



## BİYOMÜHENDİSLİKTE KULLANILAN KAN ANALOGLARINA GENEL BİR BAKIŞ

### An Overview of Blood Analogues Used in Bioengineering

Hatice BİLGİLİ<sup>1</sup>  Teymuraz ABBASOV<sup>2</sup>   
<sup>1,2</sup>İnönü Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Malatya

Geliş Tarihi / Received: 14.09.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 28.09.2020

Yayın Tarihi / Published: 30.11.2020

## ÖZ

Biyomühendislikte yapılan çalışmalarda in vitro deneyler için gerçek kanın kullanılması; elde edilmesi, saklanması, manipülasyonu, büyük miktarlarda gerekli olması, hava ile temas ettiğinde yapısının değişmesi ve toksisitesi gibi nedenlerden dolayı pek mümkün değildir. Bu yüzden in vitro ortamda yapılan deneylerde kan yerine kullanılacak sıvıların araştırılması önemli bir konudur. Bu sıvıların insan kanına benzer reolojik özellikler göstermesi beklenir. Fakat kan reolojisi son derece karmaşık olduğundan, kanın tüm reolojik özelliklerini karşılayan analog sıvılar geliştirmek oldukça zordur. Tek bir analog sıvısı ile kanın bütün özellikleri aynı anda sağlanamadığından, laboratuvar ortamında yapılacak çalışmanın özelliğine bağlı olarak kan yerine geçecek farklı kan analoglarının seçimi yapılmaktadır. Yapılan çoğu çalışmalarda, bu kan analogları için hazırlanan bileşimlere Xanthan Gum (XG) ilavesiyle kanın reolojik özelliklerine en yakın davranış sergileyen analoglar ön plana çıkmaktadır. Bu çalışmamızda in vitro koşullarda kanın yerine geçebilecek kan analog sıvılarının araştırılması yapılmış, bu analogların reolojik özellikleri tablolarla sunulmuş ve önerilerde bulunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Biyomühendislik, Kan Analogu, Reoloji, Xanthan Gum

## ABSTRACT

The use of real blood for in vitro experiments in bioengineering studies is unlikely not possible due to reasons as; obtaining, storing, manipulating, being required in large quantities, changing of the structure when exposed to air and toxicity. Therefore, it is an important issue to investigate the fluids that will be used instead of blood in the in vitro experiments. These fluids are expected to exhibit rheological properties similar to human blood. However, as blood rheology is extremely complex, it is difficult to develop blood analogue fluids that meet all rheological properties of blood. Since all properties of blood cannot be achieved at the same time with a single analogue fluid, depending on the characteristics of the study in laboratory environment different blood analogues are selected to replace blood. In most studies, analogues exhibiting the closest behavior to the rheological properties of the blood come to the fore with the addition of Xanthan Gum (XG) to the compositions prepared for these blood analogs. In this study; blood analogue fluids that can replace blood in in vitro conditions have been investigated, the main characteristics of these analogs have been presented with tables and suggestions have been made.

**Keywords:** Bioengineering, Blood Analogue, Rheology, Xanthan Gum

## GİRİŞ

İnsan yaşamının temel bir bileşeni olan kan, dolaşım sistemi ile hücre dokularına ve vücudun organlarına hayati maddeleri taşıyan iki fazlı karmaşık bir sıvıdır. Kanın temel bileşenleri özelleşmiş hücreler ve sıvılardan oluşur. Kanın analizi günümüzde çoklu hayat kurtarıcı prosedürlerin başarısında önemli bir rol oynamaktadır (Rogers, 2011). Bununla birlikte insan metabolizmasının incelenmesi, modellenmesi, yapay organlar, operasyonlar, ilaç taşınımı, görselleştirme vb. çalışmaları yapılırken gerçek kanın masaüstü (in vitro) deneylerde kullanılması çok zor hatta kimi zaman da imkânsızdır. Çünkü çoğu uygulamalarda kanın doğal nitelikleri aşağıdaki sorunları ortaya çıkarmaktadır (How, 1996):

- Gerçek kan bileşimi donörden donöre farklılık gösterir.
- Metabolik süreçler nedeniyle kanın özellikleri zamanla değişir.
- Opaklık, kanla ilgili yapılacak olan optik akış çalışmalarını kısıtlar.
- Güvenlik açısından gerçek kanla çalışmak hastalık ve enfeksiyon açısından tehlike oluşturur.
- Kan sedimantasyona maruz kalan iki fazlı, kararsız bir sistemdir.
- Kan sıvı benzeri akışını engelleyerek pıhtılaşabilir.
- Tek bir donörden elde edilebilen hacim sınırlıdır ve bu da yüksek hacimli uygulamaları sınırlar.
- Maliyeti fazladır.
- Etik sorunlar ortaya çıkar.

Dolayısıyla biyomühendislikle uğraşan araştırmacıların gerçek kan yerine geçebilecek sıvılar olan kan analoglarını seçmeleri günümüzün önemli konularından biridir. Ancak kan yerine kullanılacak kan analogları için öncelikle kanın yapısının ve reolojisinin iyi bilinmesi ve yapılacak olan çalışmaya göre uygun olan kan analogunun seçilmesi gerekmektedir.

### 1.1. Kan Reolojisi

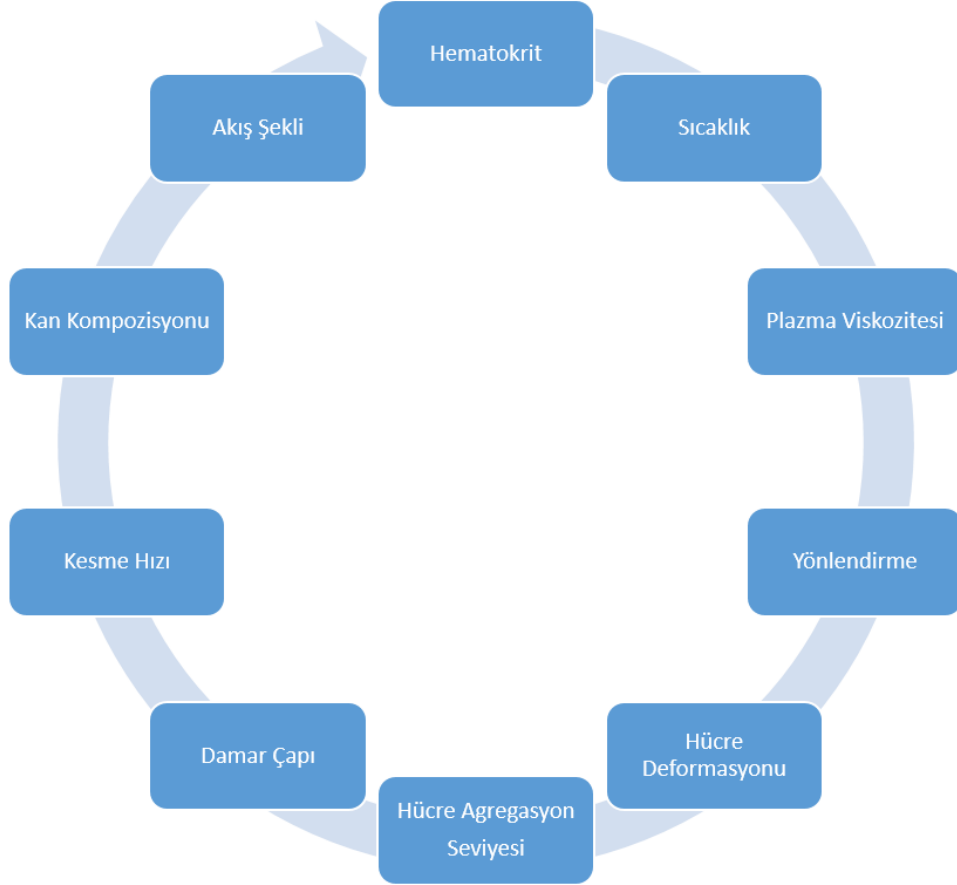
Araştırmacıların günümüze kadar yaptığı deneysel çalışmalar, kan akışının kayma-inceleme, viskoelastisite, akma gerilimi ve tiksotropi gibi non-Newtonyen özellikler sergilediğini göstermiştir. Kanın karmaşık reolojisi, plazma viskozitesi, hematokrit ve özellikle eritrositlerin hareketsizken veya düşük kesme hızlarında agregalar oluşturma ve yüksek kesme hızlarında deforme olma eğilimi, enerji depolamaları ve bu enerjiyi salmaları gibi çeşitli faktörlerden etkilenir (Farina, Mikelic, Saccomandi, Sequeira, ve Toro, 2018).

### 1.1.1. Kan Bileşenleri

İki fazlı karmaşık bir sıvı olan kanın ilk fazı sıvı fazdır ve bu faz % 90'dan fazla su içeren kan plazmasından oluşur. İkinci fazı ise; kırmızı kan hücreleri olan eritrositler (RBC), beyaz kan hücreleri olan lökositler (WBC) ve trombositlerden oluşan tanecikli fazdır (Rogers, 2011). Normal RBC'ler kanın reolojik davranışının önemli bileşenleridir ve tipik olarak çapları 6-8 µm ve maksimum kalınlıkları 1.9 µm olan bikonkav disklerdir (Farina vd., 2018). RBC'lerin hacimsel olarak toplam kan hacmine oranı olan ve sağlıklı insanlarda % 40-50 civarında olan hematokrit, kan viskozitesini ve reolojisini etkileyen parametrelerden biridir. Hematokriti belirleyen RBC'lerin yalnızca miktarı değil aynı zamanda dolaşımdaki maruz kaldıkları hızlar da doğrudan reolojik davranışta ve viskozitede değişime neden olur. RBC'lerin dolaşımında hıza bağlı olarak deformasyon veya agregasyon oluşumları kanın reolojik davranışında oldukça karmaşık ve önemli bir parametre olmalarına neden olmaktadır (Farina vd., 2018; Wickramasinghe, Kahr, ve Han, 2002).

### 1.1.2. Viskozite

İnsan kanının dolaşımdaki davranışını incelemek için gerekli olan faktörlerden biri de viskozitedir. Gerçek dolaşım sistemindeki kan akışına benzer bir yapının in vitro koşullarda oluşturulması ve viskozitede meydana gelen değişikliklerin incelenmesi biyomühendislikte yapılan çalışmalar açısından çok önemlidir. Çünkü viskozitenin in vitro ölçümleri, hem periferik dolaşımın fizyolojik kavramları hem de patofizyolojik süreçlerin ve terapötik müdahalelerin değerlendirilmesi için büyük önem taşımaktadır (Pries vd., 1994). Kanın viskozitesi genel olarak kan kompozisyonuna (örn. Hematokrit), RBC'lerin davranışlarına, sıcaklığa, kesme hızına, damar çapına (örn. Fåhræus-Lindqvist etkisi), hücre agregasyon seviyesine, şekle, deformasyona ve yönlendirme gibi etkenlere bağlıdır (Sousa, Pinho, Oliveira, ve Alves, 2011). Şekil 1.'de kan viskozitesinin bağlı olduğu değişkenler gösterilmiştir.



Şekil 1. Kan viskozitesinin bağlı olduğu değişkenler (Sousa vd., 2011).

RBC'lerin bağıl hacmi olan hematokrit, karmaşık viskozitenin viskoz ve elastik bileşenlerinin büyüklüğünü önemli ölçüde etkiler (Deutsch, Tarbell, Manning, Rosenberg ve Fontaine, 2006; How, 1996). Akış hızından etkilenen RBC'lerin deformasyonu viskoziteyi azaltırken, agregasyonu ise viskoziteyi arttırmaktadır (How, 1996; Waite ve Fine, 2007). Periferik dolaşımda yüksek hızlarda ( $400 \text{ s}^{-1}$  kayma hızlarında) RBC'ler bikonkav şeklini kaybederek uzama eğilimine girer ve deforme olurlar, bu durum görünür viskozitede bir azalmaya yol açar. Görünür viskozitedeki azalma küçük damarlarda (iç çapı 1 mm'den küçük olan ve özellikle çapı 100-200  $\mu\text{m}$  olan damarlar) büyük damarlara göre daha belirgindir. Azalan damar çapıyla birlikte Fåhræus-Lindqvist etkisi olarak bilinen bir davranışla görünür kan viskozitesi önemli ölçüde azalır (Anastasiou, Spyrogianni, Koskinas, Giannoglou, ve Paras, 2012; Farina vd., 2018; How, 1996). Mikrosirkülasyona özgü bu küçük damarlarda, kan viskoelastik bir yapıya evrilir. Düşük hızlarda ise plazma proteinlerinin konsantrasyonuna bağlı olarak, RBC'ler, kan viskozitesinde bir artışa neden olan agrega yapıları (ruleaux) oluştururlar ve bu RBC agregasyonunun boyutu, RBC konsantrasyonunun ve kesme hızının (shear rate) bir fonksiyonudur (Sousa vd., 2011; Yılmaz ve Gündoğdu, 2008; Zydney, Oliver, ve Colton, 1991). Kesme hızını arttırarak bu agregalar giderek deforme olur ve sonuç olarak

görünen viskozite değişir (Anastasiou vd., 2012; Fournier, 2011). Dolayısıyla RBC'lerin periferik dolaşımdaki davranışı kanın viskoelastisite, tiksotropi ve kayma inceltme davranışını etkileyerek non-Newtonyen özellikler sergilemesine neden olur (Gijssen, Van De Vosse, ve Janssen, 1999; Gijssen, Allanic, Van De Vosse, ve Janssen, 1999; Sousa vd., 2011). Bu yüzden kan analogları tasarlanırken ya da seçilirken viskozite önemli bir parametre olarak değerlendirilmelidir.

### **1.1.3. Kan ve kan analoglarının reolojik akış davranışları**

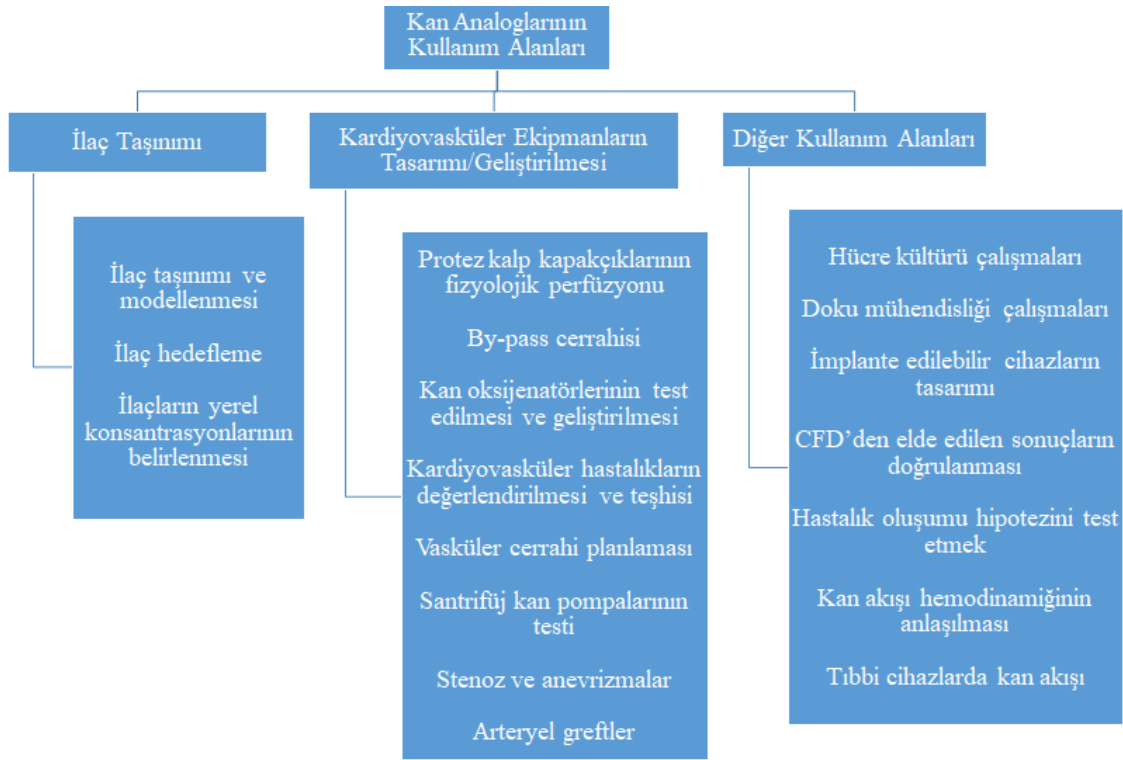
Araştırmacıların bir bölümü, kanın kesme inceltici özelliklerini göz ardı etmiş ve araştırmalarında kanı modellemek için su gibi Newtonyen sıvıları kullanmıştır (Crawshaw, Quist, Serrallach, Valeri, ve Logerfo, 1980; Gray, Owen, ve Escudier, 2007). Ancak viskozimetrik akışta kanın kayma incelmeye ve viskoelastisitesi (Chien, 1975; Chien, Usami, Taylor, Lundberg, ve Gregersen, 1966; Chien, 1970; Vallet ve Meskat 1975; Kita ve Dobashi, 2015) mikroskopik yapısı ile yakından ilişkilidir. Kan büyük arterlerde kütle akış hızı yeterince yüksekse Newtonyen gibi görünür (Gray vd., 2007; Mann ve Tarbell, 1990). Bununla birlikte, büyük damarlarda bile, kan akışının pulsatil (yani, zamana bağlı) doğası nedeniyle Newton dışı yani non-Newtonyen etkiler önemli olabilir (Sousa vd., 2011). Kanın Newton sıvısı olarak modellenmesi ortalama kesme hızları (mean shear rates) ve ortalama arter çapları için geçerlidir. Ancak kan, tüm akışta lokal kesme hızı (local shear rate) hem zaman hem de mekana göre değiştiği ve bazı yerlerde kaçınılmaz olarak ortalamanın altına düştüğü için non-Newtonyen davranış sergilemektedir (Gray vd., 2007). Ayrıca RBC'ler kanın reolojik davranışını belirlemede önemli unsurlardır; hem kesme incelmeye hem de viskoelastisite, kırmızı kan hücrelerinin agregasyonu, deformasyonu ve hizalanması ile ilgilidir (Farina vd., 2018; Gijssen, Allanic vd., 1999; Gijssen, Van De Vosse vd., 1999). Ayrıca kan viskoelastik bir sıvı olduğundan, akış çalışmaları için seçilen bir analog, kanın hem akıştaki enerjiyi dağıtma hem de akış koşulları değiştikçe enerjiyi depolama ve salma kabiliyetiyle eşleşecekse viskoelastik olmalıdır (Liesch, 1989). Sonuç olarak insan kanı, sabit viskozimetrik akışlarda düşük kesme hızlarında belirgin kayma inceltme davranışı sergileyen non-Newtonyen bir sıvıdır ve teorik ve pratik yapılan araştırmalarda kullanılacak analoglar buna göre seçilmelidir (Kita ve Dobashi, 2015).

## **2. BİYOMÜHENDİSLİKTE KAN ANALOGLARININ KULLANIM ALANLARI**

Kan analogları çok genel bir alanı kapsamakla birlikte tıpta in vivo olarak kullanılan kan volüm arttırıcılarla karıştırılmamalıdır. Biyomühendisliğin ilgilendiği kan analogları

laboratuvar çalışmalarında in vitro deneylerde kullanılan ve kanın özelliklerine mümkün oldukça yakın davranış özellikleri gösteren bileşimlerdir.

Biyomühendislikte yapılan çalışmalarda, gerçek kanı in vitro koşullarda kullanmak, yapısının değişmesi, temin edilmesi, saklanması, toksisitesi gibi nedenlerden dolayı oldukça zordur. Gerçek kan kullanılırken, kanda akış olmadığında kısmi pıhtılaşma, viskozite, viskoelastik, stres parametreleri ve reolojik değerleri ciddi şekilde etkilenmektedir (Farina vd., 2018). İn vitro dolaşım testlerinde kan yerine kullanılacak olan kan analog sıvılarından beklenen en önemli özellikler kanın tanecikli yapısını, reolojisini ve viskoelastik yapısını taklit ederek gerçek kanın özelliklerini mümkün olduğunca sergilemesidir. Aşağıda Şekil 2’de genel olarak bu kan analog sıvılarının kullanım alanları gösterilmiştir.



Şekil 2. Kan Analog Sıvılarının Genel Olarak Kullanım Alanları

Kan analog sıvıları biyomühendislikte; yapay kalp kapakçıklarında fizyolojik perfüzyonunun simüle edilmesi (Pohl, Wendt, Werner, Koch, ve Lerche, 1996), protez replasman kalp kapakçıklarının uzun dönem uygunluklarının test edilmesi ve olası komplikasyonlarının belirlenmesi, yapay kalplerin test edilmesi (Carey ve Herman, 1989; Mann ve Tarbell, 1990), kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesi ve teşhisi, vasküler ameliyatlarda planlanması, kan akışı hemodinamiğinin incelenmesi, kardiyovasküler ekipmanların geliştirilmesi, implante edilebilir tıbbi cihazların tasarımı (Anastasiou vd., 2012;

Sousa vd., 2011; Yılmaz ve Gündoğdu, 2008), santrifüj kan pompasının test edilmesi, elektrikli ventriküler destek cihazının testi, doppler ultrason velosimetrisi testleri (G. Zhang, M. Zhang, Yang, Zhu, ve Hu, 2008), kardiyopulmoner baypas sırasında bir kan oksijenatöründe akan kanın kayma inceltme davranışının incelenmesi (Wickramasinghe vd., 2002), hesaplamalı akışkan dinamiğinden elde edilen sonuçların doğrulanması için deneyler yapılması (Benard, Jarny, ve Coisne, 2007), doku mühendisliğinde fizyolojik in vivo koşullarının yaratılması, hücre kültürü deneyleri, arter modellemesi (Van Den Broek vd., 2008), ilaçların dolaşım sistemi yoluyla taşınması, modellenmesi ve konsantrasyonlarının belirlenmesi (Sousa vd., 2011; Yılmaz ve Gündoğdu, 2008), parçacık görüntüsü hız ölçümü (PIV) (Yousif, Holdsworth, ve Poeping, 2011) gibi alanlarda kullanılmaktadır.

Kan benzeri sıvıların belirlenmesi ve karakterizasyonu birçok çalışmanın konusu olmuştur. Kan analoglarını kullanan en eski çalışmalar, dextran ve kalsiyum klorür karışımında 1  $\mu m$  polistiren kürelerin süspansiyonu olarak kabul edilmiştir (Fukada, Seaman, Liepsch, Lee, ve Friis-Baastad, 1989). Ramnarine ve arkadaşları en uygun fiziksel ve akustik özelliklere sahip Orgasol, gliserol, dekstran karışımından oluşan kan taklit eden sıvı önermiş ve bu sıvının insan kanıyla karşılaştırılabilir geri saçılımının olduğunu ve frekans spektrumunun insan kanı ile uyum gösterdiğini bildirmiştir (Ramnarine, Nassiri, Hoskins, ve Lubbers, 1998). Literatürde bazı çalışmalarda kullanılan parçacıkların çapları naylon için 3-5  $\mu m$  (Oates, 1991), polistiren mikroküreler için 30  $\mu m$  (Kimme-Smith, Hussain, Duerinckx, Tessler, ve Grant, 1990) ve Sephadex için 20-70  $\mu m$  'dir (Hoskins, Anderson, ve McDicken, 1989; Ramnarine vd., 1998). Pinho ve arkadaşları RBC deformasyonunu taklit etmek için son yıllarda yaptıkları bir çalışmada çeşitli çaplarda (<10  $\mu m$ ) PDMS (Polidimetilsiloksan) mikroparçacıkları ile dextran'ı birlikte kullanmışlardır (Pinho, Muñoz-Sánchez, Anes, Vega, ve Lima, 2019).

Kan akışı ve reolojisinin önemli olduğu çalışmalarda ise kanın reolojik davranışına benzer analogların kullanılması gereği ortaya çıkmıştır. Pincombe ve Mazumdar yaptığı modelleme çalışmasında kanın arterlerden akışının matematiksel olarak doğru olması için non-Newtonyen sıvılar kullanılması gerektiği sonucuna varmıştır (Pincombe ve Mazumdar, 1997). Mann ve Tarbell uygun konsantrasyonlardaki sulu poliakrilamid çözeltilerinin, normal insan kanına benzer şekilde viskoz özellikler sergilediğini, ancak önemli ölçüde daha yüksek esnekliğe sahip olduğunu bildirmiştir (Mann ve Tarbell, 1990). Kan analog sıvıları için sulu poliakrilamid (PAA), XG ve karboksimetilselüloz (CMC) gibi yüksek moleküler ağırlıklı polimer çözeltileri ile çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Brookshier ve Tarbell, 1993; Moravec ve

Liepsch, 1983). Bir diğer çalışmada kırılma indisi baz alınarak kan analog sıvısı karışımında Sodyum İyodür, Sodyum Tiyosiyanat (NaSCN), Potasyum Tiyosiyanat (KSCN) kullanılmıştır (Nguyen vd., 2004). Gijzen, Allanic ve arkadaşları büyük arter modelinde kullanılmak üzere seyreltilmiş bir potasyum tiyosiyanat çözeltisine XG ilavesi, PMMA (Plexiglas) ile özdeş bir kırılma indisine sahip kan analog kayma inceltme davranışına sahip non-Newtonyen bir çözelti oluşturmak için XG'yi kullanmışlardır (Gijzen, Allanic vd., 1999; Gijzen, Van De Vosse vd., 1999). Gliserol ile eklenen sulu bir XG çözeltisi de reolojik davranış açısından Brookshier ve Tarbell tarafından test edilmiş, ancak bu çözeltilerin kırılma indisi hakkında veri verilmemiştir. Brookshier yaptığı çalışmada çeşitli hematokrit seviyelerinde kan reolojisini ayarlamak için kan analogu olarak XG ve gliserin karışımı kullanmıştır (Brookshier ve Tarbell, 1993).

Sousa vd. (2011) ise mikrodolaşımı taklit etmek için yaptıkları çalışmada, poliakrilamid (PAA) ve XG karışımını çeşitli hematokrit seviyelerinde kan reolojisini ayarlamak için kullanılmıştır. Sousa vd. (2011) bu çalışmada benzer makaslama reolojilerine sahip iki farklı kan analog çözeltisinin (PAA ve XG) akış modellerinin oldukça farklı olduğunu göstermektedir. Ayrıca, akışkanın elastik özelliklerinin, akış karakteristikleri üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğunu ve PAA çözeltisinin çok daha güçlü bir elastik karakter sergilediğini göstermiştir (Sousa vd., 2011). Aynı şekilde farklı araştırmacılar da sulu XG çözeltilerinin, sulu PAA çözeltilerinden daha düşük bir elastik bileşene sahip olduğunu, ancak yine de normal hematokrit kanından daha esnek olduğunu vurgulamakla birlikte XG çözeltilerinin PAA çözeltilerinden daha uygun bir kan analog sıvısı olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir (Brookshier ve Tarbell, 1993). Gray ve arkadaşları iki farklı XG bazlı kan analogları (gliserinli ve gliserinsiz) kullanılarak arteriyel damarlardaki akışı incelemiştir. Deneylerinde, bazı araştırmacılar kalp döngüsünün nabzını yeniden üretmek için zamana bağlı bir akış düşünmüş ve Newtonyen akışı için elde edilen duvar kesme gerilmelerinin, kesme inceltme davranışına sahip non-Newtonyen sıvılar olduğunda elde edilenlerden çok farklı olduğunu göstermişlerdir (Gray vd., 2007). Van den Broek vd. (2008) yaptığı çalışmada kültür ortamında uygun bir viskozite için kültür ortamının viskozitesini, XG kullanılarak arttırmış ve tam kan hakkındaki literatür verileriyle karşılaştırılarak kan-analog kayma inceltme davranışına sahip bir ortam (XG-ortamı) elde etmiştir. Zhang vd. (2008) santrifüj kan pompasını sırasıyla çalışma sıvıları olarak sulu XG çözeltisi ve su kullanılarak test etmiştir.



## BULGULAR VE TARTIŞMA

Kan analoglarının çeşitleri ve kullanım alanları genel olarak Tablo 1’de verilmiştir. İnvitro deneylerde kullanılacak olan bu kan analoglarının özellikleri tamamen yapılacak olan çalışmaya göre belirlenir. Görüntüleme ile ilgili yapılan çalışmalarda optik özellikler, ultrason deneylerinde geçirgenlik ve saçılma, akış modellemede viskoelastik yapı, Newtonyen yada non-Newtonyen akış davranışı ihtiyacı gibi öne çıkan özellikler kan analogunun seçiminde belirleyicidir. Bütün bu çalışmalarda asıl istenen kullanılan analogun insan kanına benzer reolojik özellikler göstermesidir. Kan reolojisi son derece karmaşık olduğundan, kanın tüm reolojik özelliklerinin tam bir tanımını veren analog sıvılar geliştirmek oldukça zordur (Sousa vd., 2011).

**Tablo 1.** Kan Analogları ve Kullanım Alanları

	XG	GLY	CMC	PAA	KSCN	ORG	DEX	PMMA	DİĞ	Referans
<b>Aarter modelleme ve Kan dolaşımı ve Reoloji</b>										Anastasiou vd., 2012; Botnar vd., 2000; Brookshier ve Tarbell, 1993; Completo, Galdes, ve Semiao, 2014; Deplano, Knapp, Bailly, ve Bertrand, 2014; Gijzen, Allanic, vd., 1999; Gijzen, Van De Vosse, vd., 1999; Gray vd., 2007; Mann ve Tarbell, 1990; Moravec ve Liepsch, 1983; Najjari, Hinke, Bulusu, ve Plesniak, 2016; Shibeshi ve Collins, 2005

<b>Mikro akışkan</b>									Brindise, Busse, ve Vlachos, 2018; Calejo, Pinho, Galindo-Rosales, Lima, ve Campo-Deaño, 2016; Campo-Deaño, Dullens, Aarts, Pinho ve Oliveira, 2013; Moita vd., 2019; Sousa vd., 2011
<b>Protez kalp kapakçıkları</b>									Bernacca, Gulbransen, Wilkinson, ve Wheatley, 1998; Carey ve Herman, 1989; Chandran ve Khalighi, 1984; Lewis ve Macleod, 1983; Nandy ve Tarbell, 1987; Pohl vd., 1996
<b>Doppler ve Ultrason</b>									Hoskins vd., 1989; Kimme-Smith vd., 1990; Nugent ve Bertram, 2010; Oates, 1991; Raine-Fenning vd., 2008; Ramnarine vd., 1998
<b>Kan Oksijenatör</b>									Wickramasinghe vd., 2002
<b>Kardiyo vasküler</b>									Benard vd., 2007
<b>Kan pompası</b>									Throckmorton vd., 2007; Zhang vd., 2008
<b>Hücre Kültürü</b>									Van Den Broek vd., 2008
<b>PIV ölçümleri</b>									Yousif vd., 2011

XG : Xanthan Gum

GLY : Gliserin

CMC : Karboksimetilselüloz

PAA : Poliakrilamid

KSCN : Potasyum Tiyosiyanat

ORG : Orgasol

DEX : Dekstran

PMMA : Polimetil Metakrilat

DİĞ: Diğer (Brij40, polystyrene divinylbenzene, süt, sodium iodide, sodium thiocyanate, hyaluronic acid, dimethylsulfoxide vb.)

Tablo 1 incelendiğinde in vitro çalışmalarda XG doppler, ultrason ve PIV çalışmaları dışında neredeyse bütün çalışmalarda kullanılabilir. Tablo 2’de ise literatürde sunulan ve biyomühendislik çalışmalarında kullanılan kan analogları ve konsantrasyonlarından örnekler verilmiştir. Tablo 2’den görüldüğü gibi kan analogları kimyasal terkip bakımından (XG, Gliserin, AP30, KSCN, Orgasol vs) geniş bir spektrum içermektedir. Ayrıca kan analoglarının içerdiği bileşenlerin konsantrasyonları da farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar kan analoglarının kullanım yerleri ve amaçlarına göre de çeşitlilik göstermektedir (Tablo 2). Buna göre kan analoglarının biyomühendislikte in vitro çalışmalarında kullanılabilmesi için, bu analogların yapılacak çalışmanın niteliğine göre seçilmesi çok önemlidir.

**Tablo 2.** Kan Analogları ve Bileşenlerin Konsantrasyonları.

XG %	GLY %	PAA %	Sepe- ran AP30 %	KSCN %	Praes- tol	Orgasol+ Dextran %	Kullanım alanı	Referans
0,0375	-	-	-	-	-	-	arter modelleme	Mann ve Tarbell, 1990
-	-	-	0,02	-	-	-		
0,04	40	-	-	-	-	-	kanın viskoelastik özellikleri	Brookshier ve Tarbell, 1993
0,0075	40	-	-	-	-	-		
0,075	50	-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-	0,0031	-	kalp kapakçık- larının in vitro testi	Pohl vd., 1996
-	-	-	-	-	0,0062	-		
-	-	-	-	-	0,0125	-		
-	-	-	-	-	0,025	-		
0,0025	-	-	-	-	-	-		
0,005	-	-	-	-	-	-		
-	10,25	-	-	-	-	5µm+3,4 2	doppler akış testi	Ramnarine vd., 1998
-	10,25	-	-	-	-	10µm+3, 42		
-	10,25	-	-	-	-	20µm+3, 42		
0,0075	40	-	-	-	-	-	oksijenatör	Wickramasin ghe vd., 2002
0,04	40	-	-	-	-	-		
0,075	50	-	-	-	-	-		
0,02	20	-	-	-	-	-	partikül görüntü velosimet- risi (PIV) ve lazer Doppler velosimet- risi (LDV) testleri	Benard vd., 2007
0,03	20	-	-	-	-	-		
0,02	30	-	-	-	-	-		
0,03	30	-	-	-	-	-		
0,02	40	-	-	-	-	-		
0,03	40	-	-	-	-	-		
0,02	-	-	-	30	-	-		
0,03	-	-	-	30	-	-		
0,02	-	-	-	40	-	-		
0,03	-	-	-	40	-	-		
0,02	-	-	-	50	-	-		
0,03	-	-	-	50	-	-		
0,02	-	-	-	60	-	-		
0,03	-	-	-	60	-	-		

0,07	-	-	-	-	-	-	Kardiyo vasküler sistem	Gray vd., 2007
0,06	35	-	-	-	-	-		
0,0004	-	-	-	-	-	-	santrifüj kan pompasının testi	Zhang vd., 2008
0,0006	-	-	-	-	-	-		
0,001	-	-	-	-	-	-		
0,002	-	-	-	-	-	-		
0,05	-	0,0125	-	-	-	-	Mikro dolaşım	Sousa vd., 2011
0,027	29,9	-	-	-	-	-	Küçük arterlerdeki akışın incelenmesi	Anastasiou vd., 2012
0,032	29,9	-	-	-	-	-		
0,032	25,3	-	-	-	-	-		
0,021	20,9	-	-	-	-	-		
-	32,6	-	-	-	-	-		
0,01	-	-	-	-	-	-	Kan analog akışlarının reolojik ve dinamik karakterizasyonu	Completo vd., 2014
0,02	-	-	-	-	-	-		
0,03	-	-	-	-	-	-		
0,05	-	-	-	-	-	-		
0,02	30	-	-	-	-	-		
0,01	35	-	-	-	-	-		
0,02	35	-	-	-	-	-		
0,03	35	-	-	-	-	-		
0,05	35	-	-	-	-	-		
0,02	40	-	-	-	-	-		

XG : Xanthan Gum

GLY: Gliserin

PAA : Poliakrilamid

AP30 : Seperan

KSCN : Potasyum Tiyosiyanat

Tablo 1 ve Tablo 2 birlikte incelendiğinde biyomühendislikte yapılan in vitro çalışmalarda kan reolojisini taklit etmek için araştırmacıların en çok kullandığı kan analogu olarak farklı konsantrasyonlardaki XG ve XG içeren solüsyonların olduğu açıkça görülmektedir.

Yüksek moleküler ağırlıklı olan XG, lahana üzerinde bulunan *Xanthomonas Campestris* bakterisi tarafından üretilen bir polisakkarittir. XG çok kararlı bir kıvamlaştırıcıdır ve düşük konsantrasyonları bile yüksek viskozitelere ve kayma inceltme davranışına neden olur (Van Den Broek vd., 2008). Genel olarak XG toksik bakımdan da güvenli bir katkı maddesi olarak gıda sanayisinde de kullanılmaktadır. Babbar ve Jain yaptıkları bir çalışmada bakteri ve mantar kültürleri için XG'nin biyouyumluluğunu kanıtlamışlardır (Babbar ve Jain, 2006).

Sonuçta biyomühendislikte kullanılan kan analoglarının tasarlanması veya seçilmesi çok önemlidir. Bu analoglar kan dolaşımı benzeri teorik ve pratik çalışmaların yapılması için çok geniş imkanlar oluşturmaktadır. Yapılan derleme ve incelemelerden görüldüğü gibi in vitro çalışmalarda en yaygın olarak kullanılan kan analogları XG ve gliserin içeren kan analoglarıdır. Tablo 1 ve Tablo 2'den de görüldüğü gibi farklı fizyolojik durumlara göre farklı kan analogları modelleri oluşturmak mümkündür.

Öte yandan XG içeren solüsyonların hemen hemen hepsi akışkana non-Newtonyen özellik vermektedir. Genelde bu non-Newtonyen davranış özellikleri çeşitli reolojik modellere uyum sağlamaktadır (Power-Law, Carreau Yashuda, Casson vb). Literatürde kan analogları üzerinde yapılan çalışmalar detaylı incelendiğinde biyomühendislik araştırmalarında kullanılan kan analoglarının daha ziyade Power-Law (Ostwald de Waele) reolojik modeline uyum sağladığı görülmüştür. Power-Law modeline göre akışkan ortamın reolojisi kayma gerilimi-kayma hızı ilişkisi olarak  $\tau = k\dot{\gamma}^n$  şekilde yazılır. Burada;  $\tau$  kayma gerilimi (Pa),  $\dot{\gamma}$  kayma hızı ( $s^{-1}$ ),  $k$  ve  $n$  ise kan analogunun reolojik parametreleridir.  $k$  kan analogunun kıvamlılığını,  $n$  ise kan analogunun non-Newtonyen davranış katsayıdır.  $n = 1$  olduğunda akışkan ortam Newtonyen özellik taşımaktadır.  $n < 1$  olduğunda akışkan ortam psödoplastik  $n > 1$  olduğunda ise dilatant özellikler sergilemektedir. Literatürde sunulan ve biyomedikal mühendisliğinde kullanılan XG solüsyonlarının esasen psödoplastik, ( $n < 1$ ) özellikler taşıdığı kanıtlanmıştır (Chhabra ve Richardson, 2008; Yılmaz ve Gündoğdu, 2008).

Tablo 3'te biyomühendislikte yapılan in vitro çalışmalarda yaygın olarak kullanılan XG ve Gliserin karışımı olan kan analoglarının reolojik parametreleri gösterilmiştir. Aynı zamanda Tablo 3'ten görüldüğü gibi reel ortamlar için in vitro çalışmalarda kullanılan kan analoglarının reolojik parametreleri geniş bir aralıkta değişmektedir ( $0.51 \leq n \leq 1$ ,  $0.02 \leq k \leq 0.3$ ). Ancak literatürdeki yapılan in vitro çalışmalardan kan analogları için insan kanına daha çok benzerlik gösteren en optimum karışımın 35G-0.02XG (su/gliserin (35% w/w) / Xanthan (0.02% w/w)) olduğu görülmektedir. Bu kan analogunun reolojik parametreleri ise  $n = 0.82$ ,  $k = 0.0132 Pa \cdot s^{0.82}$  dir. Dolayısıyla kan analogları gerçek kan ortamlarında olduğu gibi hem iyi bir akışkanlığa hem de elastitiseye ve kıvamlılığa sahip olur. Ayrıca renksiz olmasından dolayı XG içeren kan analogları farklı bilim dallarındaki (manyetik ilaç hedefleme, optik, görüntüleme, hücre kültürü vs) reolojik davranış özelliklerinin incelenmesi için de araştırmacılar tarafından kullanılmaktadır (Completo vd., 2014; Sousa vd., 2011; Van Den Broek vd., 2008).

Bu açıdan XG içeren kan analoglarının manyetik ilaç hedefleme sistemlerinde etkin olarak kullanılabilmesi için bu ortamların reolojik parametrelerinin yukarıdaki gösterilen değerler civarında olmasında yarar vardır. Bu parametreleri sağlayan kan analoglarının oluşturulmasının basit laboratuvar ortamlarında bile kolaylıkla yapılabilir olması ve maliyetinin düşük olması en önemli avantajdır.

**Tablo 3.** Kan Analoglarının Reolojik Parametreleri

<i>Power-Law Reolojik Modeli</i>		$\tau = k\dot{\gamma}^n$	
<i>n</i> : güç yasası viskozite modelinin akış indeksi parametresi	<i>k</i> : güç yasası viskozitesinin tutarlılık indeksi parametresi	<u>Non-Newtonyen</u>	<u>Referans</u>
0.59	0.032	PAA	(Moravec ve Liepsch, 1983)
0.775	0.0149	PAA HCT:45	(Nandy ve Tarbell, 1987)
0.828	0.00926	Human Blood	(Kim, Cho, Jeon, Hogenauer, ve Kensey, 2000)
0.79	0.022	40G-0.0075XG	(Wickramasinghe vd., 2002)
0.59	0.110	40G-0.04XG	
0.54	0.017	0.01XG	
0.51	0.262	50G-0.075XG	
0.89	0.0025	0.01XG	
0.7964	0.0066	0.02XG	
0.7720	0.0088	0.03XG	(Completo vd., 2014)
0.6931	0.0187	0.05XG	
0.8160	0.0111	30G-0.02XG	
0.9038	0.0064	35G-0.01XG	
<b>0.8200</b>	<b>0.0132</b>	<b>35G-0.02XG</b>	
0.7549	0.0226	35G-0.03XG	
0.6814	0.0464	35G-0.05XG	
0.8156	0.0159	40G-0.02XG	

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Gerçek kanın laboratuvar ortamında kullanılması; hava ile temas ettiğinde yapısının değişmesi ve bunun önlenmesi için çeşitli kimyasallara ihtiyaç duyulması, güvenlik, fazla miktara ihtiyaç duyulması, temin edilmesi ve depolanması gibi nedenlerden dolayı çok zordur. Bu yüzden biyomühendislik çalışmalarda laboratuvar ortamında yapılan in vitro deneylerde kana en yakın sıvıların kullanılması tercih edilir. Bu sıvıların özellikleri yapılacak çalışmanın niteliğine göre değişmekle birlikte reolojik davranış açısından kana en yakın sıvılar kullanılması gereklidir. Kanın yerine geçen bu kan analogu sıvılar içerisinde reolojik davranış açısından kana en yakın olan XG ve gliserin karışımı olan sıvılardır. XG/Gliserin karışımı olan bu sıvılar in vitro çalışmalarda araştırmacıların kan analogu olarak en yaygın tercih ettiği karışımlardır. Literatürde kullanılan karışımlar arasında; kan analogu olarak kullanılan ve gerçek kana benzeyen XG/Gliserin karışımının reolojik parametrelerinin  $n = 0.82$ ,  $k = 0.0132 Pa \cdot s^{0.82}$  civarında seçilmesinde yarar vardır. Bu reolojik parametreleri sağlayan kan analogu, özellikle son yıllarda önemi gittikçe artan manyetik ilaç hedefleme (MDT) uygulamalarının biyomühendislik çalışmalarında kullanılabilir. Zira bu kan analogları hem iyi bir akışkanlık özelliğine hem de gerçek kanlarda olduğu gibi kıvamlılık ve viskoelastik yapıya sahiptirler. Ayrıca bu analoglar, manyetik ayırma (manyetoforez), görüntüleme, hücre kültürü

çalışmaları, kardiyovasküler cerrahi ekipmanları ile ilgili yapılan deneylerde, yapay organlarda kullanılabilir. Kan reolojisi ile ilgili çalışmalarda kullanıldığı gibi, bu karışımların içine kanın tanecikli yapısını taklit etmek için eritrositlerin çaplarına uygun plastik partiküller de eklenerek çalışmalar yapılabilir.

## Teşekkür

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje No: FDK-2017-775) tarafından desteklenmiştir. Katkılarından dolayı İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkürlerimizi sunarız.

## KAYNAKLAR

- Anastasiou, A. D., Spyrogianni, A. S., Koskinas, K. C., Giannoglou, G. D., Paras, S. V. (2012). *Experimental investigation of the flow of a blood analogue fluid in a replica of a bifurcated small artery. Medical Engineering and Physics*, 34, 211–218.
- Babbar, S. B., Jain, R. (2006). *Xanthan gum: An economical partial substitute for agar in microbial culture media. Current Microbiology*, 52, 287–292.
- Benard, N., Jarny, S., Coisne, D. (2007). *Definition of an experimental blood like fluid for laser measurements in cardiovascular studies. Applied Rheology*, 17, 44251- 1-44251-8.
- Bernacca, G. M., Gulbransen, M. J., Wilkinson, R., Wheatley, D. J. (1998). *In vitro blood compatibility of surface-modified polyurethanes. Biomaterials*, 19, 1151-1165.
- Botnar, R., Rappitsch, G., Beat Scheidegger, M., Liepsch, D., Perktold, K., Boesiger, P. (2000). *Hemodynamics in the carotid artery bifurcation: A comparison between numerical simulations and in vitro MRI measurements. Journal of Biomechanics*, 33, 137-144.
- Brindise, M. C., Busse, M. M., Vlachos, P. P. (2018). *Density- and viscosity-matched Newtonian and non-Newtonian blood-analog solutions with PDMS refractive index. Experiments in Fluids*, 59, 173-1-173-8.
- Brookshier, K. A., Tarbell, J. M. (1993). *Evaluation of a transparent blood analog fluid: Aqueous Xanthan gum/glycerin. Biorheology*, 30, 107-116.
- Calejo, J., Pinho, D., Galindo-Rosales, F. J., Lima, R., Campo-Deaño, L. (2016). *Particulate blood analogues reproducing the erythrocytes cell-free layer in a microfluidic device containing a hyperbolic contraction. Micromachines*, 7, 4-1-4-12.
- Campo-Deaño, L., Dullens, R. P. A., Aarts, D. G. A. L., Pinho, F. T., Oliveira, M. S. N. (2013). *Viscoelasticity of blood and viscoelastic blood analogues for use in polydimethylsiloxane in vitro models of the circulatory system. Biomicrofluidics*, 7, 034102-1-034102-11.
- Carey, R. F., Herman, B. A. (1989). *The effects of a glycerin-based blood analog on the testing of bioprosthetic heart valves. Journal of Biomechanics*, 22(11/12), 1185-1192.
- Chandran, K. B., Khalighi, B. (1984). *A note on the blood analog for in-vitro testing of heart valve bioprostheses. Transactions of the ASME*, 106, 112-114.
- Chhabra, R. P., Richardson, J. F. (2008). *Non-newtonian flow and applied rheology. Non-Newtonian Flow and Applied Rheology, Chapter 1, 1-55.*
- Chien, S. (1970). *Shear dependence of effective cell volume as a determinant of blood viscosity. Science*, 168, 977–979.

- Chien, S. (1975). *Biophysical Behavior of Red Cells in Suspensions. In The Red Blood Cell. 2nd edn, Vol. II. Academic, New York. Chapter 26, 1031–1133.*
- Chien, S., Usami, S., Taylor, H. M., Lundberg, J. L., Gregersen, M. I. (1966). *Effects of hematocrit and plasma proteins on human blood rheology at low shear rates. Journal of Applied Physiology, 21, 81–87.*
- Completo, C., Geraldles, V., Semiao, V. (2014). *Rheological and dynamical characterization of blood analogue flows in a slit. International Journal of Heat and Fluid Flow, 46, 17–28.*
- Crawshaw, H. M., Quist, W. C., Serrallach, E., Valeri, C. R., Logerfo, F. W. (1980). *Flow disturbance at the distal end-to-side anastomosis: effect of patency of the proximal outflow segment and angle of anastomosis. Archives of Surgery, 115, 1280–1284.*
- Deplano, V., Knapp, Y., Bailly, L., Bertrand, E. (2014). *Flow of a blood analogue fluid in a compliant abdominal aortic aneurysm model: Experimental modelling. Journal of Biomechanics, 47, 1262–1269.*
- Deutsch, S., Tarbell, J. M., Manning, K. B., Rosenberg, G., Fontaine, A. A. (2006). *Experimental fluid mechanics of pulsatile artificial blood pumps. Annual Review of Fluid Mechanics, 38, 65–86.*
- Farina, A., Mikelic, A., Saccomandi, G., Sequeira, A., Toro, E. F. (2018). *Non-Newtonian fluid mechanics and complex flows: springer, 1-89.*
- Fournier, R. L. (2011). *Basic transport phenomena in biomedical engineering third edition. CRC Press.*
- Fukada, E., Seaman, G. V. F., Liepsch, D., Lee, M., Friis-Baastad, L. (1989). *Blood modeling using polystyrene microspheres. Biorheology, 26, 401-413.*
- Gijzen, F. J. H., Allanic, E., Van De Vosse, F. N., Janssen, J. D. (1999). *The influence of the non-Newtonian properties of blood on the flow in large arteries: Unsteady flow in a 90° curved tube. Journal of Biomechanics, 32, 705-713.*
- Gijzen, F. J. H., Van De 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, 32, 601-608.*
- Gray, J. D., Owen, I., Escudier, M. P. (2007). *Dynamic scaling of unsteady shear-thinning non-Newtonian fluid flows in a large-scale model of a distal anastomosis. Experiments in Fluids, 43, 535–546.*
- Hoskins, P. R., Anderson, T., McDicken, W. N. (1989). *A computer controlled flow phantom for generation of physiological Doppler waveforms. Physics in Medicine and Biology, 34(11), 1709-1717.*
- Kim, S., Cho, Y. I., Jeon, A. H., Hogenauer, B., Kensey, K. R. (2000). *A new method for blood viscosity measurement. Journal of Non-Newtonian Fluid Mechanics, 94, 47-56.*
- Kimme-Smith, C., Hussain, R., Duerinckx, A., Tessler, F., Grant, E. (1990). *Assurance of consistent peak-velocity measurements with a variety of duplex doppler instruments. Radiology, 177, 265–272.*
- Kita, R., Dobashi, T. (2015). *Nano/Micro science and technology in biorheology: principles, methods, and applications. nano/micro science and technology in biorheology: principles, methods, and applications. Springer Japan, 1-444.*
- Lewis, J. M. O., Macleod, N. (1983). *A blood analogue for the experimental study of flow-related thrombosis at prosthetic heart valves. Cardiovascular Research, 17, 466-475.*
- Liepsch, D. (1989). *Biofluid mechanics: Blood flow in large vessels. Springer Munich.. 351-408.*
- Mann, D. E., Tarbell, J. M. (1990). *Flow of non-Newtonian blood analog fluids in rigid curved and straight artery models. Biorheology, 27, 711-733.*



- Moita, A. S., Caldeira, C., Jacinto, F., Lima, R., Vega, E. J., Moreira, A. L. N. (2019). *Cell deformability studies for clinical diagnostics: Tests with blood analogue fluids using a drop based microfluidic device. In BIODEVICES 2019 - 12th International Conference on Biomedical Electronics and Devices, Proceedings; Part of 12th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies, BIOSTEC 2019, 99-107.*
- Moravec, S., Liesch, D. (1983). *Flow investigations in a model of a three-dimensional human artery with Newtonian and non-Newtonian fluids. Part I. Biorheology, 20, 745-759.*
- Najjari, M. R., Hinke, J. A., Bulusu, K. V., Plesniak, M. W. (2016). *On the rheology of refractive-index-matched, non-Newtonian blood-analog fluids for PIV experiments. Experiments in Fluids, 57, 96-1-96-6.*
- Nandy, S., Tarbell, J. M. (1987). *Flush mounted hot film anemometer measurement of wall shear stress distal to a tri-leaflet valve for Newtonian and non-Newtonian blood analog fluids. Biorheology, 24,483-500.*
- Nguyen, T. T., Biadillah, Y., Mongrain, R., Brunette, J., Tardif, J. C., Bertrand, O. F. (2004). *A method for matching the refractive index and kinematic viscosity of a blood analog for flow visualization in hydraulic cardiovascular models. Journal of Biomechanical Engineering, 126, 529-535.*
- Nugent, A. H., Bertram, C. D. (2010). *Three-dimensional ray tracing through curvilinear interfaces with application to laser Doppler anemometry in a blood analogue fluid. Medical and Biological Engineering and Computing, 48, 147-156.*
- Oates, C. P. (1991). *Towards an ideal blood analogue for Doppler ultrasound phantoms. Physics in Medicine and Biology, 36(11), 1433-1442.*
- Pincombe, B., Mazumdar, J. (1997). *The effects of post-stenotic dilatations on the flow of a blood analogue through stenosed coronary arteries. Mathematical and Computer Modelling, 25(6), 57-70.*
- Pinho, D., Muñoz-Sánchez, B. N., Anes, C. F., Vega, E. J., Lima, R. (2019). *Flexible PDMS microparticles to mimic RBCs in blood articulate analogue fluids. Mechanics Research Communications, 100 (103399), 1-7.*
- Pohl, M., Wendt, M. O., Werner, S., Koch, B., Lerche, D. (1996). *In vitro testing of artificial heart valves: Comparison between Newtonian and Non-Newtonian fluids. Artificial Organs, 20(1), 37-46.*
- Pries, A. R., Secomb, T. W., Geßner, T., Sperandio, M. B., Gross, J. F., Gaehtgens, P. (1994). *Resistance to blood flow in microvessels in vivo. Circulation Research, 75, 904-915.*
- Raine-Fenning, N. J., Nordin, N. M., Ramnarine, K. V., Campbell, B. K., Clewes, J. S., Perkins, A., ... Johnson, I. R. (2008). *Determining the relationship between three-dimensional power Doppler data and true blood flow characteristics: An in-vitro flow phantom experiment. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 32, 540-550.*
- Ramnarine, K. V., Nassiri, D. K., Hoskins, P. R., Lubbers, J. (1998). *Validation of a new blood-mimicking fluid for use in Doppler flow test objects. Ultrasound in Medicine and Biology, 24(3), 451-459.*
- Rogers, K. (2011). *Blood Physiology and Circulation (The Human Body). Britannica Educational Publishing, 1-92.*
- Shibeshi, S. S., Collins, W. E. (2005). *The rheology of blood flow in a branched arterial system. Applied Rheology, 15, 398-405.*
- Sousa, P. C., Pinho, F. T., Oliveira, M. S. N., Alves, M. A. (2011). *Extensional flow of blood analog solutions in microfluidic devices. Biomicrofluidics, 5, 014108-1-014108-19.*
- How, T.V. (1996). *Advances in Hemodynamics and Hemorheology. Elsevier Science, 1-112.*
- Throckmorton, A. L., Ballman, K. K., Myers, C. D., Litwak, K. N., Frankel, S. H., Rodefild, M. D. (2007). *Mechanical cavopulmonary assist for the univentricular Fontan circulation using a novel folding*

---

*propeller blood pump. ASAIO Journal, 53, 734-741.*

- Vallet, G., Meskat, W. (1975). *Rheological Theories · Measuring Techniques in Rheology Test Methods in Rheology · Fractures Rheological Properties of Materials · Rheo-Optics · Biorheology. Steinkopff. Chapter 72, 483-487.*
- Van Den Broek, C. N., Pullens, R. A. A., Frøbert, O., Rutten, M. C. M., Den Hartog, W. F., Van De Vosse, F. N. (2008). *Medium with blood-analog mechanical properties for cardiovascular tissue culturing. Biorheology, 45, 651-661.*
- Waite, L., Fine, J. (2007). *Applied Biofluid Mechanics. Applied biofluid mechanics. McGraw-Hill Osborne Media, 1-333.*
- Wickramasinghe, S. R., Kahr, C. M., Han, B. (2002). *Mass transfer in blood oxygenators using blood analogue fluids. Biotechnology Progress, 18, 867-873.*
- Yılmaz, F., Gündoğdu, M. Y. (2008). *A critical review on blood flow in large arteries; relevance to blood rheology, viscosity models, and physiologic conditions. Korea Australia Rheology Journal, 20(4),197-211.*
- Yousif, M. Y., Holdsworth, D. W., Poepping, T. L. (2011). *A blood-mimicking fluid for particle image velocimetry with silicone vascular models. Experiments in Fluids, 50, 769-774.*
- Zhang, G., Zhang, M., Yang, W., Zhu, X., Hu, Q. (2008). *Effects of non-Newtonian fluid on centrifugal blood pump performance. International Communications in Heat and Mass Transfer, 35, 613-617.*
- Zydney, A. L., Oliver, J. D., Colton, C. K. (1991). *A constitutive equation for the viscosity of stored red cell suspensions: Effect of hematocrit, shear rate, and suspending phase. Journal of Rheology, 35(8), 1639-1680.*