였다. 비뉴턴 유체의 제작에 사용된 xanthan gum은 다당류로 유동성 수정제(rheology modifier)로서 유체의 성질을 비뉴턴 유체로 바꿔준다. 이를 이용해 실제 혈액의 shear thinning한 특성을 모사하였으며, 이때의 shear rate에 따른 점도의 변화는 다음과 같은 식으로 알려져 있다.<sup>(15)</sup>

$$\mu(\dot{\gamma}) = A\dot{\gamma}^{-1} + B\dot{\gamma}^{C-1} \quad (1)$$

여기서  $\dot{\gamma}$ 는 전단 변형률( $s^{-1}$ )이며,  $A=0.02160$  (Pa),  $B=0.01345$  ( $Pa \cdot s^{-1}$ ),  $C=0.7812$ 이다. 이는 1~1000  $s^{-1}$ 의 전단 변형률 범위에서 전단 변형률이 증가함에 따라 점도가 감소하여 3.32 mPa·s에 근사하여 실제 혈액의 점도를 잘 모사하는 모습을 보인다.

Table 1. The characteristics of blood analog fluids

Blood analog	DI-water (%, v/v)	Glycerol (%, v/v)	Xanth.gum (%, w/v)	Density (kg/m <sup>3</sup> )	Asymptotic viscosity (mPa·s)	Refractive index
Newtonian	65.00	35.00	-	1086	3.50	1.38
Non-newtonian	79.10	20.90	0.021	1052	3.32 <sup>(13)</sup>	1.36

작동유체의 굴절률은 동정맥루와 같은 원형 채널에서의 PIV 실험 오차를 줄이기 위해 중요한 요소 중 하나이다. Table 1에 표시된 두 용액의 굴절률은 PDMS의 굴절률 (n=1.406)과 약간의 차이를 보이며, 결과적으로 뉴턴 유체인 Fig. 2A와 달리 비뉴턴 유체의 경우 Fig. 2B에서 보이는 것처럼 일부구간에서 영상의 왜곡현상을 보였다. 하지만 외곡된 격자무늬의 길이 변화는 약 10% 미만으로, 최종적으로 속도를 측정할 채널의 중간평면에서는 절반만 굴절되므로 오차는 절반인 5% 정도로 예상되어 결과에 미치는 영향은 미미할 것이라 판단된다.

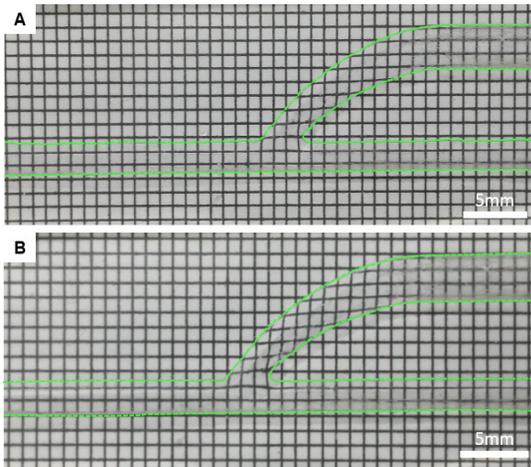


Fig. 2. The distortion by the mismatch of refractive index between PDMS and working fluid (A) Newtonian fluid (B) Non-Newtonian fluid

2.3 μPIV 실험 장치 및 방법

2~3 mm의 직경을 가지는 동정맥루를 통과하는 혈류의 속도는 최고 4.5 m/s정도로 매우 빠르게 흐른다. 이와 같은 조건에서 초고속 카메라를 사용하는 일반적인 PIV기법으로는 촬영이 제한적이므로 pulse laser를 이용해 보다 짧은 시간 간격의 연속적인 이미지를 얻을 수 있는 μ-PIV기법을 이용해 실험을 수행하였다. Fig. 3은

μ-PIV 실험을 위한 실험 시스템 구축 모습이다. 채널을 통과하는 유량을 제어하기 위해서 gear pump와 syringe pump를 각각 동정맥루의 proximal artery와 distal artery에 해당하는 채널에 연결하였고, Vein에 해당하는 채널은 유체가 빠져나가는 채널로, 대기압 조건으로 설정하였다. 채널을 통과하는 유량은 Table 2에 나타난 것과 같으며, 최대 유량 조건과 최소 유량 조건에서 유체의 종류에 따른 유동의 변화를 관찰하였다. 채널의 명칭에 따른 위치는 Fig. 4에 나타나있다. 유동의 방향은 proximal artery와 vein에서는 유량조건에 관계없이 일정하나, distal artery의 경우 최저 유량조건에서 유동의 방향이 반대가 된다. 광원으로 Nd:YAG laser (λ=532nm)를 사용하였으며, 촬영원으로 inverted microscope (Eclipse TE2000, Nikon)에 2x 대물렌즈 (NA=0.06)와 CCD 카메라 (Sensicam QE, PCO.)를 연결하여 사용하였다. 추적 입자로는 15 μm 크기의 발광 입자 (밀도 : 1100kg/m<sup>3</sup>, FLUOSTAR, EBM)를 작동유체에 0.08%w/w의 비율로 혼합해 사용하였다. 이미지의 분석은 MATLAB의 Image processing tool을 사용하는 PIVlab1.4 프리웨어를 통해 수행하였다.<sup>(16)</sup> 각 조건마다 150쌍의 연속된 이미지를 통해 속도를 구하고 평균을 구했다.

Table 2. Blood flowrate conditions

Flow condition	Proximal artery (ml/min)	Vein (ml/min)	Distal artery (ml/min)
Maximum condition	381.05	440.57	59.52
Minimum condition	113.38	87.79	25.59

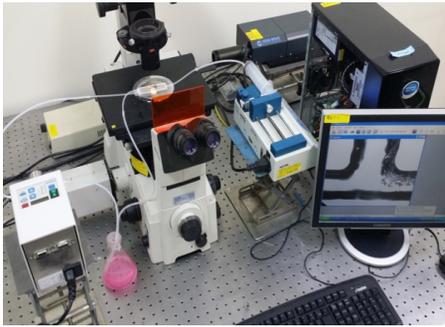


Fig. 3.  $\mu$ -PIV experimental system

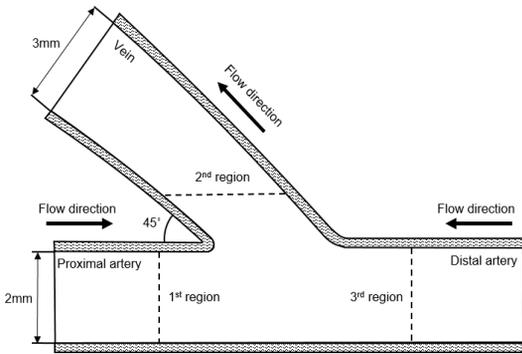


Fig. 4. Schematics of AVF near anastomosis region.

### 3. 결과 및 분석

#### 3.1 $\mu$ PIV 실험 결과

Fig. 5는  $\mu$ -PIV 기법을 통해서 촬영한 영역에서 각각 최대, 최소 유량조건에서 채널을 통과하는 유동을 벡터 표시로 가시화한 결과이다. 벡터장의 형상에서는 뉴턴 유체와 비뉴턴 유체의 차이가 크게 나타나지는 않으며, 동일하게 대부분의 유동은 proximal artery쪽에서 유입되어 vein을 통해서 빠져나가고, distal artery 쪽은 상대적으로 유속이 낮으며 와류가 형성되는 것을 확인할 수 있다. 측정된 PIV 결과에서 뉴턴 유체와 비뉴턴 유체의 차이를 보다 분명하게 확인하기 위해서 Fig. 6과 같이 동정맥루를 통과하는 유량이 최대인 경우에서의 각 영역에 대한 속도 프로파일을 나타내었다. 각각의 속도 프로파일은 채널의 지름과 해당 영역에서의 최대 유속을 이용해 무차원화하여 비교하였다. 세 영역 모두에서 뉴턴 유체와 비뉴턴 유체의 속도 프로파일이 거의 일치하는 것을 확인할 수 있다.

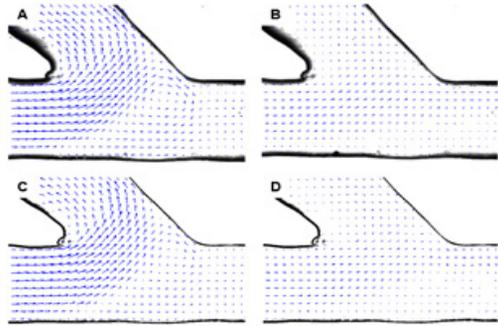


Fig. 5.  $\mu$ -PIV velocity vectors in the PDMS vessel. (A) Maximum and (B) minimum for Non-Newtonian fluid and (C) maximum and (D) minimum for Newtonian fluid

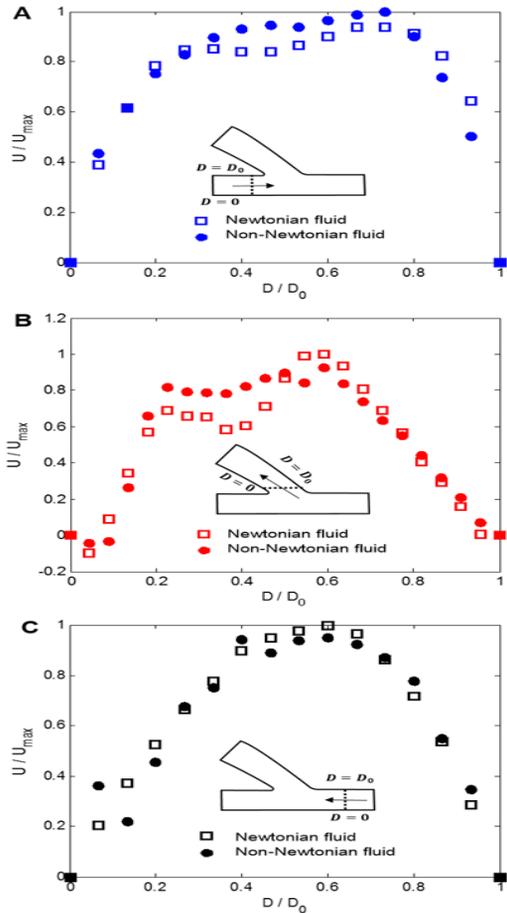


Fig. 6. Velocity profile at artery(A), Vein(B), Distal artery(C) for maximum flow rate

Fig. 7은 동정맥루를 통과하는 유량이 최소인 경우에서의 속도 프로파일 그래프이다. 앞선 경우와 마찬가지로 채널의 지름과 해당 영역에서의 최대 유속을 통해서 무차원화 시켰다. Proximal artery의 경우에는 최대 유속의 경우와 마찬가지로 뉴턴 유체와 비뉴턴 유체 사이에 차이가 거의 나타나지 않음을 확인 할 수 있다. 하지만 distal artery와 vein 경우에는 최대 유량조건에서와는 다르게 뉴턴 유체와 비뉴턴 유체의 속도 프로파일에서 차이를 나타내게 되었음을 확인할 수 있다.

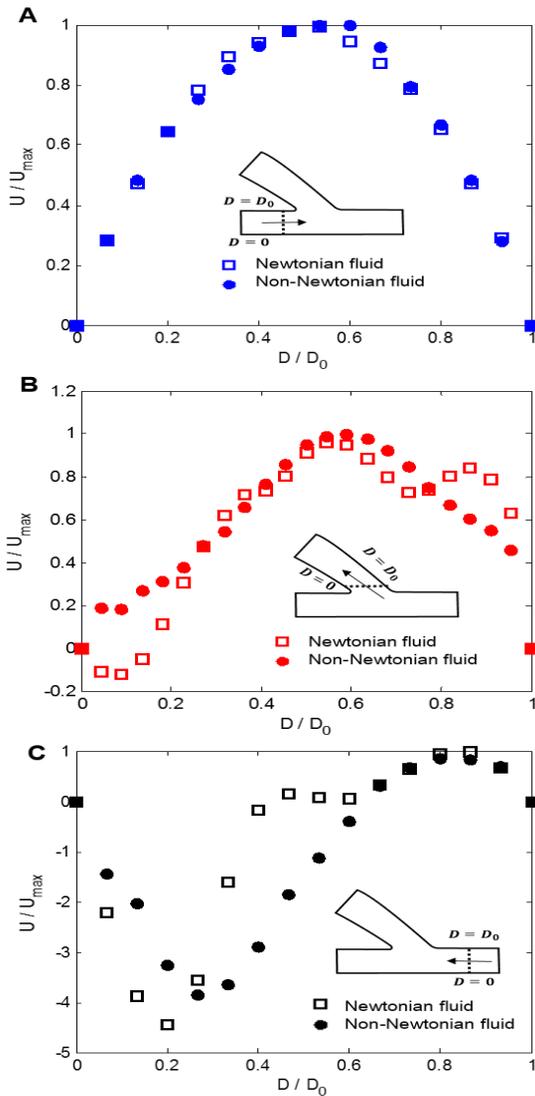


Fig. 7. Velocity profile at artery(A), Vein(B), Distal artery(C) for minimum flow rate

### 3.2 비뉴턴 유체의 영향

일반적으로 shear thinning한 특성의 비뉴턴 유체의 속도 프로파일은 최대 유속이 뉴턴유체에 비해서 낮고, 벽면 근처에서 유속이 빠르게 나타난다. 하지만 proximal artery 영역과 최대 유량조건에서의 distal artery 영역에서의 속도 프로파일을 보면 뉴턴 유체와 비뉴턴 유체의 속도 프로파일이 일치함을 확인할 수 있다. 이는 비뉴턴 유체의 shear-thinning한 특성이 유동에 영향을 미치지 못함을 의미한다. Fig. 8A를 보면 최대 유량 조건에서는 혈액을 모사한 비뉴턴 유체의 점도가 뉴턴 유체의 점도(=3.5 mPa·s)와 유사한 3~4 mPa·s가 되는 300 s<sup>-1</sup>이상의 shear rate 범위 내 대부분의 영역이 포함됨을 확인할 수 있다. 따라서 혈액의 점탄성이 최대 유량조건에서는 동정맥루를 통과하는 유동에 영향을 미치지 못한다.

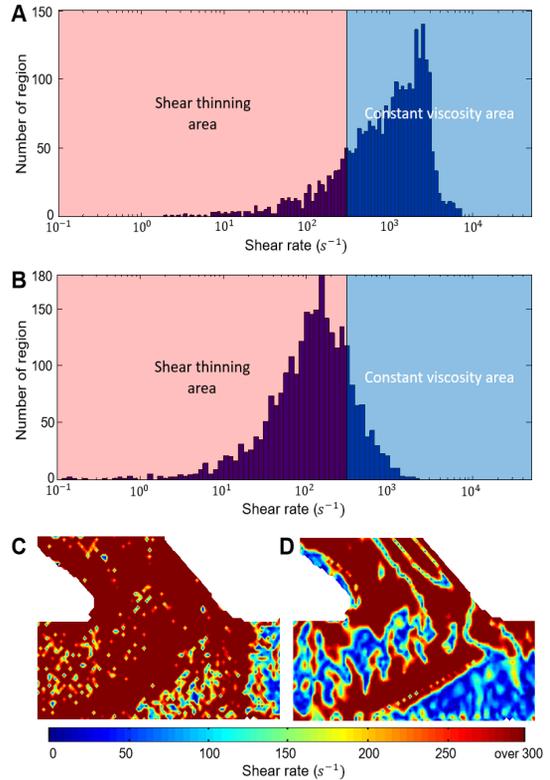


Fig. 8. 전단변형률에 따른 영역 분포.

- A: 최대 유량조건에서의 전단 변형률의 히스토그램.
- B: 최소 유량조건에서의 전단 변형률의 히스토그램.
- C: 최대 유량조건에서의 전단 변형률 분포.
- D: 최소 유량조건에서의 전단 변형률 분포.

반면에 최저 유량조건(Fig. 8B)에서는  $300 \text{ s}^{-1}$  이상의 전단 변형률이 생기는 영역이 크게 줄어들어 이전에 비해서 비뉴턴 유체의 점탄성의 영향을 받는 영역이 늘어나게 된다. 속도 프로파일 상에서는 속도 프로파일이 비교적 단순한 proximal artery 영역에서는 두 유체 사이에 차이가 특별히 나타나지 않지만, vein과 distal artery에서는 차이가 뚜렷하게 나타나고 있다. 특히 유동의 방향이 변하는 구간(vein의  $D = 0\sim 0.2D_0$ , distal artery의  $D = 0\sim 0.6D_0$  구간)에서 전단응력이 작게 나타나면서 속도 프로파일이 다르게 나타나며, 비뉴턴 유체의 경우가 벽면 근처에서의 유속이 느리게 나타난다. 이것은 최대 유속조건에서 최저 유속조건으로 변하는 것에 비뉴턴 유체가 뉴턴 유체에 비해서 둔하게 반응한다고 해석할 수 있으며, 이것은 비뉴턴 유체의 특성상 유동이 변하는 과정에서 점탄성에 의한 에너지 때문이라고 판단된다. 결과적으로 동정맥루 내에서의 비뉴턴 유체는 압력 등의 조건변화에 대해 뉴턴유체보다 느리게 반응하게 되고, 실제 심장박동에 따른 유동 조건이나 와류가 발생해 유속의 방향이 변하는 구간 등에서 뉴턴 유체와 다른 유속 분포를 보일 것이라고 예상할 수 있다. 다시 말해 최대 유속 조건에서만 수행되는 체외실험의 경우에는 뉴턴 유체만으로 혈액을 모사하여도 실제 혈액의 유동을 잘 모사할 수 있지만, 심장 박동 등을 고려하거나 와류 영역의 관찰을 목적으로 하는 실험 조건 등에서는 뉴턴 유체로는 실제 혈액의 유동을 완전히 모사할 수 없다고 판단된다.

#### 4. 결론

본 연구는 동정맥루를 모사한 in-vitro 실험에서 뉴턴 유체와 비뉴턴 유체를 사용함에 따라서 혈관을 통과하는 유동에 차이가 발생하는지 여부를 확인하고자 하였다. 이를 위해서 3D 프린터와 PDMS를 이용해 동정맥루 모사혈관을 제작하였고, glycerin과 xanthan gum을 이용해 혈액의 점도를 모사한 뉴턴 유체와 비뉴턴 유체를 제작하였다. 채널을 통과하는 유동은  $\mu$ -PIV 기법을 활용해 가시화되었고, 세 영역에서의 속도 프로파일을 그려 유체의 종류에 따른 속도 구배를 비교하였다. 최대 유속 조건에서는 대부분 영역에서 높은 shear rate값이 나타나 비뉴턴 유체와 뉴턴유체의 점도가 거의 일치하게 나타날 것으로 예상되었으며, 실제로 유동의 방향이 일정한 영역에서는 속도 프로파일 상에서의 차이가 나타나지 않았다. 하지만 저속 조건에서는 유동의 방향이 위치에 따라 변하는 영역에서 속도 프로파일의 차이가 나타났다. 결론적으로 고속조건에서는

뉴턴 유체를 사용해서도 실제 혈액의 유동을 근사적으로는 모사할 수 있으나 주로 관심이 있는 와류 등 복잡한 형상의 유동이 발생하는 영역이나 맥박에 따른 영향을 관찰하기 위해서는 비뉴턴 유체를 사용하는 것이 바람직하다고 판단된다.

#### 후 기

본 연구는 농림수산식품기획평가원 고부가식품기술개발사업(313023-3), 한국과학창의재단 학부생 연구프로그램 지원사업(20153316015), 한국해양과학기술진흥원 수산물 유통가공 기술개발사업(20150494)의 지원으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

#### REFERENCE

- 1) Hemphill, H. and Allon, M., Konner, K., Work, J., Vassalotti, J. A., 2003, "How can the use of arteriovenous fistulas be increased?" *Seminars in Dialysis*, Vol.16, No.3, pp.214~216
- 2) Jung, Y., Kim, N. and Kim, Y., 1998, "The Relation between Radial Artery, Cephalic Vein Diameter and Early Obstruction of Radiocephalic Arteriovenous Fistula in Hemodialysis Patients," *Korean Journal of Vascular and Endovascular*
- 3) Malec A.M, S.L. Alper, and S. Izumo, 1999, "Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis", *JAMA*, Vol.282, No.21, pp.2035~2042.
- 4) Bogdan, E. I. and Andrea, R., 2012, "Disturbed flow in radial-cephalic arteriovenous fistulae for haemodialysis: low and oscillating shear stress locates the sites of stenosis," *Nephrol Dial Transplant*, Vol.27, No.1, pp.358~368.
- 5) Kim, S., Park, S., Lee, J., 2013, "Hemodynamic simulation of arteriovenous fistulas having different anastomosis angles," *The KSME Annual meeting*, Vol.2013, No.12, pp.175~175
- 6) Jeon, M., Kim, H., Suh, S., Choi, Y., Lee, H., Doh, Y., 2013, "Flow Visualization of Arteriovenous Grafting Using PIV Technique", *KSME*, Vol.32, No.11, pp.985~990.
- 7) Bharadvaj, B.K., Mabon, R.F., Giddens, D.P., 1982a.

- “Steady flow in a model of the human carotid bifurcation. Part I”, Flow visualization. Journal of Biomechanics Vol.15, pp.349~362
- 8) Palmen, D.E.M., Gijzen, F.J.H., van de Vosse, F.N., and Janssen, J.D., 1997. “Diagnosing minor stenoses in carotid artery bifurcation models using the disturbed velocity”. Journal of Vascular Investigation Vol.3, No.1, pp.26~41.
- 9) Gijzen, F.J.H., Vosse, F.N., Janssen, J.D., 1999, “The influence of the non-Newtonian properties of blood on the flow in large arteries: steady flow in a carotid bifurcation model” Journal of Biomechanics Vol.32, No.6, pp.601~608.
- 10) Nguyen, M.T. and Lee, S.W. 2015. “Numerical Study on Blood Flow Dynamics and Wall Mechanics in a Compliant Carotid Bifurcation Model”, Journal of the Korean Society of Visualization, Vol.13, No.2, pp.28~32
- 11) Perktold, K., Peter, R.O., Resch, M., Langs, G., 1991. “Pulsatile nonNewtonian flow in three-dimensional carotid bifurcation models: a numerical study of flow phenomena under different bifurcation angles”, Journal of Biomedical Engineering Vol.13, pp.507~515.
- 12) Cho, Y. I., Kensey, R., 1991. “Effects of the non-Newtonian viscosity of blood flows in a diseased arterial vessel. Part 1: Steady flows”. Biorheology Vol.28, pp.241~262
- 13) Rodkiewicz, C.M., Sinha, P., Kennedy, J.S., 1990. “On the application of a constitutive equation for whole human blood”, Journal of Biomechanical Engineering Vol.112, pp.198~06.
- 14) Lillehoj, P.B. and C.M. Ho., 2010. “A long-term, stable hydrophilic poly(dimethylsiloxane) coating for capillary-based pumping”, in Micro Electro Mechanical Systems (MEMS), 2010 IEEE 23rd International Conference.
- 15) Anastasiou, A. D., A. S. Spyrogianni, K. C. Koskinas, G. D. Giannoglou and S. V. Paras, 2012. "Experimental investigation of the flow of a blood analogue fluid in a replica of a bifurcated small artery." Medical Engineering & Physics Vol.34, No.2, pp.211~218.
- 16) Thielicke, W. S., E.J., 2014. "PIVlab-Towards User-friendly, Affordable and Accurate Digital Particle Image Velocimetry in MATLAB." Journal of Open Research Software Vol.2 No.1.