

مرور مدل‌های مکانوبیولوژی ترمیم شکستگی استخوان: پیشرفت‌های اخیر و جهت‌گیری‌های آینده (مقاله مروری)

چکیده:

ترمیم شکستگی استخوان فرآیندی پیچیده است که نهایتاً می‌تواند به تشکیل استخوان جدید منجر شود. یکی از مهم‌ترین عوامل تأثیرگذار بر این فرآیند، شرایط مکانیکی در محل بافت در حال ترمیم است. مدل‌های محاسباتی با استفاده از الگوریتم‌های مکانوبیولوژی می‌توانند تأثیر تحریک‌های مکانیکی بر فرآیند تمایز سلول‌های بنیادی به بافت‌های مختلف در ترمیم استخوان را شبیه‌سازی کنند. این مقاله به بررسی حوزه مکانوبیولوژی محاسباتی با تمرکز بر فرآیند ترمیم استخوان پرداخته و مدل‌های مکانوبیولوژی موجود را مرور می‌کند. همچنین، پیشرفت‌ها و مشکلات کنونی در این حوزه مورد بررسی قرار می‌گیرد. اخیراً، ترکیب الگوریتم‌های مکانوبیولوژی با توصیف دقیق‌تری از رویدادهای سلولی و مولکولی مورد توجه قرار گرفته است. یکی از چالش‌های اصلی در این زمینه، اعتبارسنجی مدل‌ها به وسیله مقایسه آن‌ها با داده‌های تجربی است. این مدل‌ها می‌توانند به درک بهتر فرآیند ترمیم شکستگی استخوان و بهینه‌سازی طراحی ایمپلنت‌ها و روش‌های درمانی کمک کنند. مدل‌های مکانوبیولوژی موجود هنوز در دوره‌ی طفولیت خود بسر می‌برند و نیاز است به‌طور مداوم، همگام با پیشرفت‌های پیوسته در زمینه‌ی مکانوبیولوژی سلول‌های بنیادی، به‌روزرسانی و اصلاح شوند.

واژگان کلیدی: بهبود شکستگی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، آنالیز المان محدود، کالوس استخوانی

پذیرش مقاله: ۵۰ روز قبل از چاپ

۱ یونس رضوانی فر، ۲ دکتر محمد نجفی آشتیانی، ۳ دکتر غلامرضا روحی

مقدمه

ترمیم شکستگی استخوان فرآیند زیستی منحصربه‌فردی است که بلافاصله پس از بروز آسیب در بافت استخوان آغاز می‌گردد^(۱). در مقایسه با سایر بافت‌های زیستی که با تولید بافت جوش ترمیم می‌یابند، استخوان با استخوان ترمیم می‌شود. فرآیند ترمیم شامل رویدادهای مولکولی و سلولی پیچیده و چندعاملی بوده که می‌تواند به تشکیل استخوان جدید منجر شوند. استخوان جدید تا بازسازی مکانیکی و کسب خواص اصلی خود، به‌طور مداوم تغییر شکل داده و پس از ترمیم، محل اصلی آسیب به‌سختی از استخوان اطراف قابل تشخیص است^(۲). ترمیم استخوان عموماً به‌صورت مرحله‌به‌مرحله و از طریق فرآیند تمایز بافت انجام می‌شود که در آن با تشکیل بافت‌های واسط، شرایط برای استخوان-سازی مهیا می‌گردد^(۳). مکانیسم‌هایی که از طریق آن‌ها تحریک مکانیکی به پاسخ زیستی تبدیل می‌شود، هنوز به‌طور کامل مشخص نیستند^(۴). درک بهتر از این فرآیندها، امکان توسعه استراتژی‌های دقیق‌تر برای درمان شکستگی‌ها را فراهم می‌کند. مکانوبیولوژی^۱ بر مکانیسم‌هایی تمرکز دارد که بارهای مکانیکی را از طریق سیگنال‌هایی به سلول‌ها منتقل می‌کنند^(۵). با شناخت بهتر تأثیر محرک‌های مکانیکی بر تشکیل بافت‌های مختلف می‌توان شرایط فیزیولوژیک^۲ و عوامل دارویی را برای تشکیل بهتر و سریع‌تر بافت مورد نظر تنظیم نمود. مدل‌سازی‌های کامپیوتری تأثیر عمیقی بر حوزه مکانوبیولوژی داشته‌اند^(۶). با استفاده از مدل‌های محاسباتی امکان بررسی ارتباط بین بارهای مکانیکی و تنش و کرنش‌های موضعی که بر تشکیل بافت تأثیر می‌گذارند، به وجود آمده است. فرآیندهای زیستی بسیاری، از جمله ترمیم استخوان^۳، به قدری پیچیده‌اند که تعیین دقیق ماهیت آن‌ها با آزمایش‌های تجربی اغلب زمان‌بر، گران‌قیمت و یا حتی ناممکن است. به همین دلیل، از مدل‌سازی ریاضی ساده‌سازی شده به‌طور گسترده برای شبیه‌سازی سیستم‌های پیچیده در این حوزه استفاده می‌شود. در مکانوبیولوژی، مدل‌های محاسباتی همراه آزمایش‌های درون‌تنی^۴ و درون‌آزمایشگاهی^۵ به کار گرفته می‌شوند تا به‌صورت کمی قوانینی که بارهای مکانیکی را به تمایز، رشد و حفظ بافت‌های مختلف مرتبط می‌کنند تعیین نمایند^(۵).

۱. گروه هوافضا، دانشکده مکانیک، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۲. دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۳. گروه بیومکانیک، دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه امیرکبیر، تهران، ایران

نویسنده مسئول:

دکتر محمد نجفی آشتیانی

Email address:

mnashtiani@modares.ac.ir

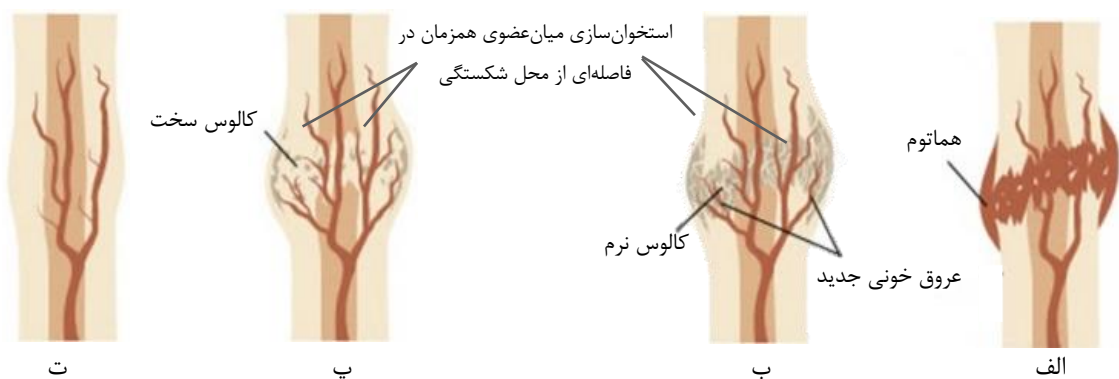
- 1 Mechanobiology
- 2 Physiologic conditions
- 3 Bone healing
- 4 In vivo
- 5 In vitro

اسکلتی جدید را تولید می‌کند (شکل ۱)^(۸،۹). پس از ترمیم و بازسازی^۲ محل شکستگی، ساختار آن به حالت قبل از آسیب بازمی‌گردد. ترمیم استخوان می‌تواند از طریق ترمیم اولیه یا ثانویه^۳ اتفاق بیافتد. ترمیم اولیه یا ترمیم مستقیم (که به آن تشکیل استخوان میان‌عضوی^۴ نیز گفته می‌شود) شامل تشکیل مستقیم استخوان بدون تشکیل بافت خارجی (کالوس^۵) است^(۱۰). این فرآیند تنها زمانی اتفاق می‌افتد که جابجایی‌ها بسیار کم و یا شکاف شکستگی بسیار کوچک ($800 \mu\text{m}$ تا 1 mm) باشد^(۱۱). برخلاف ترمیم مستقیم، ترمیم ثانویه که بدان تشکیل استخوان درون‌غشایی^۶ نیز گفته می‌شود، در شرایط حرکت میان‌قطعه‌ای^۷ بیشتر اتفاق می‌افتد. اغلب شکستگی‌ها از طریق استخوان‌سازی درون‌غشایی بهبود پیدا می‌کنند. ترمیم ثانویه به سه مرحله کلی تقسیم می‌شود: التهاب^۸ (تشکیل هماتوم^۹)، ترمیم (تشکیل کالوس نرم و سپس سخت) و نهایتاً بازسازی^(۹). در دوره التهاب، سلول‌های بنیادی مزانشیمال^{۱۰} به ناحیه شکستگی مهاجرت کرده تا بافت گرانولیشن^{۱۱} را تشکیل دهند^(۱۲). این سلول‌ها تکثیر شده و در ادامه به سلول‌های متفاوتی تمایز می‌یابند که می‌توانند بافت فیبری، غضروفی و یا استخوان را تولید کنند^(۱۳). قطعه‌های استخوان شکسته ابتدا توسط یک کالوس خارجی از جنس بافت نرم (بافت فیبری یا غضروفی) به هم متصل می‌گردند^(۱۴). آهسته آهسته مساحت مقطع کالوس و سفتی آن افزایش یافته و ناحیه شکستگی به لحاظ مکانیکی نسبتاً پایدار می‌شود.

در این مدل‌ها بارهای مکانیکی به هندسه مدل اعمال شده و شرایط مکانیکی بافت با استفاده از روش المان محدود^۱ محاسبه می‌شود. جنبه‌ی زیستی محاسبات بر پایه فرضیات مختلفی است که برخی متغیرهای مکانیکی را محرک فعالیت‌های سلولی خاصی می‌دانند^(۷). مدل‌های محاسباتی با افزایش قدرت محاسباتی و دانش مکانوبیولوژی بطور پیوسته پیچیده‌تر می‌شوند. همچنین، مطالعات تجربی و محاسباتی هر دو در پیشرفت دانش ما در حوزه مکانوبیولوژی مؤثر هستند. ادغام این دو حوزه نیز حائز اهمیت است، زیرا مدل‌ها می‌توانند در تفسیر آزمایش‌ها کمک کرده و آزمایش‌ها می‌توانند روابط و مشاهداتی را برای توسعه مدل‌های موجود فراهم نمایند. در این مقاله، الگوریتم‌های مکانوبیولوژی موجود به‌طور خلاصه مورد بررسی قرار گرفته است. تمرکز ما بر مطالعاتی است که از این الگوریتم‌ها به همراه روش المان محدود برای مطالعه ترمیم شکستگی استخوان استفاده کرده‌اند. همچنین پیشرفت‌های اخیر در این حوزه به‌همراه مشکلات موجود مطرح‌شده و ظرفیت‌های آینده را نیز بررسی می‌نماییم. هدف این پژوهش توصیف مهم‌ترین کارهای موجود و برجسته‌سازی برخی از پیشرفت‌ها و جهت‌گیری‌های آینده در زمینه مدل‌سازی ترمیم استخوان می‌باشد.

مراحل ترمیم شکستگی استخوان

شکستگی استخوان منجر به یک سری پاسخ‌های بافتی شده که خرده استخوان‌های باقی‌مانده را حذف، خون‌رسانی را مجدداً برقرار و ماتریس



شکل ۱: مراحل ترمیم شکستگی استخوان (الف) التهاب (تشکیل هماتوم) (ب) تشکیل کالوس نرم (پ) تشکیل کالوس سخت (ت) نوسازی استخوان (شکل از^(۹) با اندکی تغییر)

- 1 Finite element method
- 2 Remodeling
- 3 Primary or secondary healing
- 4 Intramembranous
- 5 Callus
- 6 Endochondral bone formation
- 7 Inter-fragmentary movement
- 8 Inflammation
- 9 Hematoma
- 10 Mesenchymal stem cell
- 11 Granulation tissue

محاسباتی سعی دارد قوانین حاکم بر تمایز سلول‌های بنیادی، رشد بافت، سازگاری^۷ و حفظ آن تحت تأثیر بارگذاری مکانیکی را تعیین کند^(۸). این فرآیندها با به‌کارگیری الگوریتم‌های مکانوبیولوژی (مدل‌های توصیف‌کننده فعالیت‌های زیستی) و عموماً با روش‌های حل عددی (از جمله روش المان محدود) شبیه‌سازی می‌شوند. این مدل‌سازی‌ها بر این فرض استوارند که متغیرهای مکانیکی موضعی (مثل تنش، کرنش، سرعت سیال و غیره) محرک تمایز سلول‌های بنیادی به انواع دیگر سلول-ها در محل شکستگی هستند. در ادامه برخی از الگوریتم‌های مکانوبیولوژی ترمیم استخوان مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

نظریه‌های ابتدایی

در سال ۱۹۶۰، پاولز^۸ برای اولین بار تأثیر نیروهای مکانیکی بر مسیر تمایز بافت را به‌صورت یک چارچوب نظری مشخص ارائه نمود (شکل ۲-الف)^(۹). او پیشنهاد داد که بافت‌های مختلف مناسب تحمل شرایط مکانیکی مشخصی هستند. بعنوان مثال کشش باعث تشکیل بافت فیبری و فشار هیدرواستاتیک باعث ایجاد بافت غضروفی می‌گردد طبق نظریه، تشکیل استخوان نیاز به محیط مکانیکی نسبتاً پایدار با تنش کم داشته و استخوان‌سازی تنها پس از اینکه بافت نرم محیط را به حد کافی تثبیت نمود اتفاق می‌افتد. از آنجا که تشکیل مستقیم پل استخوانی در ابتدا جهت اتصال دو طرف یک شکاف ناپایدار غیرممکن است، بافت‌های میانی، شکاف شکستگی را نسبتاً تثبیت نموده و محیط مکانیکی پایداری را برای استخوان‌سازی ایجاد می‌کنند. پاولز برای نخستین بار بر اساس مشاهدات بالینی و منطق در مورد تأثیر محیط مکانیکی بر ایجاد بافت‌های مختلف نظریه‌پردازی نمود و منطق اصلی تمامی مدل‌های مدرن را پایه‌گذاری نمود.

در سال ۱۹۸۰ پرن و کوردی^۹ پیشنهاد نمودند که تشکیل بافت‌های مختلف به مقاومت هر بافت در برابر کرنش بستگی دارد^(۱۰). بافتی که در یک سطح کرنش خاص از بین می‌رود، نمی‌تواند در منطقه‌ای با همان کرنش یا بیشتر از آن شکل گیرد. کرنش بین قطعه‌ای^{۱۰} با تقسیم اندازه حرکت طولی شکاف شکستگی (حرکات جزئی شکاف ناشی از بارگذاری) بر اندازه اولیه شکاف محاسبه می‌شود. با کاهش کرنش بین قطعه‌ای بافت گرانولیشن به بافت فیبری، سپس بافت غضروفی و در نهایت به بافت استخوانی، تمایز می‌یابد (شکل ۲-ب). با این حال، این فرضیه تنها کرنش‌های محوری را در نظر گرفته بود و اثر کرنش‌های مهم دیگر، از جمله کرنش‌های شعاعی و محیطی، را که قطعاً در فرایند ترمیم تأثیر گذارند را شامل نمی‌شد.

آهسته آهسته مساحت مقطع کالوس و سفتی آن افزایش یافته و ناحیه شکستگی به لحاظ مکانیکی نسبتاً پایدار می‌شود. حرکات میان قطعه‌ای در محل شکستگی به مرور زمان و سفت شدن کالوس کاهش یافته و در نهایت، بخش‌هایی از کالوس با تجمع کلسیم^۱ به یک پل استخوانی بین قطعه‌های شکستگی تبدیل می‌شوند. پس از تکمیل پل استخوانی در کالوس و اتصال دوباره انتهای قطعه‌های شکستگی، فرآیندهای بازسازی و جذب استخوان نیز شروع می‌شوند^(۱۵). بافت نامنظم استخوان تازه-تشکیل‌شده^۲ به تدریج با بافت منظم‌تر و محکم‌تر استخوان لایه‌ای^۳ جایگزین می‌شود. فرایند نوسازی، ناحیه‌ی ترمیم‌شده را به ساختار و خواص اصلی خود پیش از شکستگی برمی‌گرداند^(۱۶).

ارتباط ترمیم و نوسازی استخوان

توجه به این نکته حائز اهمیت است که ترمیم و نوسازی استخوان دو فرآیند زیستی متفاوت، اما به‌هم‌پیوسته هستند که در بافت استخوان رخ می‌دهند. این دو پدیده اگرچه شباهت‌هایی دارند، اما اهداف متمایزی داشته و از طریق مکانیسم‌های متفاوتی عمل می‌کنند. نوسازی استخوان یک فرآیند مادام‌العمر بوده که شامل فعالیت هم‌هنگ سلول‌های استئوکلاست^۴، استئوبلاست^۵ و استئوسایت‌ها^۶ برای جایگزینی بافت استخوان قدیمی یا آسیب‌دیده با بافت استخوان جدید می‌باشد^(۱۷). اطمینان از استحکام استخوان، حفظ تعادل کلسیم و فسفات و سازگاری با شرایط محیط مکانیکی موجود، اهداف اصلی فرایند نوسازی هستند. از سوی دیگر، ترمیم استخوان فرآیند تشکیل مجدد بافت استخوان پس از شکستگی است. زنجیره‌ای از رویدادها پس از یک شکستگی استخوان اتفاق می‌افتد تا محل شکستگی مجدداً با استخوان جدید پر شود. این رویدادها شامل پاسخ التهابی اولیه، ترمیم استخوان با تشکیل کالوس نرم و جایگزینی آن با کالوس سخت و استخوان می‌باشد^(۱۸). نوسازی استخوان تازه تشکیل شده، به‌طور عمده، پس از اتمام فرایند ترمیم شروع شده و تا رسیدن مشخصات مکانیکی آن به وضعیت اولیه ادامه می‌یابد. تمرکز ما در این تحقیق مرور الگوریتم‌های مرتبط با ترمیم شکستگی استخوان بوده چراکه بررسی الگوریتم‌های مرتبط با نوسازی خود نیازمند یک مطالعه جداگانه است.

مدل‌های مکانوبیولوژی ترمیم شکستگی استخوان

استفاده از مدل‌سازی‌های ریاضی با به‌کارگیری روش‌های حل عددی به طرز قابل توجهی روش‌های پزشکی را بهبود داده است^(۱۹). مکانوبیولوژی

- 1 Calcified
- 2 Woven bone
- 3 Lamellar bone
- 4 Osteoclasts
- 5 Osteoblasts
- 6 Osteocytes
- 7 Adaptation
- 8 Pauwels
- 9 Perren and Cordey
- 10 Interfragmentary Strain

مدل‌های المان محدود تک فازی

در سال ۱۹۸۸ میلادی کارتر^۱ و همکاران بر اساس مدل پاولز مدلی را پیشنهاد نمودند که در آن فرایند تمایز بافت در طول زمان بر مبنای تاریخچه تنش و کرنش موضعی قابل پیش‌بینی بود^(۲۲). یک دهه بعد در سال ۱۹۹۸ آن‌ها این مدل را توسعه داده و به مدل کلی‌تری رسیدند که در آن چنانچه کالوس در معرض کرنش‌های کششی بالا قرار بگیرد، بافت فیبری ایجاد شده و هنگامی که فشار بالا باشد بافت غضروفی تشکیل می‌شود (چراکه این بافت می‌تواند فشار هیدرواستاتیک^۲ را تحمل کند)^(۳). تنها زمانی که فشار هیدرواستاتیک کم باشد استخوان تشکیل می‌شود (شکل ۲-ب). اگرچه در پژوهش کارتر و همکاران حد آستانه^۳ مشخصی برای کشش و فشار معرفی نشد اما این اولین مطالعه‌ای بود که در آن از تحلیل المان محدود جهت بررسی روابط بین سطح تنش و کرنش موضعی با بافت تمایز یافته استفاده می‌شد. آنان تصریح نمودند که جریان خون کافی برای تشکیل استخوان ضروری بوده و عدم خون‌رسانی کافی به تشکیل بافت غضروفی می‌انجامد. در سال ۱۹۹۸ کلائس^۴ و همکاران در یک مطالعه بین‌رشته‌ای داده‌های بافت‌شناسی آزمایش‌های حیوانی و تحلیل المان محدود را با یکدیگر مقایسه نموده تا تأثیر اندازه شکاف و کرنش بین قطعه‌ای را بر ترمیم استخوان ارزیابی کنند^(۲۳). بر اساس مشاهدات بافت‌شناسی، کلائس و هایگله^۵ یک الگوریتم مکانوبیولوژی مشابه الگوریتم کارتر و همکاران تدوین و برای اولین بار، آستانه تحریک تشکیل بافت‌های مختلف را به صورت کمی مشخص نمودند (شکل ۲-ت)^(۲۴). آن‌ها برای این کار از تحلیل المان محدود یک مدل هایپروالاستیک^۶ جامد استفاده نموده و خواص مکانیکی مدل را در مقاطع مختلف زمانی ترمیم شکستگی تغییر دادند. با مقایسه تحلیل المان محدود با نتایج بافت‌شناسی، آن‌ها توانستند استخوان‌سازی میان‌عضوی را به کرنش‌های محلی کمتر از ۵ درصد و فشار هیدرواستاتیک بین ۰/۱۵ ± مگاپاسکال نسبت دهند. تنش‌های هیدرواستاتیک فشاری بیشتر از ۰/۱۵ مگاپاسکال و کرنش‌های کوچک‌تر از ۱۵ درصد عامل تحریک استخوان‌سازی درون‌غشایی معرفی شد. سایر شرایط تشکیل بافت فیبری یا فیبری-غضروفی را سبب می‌شد. در پژوهش کلائس و هایگله فرایند تشکیل بافت به صورت تطبیقی^۷ (تدریجی و مرحله‌به‌مرحله) مدل‌سازی نشد بلکه هدف آن تحلیل مکانیکی بافت در حال ترمیم در مقاطع زمانی مشخص جهت تعیین حد تحریک لازم برای تشکیل هر بافت بود.

مدل‌های المان محدود دوفازی و تطبیقی

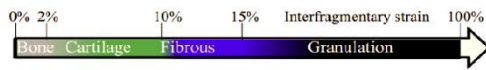
در یک شبیه‌سازی دوفازی از تمایز بافت اطراف یک ایمپلنت ارتوپدی مشاهده شد که جریان سیال میان بافتی تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر توزیع تنش به وجود آمده در بافت کالوس تحت تأثیر بارگذاری مکانیکی دارد^(۲۵). این موضوع اهمیت مدل‌سازی دوفازی را مشخص نمود. بنابراین در سال ۲۰۰۲ لاکرویکس و پرندرگست^۸ مدل تمایز بافت خود را بر اساس یک تحلیل المان محدود با خواص مواد الاستیک متخلخل^۹ از فرایند ترمیم بافت اطراف یک ایمپلنت ارتوپدی پایه‌ریزی نمودند^(۲۸). آن‌ها دو محرک کرنش انحرافی^{۱۰} در فاز جامد و سرعت سیال^{۱۱} در فاز سیال میان بافتی را به‌عنوان تنظیم‌کننده فرایند تمایز سلولی پیشنهاد نمودند (شکل ۲-ث). مقادیر بالای هر یک از این دو متغیر به تشکیل بافت فیبری منجر شده و تنها زمانی که هر دو متغیر به اندازه کافی پایین باشند استخوان-سازی اتفاق می‌افتد.

ایساکسون و همکاران در سال ۲۰۰۶ در یک مدل‌سازی دوفازی از شکستگی استخوان به مقایسه و بررسی الگوریتم‌های مکانوبیولوژی کارتر و همکاران، کلائس و هایگله و لاکرویکس و پرندرگست پرداخته و الگوریتم مکانوبیولوژی جدیدی صرفاً بر مبنای کرنش انحرافی معرفی نمودند (شکل ۲-ج)^(۳۰،۳۱،۳۲). در این کار مشاهده شد که تمام الگوریتم‌های مقایسه شده، نتایج نسبتاً مشابهی را تولید می‌کنند. دلیل این امر را می‌توان وجود یک مولفه حجمی و یک مولفه انحرافی در هر یک از این الگوریتم‌ها دانست. نکته جالب توجه دیگر در پژوهش ایساکسون و همکاران این بود که نتایج شبیه‌سازی ترمیم صرفاً بر مبنای کرنش انحرافی، بسیار به نتایج الگوریتم لاکرویکس و پرندرگست نزدیک بود^(۲۸،۲۹). از این رو آنان نتیجه گرفتند که مولفه انحرافی می‌تواند عامل مهمتری در پیش‌بینی نتیجه فرایند ترمیم شکستگی‌ها نسبت به مولفه حجمی باشد.

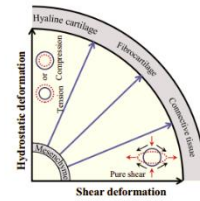
مدل‌های رشد کالوس

در فرایند تمایز بافتی نه تنها جنس کالوس بلکه شکل هندسی آن نیز تغییر می‌کند. در تمام مطالعاتی که پیش‌تر گفته شد از رشد حجمی بافت کالوس صرف‌نظر شده بود. در سال ۲۰۰۶ ایساکسون^{۱۲} و همکاران با استفاده از الگوریتم لاکرویکس و پرندرگست و اضافه کردن رشد حجمی کالوس، استخوان‌سازی تحت کشش^{۱۳} را شبیه‌سازی و نتایج آن را با نتایج مطالعات آزمایشگاهی اعتبارسنجی نمود^(۳۰،۳۱).

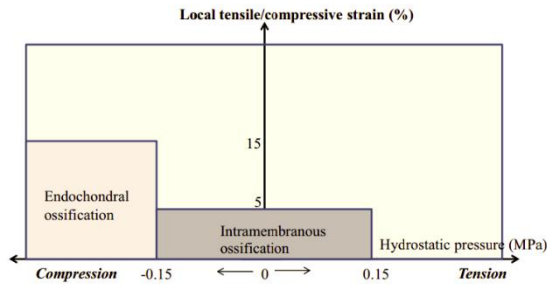
- 1 Carter
- 2 Hydrostatic pressure
- 3 Threshold
- 4 Claes
- 5 Heigle
- 6 Hyper-elastic
- 7 Adaptive
- 8 Lacroix and Prendergast
- 9 Poroelastic
- 10 Deviatoric stain
- 11 Fluid velocity
- 12 Isaksson
- 13 Distraction osseogenesis



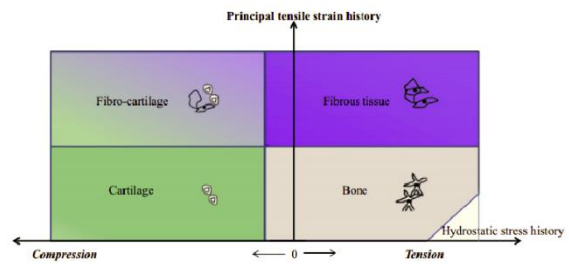
ب



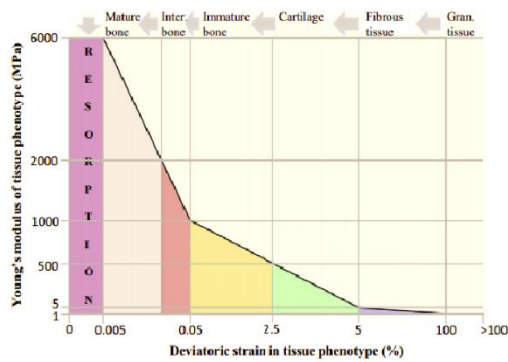
الف



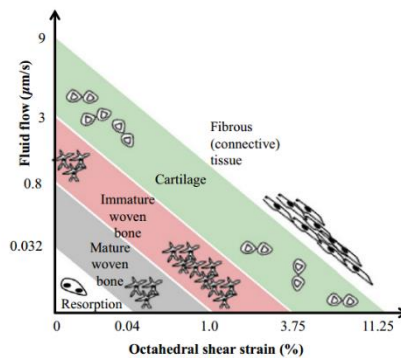
ت



پ



ج



ث

شکل ۲- مدل‌های مکانوریکولوژی مختلف: الف) پاولز (ب) پرن و همکاران (پ) کارتر و همکاران (ت) کلائس و هایگله (ث) لاکرویکس و پرندرگست (ج) ایساکسون و همکاران (شکل از^(۱۴) با اندکی تغییرات)

پیش‌بینی شده در مرزهای خود کاملاً فیزیولوژیک نبود اما پیش‌بینی تغییر اندازه کالوس با تغییر اندازه حرکات بین قطعه‌ای، اندازه شکاف شکستگی و سفتی تثبیت‌کننده به‌درستی انجام شد^(۳۱).

توجه بیشتر به جنبه‌های زیستی فرایند ترمیم

با وجود اهمیت عوامل زیستی از جمله فاکتورهای رشد^۴ در فرایند ترمیم شکستگی، توجه کمتری به آنها نسبت به محرک‌های مکانیکی شده است. در مدل‌های جدیدتر سعی شده است تا جنبه‌های زیستی بیشتری موردتوجه قرار بگیرند لذا تمرکز پیشرفت‌های اخیر در این حوزه روی

همچنین در همین سال، آزنار^۱ و همکاران یک مدل ریاضیاتی پیوسته از تمایز بافت و رشد حجمی کالوس در ترمیم شکستگی پیشنهاد نمودند^(۳۱).

مدل آن‌ها پدیده‌هایی همچون مهاجرت، تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی و مرگ انواع سلول را شبیه‌سازی می‌کرد. همچنین آنان معیاری برای آسیب بافت و نوسازی در مدل خود گنجانده‌اند. متغیر دوم تانسور^۲ تنش انحرافی به‌عنوان محرک فرایند تمایز بافت در نظر گرفته شد. رشد حجمی بر اساس میزان تولید بافت و به‌صورت جداگانه در یک مدل المان محدود بر مبنای انبساط دمایی^۳ شبیه‌سازی شد. اگرچه شکل کالوس

1 Aznar

2 Tensor, a generalisation of scalars and vectors

3 thermal expansion

4 Growth factors

عروقی جدید نقش مهمی در ترمیم استخوان ایفا می‌کند. چکا^۷ و پرندرگست مدل حرکت تصادفی سلول پرز و پرندرگست را توسعه داده تا رگ‌زایی را نیز شامل شود^(۳۳،۳۸). آن‌ها تمایز بافت در شکاف بین ایمپلنت و استخوان را تحت بار برشی شبیه‌سازی نموده و دریافتند که مدل آن‌ها می‌تواند شبکه مویرگی مشابه آنچه در آزمایش دیده‌شده را شبیه‌سازی کند. این موضوع سبب پیش‌بینی تمایز بافت ناهمگن تر و طبیعی‌تری نسبت به شبیه‌سازی‌های پیشین شد. این مدل همچنین اثرات مکانیکی را در نظر گرفته و نشان داد که بارگذاری بیشتر می‌تواند سبب کاهش سرعت تشکیل شبکه عروقی و تأخیر در تشکیل بافت استخوان شود. از آنجایی که فراصوت^۸ می‌تواند به طور قابل توجهی سبب افزایش سطح سایتوکین‌ها^۹، فاکتور رشد فیبروبلاست و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی^{۱۰} (VEGF) موثر بر تشکیل رگ‌های خونی شود، و او^{۱۱} و همکاران یک مدل ریاضی ترکیبی متشکل از معادلات دیفرانسیل جزئی که تکامل فضایی-زمانی بافت نرم، استخوان و شبکه عروقی را توصیف می‌کند، پیشنهاد نمودند^(۳۹). در این مدل، بر اساس مطالعات آزمایشگاهی قبلی فراصوت به عنوان عامل اصلی موثر بر VEGF در نظر گرفته شد. این مدل بینش‌های جدیدی در مورد اثرات فراصوت بر تشکیل استخوان و رگ‌زایی ارائه می‌دهد^(۳۹،۴۰). از آنجا که عملکرد دقیق سلول‌های ایمنی و نحوه تأثیر آنها بر ترمیم شکستگی کاملاً درک نشده است، کجوهارو^{۱۲} و همکاران یک مدل ریاضی جدید متشکل از معادلات دیفرانسیل معمولی غیرخطی برای مطالعه اثرات التهابی اولیه در فرآیند ترمیم استخوان پیشنهاد نمودند که سلول‌های ایمنی، هیستوسایت‌ها^{۱۳} و سیگنال‌های تنظیمی آن‌ها را ترکیب می‌کند^(۴۱). شبیه‌سازی‌های عددی آن‌ها نشان داد که استفاده از سایتوکین‌های ضد التهابی در ابتدای فرآیند بهبودی ممکن است زمان بهبودی را تسریع کند. دوز بهینه به نوع هر شکستگی بستگی دارد و غلظت‌های بالای سایتوکین‌های التهابی بر زمان بهبود شکستگی تأثیر منفی می‌گذارد. در کار کجوهارو و همکاران، اولین تلاش برای گنجاندن ماکروفاژها^{۱۴} در یک مدل ریاضی شبیه‌سازی روند ترمیم شکستگی انجام شد^(۴۱). ترجو^{۱۵} و همکاران کار قبلی را با گنجاندن دو نوع ماکروفاژ دیگر گسترش داده و یک مدل ریاضی جدید متشکل از معادلات دیفرانسیل معمولی غیرخطی برای مطالعه التهاب کنترل‌شده توسط ماکروفاژها در مراحل اولیه ترمیم شکستگی را پیشنهاد کردند^(۴۲). ژانگ

تعریف دقیق‌تر فعالیت‌های سلولی مختلف حین فرایند ترمیم استخوان می‌باشد. بدین منظور از مدل‌های ریاضی عموماً بر مبنای معادلات دیفرانسیل جزئی^۱ (و همچنین معادلات دیفرانسیل معمولی^۲) برای شبیه‌سازی فعالیت سلولی و اثرات تنظیم‌کننده سیگنال‌های بیوشیمیایی استفاده می‌شود.

بیلون پلازا و وندر مولن^۳ برای نخستین بار یک چهارچوب ریاضیاتی برای بررسی اثر فاکتورهای رشد بر ترمیم استخوان توسعه دادند^(۳۳). آن‌ها از روش تفاضل محدود جهت شبیه‌سازی پدیده‌های سلولی و تمایز سلول‌های مختص هر بافت در کالوس استفاده نمودند. در مدل آن‌ها برخلاف مدل‌های پیشین، تمایز سلولی توسط دو فاکتور رشد (به‌جای تحریک مکانیکی) کنترل می‌شد.

در سال ۲۰۰۶ پرز^۴ و پرندرگست مدل جدیدی برای شبیه‌سازی حرکات سلولی در کالوس توسعه دادند^(۳۳). مدل حرکت تصادفی سلول شامل مهاجرت سلولی با و بدون جهت مشخص بود که سبب تکثیر و مهاجرت ناهمسانگرد سلول‌ها می‌شد. در این پژوهش مقطع دوبعدی ایمپلنت و استخوان با استفاده از مدل حرکت تصادفی سلول آنان و الگوریتم مکانوبیولوژی لاکرویکس و پرندرگست^(۳۹) مدل‌سازی شد. نتایج شبیه‌سازی هر دو مدل یکسان بود اگرچه مدل حرکت تصادفی سلول، توزیع بافت نامنظم‌تری را نسبت به مدل پخش پیش‌بینی کرد. اگرچه به خاطر طبیعت تصادفی مدل، نتایج هر شبیه‌سازی کمی متفاوت بود اما در شبیه‌سازی داده‌های آزمایشگاهی یک آزمایش محفظه استخوانی تطابق کیفی خوبی بین داده‌های بافت‌شناسی و نتایج شبیه‌سازی مشاهده شد^(۳۴).

علی‌رغم اینکه خون‌رسانی مناسب برای رساندن اکسیژن و مواد مغذی به سلول‌ها لازم است، در مدل‌هایی که تاکنون ذکر شد محیط مکانیکی تنها تنظیم‌کننده فعالیت‌های سلولی بود. از آنجاکه محیط با اکسیژن کم برای تشکیل غضروف مناسب بوده و تشکیل استخوان تنها در محیط با اکسیژن بالا اتفاق می‌افتد، رگ‌زایی^۵ (رشد رگ‌های خونی جدید) یک عامل کلیدی در ترمیم استخوان می‌باشد^(۳۵). جریس^۶ و همکاران مدل بین پلازا و وندر مولن را توسعه داده تا شامل رگ‌زایی تحت تأثیر فاکتورهای رشد شده و نتایج آن را با داده‌های آزمایشگاهی ترمیم شکستگی معمولی مقایسه نمودند^(۳۲،۳۶،۳۷). پخش اکسیژن صرفاً به چند صد میکرومتر اطراف مویرگ‌ها محدود می‌شود لذا شکل شبکه

1 Partial differential equations

2 Ordinary differential equations

3 Bailon-Plaza and van der Meulen

4 Perez

5 Angiogenesis

6 Geris

7 Checa

8 Ultrasound

9 Cytokines

10 Vascular endothelial growth factor

11 Vavva

12 Kojouharov

13 Histiocytes

14 Macrophages

15 Trejo

بحث

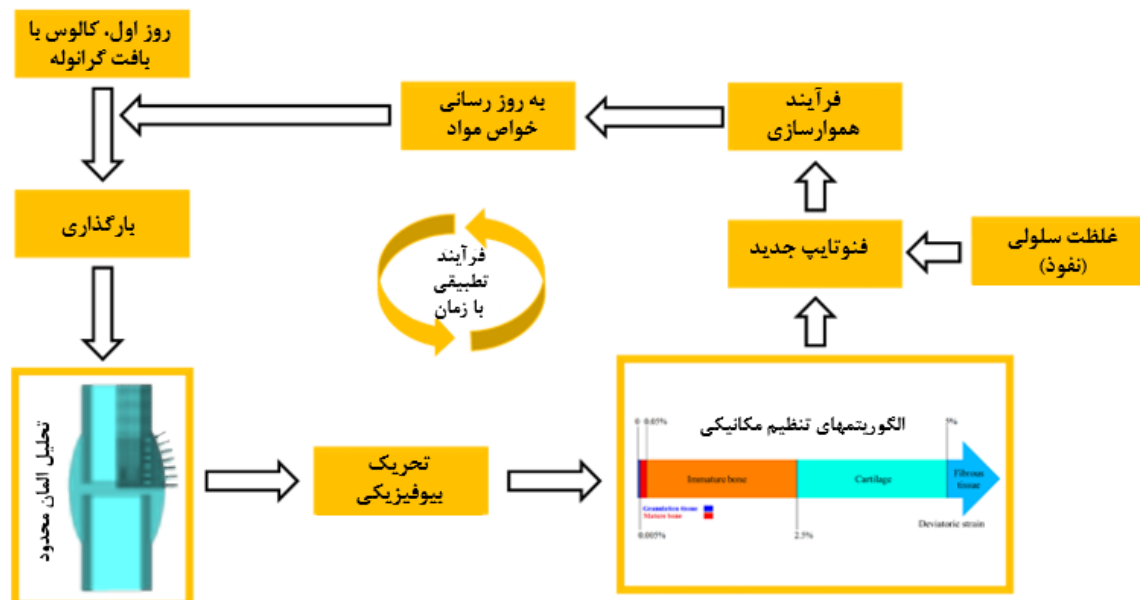
تعیین بارهای مکانیکی خارجی منتقل شده به محل شکستگی از طریق ابزارهای جدید، امروزه دشوار نیست. شبیه‌سازی‌های ترمیم استخوان توانسته‌اند نحوه تبدیل این بارها به محرک‌های سطح بافتی را از طریق مدل‌های مکانوبیولوژی تعیین کنند. با این حال، تعیین نحوه تبدیل بار مکانیکی در سطح بافتی به سطح سلولی و تحریک مکانیکی که هر سلول حس می‌کند و نحوه ترجمه این محرک‌ها به سیگنال‌های بیوشیمیایی توسط این سلول‌ها، دشوار بوده و اخیراً تلاش‌ها و تمرکز محققان در این حوزه را به خود معطوف کرده است^(۴۶).

روش المان محدود روشی قدرتمند است که به دانشمندان و مهندسان اجازه می‌دهد تا پاسخ مکانیکی بافت‌های زیستی را به کمک مدل‌های مکانوبیولوژی پیش‌بینی و فرایندهای پیچیده‌ای همچون ترمیم شکستگی استخوان را شبیه‌سازی کنند^(۱۰). اگرچه نرم‌افزارهای جدید، بسیاری از مراحل وقت‌گیر مدل‌سازی را حذف کرده و سبب ورود افراد بیشتری به این حوزه شده‌اند، اما این سادگی می‌تواند احتمال شبیه‌سازی اشتباه یا تولید نتایج کم‌دقت را نیز افزایش دهد^(۴۷). باید توجه داشت که مدل‌های محاسباتی هیچ‌گاه از بدترین فرض اولیه خود بهتر عمل نخواهند کرد. اضافه کردن هر جنبه مکانیکی یا زیستی جدید به مدل سبب افزایش پارامترهای دخیل در مدل‌سازی شده و چگونگی تعیین هر پارامتر و میزان دقت آن می‌تواند چالش‌های جدید و جداگانه‌ای را پیش‌روی محقق قرار دهد.

و همکاران نیز اخیراً روند التهابی در مراحل اولیه بهبودی را بررسی نمودند. برای مطالعه تأثیر فاکتور نکروز تومور^۱ (TNF) بر ترمیم اولیه شکستگی در محیط‌های طبیعی و دیابتی، محققان یک مدل عددی متشکل از معادلات دیفرانسیل جزئی ایجاد نمودند که عملکرد سلول‌ها و سایتوکین‌ها در زخم‌های شکستگی را توصیف می‌کند^(۴۳). آنها به این نتیجه رسیدند که یک سطح ایده‌آل از غلظت TNF- α وجود دارد که می‌تواند ترمیم شکستگی را بهبود بخشد، در حالی که غلظت‌های بسیار بالا (مانند شرایط دیابتی) یا بسیار پایین TNF- α می‌تواند روند بهبود را مختل کند.

نحوه به کارگیری مدل‌های مکانوبیولوژی

مدل‌های مکانوبیولوژی معمولاً با یک روش مشابه به کار گرفته می‌شوند تا فرایند ترمیم شکستگی استخوان بلند را شبیه‌سازی کنند (شکل ۳)^(۴۴). ابتدا مدل عددی (عموماً المان محدود) شکستگی به همراه هندسه کالوس ایجاد و خواص مواد بافت گرانولیشن برای کالوس در نظر گرفته می‌شود. سپس مدل تحت بارگذاری مشخصی قرار گرفته و مقدار متغیر یا متغیرهای مکانیکی (تحریک مکانیکی) در بافت کالوس محاسبه می‌گردد. با توجه به مدل مکانوبیولوژی و نیز غلظت سلول‌های بنیادی موجود، به ترتیب نوع و میزان بافتی که بایستی به وجود بیاید محاسبه می‌گردد. برای تغییر خواص بافت کالوس از یکی از روش‌های تعدیل عددی ۲ استفاده می‌گردد تا خواص مکانیکی بافت به صورت ناگهانی و غیرطبیعی تغییر نکند^(۴۵). مدل محل شکستگی با خواص مواد جدید مجدداً تحت بارگذاری قرار گرفته و تحریک مکانیکی جدید محاسبه می‌گردد. این چرخه تا آنجا ادامه می‌یابد که حل همگرا شده (نتایج حل نسبت به چرخه قبلی تغییر خاصی نکرده) و بافت کالوس به خواص نهایی خود برسد.



شکل ۳: روندنمای نحوه کاربست مدل‌های مکانوبیولوژی و روش المان محدود در شبیه‌سازی فرایند ترمیم شکستگی‌های استخوانی (شکل از^(۴۴) با اندکی تغییرات)

1 Tumor necrosis factor
2 Numerical smoothing

تحقیقاتی مانند مشخصات مکانیکی بافت یا شرایط مرزی، همواره مشخص و در دسترس نیستند^(۵۰).

با افزایش پیچیدگی مدل‌سازی، محققین اغلب با موقعیت‌هایی روبرو می‌شوند که نمی‌توانند مقادیر پارامترها را به‌دقت مشخص نمایند. به‌عنوان مثال، عدد نرخ مهاجرت سلولی که در آزمایش‌های برون‌تنی اندازه‌گیری شده است، در تفسیر نتایج آزمایش‌های درون‌تنی نیز به‌صورت تخمینی همان مقدار در نظر گرفته می‌شود. همچنین داده‌های تجربی بدست آمده از گونه‌های مختلف جانوری برای سایر گونه‌ها یا انسان با مقیاس‌دهی^۱ مورد استفاده قرار می‌گیرند که قطعاً روش دقیقی نمی‌باشد. در این موارد، جهت تعیین درجه اطمینان نتایج مدل‌سازی، می‌بایست تحلیل پارامتری^۲ یا تحلیل حساسیت^۳ انجام شود. به‌عنوان مثال، برای ارزیابی اهمیت فرض‌هایی که در مورد نرخ فعالیت سلول‌ها، خواص مکانیکی بافت‌ها و فرض‌های مربوط به رگ‌زایی انجام شده از روش طراحی آزمایش‌ها^۴ یا تحلیل پارامتری استفاده شده است^(۲۹،۳۸،۵۱). اگر مدل به پارامترهایی که مقدار دقیق آن کم‌تر شناخته شده است حساس نباشد، اطمینان بیشتری از نتیجه شبیه‌سازی حاصل می‌شود. با این حال، اگر شبیه‌سازی به‌شدت به پارامتری وابسته باشد که داده‌های تجربی کافی برای تعیین دقیق آن وجود ندارد، آن شبیه‌سازی ممکن است ارزش زیادی نداشته باشد^(۴۷).

کارهای آتی

اگرچه محدودیت‌های مهمی در حوزه شبیه‌سازی، به‌ویژه در ارزیابی فرضیات اولیه آن وجود دارد اما استفاده از مدل‌سازی‌های مکانوبیولوژی به پیشرفت‌های مهم در این زمینه منجر شده است. مدل‌های مکانوبیولوژی تأیید شده می‌توانند به بهبود درک ما از زیست‌شناسی فرآیند ترمیم استخوان کمک کرده و زمینه‌هایی که نیاز به تحقیقات بیشتر دارند را مشخص سازند. مدل‌های تأیید شده می‌توانند در طراحی آزمایش‌های جدید در کنار مدل‌های نظری و آزمایش‌های حیوانی استفاده شده، و سؤالات تحقیقات آینده در مکانوبیولوژی را به وجود آورند. یکی از مهم‌ترین کاربردهای مکانوبیولوژی توسعه روش‌های درمانی جدید (مثلاً در درمان شکستگی استخوان) می‌باشد. به‌عنوان مثال، جریس و همکاران توانایی مدل خود را در پیش‌بینی نتایج برخی روش‌های درمانی، مثل تزریق سلول‌های بنیادی و فاکتورهای رشد برای افزایش ساخت استخوان را بررسی نمودند^(۵۲،۵۳). از دیگر حوزه‌های کاربرد مدل‌سازی‌های مکانوبیولوژیک می‌توان به استفاده از آن در بهبود طراحی ایمپلنت‌ها و مهندسی بافت استخوان اشاره کرد^(۵۴).

همچنین مطالعات پارامتری عوامل موثر بر تشکیل استخوان درون‌غشایی، سه خاصیت ماده (نفوذپذیری بافت گرانولیشن، مدول یانگ^۵ بافت غضروف و نفوذپذیری استخوان نابالغ) را به‌عنوان مهم‌ترین عوامل مؤثر بر

در میان مدل‌های ارائه شده برخی کاستی‌های مشترک وجود دارد که به صورت عنوان‌وار بدان اشاره می‌شود:

۱. مکانیسم‌های دقیق، عملکردها و تعاملات سلولی، به‌طور کامل درک نشده‌اند و تاکنون توافقی در مورد اینکه کدام محرک مکانیکی (کرنش بین قطعه‌ای، سرعت سیال میان‌بافتی، کرنش انحرافی، فشار هیدرواستاتیک و غیره) بر فرآیند ترمیم تاثیرگذار است صورت نپذیرفته است.
 ۲. در برخی مدل‌ها، تنها عوامل زیستی موثر در روند ترمیم بدون توجه به محرک‌های مکانیکی که برای ترمیم شکستگی مهم هستند در نظر گرفته شده‌اند. همچنین در دسته‌ای دیگر از مدل‌ها صرفاً بر محرک‌های مکانیکی تاکید شده و جنبه‌های زیستی به شکل کاملاً ساده شده‌ای لحاظ شده‌اند.
 ۳. در این مدل‌ها، به سبب محدودیت روش‌های استفاده شده برای حل معادلات، عموماً از هندسه ساده شده و خواص مواد همسانگرد و همگن استفاده شده است حال آنکه استخوان دارای ساختار پیچیده هندسی با خواص مواد غیر همسانگرد و غیرهمگن می‌باشد.
 ۴. در این مدل‌ها تنها یک یا چند عامل در نظر گرفته شده است و از یک جنبه خاص به فرآیند ترمیم نگاه کرده و سایر عوامل که ممکن است بر نتیجه ترمیم تأثیر بگذارند، در مدل‌ها گنجانده نشده‌اند یا با ساده‌سازی قابل توجه در نظر گرفته شده است.
 ۵. و همچنین مسئله اعتبارسنجی این مدل‌ها که به‌عنوان یکی از مهم‌ترین جنبه‌های هر مدل‌سازی به شمار می‌رود به صورت یک چالش اساسی در این حوزه وجود دارد که در ادامه بیشتر بدان پرداخته شده است.
- مشکل کلیدی در مدل‌سازی‌های مکانوبیولوژی، اعتبارسنجی آن می‌باشد. به‌عبارت‌دیگر تعیین اینکه تا چه حد فرضیات و پارامترهای مدل و نتایج شبیه‌سازی نشان‌دهنده واقعیت هستند یک چالش مهم در این نوع شبیه‌سازی‌ها به حساب می‌آید^(۴۷). اعتبارسنجی مدل‌های مکانوبیولوژی عموماً به‌وسیله‌ی مقایسه نتایج شبیه‌سازی با داده‌های تجربی انجام می‌پذیرد. جهت اعتبارسنجی دقیق‌تر پیشنهاد می‌شود که آزمایش عملی و تحلیل عددی، هر دو توسط یک گروه پژوهشی انجام شوند^(۲،۳۰،۴۸،۴۹). از آنجا که این امکان همیشه وجود ندارد، مقایسه و تطبیق بخش‌هایی از مدل با داده‌های تجربی آزمایشگاه‌های مختلف امری مرسوم بوده، که نکته‌ای قابل تامل است. در این صورت، امکان افزایش خطا در تخصیص صحیح پارامترهای مدل عددی، متناظر آنچه در آزمایش عملی اتفاق افتاده است، وجود دارد چراکه برخی جزئیات کارهای آزمایشگاهی دیگر گروه‌های

1 Scaling

2 Parametric analysis

3 Sensivity analysis

4 Design of experiments

5 Young's modulus

- 1998 Oct;355(SUPPL.):S41-55. Available from: <https://doi.org/10.1097/00003086-199810001-00006>
- 4 Geris L, Sloten J Vander, Van Oosterwyck H. In silico biology of bone modelling and remodelling: Regeneration. *Philos Trans R Soc A Math Phys Eng Sci* [Internet]. 2009;367(1895):2031-53. Available from: <https://doi.org/10.1098/rsta.2008.0293>
- 5 Van der Meulen MCH, Huiskes R. Why mechanobiology? A survey article. *J Biomech* [Internet]. 2002;35(4):401-14. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0021-9290\(01\)00184-1](https://doi.org/10.1016/s0021-9290(01)00184-1)
- 6 Claes LE. *Mechanobiology of Fracture Healing From Basic Science to Clinical Application* [Internet]. SpringerBriefs in Bioengineering; 2022. Available from: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-94082-9>
- 7 Isaksson H, Wilson W, van Donkelaar CC, Huiskes R, Ito K. Comparison of biophysical stimuli for mechano-regulation of tissue differentiation during fracture healing. *J Biomech* [Internet]. 2006;39(8):1507-16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2005.01.037>
- 8 Carano RAD, Filvaroff EH. Angiogenesis and bone repair. *Drug Discov Today* [Internet]. 2003 Nov;8(21):980-9. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1359-6446\(03\)02866-6](https://doi.org/10.1016/s1359-6446(03)02866-6)
- 9 Giannoudis P V. Fracture Reduction and Fixation Techniques [Internet]. Giannoudis P V., editor. *Fracture Reduction and Fixation Techniques: Upper Extremities*. Cham: Springer International Publishing; 2018. 1-277 p. Available from: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-68628-8>
- 10 Ghimire S, Miramini S, Edwards G, Rotne R, Xu J, Ebeling P, et al. The investigation of bone fracture healing under intramembranous and endochondral ossification. *Bone Reports* [Internet]. 2021;14:100740. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2020.100740>
- 11 Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing. *Injury* [Internet]. 2011 Jun;42(6):551-5. Available from: <https://doi.org/10.1016%2Fj.injury.2011.03.031>
- 12 Gerstenfeld LC, Cullinane DM, Barnes GL, Graves DT, Einhorn TA. Fracture healing as a post-natal developmental process: Molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. *J Cell Biochem* [Internet]. 2003 Apr 26;88(5):873-84. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcb.10435>
- 13 Ghiasi MS, Chen J, Vaziri A, Rodriguez EK, Nazarian A. Bone fracture healing in mechanobiological modeling: A review of principles and methods. *Bone Reports* [Internet]. 2017 Jun;6:87-100. Available from: <https://doi.org/10.1016%2Fj.bonr.2017.03.002>
- 14 Ito K, Perren SM. Biology and biomechanics in bone healing. In: *AO principles of fracture management: 2 Expanded edition* [Internet]. Stuttgart / New York: Georg Thieme Verlag KG; 2007. p. 8-31. Available from: <https://doi.org/10.1308%2F003588409X432419f>
- 15 Rouhi G, Epstein M, Sudak L, Herzog W. Free surface density and microdamage in the bone remodeling equation: Theoretical considerations. *Int J Eng Sci* [Internet]. 2006 Apr;44(7):456-69. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijengsci.2006.02.001>
- 16 Rouhi G, Herzog W, Sudak L, Firoozbakhsh K, Epstein M. Free Surface Density Instead of Volume Fraction in the Bone Remodeling Equation: Theoretical Considerations. *Forma* [Internet]. 2004;19(3):165-82. Available from: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:138704224>

نتایج شبیه‌سازی عددی این پدیده معرفی کرده‌اند^(۲۹). مطالعات تجربی بیشتر جهت اندازه‌گیری دقیق‌تر این پارامترها، به ویژه در رابطه با انسان، می‌تواند به شبیه‌سازی‌های واقعی‌تری در این حوزه بیانجامد. با افزایش توان محاسباتی کامپیوترها می‌توان انتظار داشت که در مدل‌های آینده، ابعاد زیستی (فاکتورهای رشد، رگ‌زایی، نحوه پخش و حرکت سلول‌ها و غیره) و مکانیکی (هندسه و خواص مواد و بارگذاری طبیعی و غیره) فرایند ترمیم به طور همزمان مورد بررسی قرار بگیرند و شاهد مدل‌های کوپل-شده^۱ بیشتر، جامع‌تر و دقیق‌تری در این حوزه باشیم.

نتیجه‌گیری

بسیاری از فرایندهای زیستی از جمله ترمیم استخوان به‌قدری پیچیده‌اند که پاسخ به برخی سؤالات مرتبط با آن با انجام آزمایش‌های فیزیکی، به‌شدت زمان‌بر، هزینه‌بردار و گاهی اوقات ناممکن است. تئوری‌های مکانوبیولوژی نشان داده‌اند که قادرند تأثیر محیط مکانیکی بر تمایز بافت، رشد، حفظ، بازسازی و از بین رفتن آن را توضیح دهند. در سه دهه گذشته مدل‌های محاسباتی ترمیم استخوان پیشرفت‌های چشمگیری کرده و از مدل‌های الاستیک خطی تک‌فازی ساده که تنها برای یک مقطع زمانی از فرایند ترمیم ساخته و حل می‌شدند، به مدل‌های پیچیده‌تر تطبیقی با تعریف مواد متخلخل رسیده‌اند^(۳۰،۳۱). اخیراً توجه‌ها از توسعه تحلیل‌های مکانیکی به سمت در نظر گرفتن ابعاد بیشتر زیستی از جمله تأثیر سلول‌های مختلف، فاکتورهای رشد و پیدایش عروق خونی متمایل شده است. علی‌رغم چالش‌های باقی‌مانده در اعتبارسنجی دقیق نتایج تحقیقات مبتنی بر شبیه‌سازی رایانه‌ای، مدل‌سازی‌های مکانوبیولوژیک می‌توانند به شکل قابل‌توجهی دانش ما را نسبت به مکانیزم پدیده‌های زیستی افزایش داده، و راهنمای حوزه‌های تحقیق آینده و ابداع روش‌ها و ابزارهای کارآمدتر در این حوزه باشند.

تقدیر و تشکر

نویسندگان از دانشگاه تربیت مدرس که از این پژوهش حمایت نمود کمال تشکر و قدردانی را دارند.

منابع

- 1 Doblaré M, García JM, Gómez MJ. Modelling bone tissue fracture and healing: a review. *Eng Fract Mech* [Internet]. 2004 Sep;71(13-14):1809-40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.engfracmech.2003.08.003>
- 2 Isaksson H, Gröngröft I, Wilson W, van Donkelaar CC, van Rietbergen B, Tami A, et al. Remodeling of fracture callus in mice is consistent with mechanical loading and bone remodeling theory. *J Orthop Res* [Internet]. 2009 May 4;27(5):664-72. Available from: <https://doi.org/10.1002/jor.20725>
- 3 Carter DR, Beaupr?? GS, Giori NJ, Helms JA. *Mechanobiology of Skeletal Regeneration*. *Clin Orthop Relat Res* [Internet].

- 17 Rouhi G, Tahani M, Haghighi B, Herzog W. Prediction of Stress Shielding Around Orthopedic Screws: Time-Dependent Bone Remodeling Analysis Using Finite Element Approach. *J Med Biol Eng* [Internet]. 2015 Aug 19;35(4):545–54. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40846-015-0066-z>
- 18 Long F. Building strong bones: molecular regulation of the osteoblast lineage. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. 2012 Jan 22;13(1):27–38. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrm3254>
- 19 Mehboob H, Chang S-H. Application of composites to orthopedic prostheses for effective bone healing: A review. *Compos Struct* [Internet]. 2014 Dec;118(1):328–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.compstruct.2014.07.052>
- 20 Pauwels F. [A new theory on the influence of mechanical stimuli on the differentiation of supporting tissue. The tenth contribution to the functional anatomy and causal morphology of the supporting structure]. *Z Anat Entwicklungsgesch* [Internet]. 1960;121:478–515. Available from: [pmid: 14431062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14431062/)
- 21 Perren SM, Cordey J. The concept of interfragmentary strain. In: Uthoff HK, Stahl E. In: *Current Concepts of Internal Fixation of Fractures*. Berlin: Springer; 1980. p. 63–77.
- 22 Carter DR, Blenman PR, Beaupré GS. Correlations between mechanical stress history and tissue differentiation in initial fracture healing. *J Orthop Res* [Internet]. 1988 Sep 18;6(5):736–48. Available from: <https://doi.org/10.1002/jor.110060517>
- 23 Claes L, Augat P, Suger G, Wilke HJ. Influence of size and stability of the osteotomy gap on the success of fracture healing. *J Orthop Res* [Internet]. 1997;15(4):577–84. Available from: <https://doi.org/10.1002/jor.1100150414>
- 24 Claes LE, Heigele CA. Magnitudes of local stress and strain along bony surfaces predict the course and type of fracture healing. *J Biomech* [Internet]. 1999;32(3):255–66. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0021-9290\(98\)00153-5](https://doi.org/10.1016/s0021-9290(98)00153-5)
- 25 Prendergast P. Finite element models in tissue mechanics and orthopaedic implant design. *Clin Biomech* [Internet]. 1997 Sep;12(6):343–66. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0268-0033\(97\)00018-1](https://doi.org/10.1016/s0268-0033(97)00018-1)
- 26 Prendergast P. Finite element models in tissue mechanics and orthopaedic implant design. *Clin Biomech* [Internet]. 1997 Sep;12(6):343–66. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0268-0033\(97\)00018-1](https://doi.org/10.1016/s0268-0033(97)00018-1)
- 27 Prendergast P. Biophysical stimuli on cells during tissue differentiation at implant interfaces. *Clin Biomech* [Internet]. 1997 Sep;12(6):343–66. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0268-0033\(97\)00018-1](https://doi.org/10.1016/s0268-0033(97)00018-1)
- 28 Lacroix D, Prendergast PJ. A mechano-regulation model for tissue differentiation during fracture healing: analysis of gap size and loading. *J Biomech* [Internet]. 2002 Sep;35(9):1163–71. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0021-9290\(02\)00086-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9290(02)00086-6)
- 29 Isaksson H, van Donkelaar CC, Huiskes R, Yao J, Ito K. Determining the most important cellular characteristics for fracture healing using design of experiments methods. *J Theor Biol* [Internet]. 2008 Nov;255(1):26–39. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2008.07.037>
- 30 Isaksson H, Comas O, van Donkelaar CC, Mediavilla J, Wilson W, Huiskes R, et al. Bone regeneration during distraction osteogenesis: Mechano-regulation by shear strain and fluid velocity. *J Biomech* [Internet]. 2007;40(9):2002–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2008.07.037>
- 31 García-Aznar JM, Kuiper JH, Gómez-Benito MJ, Doblaré M, Richardson JB. Computational simulation of fracture healing: Influence of interfragmentary movement on the callus growth. *J Biomech* [Internet]. 2007 Jan;40(7):1467–76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2006.06.013>
- 32 Bailon-Plaza, Alicia van der Meulen MCH. A Mathematical Framework to Study the Effects of Growth Factor Influences on Fracture Healing. *J Theor Biol* [Internet]. 2001 Sep;212(2):191–209. Available from: <https://doi.org/10.1006/jtbi.2001.2372>
- 33 Pérez MA, Prendergast PJ. Random-walk models of cell dispersal included in mechanobiological simulations of tissue differentiation. *J Biomech* [Internet]. 2007 Jan;40(10):2244–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2006.10.020>
- 34 Byrne DP, Lacroix D, Prendergast PJ. Simulation of fracture healing in the tibia: Mechano-regulation of cell activity using a lattice modeling approach. *J Orthop Res* [Internet]. 2011 Oct;29(10):1496–503. Available from: <https://doi.org/10.1002/jor.21362>
- 35 Keramaris NC, Calori GM, Nikolaou VS, Schemitsch EH, Giannoudis PV. Fracture vascularity and bone healing: A systematic review of the role of VEGF. *Injury* [Internet]. 2008 Sep;39:S45–57. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0020-1383\(08\)70015-9](https://doi.org/10.1016/s0020-1383(08)70015-9)
- 36 Geris L, Gerisch A, Sloten J Vander, Weiner R, Oosterwyck H Van. Angiogenesis in bone fracture healing: A bioregulatory model. *J Theor Biol* [Internet]. 2008 Mar;251(1):137–58. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2007.11.008>
- 37 Geris L, Gerisch A, Maes C, Carmeliet G, Weiner R, Vander Sloten J, et al. Mathematical modeling of fracture healing in mice: comparison between experimental data and numerical simulation results. *Med Biol Eng Comput* [Internet]. 2006 Apr 22;44(4):280–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11517-006-0040-6>
- 38 Checa S, Prendergast PJ. A Mechanobiological Model for Tissue Differentiation that Includes Angiogenesis: A Lattice-Based Modeling Approach. *Ann Biomed Eng* [Internet]. 2009 Jan 15;37(1):129–45. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10439-008-9594-9>
- 39 Vavva MG, Grivas KN, Carlier A, Polyzos D, Geris L, Van Oosterwyck H, et al. Effect of ultrasound on bone fracture healing: A computational bioregulatory model. *Comput Biol Med* [Internet]. 2018 Sep;100:74–85. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2018.06.024>
- 40 Cowin SC. Bone poroelasticity. *J Biomech* [Internet]. 1999 Mar;32(3):217–38. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0021-9290\(98\)00161-4](https://doi.org/10.1016/s0021-9290(98)00161-4)
- 41 Kojouharov H V, Trejo I, Chen-Charpentier BM. Modeling the effects of inflammation in bone fracture healing. In 2017. p. 020005. Available from: <https://doi.org/10.1063/1.5007359>
- 42 Trejo I, Kojouharov H, Chen-Charpentier B. Modeling the Macrophage-Mediated Inflammation Involved in the Bone Fracture Healing Process. *Math Comput Appl* [Internet]. 2019 Jan 17;24(1):12. Available from: <https://doi.org/10.3390/mca24010012>
- 43 Zhang E, Miramini S, Patel M, Richardson M, Ebeling P, Zhang L. Role of TNF- α in early-stage fracture healing under normal and diabetic conditions. *Comput Methods Programs Biomed* [Internet]. 2022 Jan;213:106536. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2021.106536>

- 44 Rezvanifar Y, Ashtiani MN, Rouhi G. Investigation on the effects of insertion torque on osseointegration in dental implants with immediate loading: Computer simulation using a mechanobioregulatory model. Tarbiat Modares University; 2024.
- 45 Irandoust S, Müftü S. The interplay between bone healing and remodeling around dental implants. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Mar 9;10(1):4335. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60735-7%0A%0A>
- 46 García-Aznar JM, Nasello G, Hervas-Raluy S, Pérez MÁ, Gómez-Benito MJ. Multiscale modeling of bone tissue mechanobiology. *Bone* [Internet]. 2021 Oct;151:116032. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60735-7%0A%0A>
- 47 Jacobs CR, Kelly DJ. Cell mechanics: The role of simulation. In: Fernandes PR, Bártolo PJ, editors. *Advances on Modeling in Tissue Engineering* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2011. p. 1–14. Available from: https://doi.org/10.1007/978-94-007-1254-6_1%0A%0A
- 48 Khayyeri H, Checa S, Tägil M, Prendergast PJ. Corroboration of mechanobiological simulations of tissue differentiation in an in vivo bone chamber using a lattice-modeling approach. *J Orthop Res* [Internet]. 2009 Dec 9;27(12):1659–66. Available from: <https://doi.org/10.1002/jor.20926>
- 49 Khayyeri H, Checa S, Tägil M, Aspenberg P, Prendergast PJ. Variability observed in mechano-regulated in vivo tissue differentiation can be explained by variation in cell mechano-sensitivity. *J Biomech* [Internet]. 2011 Apr;44(6):1051–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2011.02.003>
- 50 Isaksson H, van Donkelaar CC, Huiskes R, Ito K. A mechano-regulatory bone-healing model incorporating cell-phenotype specific activity. *J Theor Biol*. 2008;252(2):230–46.
- 51 Isaksson H, van Donkelaar CC, Ito K. Sensitivity of tissue differentiation and bone healing predictions to tissue properties. *J Biomech* [Internet]. 2009 Mar;42(5):555–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2009.01.001>
- 52 Geris L, Reed AAC, Vander Sloten J, Simpson AHRW, Van Oosterwyck H. Occurrence and Treatment of Bone Atrophic Non-Unions Investigated by an Integrative Approach. Bourne PE, editor. *PLoS Comput Biol* [Internet]. 2010 Sep 2;6(9):e1000915. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000915>
- 53 Geris L, Sloten J Vander, Oosterwyck H Van. Connecting biology and mechanics in fracture healing: an integrated mathematical modeling framework for the study of nonunions. *Biomech Model Mechanobiol* [Internet]. 2010 Dec 24;9(6):713–24. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10237-010-0208-8%0A%0A>
- 54 Boccaccio A, Ballini A, Pappalettere C, Tullo D, Cantore S, Desiate A. Finite Element Method (FEM), Mechanobiology and Biomimetic Scaffolds in Bone Tissue Engineering. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2011;7(1):112–32. Available from: <https://doi.org/10.7150/ijbs.7.112>