



ISAV2024

چهاردهمین کنفرانس بین المللی آکوستیک و ارتعاشات

۲۱ و ۲۲ آذر ماه ۱۴۰۳ کرج - ایران



شبیه‌سازی دارورسانی به غضروف زانو با فراصوت پر شدت متمرکز

علیرضا مهرشاد^۱، محمدتقی احمدیان^۲

^۱ ایران، تهران، خ آزادی، دانشگاه صنعتی شریف، دانشکده مکانیک، ۱۴۵۸۸۸۹۶۹۴، دانشجوی کارشناسی ارشد
^۲ ایران، تهران، خ آزادی، دانشگاه صنعتی شریف، ۱۴۵۸۸۸۹۶۹۴، استاد.

*پست الکترونیکی نویسنده مسئول: alirezamehrshad1398@gmail.com

چکیده

بیماری آرتروز به در افراد بالای ۳۰ سال شیوع بالایی دارد و ۱۵ درصد از جمعیت جهانی بالای ۳۰ سال را تحت تأثیر قرار داده است. آرتروز در حال حاضر درمان ندارد اما بعضی از داروها نتایج امیدوارکننده نشان داده‌اند. هایفو بدون آسیب می‌تواند دارو را به صورت محلی به قسمت مورد نظر غضروف زانو برساند. برای فهم بهتر، دارورسانی در آزمایش انجام شده توسط Nieminen سال ۲۰۱۹ در این پژوهش شبیه‌سازی شده است. در این رابطه ابتدا انتشار امواج فراصوت در غضروف بررسی شده، سپس نیروی وارد بر سیال از نتایج این قسمت بدست آمده و بوسیله‌ی آن جریان سیال محاسبه شده و با داشتن جریان سیال میزان نفوذ دارو در غضروف بررسی شده است. در این شبیه‌سازی بیشینه فشار مثبت برابر ۳.۵MPa بدست آمده است و دارورسانی تا عمق ۷۰۰ میکرومتر انجام شده است. این نتایج نشان می‌دهد هایفو در افزایش دارورسانی موثر بوده و برای تأثیر بهتر آن، نیروی حجمی ناشی از آن باید بررسی گردد.

کلمات کلیدی: دارورسانی؛ غضروف زانو؛ هایفو؛ شبیه‌سازی.

۱- مقدمه

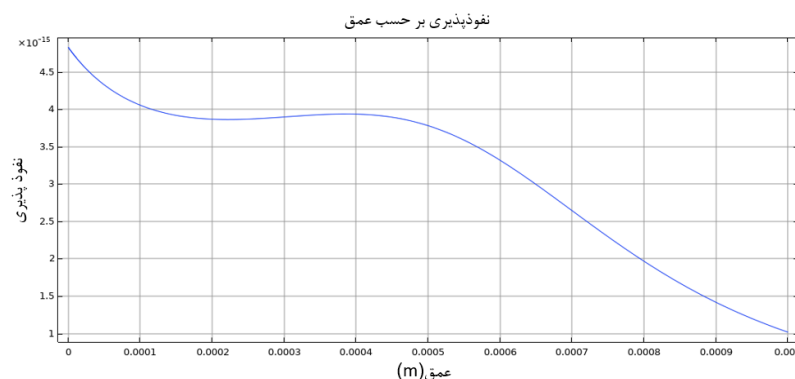
بنابر جدیدترین آمارهای جهانی، تعداد افراد مبتلا به آرتروز (OA^1) به طور چشمگیری افزایش یافته است. تا سال ۲۰۲۰، تعداد افراد مبتلا به آرتروز به ۵۹۵ میلیون نفر رسیده است که نشان‌دهنده افزایش ۱۳۲ درصدی نسبت به سال ۱۹۹۰ است. این بیماری به ویژه در افراد بالای ۳۰ سال شیوع بالایی دارد و ۱۵ درصد از جمعیت جهانی بالای ۳۰ سال را تحت تأثیر قرار داده است [۱]. طبق پیش‌بینی‌ها، تا سال ۲۰۵۰ تعداد افراد مبتلا به آرتروز ممکن است به ۱ میلیارد نفر برسد. این افزایش به دلیل عوامل متعددی از جمله پیر شدن جمعیت، افزایش چاقی و رشد جمعیت جهانی است. آرتروز به‌ویژه در زنان شیوع

^۱ osteoarthritis

بیشتری دارد و ۶۱ درصد از موارد ابتلا را شامل می‌شود بررسی‌ها نشان می‌دهد که ۸۰ درصد از افراد مبتلا به آرتروز دچار محدودیت‌های حرکتی هستند و ۲۵ درصد از آن‌ها در انجام فعالیت‌های روزانه ناتوان هستند [۲]. روش‌های دارورسانی به غضروف شامل دارورسانی دهانی و از راه تزریق است. از آنجا که غضروف فاقد رگ خونی است و نفوذپذیری بسیار کمی دارد، در هیچکدام از این دو روش دارو به میزان کافی وارد غضروف نمی‌شود مگر اینکه دارو در دوزهای بالا تجویز شود که می‌تواند مسمومیت ایجاد کند. همچنین عوارض دیگری مانند آسیب به دیگر بافت‌ها در دارورسانی دهانی و احتمال عفونت در دارورسانی تزریقی وجود دارد.

هایفو یا فراصوت متمرکز با شدت بالا می‌تواند با ایجاد میدان فشار در دارورسانی به غضروف نقش ایفا کند. اعمال هایفو از بیرون بدن امکان‌پذیر است و لذا کاملاً غیرتهاجمی است. همچنین هایفو می‌تواند دارو را به صورت محلی به بافت برساند که با توجه به محلی بودن عارضه‌ی آرتروز می‌تواند نقش مهمی ایفا کند لذا با استفاده از هایفو می‌توان از دارورسانی به دیگر بخش‌های غضروف و بدن جلوگیری نمود. همچنین با این کار دوز لازم برای دارورسانی بسیار کمتر خواهد بود و عوارض جانبی کمتری را به دنبال خواهد داشت [۳]، [۴].

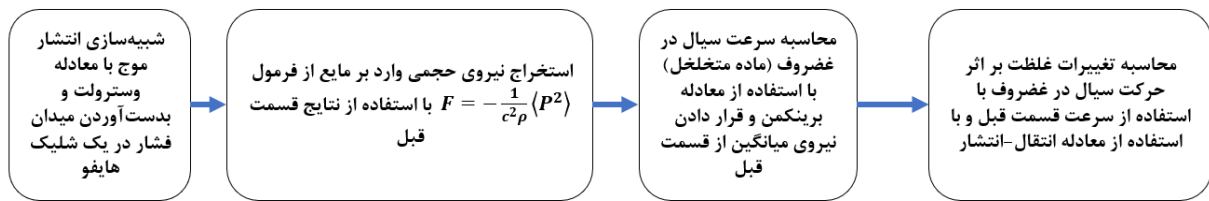
هدف این مقاله شبیه‌سازی آزمایش دارورسانی به غضروف است که توسط Nieminen و همکارانش در سال ۲۰۱۹ انجام شده است [۴]. در این راستا نفوذپذیری غضروف با توجه به میزان آب موجود در آن و ارتباط نفوذپذیری با میزان آب محاسبه شده است. نمودار (۱) ارتباط نفوذپذیری و عمق را برای غضروف گاو به ضخامت ۱ میلی‌متر نشان می‌دهد. [۵]، [۶]. این پژوهش برای اولین بار این پدیده دارورسانی را از طریق شبیه‌سازی عددی مورد بررسی قرار می‌دهد. این پژوهش امکان بررسی کمی پدیده دارورسانی و تاثیر پارامترهای مربوط به انتشار صوت، مولکول‌های دارویی و خواص غضروف را به صورت کمی به خواننده می‌دهد.



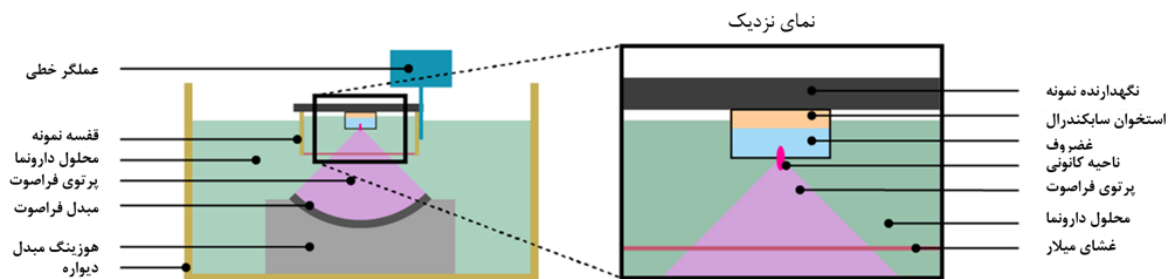
نمودار ۱. نفوذپذیری غضروف بر حسب عمق برای غضروف زانوی گاو

۲- روش

در فلوجارت (۱) پروسه کلی شبیه‌سازی را مشاهده می‌کنید. هدف این پژوهش شبیه‌سازی آزمایش نشان داده شده در شکل (۱) می‌باشد. در این آزمایش طبق شکل امواج فراصوت در ناحیه سطحی غضروف متمرکز شده و باعث انتقال دارونما درون غضروف نمونه می‌شود. نمونه غضروف از غضروف گاو تهیه شده است. برای ساده‌سازی، این آزمایش در محیط دوبعدی تقارن محوری نرم‌افزار کامسول انجام گرفته است.



فلوچارت ۱. مراحل شبیه‌سازی



شکل ۱. تجهیز آزمایش Nieminen و همکارانش برای سنجش نفوذ دارو در غضروف بر اثر اعمال هایفو [۴]

۱-۲ محاسبه میدان فشار

پارامترهای مورد استفاده برای مدلسازی انتشار موج در آورده شده است. اعمال هایفو چسبیده به سطح و روی مرکز نمونه غضروف انجام می‌شود.

جدول ۱. مشخصات مواد مورد استفاده برای شبیه‌سازی انتشار فراصوت

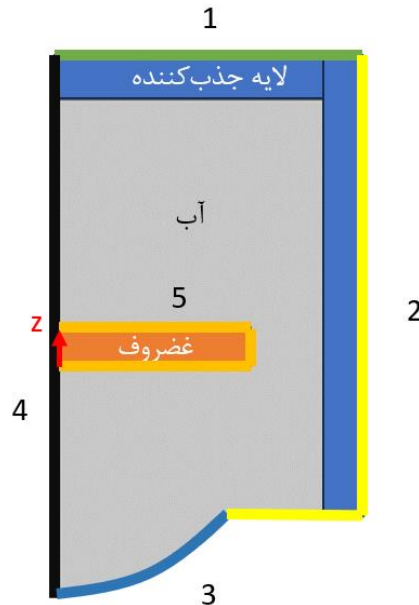
مشخصه	آب	غضروف	توضیحات
$\alpha \left(\frac{1}{m}\right)$	۰.۰۲۵	۸.۵۵	ضریب جذب
$c(m/s)$	۱۴۸۴	۱۶۳۹	سرعت صوت
$\rho(kg/m^3)$	۱۰۰۰	۱۱۰۰	چگالی
B/A	۵.۲	۷	پارامتر غیرخطی

مدل با مشخصات ذکر شده در نرم‌افزار کامسول و در محیط آکوستیک غیرخطی^۲ انجام شده و میدان فشار و شدت صوتی از آن استخراج می‌شود. پالس صوتی که به مرز آبی در شکل (۲) اعمال می‌شود پالس کسینوسی به صورت $P = P_0 \cos(\omega t)$ می‌باشد. فرکانس پالس ۲.۱۶ مگاهرتز، نمایه مکانیکی^۳ ۱.۸، فرکانس تکرار پالس ۳ کیلوهرتز، تعداد سیکل در هر شلیک ۵۰ و چرخه کار ۷ درصد می‌باشد. نهایتاً این پالس که مشابه پالس به کار رفته در پژوهش [۴] می‌باشد، باعث ایجاد بیشینه فشار مثبت برابر ۳.۵ مگاپاسکال می‌شود (مشابه پژوهش [4]).

پارامتر غیرخطی برای غضروف در ادبیات موجود نیست ولی با توجه به اینکه غضروف یک بافت نرم است و پارامتر غیرخطی بافت‌های نرم در بدن نزدیک ۷ است، این پارامتر برای غضروف برابر ۷ در نظر گرفته شده است [۷].

^۲ Nonlinear pressure acoustics

^۳ Mechanical index



شکل ۲. هندسه کلی مدل و شرایط مرزی. شرایط مربوط به هر مرز: آبی: پالس فشاری به این ناحیه اعمال می‌شود و شبیه‌ساز مبدل هایفو می‌باشد. سبز: شرایط مرزی امیدانس. زرد: شرایط سخت مرزی (سرعت مماسی صفر). نارنجی: تغییر ماده. مشکی: تقارن محوری.

سپس با استفاده از میدان فشار که از قسمت قبل محاسبه می‌شود و با استفاده از فرمول زیر نیروی حجمی وارد بر سیال محاسبه می‌شود که در قسمت بعدی استفاده خواهد شد.

$$F = -\frac{1}{c^2 \rho} \nabla \langle P^2 \rangle \quad (1)$$

این فرمول از پژوهش Sarvazyan و همکاران ([۸]) استخراج شده است. در این رابطه c سرعت صوت در بافت، ρ چگالی بافت، P فشار و علامت $\langle \dots \rangle$ بیانگر میانگین در یک پیوند نوسانی است. همچنین برای ساده‌سازی مدل، میانگین زمانی نیرو در طول یک سیکل اعمال هایفو محاسبه شده و در قسمت بعدی استفاده خواهد شد.

۲-۲ محاسبه جریان سیال

در این قسمت با استفاده از معادله برینکمن (جریان سیال در ماده متخلخل) در نرم‌افزار کامسول جریان حاصل از اعمال هایفو بر نمونه غضروف گاو محاسبه شده است.

با توجه به اینکه nieminen در آزمایش خود نمونه غضروف گاو را در PBS^\ddagger غوطه ور کرده است، برای خواص سیال از خواص PBS و خواص قسمت متخلخل از خواص غضروف استفاده می‌شود.

$$\mu_{PBS} = 1.3 \times 10^{-3} Pa.s \quad \rho_{PBS} = 1005 \frac{kg}{m^3}$$

برای خاصیت نفوذپذیری غضروف نیز از نمودار (۱) استفاده شده است.

در این بخش از محاسبات (جریان سیال) به مرزی که هایفو به آن اعمال می‌شود و مرز کناری غضروف شرایط مرزی باز^ه (ورود سیال در صورت وجود فشار) و به مرز بالا شرط دیوار (سرعت صفر) اعمال می‌شود.

[‡] phosphate buffered saline

^ه Open boundary

۲-۳ محاسبه تغییرات غلظت

با توجه به اینکه سرعت در قسمت قبل محاسبه شد در این قسمت با استفاده از رابطه‌ی انتقال-انتشار تغییرات غلظت دارونما حین اعمال هایفو محاسبه می‌شود. برای دارونما از متیلین آبی استفاده می‌شود.

با توجه به اینکه Nieminen در آزمایش خود از محلول متیلین آبی در PBS با غلظت $1.563 \times 10^{-4} \frac{mol}{m^3}$ استفاده کرده است، این عدد به عنوان شرایط مرزی قسمت پایین در نظر گرفته می‌شود (در این قسمت دارونما در صورتی وارد غضروف می‌شود که فشاری در این راستا به آن وارد شود). همچنین فرض می‌شود در بقیه مرزهای غضروف ورود یا خروج دارونما وجود ندارد.

۳- نتایج

۳-۱ نیروی محوری در عمق روی مرکز غضروف

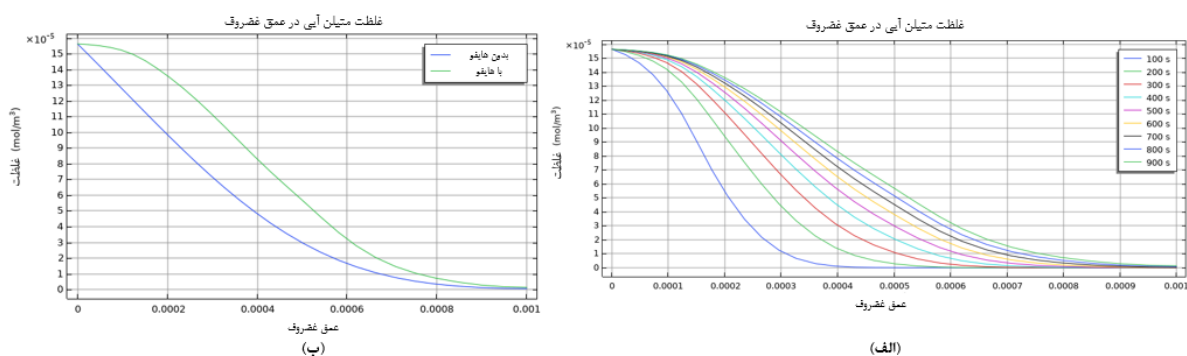
قسمت (الف) نمودار (۳) نیروی حجمی را که از رابطه (۱) بدست آمده و تاثیر هایفو را بر سیال را در طول عمق نمونه غضروف (محور Z در شکل (۲)) نشان می‌دهد. همچنین این نیروها در زمانی ثبت شده که هایفو در طول یک شلیک بیشترین نیروی خود را اعمال می‌کند.

۳-۲ سرعت سیال در عمق روی مرکز غضروف

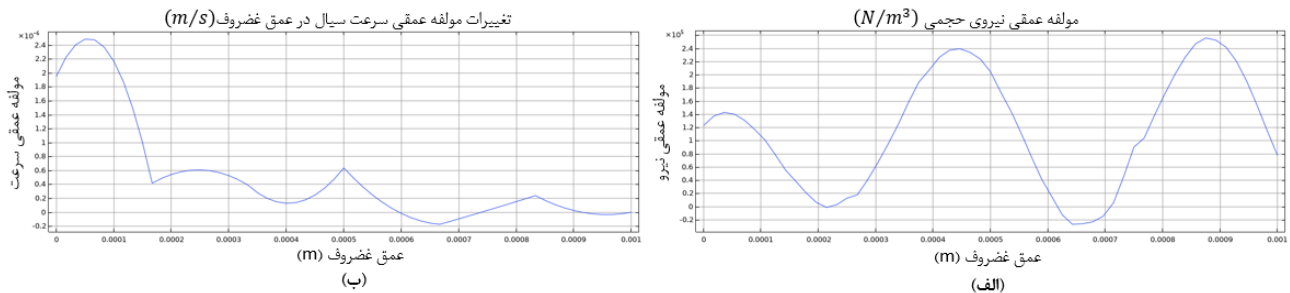
در قسمت (ب) نمودار (۳) سرعت سیال را در جهت عمق نمونه غضروف (محور Z در شکل (۲)) مشاهده می‌کنید. این سرعت در اثر اعمال نیروی میانگین هایفو در یک شلیک $(\frac{1}{3000} \text{ s})$ و در حالت پایا محاسبه شده است.

۳-۳ تغییرات غلظت در عمق روی مرکز غضروف

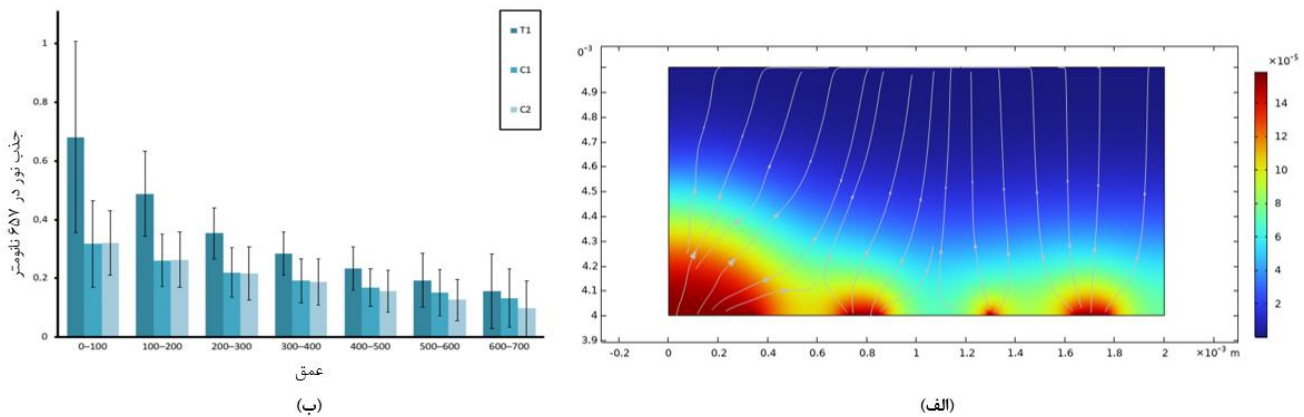
در قسمت (الف) نمودار (۲) تغییرات غلظت دارونما در عمق غضروف و در طی زمان‌های مختلف را طی ۱۵ دقیقه اعمال هایفو مشاهده می‌کنید. به نظر می‌رسد این نمودار همان نمودار نفوذ است که بر اثر هایفو ۲۰۰ میکرومتر به جلو منتقل شده است. در قسمت (ب) نمودار (۲) نیز تغییرات غلظت متیلین آبی در عمق غضروف در حالتی که ۱۵ دقیقه هایفو اعمال شده و در حالتی ۱۵ دقیقه نمونه درون محلول متیلین آبی غوطه‌ور شده است (بدون اعمال هایفو) را مشاهده می‌کنید.



نمودار ۲. الف: تغییرات غلظت روی محور نمونه غضروف طی زمان حین اعمال هایفو. ب: دارورسانی بدون هایفو و با هایفو



نمودار ۳. الف: تغییرات مولفه عمقی نیروی حجمی. ب: مولفه عمقی سرعت سیال در غضروف



نمودار ۴. نتایج Nieminen در بررسی میزان دارورسانی با هایفو. در این نمودار T1 مربوط به نمونه هایفو خورده و همزمان درون متیلن آبی غوطه‌ور بوده است. C1 مربوط به نمونه‌ای است که ابتدا هایفو خورده سپس درون متیلن آبی غوطه‌ور شده و C2 مربوط به نمونه‌ای است که هایفو به آن اعمال نشده و فقط درون متیلن آبی غوطه‌ور بوده است. در این نمودار میزان جذب نور در ۶۵۷nm به عنوان سنج‌های از نفوذ دارونما بررسی شده است.

۴- بحث

در این پژوهش برای فهم بهتر پروسه دارورسانی، آزمایش دارورسانی مدلسازی شده است. این مطالعه در نرم‌افزار کامسول و با استفاده از سه فیزیک آکوستیک غیرخطی، معادله برینکمن و تغییرات غلظت انجام شده است در مقایسه با پژوهش‌های دیگری که در زمینه مدلسازی انجام شده این مطالعه تاثیر هایفو را در زمان طولانی ۱۵ دقیقه محاسبه می‌کند و همچنین در این مطالعه از معادلات غیرخطی استفاده شده است.

۴-۱ فرضیات

هندس: هندسه به کار رفته توسط Nieminen هندسه بزرگتری است اما با توجه به سنگین بودن محاسبات انتشار موج، هندسه به کار رفته در این پژوهش هندسه کوچکتری است. با این حال بیشینه فشار مثبت در این پژوهش مشابه با کار Nieminen هست و این ویژگی نتایج دو پژوهش را مقایسه پذیر می‌کند.

BA: پارامتر غیرخطی برای غضروف در ادبیات یافت نشد و با توجه به اینکه اغلب بافت‌های نرم (مانند غضروف) پارامتر

غیرخطی نزدیک به ۷ دارند عدد ۷ برای غضروف در نظر گرفته شده است. [۷]

نیروی حجمی: می‌توان تاثیر اعمال هایفو را بر سیالات مشاهده کرد که سیال به نیروی میانگین هایفو واکنش نشان می‌دهد لذا

در این مطالعه نیروی میانگین زمانی در طول یک شلیک هایفو محاسبه شده و به سیال اعمال می‌شود.

نفوذپذیری: با توجه به اینکه میزان محتوای آب موجود در غضروف با نفوذپذیری آن ارتباط دارد و رابطه محتوای آب و نفوذپذیری در ادبیات موجود است، با ترکیب این دو، نمودار (۱) بدست آمده که برای محاسبه جریان سیال در غضروف از آن استفاده شده است. [۵]، [۶]

ضریب نفوذ دارونما در غضروف: جرم مولکولی متیلن آبی برابر ۳۱۹ دالتون و سایز آن که حدود ۱.۵ نانومتر است. با توجه به این دو ویژگی و نیز پژوهش [۹] عدد $90 \mu\text{m}^2 / \text{s}$ برای نفوذ متیلین آبی در قسمت سطحی در نظر گرفته شده و همچنین براساس پژوهش [۱۰] این میزان از سطح به عمق به $\frac{1}{3}$ مقدار در سطح کاهش می‌یابد. در نهایت رابطه‌ی زیر برای ضریب نفوذ محلول متیلین آبی در غضروف در نظر گرفته شده است. در این رابطه Z عمق غضروف (واحد متر) می‌باشد.

$$D = 90 - 60000z (\mu\text{m}^2 / \text{s}) \quad (۲)$$

سرعت: سرعتی که برای سنجش تغییرات غلظت استفاده شده سرعت حالت پایا است که در اثر نیروی میانگین هایفو محاسبه شده است. دلیل این کار این است که زمان رسیدن سرعت به حالت پایا در مقایسه با مدت زمان مدلسازی بسیار کوچک است.

۲-۴ محدودیت‌ها

آزمایش Nieminen و به تبع آن این پژوهش بر روی غضروف سالم گاو انجام گرفته است درحالیکه موضوع دارورسانی مربوط به غضروف مبتلا به آرتروز انسان است. می‌توان در مطالعات بعدی جریان سیال درون غضروف ناسالم را (که نفوذ سیال در آن بیشتر است) بررسی نمود.

۵- تفسیر یافته‌ها

با توجه به نمودار (۵) می‌توان مشاهده کرد که نیروی حاصل از هایفو تا ۲۰۰ میکرومتر باعث سرعت مطلوب سیال درون غضروف می‌شود و پس از آن تاثیر بسیار کمتری دارد. دلیل این مسئله این است که نیروی حاصل از هایفو (نمودار (۴)) در یک روند کاهشی در عمق ۲۰۰ میکرومتر به صفر می‌رسد. به نظر می‌رسد برای افزایش تاثیر هایفو باید حین دارورسانی نیروی حاصل از هایفو را تغییر داد.

با توجه به نمودار (۳) می‌توان دریافت که هایفو میزان داروی وارد شده به غضروف را افزایش می‌دهد. به علت ضریب نفوذ بالای متیلن آبی در غضروف (به علت جرم مولکولی کم آن)، تاثیر هایفو در آن چندان زیاد به نظر نمی‌رسد. این تاثیر برای مولکول‌های دارویی بزرگتر تاثیر بیشتری خواهد داشت.

با مشاهده‌ی قسمت (ب) نمودار (۲) می‌توان دریافت که تاثیر هایفو طی زمان کمتر می‌شود. با توجه به اینکه زمان دارورسانی برای کاربردهای کلینیکی مهم است، بررسی اثر هایفو طی زمان اهمیت دارد.

۱-۵ مقایسه با نتایج دیگر

با مقایسه قسمت (ب) نمودار (۲) با نتایج پژوهش Nieminen در سال ۲۰۱۹ (قسمت (ب) نمودار (۴)) می‌توان به نتایج زیر رسید.

۱- روند کاهشی میزان متیلن آبی در غضروف در هر دو نمودار مشابه است به طوری که نفوذ تا حدود ۷۰۰ میکرومتر انجام شده است.

۲- هر دو نمودار نشان می‌دهند که هایفو در افزایش دارورسانی موثر بوده ولی میزان تاثیر آن از سطح به عمق غضروف کاهش می‌یابد.

فرکانس تکرار پالس: این فرکانس در این مطالعه مشابه پژوهش Nieminen برابر ۳ کیلوهرتز در نظر گرفته شده که باعث می‌شود افزایش دما بیشتر از ۳ درجه نباشد و به سلول‌های غضروف آسیب نرسد.

۶- نتیجه‌گیری

با توجه به باری که بیماری آرتروز بر سیستم‌های درمانی کشورها می‌گذارد تلاش زیادی برای متوقف یا معکوس کردن روند این بیماری در جریان است. براساس شبیه‌سازی‌ها و آزمایش‌های ارائه‌شده، این پژوهش نشان می‌دهد که فراصوت متمرکز با شدت بالا (HIFU) می‌تواند به طور مؤثری دارورسانی به غضروف مفصلی را افزایش دهد. نتایج ما نشان می‌دهند که امواج فراصوت به بافت غضروف نفوذ کرده و میدان‌های فشاری ایجاد می‌کنند که به انتشار محلی دارو کمک می‌کند. این فرایند دارورسانی کنترل‌شده و هدفمند را تا عمق ۰.۷ تا ۱ میلی‌متر امکان‌پذیر می‌سازد که از نظر کاربردهای درمانی برای آرتروز بسیار مهم است. این یافته‌ها نشان می‌دهند که هایفو به دلیل غیرتهاجمی بودن، پتانسیل بالایی برای دستیابی به دارورسانی محلی و کارآمد دارد، و می‌تواند نیاز به دوزهای بالای دارو را کاهش داده و عوارض جانبی را به حداقل برساند. تحقیقات آینده می‌تواند بهینه‌سازی پارامترهای پالس و شدت فراصوت را برای حداکثر عمق نفوذ و کارایی دارورسانی بررسی کند.

1. J. D. Steinmetz *et al.*, "Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021," *Lancet Rheumatol*, vol. 5, no. 9, pp. e508–e522, Sep. 2023, doi: 10.1016/S2665-9913(23)00163-7.
2. T. Vos *et al.*, "Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019," *The Lancet*, vol. 396, no. 10258, pp. 1204–1222, Oct. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
3. H. J. Nieminen, A. Salmi, P. Karppinen, E. Hæggström, and S. A. Hacking, "The potential utility of high-intensity ultrasound to treat osteoarthritis," *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 22, no. 11, pp. 1784–1799, Nov. 2014, doi: 10.1016/J.JOCA.2014.07.025.
4. H. J. Nieminen *et al.*, "Localized delivery of compounds into articular cartilage by using high-intensity focused ultrasound," *Sci Rep*, vol. 9, no. 1, p. 15937, Nov. 2019, doi: 10.1038/s41598-019-52012-z.
5. P. H. . D. J O S E P H M . M A N S O U R, "Biomechanics of Cartilage."
6. A. Ratcliffe, S. L.-Y. Woo, and V. C. Mow, Eds., *Biomechanics of Diarthrodial Joints*. New York, NY: Springer New York, 1990. doi: 10.1007/978-1-4612-3448-7.
7. W. K. Law, L. A. Frizzell, and F. Dunn, "Determination of the nonlinearity parameter B/A of biological media," *Ultrasound Med Biol*, vol. 11, no. 2, pp. 307–318, Mar. 1985, doi: 10.1016/0301-5629(85)90130-9.
8. A. P. Sarvazyan, O. V. Rudenko, and M. Fatemi, "Acoustic Radiation Force: A Review of Four Mechanisms for Biomedical Applications," *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, vol. 68, no. 11, pp. 3261–3269, Nov. 2021, doi: 10.1109/TUFFC.2021.3112505.
9. C. D. DiDomenico, M. Lintz, and L. J. Bonassar, "Molecular transport in articular cartilage — what have we learned from the past 50 years?," *Nat Rev Rheumatol*, vol. 14, no. 7, pp. 393–403, Jul. 2018, doi: 10.1038/s41584-018-0033-5.
10. K. A. M. Kulmala *et al.*, "Diffusion coefficients of articular cartilage for different CT and MRI contrast agents," *Med Eng Phys*, vol. 32, no. 8, pp. 878–882, Oct. 2010, doi: 10.1016/j.medengphy.2010.06.002.