

Summary of Master's Thesis

Computational and Biomechanical Investigation into the Degeneration of the Main Articular Cartilage Constituents in Osteoarthritis

By: Seyed Shayan Sajjadinia¹ Supervisor: Dr. Mohammad Haghpanahi¹ Advisor: Dr. Mohammad Razi²

INTRODUCTION

It has been experimentally proposed that the discrete phases of articular cartilage (AC), along with different subchondral bone (SB) tissues, known as the bone-cartilage unit (BCU), are biomechanically altered during osteoarthritis (OA) degeneration. However, a validated computational framework capturing all of the dominant changes in multiphasic parameters has not yet been developed. This study proposed a new validated finite element (FE) BCU model, which is a combination of several well-established nonlinear, depth-dependent (heterogeneous), fibril-reinforced (anisotropic), swelling (with pre-stress) models in order to simulate all the dominant multiphasic variations in BCUs. Accordingly, the material and geometrical variations in non-advanced OA were simulated via the computational implementation of unconfined compression (UC) and indentation compression tests. Therefore, it was hypothesized that such a multiphasic degeneration simulation can provide a considerably better understanding of BCU OA.

METHODS

While the poroelastic constitutive equations were utilized for SBs, AC was modeled multiphysically, as follows:

$$\sigma^{\text{TOT}} = \sigma^{\text{COL}} + \sigma^{\text{MAT}} + \sigma^{\text{GAG}} - p\mathbf{I}$$

Where p is the fluid pressure, \mathbf{I} the unit tensor, σ^{TOT} the total Cauchy stress, σ^{MAT} the stress in the non-fibrillar part of the AC extracellular matrix, σ^{COL} the tensile stress in the fibrillar collagen network, and σ^{GAG} the osmotic pressure contribution. The anisotropic and non-homogenous collagen network, as well as the other depth-dependent material parameters, were defined through the SDVINI subroutine prior to the main analysis. Then the calculated parameters were transferred to the UMAT subroutine to implement the custom material model (Figure 1). The UC and indentation tests were simulated in Abaqus by the axisymmetric quadrilateral, bilinear displacement, and pore pressure elements to compare the multiphasic stress variations in the healthy and damage BCUs. As UMAT subroutines typically make use of Newton's method for the sake of FE linearization, the fourth-order consistent Jacobian tensors [1] in this method were also derived.

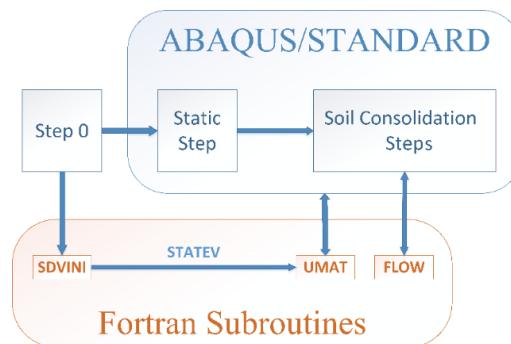


Figure 1. Interplay between Abaqus and subroutines. Abaqus solved the FE model in three different steps: step 0 for extraction of initial coordinates, static step for pre-stress, and the other step for main OA analysis.

¹ School of Mechanical Engineering, Iran University of Science and Technology, Tehran, Iran

² Departments of Orthopedic Surgery and Sports Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

In order to simulate the multiphasic degeneration effects in OA, the material and geometrical properties were altered. These alterations, including the collagen softening, and the changes in the permeability and fluid fraction, together with the constitutive equations of each phase were adapted from the previous studies [2]–[6] and then incorporated into the FE BCU model, which was validated by replication of some other experimental tests with this new model. For example, an experimental compression test [7] was replicated, representing the model accuracy (Figure 2). Moreover, to study the possible fibrillar abnormalities during OA, the influence of the fibrillation and fibrillar rotation were simulated by randomizing the fibrillar directions [8] and rotating the split-lines in upper AC layers, respectively (Figure 3).

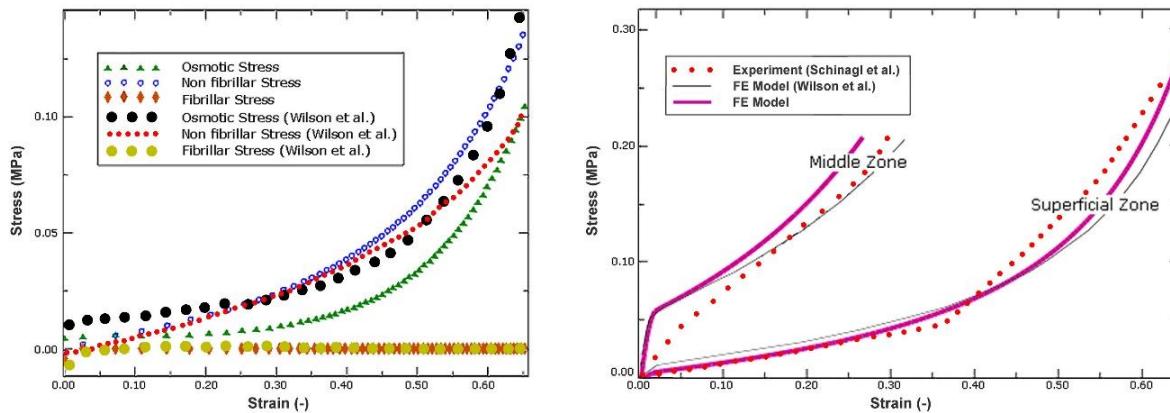


Figure 2. Validation stress-strain plots, measured from a confined compression test, proposed by Schinagl et al. [5] and replicated by Wilson et al. [2], in terms of (a) constituent stresses and (b) total stresses in AC upper layers.

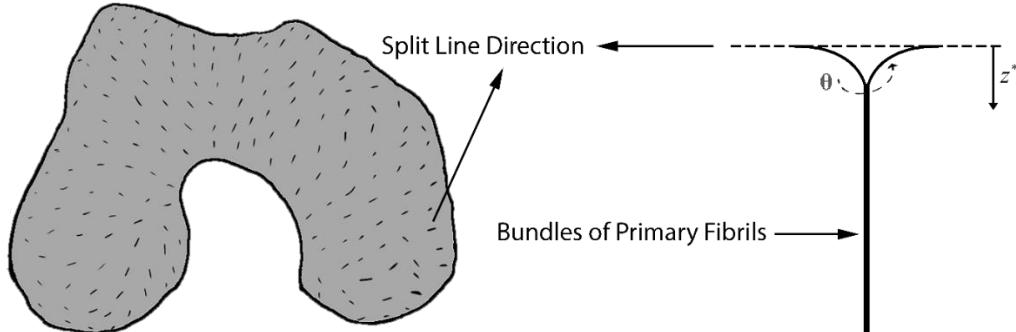


Figure 3. Split line patterns on the AC surface (left) and primary fibril directions by the arcade-like structure [9] with considering split line torsions or rotations θ (redrawn from [10] and [11]).

RESULTS

The main results shed light on the significant biomechanical role of the fluid and osmotic pressure parameters plus the calcified cartilage stress variations (Figure 4), along with the insignificant role of minor fibrillar abnormalities in load sharings of the SBs during OA (Figure 5). Furthermore, in agreement with some experimental observations [12], [13], the indentation simulation put the emphasis on the importance of the mass transport in SBs (Figure 6). Interestingly, the degeneration severely reduced the fluid permeation through SBs so that only a small amount of the fluid could flow into the subchondral trabecular bone in contrast to the healthy BCU, where the fluid could flow through the whole SB tissues. This result would have been completely different if the FE model had only simulated the permeability alterations [3], indicating the importance of the multiphasic degeneration simulation and consequently confirming the hypothesis. In conclusion, this study demonstrates the importance of multiphasic simulation of OA in BCUs and support the notion that SBs might play a role in the pathogenesis of OA.

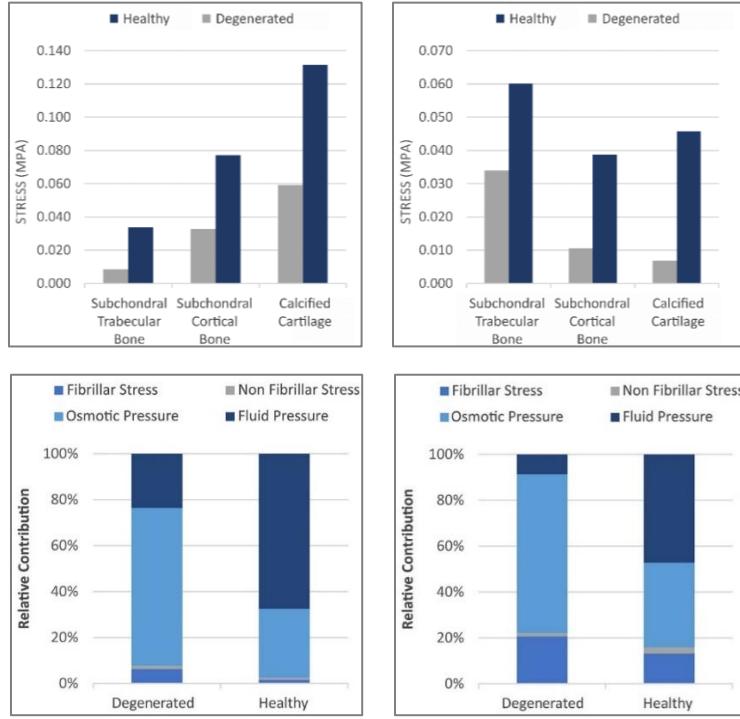


Figure 2. Contributions of BCU parts at peak loads of (left) UC and (right) indentation tests. The recorded data of intact AC phases are in conformity with the recent study [14], which indirectly verified the model fidelity.

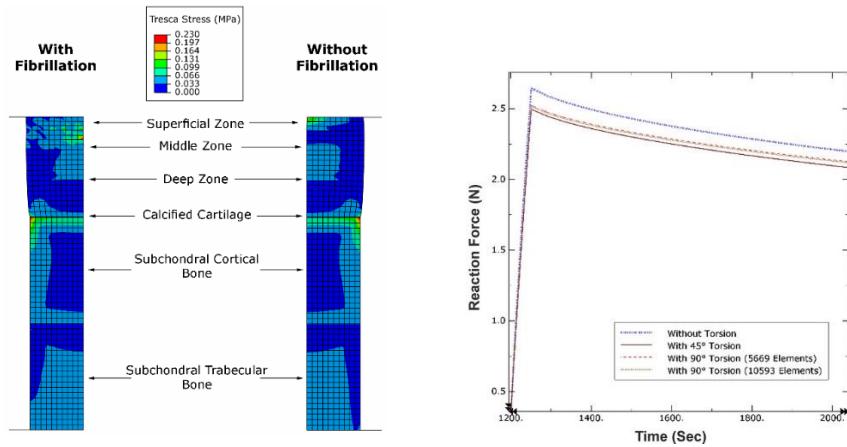


Figure 5. Simulation of fibrillar abnormalities, including (left) fibrillations, which only affected the AC upper layers, and (right) fibrillar rotations (torsions), which slightly altered the elasticity of BCUs. Also, the mesh-refinement study verified the numerical accuracy.

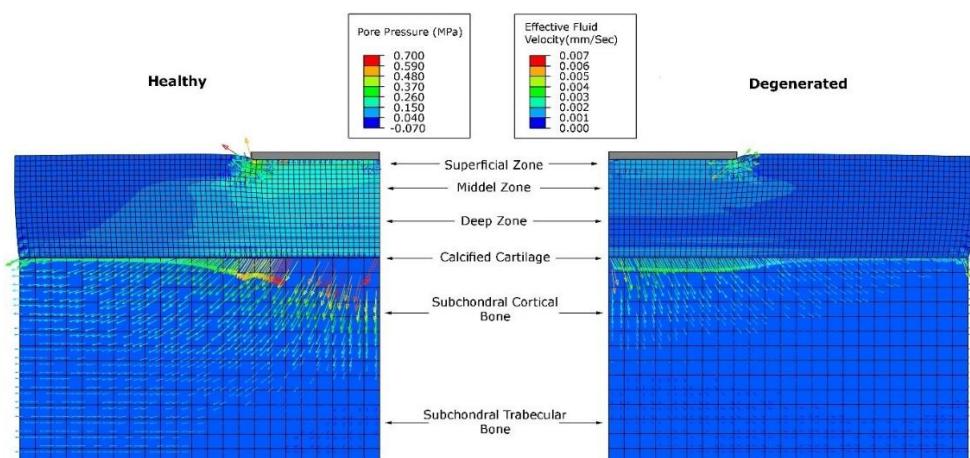


Figure 6. Indentation simulation results for pore (fluid) pressure and (effective) fluid velocity at peak load.

REFERENCES

- [1] N. Nguyen and A. M. Waas, “Nonlinear, finite deformation, finite element analysis,” *Zeitschrift für Angew. Math. und Phys.*, vol. 67, no. 3, p. 35, 2016.
- [2] W. Wilson, J. M. Huyghe, and C. C. Van Donkelaar, “Depth-dependent Compressive Equilibrium Properties of Articular Cartilage Explained by its Composition,” *Biomech. Model. Mechanobiol.*, vol. 6, no. 1–2, pp. 43–53, Jan. 2007.
- [3] M. E. Stender, R. A. Regueiro, and V. L. Ferguson, “A poroelastic finite element model of the bone–cartilage unit to determine the effects of changes in permeability with osteoarthritis,” *Comput. Methods Biomed. Engin.*, pp. 1–13, Sep. 2016.
- [4] M. Taffetani, M. Griebel, D. Gastaldi, S. M. Klisch, and P. Vena, “Poroviscoelastic finite element model including continuous fiber distribution for the simulation of nanoindentation tests on articular cartilage,” *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, vol. 32, pp. 17–30, 2014.
- [5] M. E. Mononen, P. Julkunen, J. Töyräs, J. S. Jurvelin, I. Kiviranta, and R. K. Korhonen, “Alterations in structure and properties of collagen network of osteoarthritic and repaired cartilage modify knee joint stresses,” *Biomech. Model. Mechanobiol.*, vol. 10, no. 3, pp. 357–369, 2011.
- [6] W. Wilson, J. M. M. Huyghe, and C. C. C. van Donkelaar, “A composition-based cartilage model for the assessment of compositional changes during cartilage damage and adaptation,” *Osteoarthr. Cartil.*, vol. 14, no. 6, pp. 554–560, 2006.
- [7] R. M. Schinagl, D. Gurskis, A. C. Chen, and R. L. Sah, “Depth-dependent confined compression modulus of full-thickness bovine articular cartilage,” *J. Orthop. Res.*, vol. 15, no. 4, pp. 499–506, 1997.
- [8] M. E. Mononen, M. T. Mikkola, P. Julkunen, R. Ojala, M. T. Nieminen, J. S. Jurvelin, and R. K. Korhonen, “Effect of superficial collagen patterns and fibrillation of femoral articular cartilage on knee joint mechanics-A 3D finite element analysis,” *J. Biomech.*, vol. 45, no. 3, pp. 579–587, 2012.
- [9] A. Benninghoff, “Form und Bau der Gelenkknorpel in ihren Beziehungen zur Funktion,” *Z. Anat. Entwicklungsgesch.*, vol. 76, no. 1–3, pp. 43–63, 1925.
- [10] W. Wilson, C. C. van Donkelaar, B. van Rietbergen, K. Ito, and R. Huiskes, “Stresses in the local collagen network of articular cartilage: a poroviscoelastic fibril-reinforced finite element study.,” *J. Biomech.*, vol. 37, no. 3, pp. 357–66, Mar. 2004.
- [11] S. Below, S. P. Arnoczky, J. Dodds, C. Kooima, and N. Walter, “The split-line pattern of the distal femur: A consideration in the orientation of autologous cartilage grafts,” *Arthroscopy*, vol. 18, no. 6, pp. 613–617, 2002.
- [12] J. Hwang, W. C. Bae, W. Shieh, C. W. Lewis, W. D. Bugbee, and R. L. Sah, “Increased hydraulic conductance of human articular cartilage and subchondral bone plate with progression of osteoarthritis.,” *Arthritis Rheum.*, vol. 58, no. 12, pp. 3831–42, Dec. 2008.
- [13] J. Pan, X. Zhou, W. Li, J. E. Novotny, S. B. Doty, and L. Wang, “In situ measurement of transport between subchondral bone and articular cartilage,” *J. Orthop. Res.*, vol. 27, no. 10, pp. 1347–1352, Oct. 2009.
- [14] J. M. P. P. Quiroga, W. Wilson, K. Ito, and C. C. van Donkelaar, “Relative contribution of articular cartilage’s constitutive components to load support depending on strain rate,” *Biomech. Model. Mechanobiol.*, vol. 16, no. 1, pp. 151–158, Jul. 2017.



دانشکده مهندسی مکانیک

بررسی عددی و بیومکانیکی تخریب اجزای اصلی بافت غضروف مفصلی در آرتروز استخوانی

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد
در رشته مهندسی پزشکی گرایش بیومکانیک

سید شایان سجادی نیا

استاد راهنما:

دکتر محمد حق پناهی

آذر ماه ۱۳۹۶



دانشکده مهندسی مکانیک

بررسی عددی و بیومکانیکی تخریب اجزای اصلی بافت غضروف مفصلی در آرترroz استخوانی

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد
در رشته مهندسی پزشکی گرایش بیومکانیک

سید شایان سجادی‌نیا

استاد راهنما:

دکتر محمد حق‌پناهی

استاد مشاور:

دکتر محمد رازی

آذر ماه ۱۳۹۶

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِيْمِ

تأییدیه‌ی هیأت داوران جلسه‌ی دفاع از پایان‌نامه/رساله

نام دانشکده: مهندسی مکانیک

نام دانشجو: سید شایان سجادی‌نیا

عنوان پایان‌نامه یا رساله: **مکرری خددی و بیرطه‌لائی تحریب اجزای اعده‌ی باونت خضرف منفذی در**

تاریخ دفاع: ۹۴/۱۱/۲

آرتوز استخوانی

رشته: مهندسی پزشکی

گرایش: بیومکانیک

ردیف	سمت	نام و نام خانوادگی	مرتبه دانشگاهی	دانشگاه یا مؤسسه	امضا
۱	استاد راهنما	محمد حق‌پناهی	دانشیار	دانشگاه علم و صنعت ایران	
۲	استاد راهنما				
۳	استاد مشاور	محمد رازی	دانشیار	دانشگاه علوم پزشکی ایران	
۴	استاد مشاور				
۵	استاد مدعو خارجی				
۶	استاد مدعو خارجی	میرحسین رحیمی	استاد	دانشگاه آزاد (ای‌کسر)	
۷	استاد مدعو داخلی	مصطفی‌علی‌زاده	استاد	علوم و صنعت	
۸	استاد مدعو داخلی				

تأییدیه‌ی صحت و اصالت نتایج

با اسمه تعالی

این‌جانب سید شایان سجادی‌نیا به شماره دانشجویی ۹۴۷۴۵۰۴۷ دانشجوی رشته مهندسی پزشکی بیومکانیک مقطع تحصیلی کارشناسی ارشد تأیید می‌نمایم که کلیه‌ی نتایج این پایان‌نامه/رساله حاصل کار این‌جانب و بدون هرگونه دخل و تصرف است و موارد نسخه‌برداری شده از آثار دیگران را با ذکر کامل مشخصات منبع ذکر کرده‌ام. در صورت اثبات خلاف مندرجات فوق، به تشخیص دانشگاه مطابق با ضوابط و مقررات حاکم (قانون حمایت از حقوق مؤلفان و مصنفان و قانون ترجمه و تکثیر کتب و نشریات و آثار صوتی، ضوابط و مقررات آموزشی، پژوهشی و انضباطی ...) با این‌جانب رفتار خواهد شد و حق هرگونه اعتراض درخصوص احراق حقوق مکتب و تشخیص و تعیین تخلف و مجازات را از خویش سلب می‌نمایم. در ضمن، مسؤولیت هرگونه پاسخگویی به اشخاص اعم از حقیقی و حقوقی و مراجع ذی‌صلاح (اعم از اداری و قضایی) به عهده‌ی این‌جانب خواهد بود و دانشگاه هیچ‌گونه مسؤولیتی در این خصوص نخواهد داشت.

نام و نام خانوادگی: سید شایان سجادی نیا

امضا و تاریخ:

۹۶ / ۱۱ / ۲

مجوز بهره‌برداری از پایان‌نامه

بهره‌برداری از این پایان‌نامه در چهارچوب مقررات کتابخانه و با توجه به محدودیتی که توسط استاد راهنمای شرح زیر تعیین می‌شود، بلامانع است:

- بهره‌برداری از این پایان‌نامه/رساله برای همگان بلامانع است.
- بهره‌برداری از این پایان‌نامه/رساله با اخذ مجوز از استاد راهنمای، بلامانع است.
- بهره‌برداری از این پایان‌نامه/رساله تا تاریخ ممنوع است.

نام استاد یا استادی راهنمای: دکتر حسن نیا
ج

تاریخ: ۹۴/۱۱/۷

امضا: 

تقدیم به دریای مهربانی و از خود گذشتگی مادر و پدرم.

سپاسی بىنهايت از

استاد راهنمای جناب آقای دکتر حق‌پناهی (دانشگاه علم و صنعت ایران) که در راهنمایی و هدایت این پژوهش، مرهون ایشان می‌باشم.

همچنین استاد مشاور جناب آقای دکتر محمد رازی (دانشگاه علوم پزشکی ایران) و دکتر ماikel استندر (دانشگاه کلرادو بولدر آمریکا) که قدردان یاری و مساعدت بی‌انتظار آنان می‌باشم.

چکیده

پیشتر به صورت تجربی پیشنهاد شده است که در حین تخریب آرتروز استخوانی اجزای غضروف در کنار بافت‌های مختلف زیرغضروفی، معروف به واحد غضروف و استخوان، به صورت بیومکانیکی دچار تغییراتی می‌شود. با این حال، تاکنون یک چارچوب عددی که همه‌ی تغییرات غالب پارامترهای چندفازی را شامل گردد، ارائه نگردیده است. در این پژوهش به منظور بهبود دقیق و قابلیت‌های شبیه‌سازی، یک مدل المان محدود اعتبارسنجی شده، ارائه گردیده که ترکیبی از مدل‌های المان محدود معتبر، وابسته به عمق، غیر خطی و تقویت شده‌ی فیبریلی متورم پیشین است. سپس تعدادی شبیه‌سازی به وسیله‌ی پارامترهای غالب، بر مبنای تحقیقات فعلی و پیاده‌سازی عددی آزمایش‌های فشار غیر مقید و ایندنتاسیون انجام شده است. علاوه بر تغییرات هندسی ناشی از فیبریلاسیون و پیچش‌های دائمی خطوط جدایی، پارامترهای غالب مذکور شامل کاهش پروتئوگلیکان‌ها، نرم‌شدگی فیبریل‌های کلژن، افزایش مقدار سیال و نفوذپذیری در آرتروز نسبتاً غیر پیشرفت‌می‌شود. نتایج نمایانگر اهمیت بافت‌های استخوانی زیرغضروفی در توزیع سیال در واحد غضروف و استخوان توسط کاهش فشار و نفوذ سیال در حین آرتروز است. همچنین مطالعات ساختار محور آرتروز، روشنگر نقش مهم غضروف کلسویفیته در تنفس‌ها، به همراه تغییرات فشار سیال و فشار اسمزی در کنار اهمیت ناچیز ناهنجاری‌های کم فیبریلی در اشتراک بار اجزای استخوانی است. در خاتمه، استخوان‌های زیر غضروفی نقش مهمی را در مکانیزم بیماری‌زایی آرتروز دارد. با این وجود، ناهنجاری‌های ناچیز فیبریلی که شامل بخش داخلی غضروف مفصلی نمی‌باشد، دارای اثر تخریبی موضعی است؛ گرچه دارای اثرات ناچیزی بر بخش‌های استخوان زیر غضروفی نیز می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: تخریب چند فازی آرتروز، شبیه‌سازی المان محدود، واحد غضروف و استخوان

فهرست مطالب

۱	فصل ۱: مقدمه
۲	۱-۱- مقدمه
۶	فصل ۲: مروری بر منابع
۷	۲-۱- مقدمه
۷	۲-۲- ساختار و آناتومی واحد غضروف و استخوان زانو
۱۰	۲-۳- اهمیت بیومکانیکی اجزای بافت غضروفی
۱۳	۲-۴- تخریب ناشی از آرتروز استخوانی بافت
۱۴	۲-۵- ملاحظات مدل‌سازی غضروف مفصلی
۱۷	۲-۵-۱- پارامترهای مهم در فضاهای متخلخل
۲۰	۲-۵-۲- سابروتین FLOW و تماس دو فازی
۲۰	۲-۵-۳- سابروتین UMAT و ماتریس ژاکوبین سازگار
۲۲	۲-۶- ملاحظات شبیه‌سازی‌های عددی و آزمایشگاهی
۲۷	۲-۷- نتیجه‌گیری
۲۸	فصل ۳: روش تحقیق
۲۹	۳-۱- مقدمه
۲۹	۳-۲- علت انتخاب روش
۳۰	۳-۳- تشریح کامل روش تحقیق
۳۰	۳-۳-۱- مدل ساختاری
۳۷	۳-۳-۲- پیاده‌سازی عددی
۴۰	۳-۳-۳- شبیه‌سازی
۴۵	۳-۳-۴- رویکردهای سنجش صحت و اعتبار نتایج
۴۶	فصل ۴: نتایج و تفسیر آنها
۴۷	۴-۱- مقدمه
۴۷	۴-۲- نتایج
۴۷	۴-۲-۱- شبیه‌سازی تخریب آرتروز
۴۸	۴-۲-۲- اعتبارسنجی نتایج
۵۶	۴-۳- مباحث

فصل ۵: جمع‌بندی و پیشنهادها

۶۱	
۶۲	۵-۱ مقدمه
۶۲	۵-۲ جمع‌بندی
۶۳	۵-۳ نوآوری‌ها
۶۴	۵-۴ پیشنهادها

۶۶

مراجع

۷۳

پیوست

۷۴	پیوست الف) سابرتوین‌های فورترن.
۸۶	پیوست ب) روابط پیش‌نیاز.
۹۱	پیوست پ) الگوریتم اغتشاش.

فهرست اشکال

..... ۹	شكل (۲-۱) نمایی از مفصل زانو و بخش‌های مختلف آن
..... ۱۲	شكل (۲-۲) ساختار میکروسکوپی و سه بخشی غضروف مفصلی
..... ۱۶	شكل (۲-۳) نمونه‌ای از مدل المان محدود غضروف مفصلی تقویت شده‌ی
..... ۲۴	شكل (۲-۴) پیکربندی کلاژن با توجه به تنش اولیه‌ی بخش گلیکوز‌آمینو‌گلیکان‌ها
..... ۲۵	شكل (۲-۵) آزمایش رهایش تنش غضروف مفصلی
..... ۲۶	شكل (۲-۶) آزمایش ایندنتاسیون، فشار غیرمقيد و فشار مقييد
..... ۳۵	شكل (۳-۱) جهت‌گیری الگوی خطوط جدایی پیچش فیبریل‌ها
..... ۴۳	شكل (۳-۲) مدل‌های المان محدود این مطالعه
..... ۴۴	شكل (۳-۳) مقادیر مورد مطالعه برای پیچش فیبریل‌ها نسب به عمق متعامد
..... ۴۴	شكل (۳-۴) نقش سابرتوئین‌ها در هر گام مسئله و تعامل آن‌ها با یکدیگر
..... ۴۹	شكل (۴-۱) مقایسه‌ی تنش ترسکا در بیشینه‌ی بار متعادل در حین تست فشار غیر مقييد
..... ۵۰	شكل (۴-۲) نمودار نیروی عکس‌العمل وارد بر صفحه‌ی صلب تست‌های فشار غیرمقييد سه بعدی
..... ۵۰	شكل (۴-۳) تکرار تست عددی مشابه
..... ۵۱	شكل (۴-۴) نتایج شبیه‌سازی المان محدود به وسیله‌ی فشار سیال و سرعت (موثر) سیال
..... ۵۲	شكل (۴-۵) مقادیر نیروی وارد بر ایندنتر بر حسب زمان برای شبیه‌سازی ایندنتاسیون
..... ۵۲	شكل (۴-۶) نمودار فشار اسمزی بر حسب عمق متعامد
..... ۵۳	شكل (۴-۷) بررسی ساختار محور بافت سالم و تخریب شده
..... ۵۴	شكل (۴-۸) مقایسه‌ی سهم بار اعمالی بر بخش‌های استخوانی بافت سالم و تخریب شده
..... ۵۵	شكل (۴-۹) نمودار تنش اجزا بر حسب کرنش برای تست فشار مقييد
..... ۵۵	شكل (۴-۱۰) نمودار تنش موثر بر حسب کرنش برای تست فشار مقييد
..... ۵۶	شكل (۴-۱۱) تکرار تست تجربی فشار غیرمقييد غضروفی

فهرست جداول

- جدول (۱-۳) پارامترهای مختلف مواد بافت غضروف مفصلی ۳۶
جدول (۲-۳) پارامترهای مختلف مواد بافت استخوانی ۳۷

فهرست علائم اختصاری

(-) N	بردار یکه در جهت اولیه
(-) n	بردار یکه در جهت نهایی
(-) θ	پیچش فیبریل‌ها
ln	تابع لگاریتم طبیعی
exp	تابع نمایی
(-) C	تانسور تغییر شکل گرین
(I/Sec) W	تانسور چرخش
(-) F	تانسور گرادیان تغییر شکل
(I/Sec) D	تانسور نرخ تغییر شکل
(-) I	تانسور همانی
($)^T$	ترانهاده
(MPa) S	تنش پایولا-کیرشهف دوم
(MPa) σ	تنش کوشی
(MPa) τ	تنش کیرشهف
(mg/ml) ρ_0^{GAGs}	چگالی اولیه‌ی گلیکوزآمینوگلیکان‌ها
(-) δ	دلتای کرونکر
(Sec) t	زمان
(-) J	ژاکوبین تغییر شکل ماده
(mm/sec) v	سرعت ذرات
(mm/sec) v^s	سرعت فاز جامد
(mm/sec) v_n	سرعت متعامد و خارجی جریان سیال
(mm/sec) w^f	سرعت موثر سیال
*	ضرب داخلی
:	ضرب داخلی دوگانه
\otimes	ضرب دیادیک
($\text{mm}^3/\text{N.Sec}$) k_s	ضریب تراوش
(MPa) $\hat{\alpha}_1$	ضریب ماده (گلیکوزآمینوگلیکان)
($\text{MPa. ml}^{3.22}/\text{mg}^{3.22}$) α_1	ضریب ماده (گلیکوزآمینوگلیکان)

(-) α_2	ضریب ماده (گلیکوز آمینو گلیکان)
(-) M	ضریب ماده (نفوذ پذیری)
(-) \bar{K}	ضریب ماده (نفوذ پذیری)
(-) z^*	عمق متعامد در غضروف مفصلی
∇	عملگر گرادیان فضایی
(MPa) P	فشار اعمالی سیال بین بافتی
(MPa) P^∞	فشار حفره مبنا (چاه)
(MPa) P^s	فشار فعلی حفره در سطح
(-) ε	کرنش
(-) ε^{linear}	کرنش خطی
(-) E	کرنش لاغرانژی
(-) ε_F^I	کرنش لگاریتمی در جهت فیبریل I
(-) \emptyset	کسر حجمی
(-) ρ_C^I	کسر حجمی فیبریل های کلازن در جهت فیبریل I
(I/Sec) L	گرادیان سرعت فعلی ذرات
(N) ${}^4\tilde{c}$	ماتریس الاستیسته در پیکربندی اولیه
(N) ${}^4\tilde{C}$	ماتریس الاستیسته در پیکربندی فعلی
(N) 4c	ماتریس ژاکوبین سازگار
(-) ρ_C^{TOT}	مجموع کسر حجمی وابسته به عمق به ازای حجم کامل بخش جامد
(MPa) E_b	مدول الاستیسیته استخوانی
(MPa) E_0	مدول الاستیسیته اولیه فیبریل ها
(MPa) E_ϵ	مدول الاستیسیته وابسته به کرنش فیبریل ها
(MPa) G_m	مدول برشی ماتریس جامد
(mm) X	موقعیت اولیه ذرات
(mm) x	موقعیت نهایی ذرات
(N) δD	نرخ مجازی تغییر شکل
(N) δW	نرخ مجازی چرخش
(-) v_b	نسبت پواسون
(-) C^{COL}	نسبت چگالی فیبریل های اصلی به فرعی
(-) e	نسبت حفره یا خلا

$(-\lambda)$	نسبت کشیدگی (یا به اختصار کشیدگی)
$(mm/Sec) \hat{k}$	نفوذپذیری Abaqus
$(mm^2/MPa.Sec) k$	نفوذپذیری هیدرولیکی
s	نماد بخش جامد
f	نماد بخش سیال
COL	نماد بخش کلازن‌ها
$GAGs$	نماد بخش گلیکوزآمینوگلیکان‌ها
EFF	نماد جامد موثر
0	نماد حالت اولیه
MAT	نماد ماتریس جامد غیرفیبریلی
tot	نماد مجموع
$(N/mm^3) \gamma$	وزن مخصوص آب

فصل ۱:

مقدمه

۱-۱- مقدمه

آرتروز استخوانی^۱ رایج‌ترین نوع از بیماری‌های تخریبی^۲ زانو است که دارای تبعات اجتماعی و اقتصادی مهمی بر نظام درمانی کشورهای مختلف می‌باشد [۱، ۲]. اگر چه در مطالعات پیشین، این بیماری به صورت سایش و پارگی غضروف مفصلی^۳ توصیف می‌شد، مطالعات فعلی دلالت بر این دارد که آرتروز، بیماری کل مفصل زانو است که بدون هیچ‌گونه مکانیزم مزمن خودایمنی^۴ و خودالتهابی^۵ منجر به درد و تضعیف کارکرد مفصل می‌شود [۳-۵]. به طور مشخص، به صورت عددی و آزمایشگاهی مشاهده شده گردیده که بافت‌های مختلف زیرغضروفی^۶ نقش مهمی در رفتارهای بیومکانیکی و بیوشیمیایی تخریب غضروف مفصلی دارند [۱۰-۱۶]؛ در حالتی که فقط بخش کمی از تحقیقات آرتروز، این نقش مهم را مورد بررسی قرار داده‌اند [۱۱، ۱۵]. در همین راستا، واحد غضروف و استخوان^۷ که اولین بار توسط [۵] نام‌گذاری شده است و بر مبنای آن مدل‌های عددی متعددی ارائه گردیده است [۱۲، ۱۳]، شامل چندین بافت مختلف نرم و سخت اشباع^۸ شده است که عبارتند از: غضروف مفصلی، غضروف کلسیفیته^۹، تیغه‌های متراکم و نازک^{۱۰} استخوانی و بخش اسفنجی^{۱۱} استخوان کلسیفیته.

^۱ Osteoarthritis

^۲ Degenerative

^۳ Articular Cartilage Wear and Tear

^۴ Autoimmune

^۵ Autoinflammatory

^۶ Subchondral

^۷ Bone-Cartilage Unit

^۸ Different Hydrated Soft and Hard Tissues

^۹ Calcified

^{۱۰} Thin Cortical Lamella

^{۱۱} Trabecular

علاوه بر این، بسیاری از تحقیقات فرض می‌کنند که ناحیه‌ی کلسفیته غیر قابل نفوذ^۱ است که در تضاد با مشاهدات اخیر آزمایشگاهی است. در این مطالعات تجربی، بافت استخوان زیرغضروفی شامل گذرگاه‌های میکروسکوپی^۲ انتقال جرم^۳ است [۱۴]. در حالت متوسط و نه چندان پیشرفته‌ی آرتروز استخوانی، نفوذپذیری^۴ واحد غضروف و استخوان افزایش می‌یابد و غضروف مفصلی به صورت وابسته به عمق^۵ تخریب می‌گردد [۱۵]، [۱۶]، [۱۷]. دیگر تغییراتی بیومکانیکی مهم مستقیماً مرتبط به ناهنجاری‌های هندسی فیبریل‌ها^۶ (پیچش دائمی خطوط جدائی^۷ و فیبریلاسیون^۸) می‌باشد که به خصوص در حالات کمی پیشرفته‌تر آرتروز استخوانی مشاهده می‌گردد [۱۷]-[۱۵].

غضروف مفصلی به خودی خود دارای یک ساختار تقویت‌شده فیبریلی^۹ و غیر همگن^{۱۰} است. به طوری که پروتئوگلیکان‌ها^{۱۱} و فیبرهای کلژن^{۱۲} (عمدتاً از نوع دو)، پاسخ‌های غیرخطی و غیرهمسانگرد^{۱۳} کششی - فشاری بافت را کنترل می‌کنند و نباید دستکم گرفته شوند [۱۹]، [۱۸]. بر هم کنش همین اجزا، منجر به تغییراتی در فشار اسمزی^{۱۴} (عموماً به دلایل بیوشیمیایی) [۲۱]، [۲۰] و خواص بیوتربولوژی^{۱۵} فوق العاده در

^۱ Impermeable

^۲ Microscopic Pathway

^۳ Mass Transportation

^۴ Permeability

^۵ Depth-Dependent

^۶ Fibrillar

^۷ Permanent Split Line Torsion

^۸ Fibrillation

^۹ Fibril-Reinforced

^{۱۰} Nonhomogeneous

^{۱۱} Proteoglycan

^{۱۲} Collagen Fiber

^{۱۳} Anisotropic

^{۱۴} Osmotic

^{۱۵} Biotribological

بافت [۲۲] می‌شود. همچنین فشار اعمالی بر سیال بین بافتی^۱ منجر به ایجاد نیروی پسا و گذرای غالب، خصوصاً در غضروف مفصلی می‌گردد که به صورت بالقوه مقدار زیادی از بار اعمالی بر بافت را تحمل می‌کند [۲۵–۲۳]. بسته به نوع شبیه‌سازی، در نظر گرفتن تمام خواص مذکور در یک تحلیل عددی آرتروز گرچه بسیار چالش‌برانگیز است اما دارای اهمیت بالایی می‌باشد [۲۶].

برای شبیه‌سازی چندفازی مکانیزم بیماری^۳ آرتروز استخوانی که به صورت ایده‌آل کل مفصل را شامل می‌گردد، چندین مدل المان محدود^۴ توسعه داده شده است. ولی این مدل‌ها عموماً دارای ساده‌سازی‌های چشمگیری در معادلات ساختاری^۵ هستند [۳۰–۲۷]؛ در بهترین حالت مطالعات کنونی، از مدل ارائه شده در [۳۱] استفاده می‌کنند که فشار اسمزی را شامل نمی‌شود چرا که شبیه‌سازی این نوع از فشار در هندسه‌های پیچیده بسیار دشوار است. این پیچیدگی ناشی از این حقیقت است که حتی در حالت اولیه و بدون اعمال بار، مدل عددی خالی از تنفس نیست [۳۳]، [۳۲]. با این حال، به کمک ساده‌سازی‌های هندسی، موارد مذکور را می‌توان در مدل ریاضی اعمال نمود؛ مانند برش بافت در مطالعات مقیاس بافت [۳۴]، [۱۳] و سلول‌ها در تحقیقات مقیاس سلولی [۳۶]، [۳۵]. بنابراین، به نظر می‌رسد که در مقیاس بافت امکان اجرای یک شبیه‌سازی کاملاً چند فازی تخریب آرتروز استخوانی [۳۷] وجود دارد، به خصوص به کمک شبیه‌سازی آزمایش‌های فشاری استاندارد مانند فشار ایندنتاسیون^۶ و فشار غیر مقید^۷.

در این مطالعه، یک ساختار عددی اعتبارسنجی شده‌ی واحد غضروف و استخوان توسعه داده شده است تا به کمک آن اقدام به شبیه‌سازی چند فازی^۸ تخریب آرتروز توسط تمام تغییرات غالب پارامترها گردد. بر مبنای دانش نگارنده‌ی این پژوهش، این نوع از شبیه‌سازی، برای اولین بار است که انجام می‌گیرد. هدف روشن‌سازی فرایند تخریب آرتروز استخوانی و سنجش نقش دوفازی بخش‌های مختلف زیرغضروفی، به

^۱ Interstitial Fluid Pressurization

^۲ Dominant-Transient Drag Force

^۳ Pathogenesis

^۴ Finite Element

^۵ Constitutive Equation

^۶ Indentation

^۷ Unconfined

^۸ Multiphasic Simulation

کمک یک مجموعه از شبیه‌سازی‌های ساختار محور و المان محدود تست‌های فشار ایندنتاسیون و فشار غیر مقید است. بنابراین، فرضیه^۱ این پژوهش، این است که درک بهتر طبیعت تخریبی و دو فازی اجزای زیرغضروفی مستلزم شبیه‌سازی چند فازی تخریب است و بالعکس.

^۱ Hypothesis

فصل ۲:

مروری بر منابع

۱-۲- مقدمه

آناتومی بافت غضروف و استخوان به همراه فیزیولوژی آرتروز استخوانی مرتبط به آن به صورت گستردہ وابسته به دیدگاه‌های بیومکانیکی است. در نتیجه در این فصل هدف روشن کردن رابطه‌ی بین خواص بیومکانیکی و آرتروز بافت با مروری بر منابع مهم است. همچنین، ملاحظات مهم عددی نیز که در سایر بخش‌های این پایان‌نامه مد نظر قرار می‌گیرند به صورت مختصر اشاره می‌گردند.

۲-۲- ساختار و آناتومی واحد غضروف و استخوان زانو

زانو، مفصلی متحرک^۱، پیچیده و مهمی در بدن انسان است که در یک کپسول لیفی^۲ قرار گرفته است. مایع مفصلی^۳ در داخل زانو نقش روان‌کاری^۴ را ایفا می‌کند. این مایع به علاوه‌ی غضروف مفصلی و استخوان‌های مرتبط به آن‌ها یک سیستم بیومکانیکی را به وجود می‌آورد که تماس بدون اصطکاک را در زانو امکان‌پذیر می‌کند (شکل ۲-۱) [۳۸].

از طرف دیگر در رویکردهای جدید مطالعات آرتروز استخوانی، دیگر غضروف به تنها‌ی مورد بررسی قرار نمی‌گیرد و به طور خاص ناحیه‌ی استخوانی نیز دارای اهمیت بالایی می‌شود [۵]. برای این منظور از اصطلاح واحد غضروف و استخوان استفاده شده است [۵] که در یک دیدگاه کلی از دو بخش زیر تشکیل شده است:

۱. استخوان: این بخش که با نام استخوان زیرغضروفی یا بافت پایین غضروف^۶ معروف است از سه

بخش مختلف تشکیل شده است [۱۱]:

^۱ Diarthrodial

^۲ Fibrous

^۳ Synovial Fluid

^۴ Lubrication

^۵ Subarticular Tissue

► ناحیه‌ی کلسیفیته که مرز بین دو بافت غضروفی و استخوانی است و در آن صلابت بافت به شدت تغییر می‌کند.

► تیغه‌های متراکم و نازک بافت استخوانی که به آن صفحات یا ناحیه‌ی استخوانی زیرغضروفی نیز می‌گویند. مرزی که این ناحیه را با بخش کلسیفیته جدا می‌کند لایه‌ی سیمانی^۱ نامیده می‌شود. تراکم بالای این ناحیه از استخوان، آن را در برابر نیروهای اعمالی مقاوم می‌سازد.

► بخش اسفنجی استخوان که به صورت متعامد بر ناحیه‌ی متراکم استخوان قرار گرفته است. تخلخل زیاد این بخش، تماس حداکثری بافت استخوانی را با بخش مغز استخوانی مجاورش فراهم می‌سازد.

۲. **غضروف مفصلی:** بافت‌های غضروفی مهم‌ترین بخش بیومکانیکی زانو است که دارای نقش حیاتی‌ای در وضعیت حرکت طبیعی مفصل زانو است. در این میان، غضروف مفصلی در زانو علاوه بر تحمل بار بسیار زیاد، امکان تماس سطوح استخوانی را به شکلی نرم و هموار با حداقل سایش فراهم می‌کند [۳۹]. این نوع از غضروف، اصطلاحاً از نوع شفاف^۲ است چرا که دارای ظاهری سفید و متمایل به آبی است. بافت مذکور، تماس مفصلی را در دو ناحیه‌ی استخوانی رانی-درشتني^۳ و کشک-رانی^۴ میسر می‌سازد [۴۰]. این بافت نرم از تعدادی سلول به نام کندروسیت^۵ و ماتریس خارج سلولی^۶ اطراف آن، تشکیل شده است. کندروسیتها تنها نوع سلول موجود در بافت غضروف هستند که هرگونه اختلال در عملکرد آن‌ها می‌تواند باعث شکل‌گیری^۷ مجدد بافت و نهایتاً تخریب آن شود. با توجه به دور بودن این سلول‌ها از عروق خونی و شبکه‌های عصبی، رفتارهای بیولوژیکی

^۱ Cement Line

^۲ Hyaline

^۳ Tibiofemoral

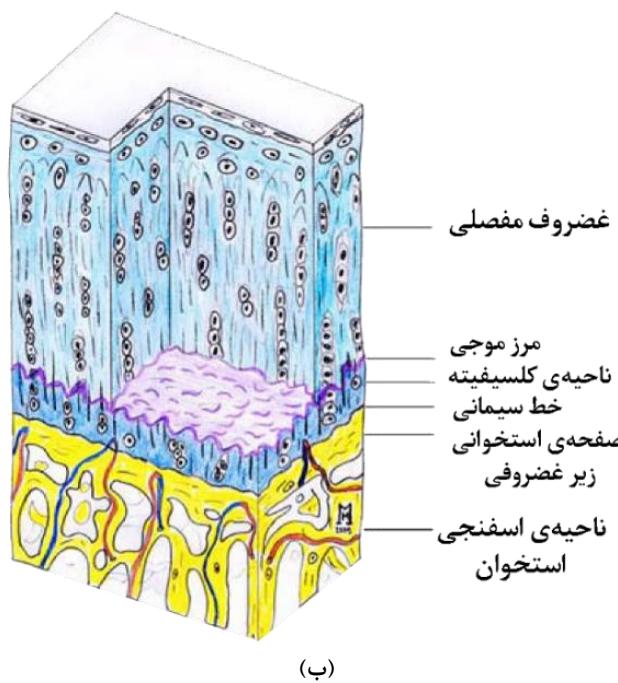
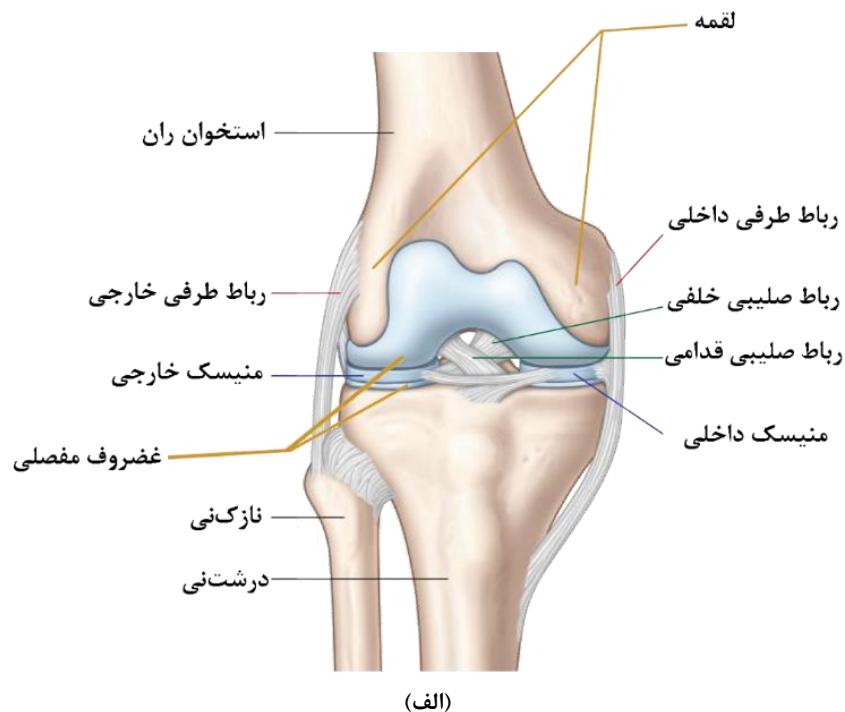
^۴ Patellofemoral

^۵ Chondrocyte

^۶ Extracellular Matrix

^۷ Remodeling

این بافت به شدت متأثر از سیگنال‌های مکانیکی آن است و با توجه به ساختار نرم و چند فازی آن، می‌توان آن را به عنوان یکی از پیچیده‌ترین بافت‌های به شدت بیومکانیکی در بدن انسان‌ها، لقب داد [۳۸].



شکل (۲-۱) (الف) نمای قدامی مفصل زانو [۳۹] و (ب) بخش‌های مختلف واحد غضروف و استخوان زانو [۱۱]

۲-۳- اهمیت بیومکانیکی اجزای بافت غضروفی

اگر بافت را به صورت ساختاری کامپوزیتی در نظر بگیریم که در آن سلول‌ها در داخل یک ماتریس جامد قرار گرفته‌اند، سینگال‌های مکانیکی وارد بر سلول‌ها، فعالیتشان را کنترل می‌کنند، که به این پدیده، انتقال مکانیکی^۱ گفته می‌شود. از طرف دیگر غضروف دارای ساختار چند فازی و پیچیده‌ای است که در آن پدیده‌های بیومکانیکی مختلفی رخ می‌دهد؛ مثلاً در ابتدای اعمال بار متناوب به بافت، منحنی نمودار تنش و کرنش در آن به تدریج به سمت بالا می‌رود تا به حالت پایداری برسد، که این به دلیل تغییرات ساختاری مانند شکل‌گیری تدریجی شبکه‌ی فیبری متناسب با بار اعمالی است [۴۱]. بنابراین رفتارهای بیومکانیکی این بافت از سایر ملاحظات بیولوژیکی در آن مهم‌تر است.

بیشتر فضای موجود در بافت از آب بین‌بافتی تشکیل شده است که به کمک یون‌های موجود در ماتریس جامد، قابلیت تحمل بار در بافت را تقویت می‌کنند. پروتئین‌های کلژن‌ها نیز بخش مهم دیگری از بافت غضروفی هستند که می‌توانند دارای ساختاری فیبری باشند. کلژن‌ها دارای سفتی کششی بالا هستند که به دلیل ساختار فیبری‌لی آن، به راحتی تحت فشار دچار کمانش می‌شوند؛ گرچه دارای سفتی فشاری ناچیزی هستند. [۴۲]. علاوه بر این، تعامل سیال و جامد در بافت باعث ایجاد خواص گذرای مهمی می‌شود که در قابلیت جذب نیروی بافت دارای اهمیت است. [۳۸].

همچنین غضروف مفصلی از اجزای دیگری مانند پروتئوگلیکان‌ها نیز تشکیل شده است. پروتئوگلیکان مولکول پیچیده‌ی بزرگی است که از یک پروتئین مرکزی و زنجیره‌های گلیکوزآمینوگلیکان^۲ متصل به آن تشکیل شده است. این ماده در ساختار و کارکرد ماتریس جامد غضروف نقش اساسی دارد. تجمع پروتئوگلیکان‌ها در ماتریس جامد اگریکان‌ها^۳ را به وجود می‌آورند. حدوداً ۸۰ تا ۹۰٪ پروتئوگلیکان‌ها در غضروف مفصلی به شکل اگریکان هستند. در بافت مذکور اگریکان‌های بزرگ با تعداد زیاد دیده می‌شوند. این مولکول‌های بزرگ، به ساختار غضروف، توانایی مقاومت در برابر بارهای فشاری را می‌دهد [۳۸]. شاخه‌های فرعی گلیکوزآمینوگلیکان در پروتئوگلیکان‌ها، باعث خواص بیوالکتریکی و بیوشیمیایی مهمی در

^۱ Mechanotransduction

^۲ Glycosaminoglycan Chains

^۳ Aggrecan

بافت می‌شوند. به دلیل بار بسیار منفی این شاخه‌ها، فشار اسمزی‌ای در درون بافت به وجود می‌آید. از طرف دیگر این بار منفی در ساختار مقید بافت، نیروی دافعه‌ای را ایجاد می‌کند که با اعمال بار فشاری خارجی و در نتیجه نزدیک‌تر شدن شاخه‌های باردار، افزایش می‌یابد. به بیان دقیق‌تر یک فشار تورمی^۱ در ساختار بافت اضافه می‌کند که سبب افزایش سفتی فشاری بافت می‌شود [۴۲].

از طرف دیگر رفتار وابسته به زمان یا گذرای بافت در آزمایشات فشاری عمدتاً توسط فشار وارد بر سیال و در نتیجه نیروی پسای بین بافتی تحمل می‌شود به طوری که در حالت تعادل، جریان و سهم بار وارد بر سیال تقریباً از بین می‌رود. این رفتارها به خوبی توسط آزمایش‌های رهایش تنش^۲ و خرش^۳ مورد بررسی قرار می‌گیرند [۴۳]، [۳۸].

به علاوه، ساختار لایه‌ای شبکه‌ی کلاژن و جهت‌گیری فیبرها به ترتیب باعث ناهمگرایی و ناهمسانگرایی در ساختار غضروف مفصلی می‌شود. در نتیجه بسیاری از پارامترهای بیومکانیکی به صورت غیرهمگرا و غیرهمسانگرد تعریف می‌شوند [۳۱]. در حالت کلی ماتریس خارج سلولی را می‌توان به صورت یک کامپوزیت جامد تقویت شده با فیبرهای کلاژن در نظر گرفت که از شبکه‌ای متراکم و پایداری از فیبرهای کلاژن، در داخل یک ژل بسیار غلیظ پروتوگلیکان تشکیل شده است. نظر به تغییرات موجود در مقدار آب بافت، مشاهده گردیده که خواص شبکه‌ی پروتوگلیکان، فیبرهای کلاژن و شکل کندروسیت‌ها در جهت عمق متغیر هستند [۳۸]. بنابراین تعجبی ندارد که در دیدگاه میکروسکوپی، بافت مذکور به بخش‌های مختلفی تقسیم گردد. در ساده‌ترین تقسیم‌بندی، غضروف مفصلی زانو به صورت ساختاری سه بخشی توصیف می‌شود (شکل ۲-۲) که عبارتند از:

۱. ناحیه‌ی سطحی^۴: این ناحیه شامل ۱۰٪ تا ۲۰٪ ضخامت غضروف است و از طرفی دارای بیشترین مقدار آب (حدود ۷۵٪ تا ۸۰٪)، بیشترین مقدار کلاژن (حدود ۸۵ درصد وزن خشک) و کمترین مقدار اگریکان است. فیبریل‌های کلاژنی به صورت موازی با سطح غضروف سازماندهی شده‌اند که الگوی معروفی به نام خطوط جدایی را می‌سازند. این ناحیه دارای بیشترین مقاومت برشی است و

^۱ Swelling

^۲ Stress Relaxation

^۳ Creep

^۴ Superficial

در عین حال بیشتر از هر بخش دیگری بار کششی و فشاری را تحمل می‌کند [۳۸]. مطالعه‌ی

پاسخ‌های بیومکانیک خطوط جدایی در این ناحیه از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است [۴۴].

۲. ناحیه‌ی میانی^۱: این ناحیه شامل ۴۰ تا ۶۰٪ ضخامت غضروف است. مقدار کلاژن در آن ثابت و

مقدار اگریکان آن نیز از سایر بخش‌ها بیشتر است. همچنین در این ناحیه، مقدار آب در جهت عمق کاهش می‌یابد. فیبریل‌های کلاژن در این ناحیه کمتر در هم فشرده شده‌اند و در نتیجه دارای

جهت‌گیری نامنظمی می‌باشند [۳۸].

۳. ناحیه‌ی عمقی^۲: فیبرهای کلاژن در این ناحیه که ۳۰٪ ضخامت غضروف را تشکیل می‌دهند، به

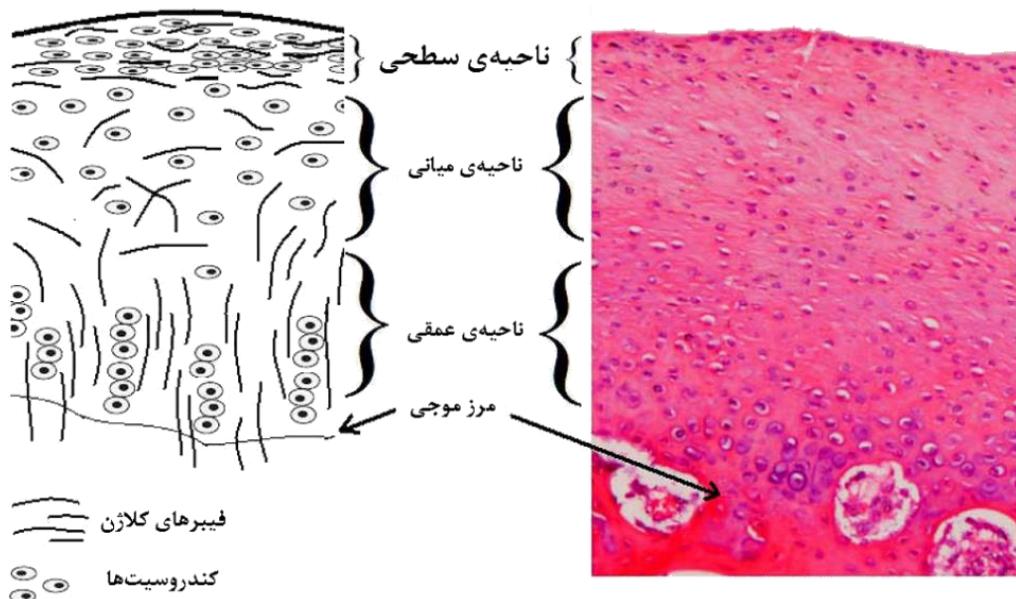
نظر درهم بافته شده‌اند تا دسته فیبرهای بزرگ‌تری را عمود بر سطح بافت استخوانی تشکیل دهند.

دسته‌های مذکور به مانند لنگری وارد غضروف کلسيفيته و استخوان زيرغضروفی می‌شوند. ناحیه‌ی

مرزی بین غضروف کلسيفيته و ناحیه‌ی عمقی، مرز موجی^۳ نامیده می‌شود [۳۸]. فیبریل‌های

کلاژن در این ناحیه از سایر نواحی بزرگ‌تر بوده، همچنین سلول‌ها فعال‌تر و به شکل ستون‌های

عمودی قرار گرفته‌اند. [۴۲].



شکل (۲-۲) ساختار میکروسکوپی و سه بخشی غضروف مفصلی [۴۵].

^۱ Middle

^۲ Deep

^۳ Tidemark

۴-۲- تخریب ناشی از آرتروز استخوانی بافت

در تخریب بافت غضروف، مواد حیاتی موجود در آن مانند کلژن‌ها و اگریکان‌ها تخریب گردیده و اجزای آن در مایع سینوویا پخش می‌شوند. عوامل بیولوژیکی مانند تغییرات ژنتیکی در کلژن‌ها نیز می‌تواند باعث تخریب بافت غضروف شوند. این تخریب‌ها نهایتاً می‌تواند منجر انواع حالات آرتروز زانو و فیبریلاسیون گردد. زمانی که غضروف مفصلی دچار فیبریلاسیون می‌شود شکاف‌های بزرگی در بافت ایجاد خواهد شد. این شکاف‌ها در مراحل نهایی آرتروز نهایتاً منجر به از دست رفتن موضعی و قابل ملاحظه‌ی قابلیت تحمل بار بافت می‌شود [۳۸، ۱۵]. البته تخریب در بافت به صورت طبیعی نیز اتفاق می‌افتد و بافت نیز متناسب با آن توسط سلول‌هایش ترمیم می‌گردد. بنابراین زمانی این تخریب غیرعادی است که در هموستاز^۱ بافت تغییراتی ایجاد شده باشد، مانند آنچه که در حین آرتروز رخ می‌دهد [۴۶].

آرتروز زانو، مجموعه‌ای از بیماری‌هایی است که بدون هیچ‌گونه مکانزیم خودایمنی و خودالتهابی موجب از بین رفتن کارایی زانو می‌گردد [۵] و به صورت سایش و پارگی در بافت غضروف خود را نمایش می‌دهند. این بیماری به شدت موجب کاهش کیفیت زندگی و منجر به هزینه‌های زیاد اقتصادی در جوامع مختلف می‌شود [۲] در میان انواع آرتروزهای زانو، مهم‌ترین نوع آن آرتروز استخوانی است که ناشی از تخریب ساختاری و بیومکانیکی بافت است. عواملی همچون افزایش سن و چاقی می‌توانند موجب تشدید این بیماری شوند. در آرتروز مفاصل، اولین تغییرات سلولی به شکل گسترش تعداد سلول‌ها و شکل‌گیری مجدد ماتریس جامد است. این روند گرچه با هدف ترمیم بافت مذکور رخ می‌دهد اما در نهایت، با تشکیل مولکول‌های سیتوکین^۲ همراه است که خود باعث تخریب بافت و در نتیجه بهم خورد توازن سوخت و ساز آن در بازه‌ای از زمان می‌شود که در نهایت منجر به کوچک‌تر شدن سطح نرم غضروف می‌گردد. به علاوه، عوامل غیر بیومکانیکی مانند التهاب مغز استخوانی^۳ نیز می‌تواند باعث از بین رفتن بافت غضروف و تغییراتی در خواص بیومکانیکی آن شود [۵، ۴۷].

آرتروز در غضروف مفصلی در ابتدا با فیبریلاسیون ناحیه‌ی سطحی و کاهش مقدار پروتئوگلیکان‌ها همراه

^۱ Hemostasis

^۲ Cytokine

^۳ Osteomyelitis

است که به تدریج نواحی داخلی را نیز درگیر می‌کند. کاهش پروتئوگلیکان‌ها، باعث تخریب ماتریس و در نتیجه کاهش کارایی بافت می‌شود. برآیند این فرایندها خود، منجر به تغییر در پارامتر نفوذپذیری، افزایش محتویات آب و کاهش سفتی^۱ بافت می‌شود. که ناشی از فیبریلاسیون و در نتیجه ایجاد کانال‌های بزرگ‌تر در ماتریس جامد است [۴۸]. این مجموعه فرایندهای بیومکانیکی، به خودی خود می‌تواند سبب تخریب بیشتر و دائمی بافت شود [۳۸].

تغییرات ناشی از آرتروز در ابتدا صرفاً متمرکز بر بافت غضروفی است اما به موازات پیشروی آن، سایر اجزا و به خصوص نواحی استخوانی دچار تغییراتی می‌شوند [۶۴]. مطالعه و تحقیق در مورد آرتروز به خصوص در شروع آن که دارای قابلیت ترمیمی بیشتری برخوردار است، از اهمیت بیشتری برخوردار است [۶۴]. حالتهای پیشرفته‌تر آرتروز را می‌توان با تغییر شکل‌های هندسی مانند حذف بخش سطحی بافت و کاهش شدید کلازن‌ها نمایش داد [۱۵].

۲-۵- ملاحظات مدل‌سازی غضروف مفصلی

در حالت کلی مدل‌های بیومکانیکی حاکم بر غضروف مفصلی بر اساس نوع پاسخ به بخش‌های استاتیکی و وابسته به زمان تقسیم می‌شوند [۴۹] که در ادامه به بررسی آن‌ها پرداخته می‌شود:

۱. مدل‌های استاتیکی: پاسخ بیومکانیکی بافت در صورتی که صرفاً مربوط یک زمان خاص و یا به طور کلی مستقل از زمان باشد، از نوع استاتیکی است، این نوع از پاسخ اگر به صورت همسانگرد و همگن باشد احتمالاً دقیق‌تر کمی خواهد داشت [۵۰] و [۴۹].

۲. مدل‌های وابسته به زمان: همان‌طور که پیشتر توضیح داده شده، در یک بازه‌ی زمانی بلند فشار سیال می‌تواند تا ۹۰٪ بار اعمالی را تحمل کند و در نتیجه از ماتریس خارج سلوی مراقبت نماید. این فشار مربوط به عبور جریان از داخل روزنه هاست [۵۱] که باعث کاهش چشمگیر سایش و اصطکاک بافت می‌شود [۵۲]. برای تحلیل دقیق‌تر ماده باید رفتارهای وابسته به زمان را در آن در نظر گرفت که در این میان نظریه‌ی اختلاط^۲ [۲۵] نسبت به سایر مدل‌های مشابه بیشتر مورد

^۱ Stiffness

^۲ Mixture Theory

توجه قرار گرفته است. این مدل به خصوص در مطالعات مربوط به تنش و کرنش بسیار برتر از مدل‌های مشابه می‌شود [۴۹] و در بسیاری از مطالعات مانند [۵۱], [۳۰], [۱۲] در نظر گرفته شده است که شبیه‌سازی به کمک آن در حال حاضر از مقبولیت و البته اعتبار بسیار بالایی برخوردار است [۵۳], [۴۹].

البته در تقسیم بندی مذکور صرفاً تمرکز بر وابستگی مدل به زمان است. اما در بسیاری از مطالعات، ملاحظاتی مانند وابستگی به ساختار و هندسه ماده نیز در نظر گرفته می‌شوند؛ تا حدی که ممکن است خود فاز جامد از چند فاز با ترکیبات متفاوت تشکیل شده باشد که منجر به پیچیده‌تر شدن مدل ریاضی می‌گردد. بنابراین در ادامه دو مورد از مهم‌ترین این ملاحظات شرح داده می‌شود:

۱. مدل‌های تقویت شده‌ی فیبری غیر خطی: رفتار فیبرهای کلاژن بسیار غیر خطی و غیرهمسانگرد است و می‌تواند در دقت نتایج بسیار تاثیرگذار باشد [۵۴]. گرچه مدل‌های غیر همسانگرد مانند مدل‌های ارتوتروپیک^۱ و همسانگرد عرضی^۲ تعریف دقیق‌تری از بافت را ارائه می‌دهند اما ساختار دقیق فیبریل‌های کلاژن ناحیه‌ی میانی بافت غضروف مفصلی را توصیف نمی‌کنند [۴۹]. برای در نظر گرفتن این رفتارها می‌توان از تکنیک‌های نرمافزاری مانند ترکیب المان‌های خرپا^۳ (شکل ۲-۳) یا غشایی^۴ [۵۵] به عنوان ساختار فیبری با المان‌هایی متخلخل^۵ استفاده نمود که وابسته به مش اعمالی است [۵۶]. البته قابلیت Rebar در نرمافزار Abaqus مستقل از مش است ولی دارای دقت محدودتری است. از طرف دیگر بعضی از مطالعات این رفتارها را با کمک سایر مدل‌های مواد تخمین زده‌اند [۵۷]. برای مثال با تعریفتابع انرژی کرنشی خاصی، می‌توان این رفتارهای فیبری را به عنوان معادله‌ی حاکم بر رفتار المان‌های پیوسته^۶ در نظر گرفت

^۱ Orthotropic

^۲ Transversely Isotropic

^۳ Truss

^۴ Membrane

^۵ Permeable

^۶ Continuum

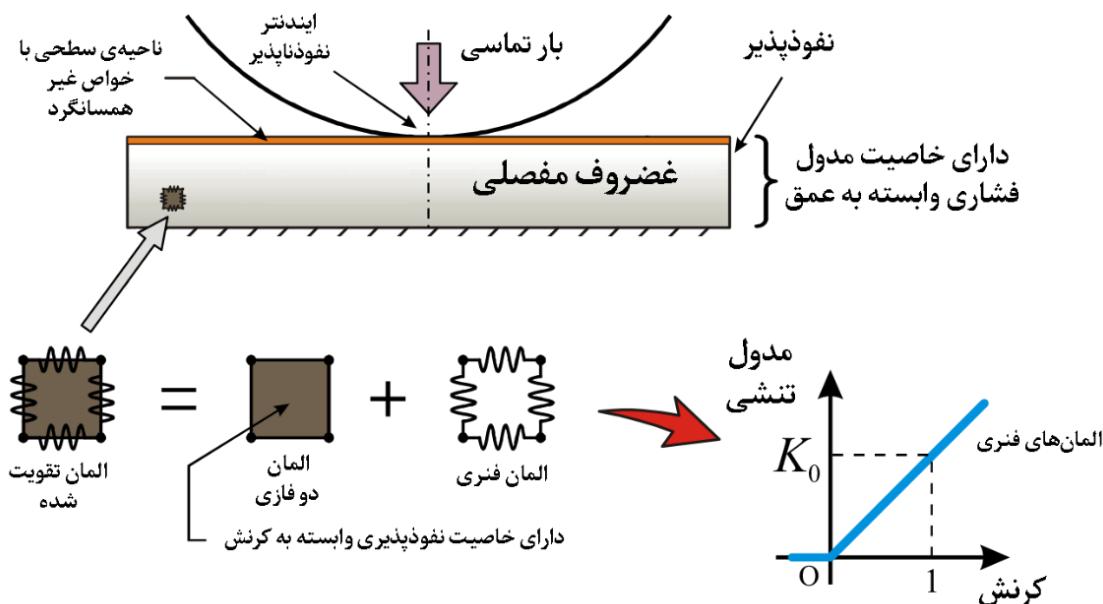
[۵۸]. این رابطه‌ی انرژی خود به کمک روش‌های مختلفی مانند تابع توزیع پیوسته‌ی فیبرهای^۱

کلازن در قالب یک رابطه‌ی هایپرالاستیک غیرهمسانگرد می‌تواند پیاده‌سازی شود [۳۲].

از طرف دیگر نظر به این که عمدتاً مواد غیر فیبری مسئول تحمل بار فشاری هستند و غضروف

بافتی نرم با کرنش‌های بزرگ است، سایر اجزای غیر فیبریلی عمدتاً به صورت هایپرالاستیک^۲

توسط نظریه‌ی کرنش‌های محدود^۳ توسعه داده می‌شود؛ مانند مدل نئوهوکین^۴ [۴۹].



شکل (۲-۳) نمونه‌ای از مدل المان محدود غضروف مفصلی تقویت شده‌ی در یک تحلیل تماسی [۲۲].

۲. مدل‌هایی که پدیده‌ی تورم اسمزی را در نظر می‌گیرند: مدل کاملاً کوپل شده‌ی الکتروشیمیایی سه فازی، علاوه بر دو فاز جامد و مایع، فاز یونی که مربوط به آنیون‌ها و کاتیون‌های نمک است را نیز در نظر می‌گیرد [۵۹]. اگر آنیون‌ها و کاتیون‌ها هر کدام در قالب یک فاز جداگانه در نظر گرفته شوند، مدل مورد بررسی اصطلاحاً از نوع چهار فازی است [۶۰]. با این که این مدل‌ها توصیفات خوبی از رفتارهای بیومکانیکی بافت غضروف ارائه می‌دهند اما به دلیل

^۱ Continuous Fiber Distribution

^۲ Hyperelastic

^۳ Finite Strain Theory

^۴ Neo-Hookean

پیچیدگی هایشان، به جای استفاده کامل و مستقیم از آنها، اثرات مهم بیومکانیکی این مدل‌ها، در مدل‌های ساده‌تر مانند مدل دو فازی اضافه می‌شود. یکی از بهترین این مدل‌های بهبود یافته، مدل دو فازی متورم [۶۲]، [۳۲] است. توسعه‌ی مدل دو فازی بهبود یافته‌ی مذکور، بر پایه‌ی فرضی است که [۶۳] انجام داده است که بر مبنای آن، رفتار تورمی بافت می‌تواند صرفاً مرتبط به تغییر شکل دو فاز جامد و مایع باشد. به عبارت دقیق‌تر دیگر نیازی به در نظر گرفتن جریان الکتروولیت‌ها نیست. در عمل مدل مذکور به خوبی می‌تواند جایگزین مدل‌های پیچیده‌تری مثل مدل‌های سه فازی و چهار فازی باشند [۶۴].

۱-۵-۲- پارامترهای مهم در فضاهای متخلخل

همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد بافت غضروف دارای فازهای مختلفی است که در ساده‌ترین حالت می‌توان آن را توسط دو فاز مختلف سیال و جامد مدل‌سازی نمود [۶۵]، [۲۵]. همچنین فاز سیال را در بافت غضروفی آب غیر لزج^۱ در نظر می‌گیرند؛ چرا که با توجه به نفوذپذیری ناچیز بافت، نیروی پسای ناشی از انتقال تکانه^۲ بسیار بزرگ بوده و بر نیروی ناشی از لزجت^۳ سیال چیره می‌گردد [۶۶]. در این صورت تنفس کوشی^۴ بافت از دو بخش مختلف فشار سیال و تغییر شکل ماتریس جامد ناشی می‌شود [۶۷]:

$$\sigma_{tot} = -p\mathbf{I} + \sigma^{EFF} \quad (1-2)$$

در اینجا \mathbf{I} تانسور همانی^۵، p فشار اعمالی سیال بین‌بافتی و σ^{EFF} تنفس (موثر) ناشی از تغییر شکل بخش جامد است. البته بخش جامد خود می‌تواند از بخش‌های مختلفی تشکیل شده باشد که تقریباً نسبت به هم مقید شده‌اند و دارای تغییر شکل‌های یکسانی می‌باشند [۳۲]. بر مبنای تئوری اختلاط [۲۵]، ارتباط

^۱ Inviscid

^۲ Momentum

^۳ Viscosity

^۴ Cauchy

^۵ Identity

فاز سیال با فاز جامد (موثر) توسط پارامتر نفوذپذیری (k) و کسر حجمی اجزا (ϕ) بیان می‌گردد به طوری که:

$$\phi^f + \phi^s = 1 \quad (2-2)$$

که در آن اندیس‌های s و f به ترتیب نشان‌دهنده‌ی بخش جامد (موثر) و بخش سیال است. همچنین به کمک قانون دارسی^۱ رابطه‌ی زیر صادق است:

$$\mathbf{w}^f = -\mathbf{k} \cdot \nabla_x p \quad (3-2)$$

در اینجا \mathbf{w}^f شار حجمی^۲ سیال بر واحد سطح بخش جامد متخلخل (سرعت موثر سیال) است، ∇_x گرادیان فضایی^۳ و \mathbf{k} تانسور نفوذپذیری هیدرولیکی^۴ است [۶۸] که نمایانگر میزان مقاومت فضای متخلخل بافت در برابر جریان سریال است. در فضای غضروف پارامتر نفوذپذیری با ضریب پسا که رابطه بین سرعت نسبی دو فاز (سرعت تراوش)^۵ و مقدار تکانه هر فاز را بیان می‌کند دارای رابطه‌ی عکس است [۲۴]. که با در نظر گرفتن این موضوع و به کمک روابط پیوستگی تکانه و جرم در این ساختار دو فازی، معادلات حاکم به صورت زیر بدست می‌آیند [۶۵]:

$$\nabla \cdot (\boldsymbol{\sigma}) = 0 \quad (4-2)$$

$$\nabla \cdot (\mathbf{v}^s + \mathbf{w}^f) = 0 \quad (5-2)$$

در اینجا \mathbf{v}^s سرعت فاز جامد است. بنابراین تعدادی روابط PDE^۶ بر مسئله حاکم است که برای حل آن

^۱ Darcy

^۲ Volumetric Flux

^۳ Spatial Gradient

^۴ Hydraulic

^۵ Seepage

^۶ Partial Differential Equation

باید از رویکردهایی مانند روش المان محدود مختلط^۱ استفاده نمود [۶۹]. در حالت کلی تنش فشاری باعث فشردگی ماتریس جامد، افزایش فشار سیال و در نتیجه خروج آن از بافت می‌شود. ظرفیت تحمل بار در هر فاز از توازن بین نیروهای پسای لزجت در مقابل نیروهای الاستیک درون نقاط مختلف هر بافت حاصل می‌شود. نفوذپذیری زیاد سبب کاهش اصطکاک پسا و مقدار فشار وارد بر سیال می‌شود [۳۸]. در بافت غضروف به موازات تراکم بافت، انتظار می‌رود حفره‌های بین بافتی^۲ کاهش یافته و در نتیجه نفوذپذیری کاهش پیدا کند؛ لذا این نفوذپذیری وابسته به کرنش است [۷۰]، [۴۳]، [۲۵]. حتی در مسائل با کرنش‌های کوچک، نفوذپذیری دارای وابستگی نمایی با کرنش است. در این صورت، رابطه ساختاری حاکم عبارت است از [۲۵]:

$$k = k_0 \exp(M\varepsilon) \quad (6-2)$$

که در آن k_0 ، M و ε به ترتیب نفوذپذیری اولیه، ضریب ماده و کرنش است. در کرنش‌های بزرگ‌تر این روابط با معادله‌ی ساختاری زیر دقیق‌تر می‌شود [۶۵]:

$$k = k_0 \left(\frac{\phi_0^S \phi^F}{\phi_0^F \phi^S} \right)^{\bar{\kappa}} \exp \left(M \frac{J^2 - 1}{2} \right) \quad (7-2)$$

در این جا $\bar{\kappa}$ ضریب ماده، J ژاکوبین^۳ تغییر شکل و اندیس ۰ نشانه‌ی حالت اولیه هر پارامتر است. رابطه‌ی بین کرنش و نفوذپذیری به کمک پارامتر J^2 غیرخطی‌تر می‌شود؛ چرا که در حالت تک بعدی و کرنش کوچک $J = \lambda = 1 + \varepsilon$ است و در این صورت می‌توان با جایگذاری در رابطه‌ی بالا و حذف جملات مرتبه بالاتر به رابطه‌ی ۶-۲ رسید [۶۵].

^۱ Mixed Finite Element Method

^۲ Interstitial Voids

^۳ Jacobian

۲-۵-۲- سابروتین^۱ FLOW و تماس دو فازی

جريان سیال در حفره‌ها یا منفذها^۲ در حالت کلی در نرمافزارهای مانند Abaqus با اعمال فشار حفره به عنوان قید مرزی امکان پذیر است و می‌توان آن را توسط تکنیک‌های نرمافزاری کنترل کرد که متسفانه این تکنیک‌ها شامل یک تماس دو فازی بین غضروف و یک جسم صلب نمی‌شوند. اما در حالت کلی با کمک سابروتین FLOW می‌توان پیچیده‌ترین تماس‌های دوفازی را پیاده‌سازی نمود [۷۱]. جريان در اين سابروتین می‌تواند توسط عوامل مختلفی در مرزها کنترل شود به طوری که تماس دو فازی امکان‌پذیر می‌گردد. در چنین حالتی در صورت وجود جريان [۶۸]:

$$v_n = k_s (P^s - P^\infty) \quad (8-2)$$

در اینجا فرض بر این است که سرعت متعامد و خارجی جريان سیال v_n با استفاده از ضریب تراوش^۳ k_s در تناسب به اختلاف فشار فعلی حفره در سطح P^s و فشار مبنا (چاه) حفره^۴ P^∞ است. ضریب تراوش با توجه به نوع المان، مقدار نفوذپذیری و در کل با توجه به نوع مساله دارای مقداری غیر صفر در مرز آزاد و مقدار صفر در تماس با اجسام صلب نفوذناپذیر است [۶۸].

۲-۵-۳- سابروتین UMAT و ماتریس ژاکوبین سازگار^۵

موادی مانند غضروف مفصلی دارای ساختار بسیار پیشرفته‌ای هستند که برای پیاده‌سازی در نرمافزارهایی مانند Abaqus به دلیل جدید بودن معادلات ساختاری آنها، معمولاً مستلزم استفاده از قابلیت

^۱ Subroutine

^۲ Pore Fluid Flow

^۳ Seepage Coefficient

^۴ Reference (Sink) Pore Pressure

^۵ User Material

^۶ Consistent Jacobian

سابرتوین‌نویسی است [۷۳، ۷۲، ۱۶]؛ عمدتاً برای این منظور از سابرتوین UMAT استفاده شده است. در این سابرتوین، به کمک روش‌هایی مانند روش لاگرانژی بروز شده^۱ [۷۴]، می‌توان خواص مذکور را جهت تحلیل در حلگر استاندارد^۲ نرمافزار پیاده‌سازی نمود [۳۱]. که در این صورت هر بخش مسئله در نموهای^۳ مختلف نسبت به مقادیر قبلی با توجه به روابط ساختاری بروز می‌گردد. تنش کوشی مهم‌ترین پارامتری است که باید بروز گردد. این تنش در مسائل با کرنش‌های بزرگ عمدتاً تابعی از تانسور گرادیان تغییر شکل^۴ می‌باشد. علاوه بر این برای خطی‌سازی در هر نمو، نرمافزار از رویکردهایی مانند روش نیوتون استفاده می‌کند که الگوریتم آن توسط ماتریس ژاکوبین سازگار C^۵ کنترل می‌شود. در Abaqus تعریف زیر برای این ماتریس ارائه شده است [۶۸]:

$$\delta\tau = J \left({}^4\mathbf{c} : \delta\mathbf{D} \right) + \delta\mathbf{W} \cdot \tau - \tau \cdot \delta\mathbf{W} \quad (۹-۲)$$

در این جا $\delta\mathbf{D}$ نرخ مجازی تغییر شکل^۶، $\delta\mathbf{W}$ نرخ مجازی چرخش^۷ و $\delta\tau$ تغییرات^۸ تنش کیرشهف^۹ است. می‌توان نشان داد که حسب گرادیان تغییر شکل به صورت اندیسی^{۱۰} زیر محاسبه می‌گردد [۷۵]:

$${}^4C_{ijkl} = \frac{1}{2} \left\{ \delta_{li}\sigma_{kj} + \delta_{kj}\sigma_{il} + \delta_{ki}\sigma_{lj} + \delta_{lj}\sigma_{ik} \right\} + {}^4\tilde{C}_{ijkl} \quad (۱۰-۲)$$

^۱ Updated Lagrangian

^۲ منظور از حلگر استاندارد، ABAQUS/STANDARD می‌باشد.

^۳ Increment

^۴ Deformation Gradient Tensor

^۵ Virtual Rate of Deformation

^۶ Virtual Spin Tensor

^۷ Variation

^۸ Kirchhoff Stress

^۹ در این بخش به مانند فصل بعد فقط اندیس‌هایی که با حروف کوچک انگلیسی نمایش داده شوند بخشنده از اندیس‌های نمایش اندیسی هستند. ضمناً تانسورها که در حالت کلی با حروف درشت نمایش داده می‌شوند، در نمایش اندیسی به صورت غیر درشت و مورب نمایش داده شده‌اند.

در اینجا δ دلتای کرونکر و ${}^4\tilde{c}_{ijkl}$ ^۴ تانسور مرتبه‌ی چهار الاستیسیته در پیکربندی^۱ تغییرشکل یافته است. بخش اول رابطه‌ی بالا ناشی از تغییرشکل مستقل از چرخش است و با توجه به تعریف تنش به سادگی بدست می‌آید اما بخش دوم توسط رابطه‌ی زیر باید محاسبه گردد:

$${}^4\tilde{c}_{ijkl} = \frac{1}{J} \left[F_{ip} F_{jq} F_{kr} F_{ls} \left({}^4\tilde{C}_{pqrs} \right) \right] \quad (۱۱-۲)$$

طبعیتاً ${}^4\tilde{C}_{pqrs}$ ماتریس الاستیسیته‌ی اولیه است که در حالت کلی به صورت زیر تعریف می‌گردد:

$${}^4\tilde{\mathbf{C}} = \frac{\partial \mathbf{S}}{\partial \mathbf{E}} \quad (۱۲-۲)$$

در این جا \mathbf{S} و \mathbf{E} به ترتیب تانسور تنش پایولا-کیرشهف^۲ دوم و کرنش لاغرانژی می‌باشند. این نوع از تانسور باید برای هر تعریفی از تنش محاسبه گردد که البته در محاسبات، آن را به کمک رابطه‌ی (پ-۸) بر حسب تانسور تغییر شکل گرین^۳ \mathbf{C} تعریف می‌کنند:

$${}^4\tilde{\mathbf{C}} = 2 \frac{\partial \mathbf{S}}{\partial \mathbf{C}} \quad (۱۳-۲)$$

۶-۲- ملاحظات شبیه‌سازی‌های عددی و آزمایشگاهی

برای شبیه‌سازی تخریب می‌توان هم از ویکردهای آزمایشگاهی [۷۶], [۱۵] و هم عددی [۲۸], [۱۲] استفاده نمود. مطالعات آزمایشگاهی امکان بررسی دقیق تمام پارامترهای بیومکانیکی و به خصوص در حالت نامتعادل را ندارد و علاوه بر این گاهانه نیازمند رویکردهای تهاجمی^۴ است. برای استخراج روابط غضروف در

^۱ Configuration

^۲ Piola-Kirchhoff

^۳ Green's Deformation Tensor

^۴ Invasive

مقیاس‌های مختلف، روش‌های آزمایشگاهی مختلفی ارائه شده است. مانند ایمپلنت‌های اینسترومانت^۱ که نیروهای داخلی را به صورت درون‌تنی^۲ اندازه می‌گیرد [۷۷] یا به کمک سنسورها و دیگر اجزای مکانیکی می‌توان در مطالعات اصطلاحاً در محل^۳ پارامترهای پیچیده‌تری مانند رفتار ماهیچه‌ها را نیز تخمین زد [۷۸]. در آزمایش‌های برون‌تنی^۴ معمولاً بر مبنای نوع آزمایش، در ابتدا بافت به شکل خاصی بریده و جدا می‌شود. برای مثال در تست دو محوره، بافت به صورت مربعی از طریق بخیه‌ها به دستگاه وصل شده در حالی که در تست کششی تک محوری، بافت به صورت دراز و مستطیلی در نظر گرفته می‌شود. با توجه به رفتار بسیار غیرخطی بافت‌های نرم، محققان برای مطالعه‌ی این بافت‌ها علاوه بر برش آن‌ها، ساختاری که بافت در داخل آن قرار گرفته است را نیز همراه با خود غضروف برش می‌دهند. سپس از روش‌های مختلفی مانند روش‌های مبتنی بر ویدیو، برای مطالعه استفاده می‌کنند که در آن می‌توان با اضافه کردن نشانه‌های رنگی بر روی سطح نمونه و دنبال کردن آن توسط ویدیو، پارامترهای بیومکانیکی بافت را مورد مطالعه و تحلیل قرار داد [۴۱]. پیچیدگی این مجموعه از مطالعات آزمایشگاهی، شبیه‌سازی عددی به خصوص المان محدود را مورد توجه قرار می‌دهد [۴۹].

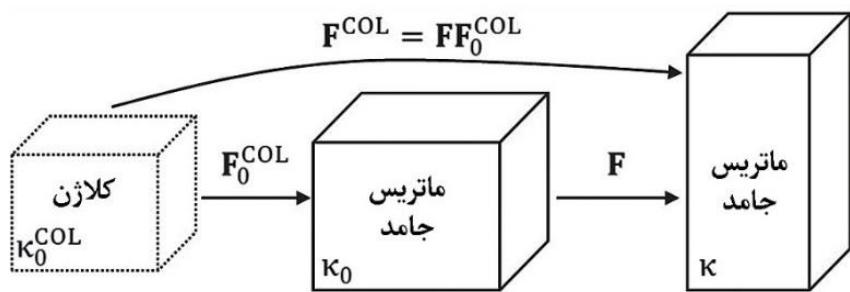
در مطالعات عددی مهم‌ترین مسائله هزینه‌ی محاسباتی است که معمولاً نیازمند ساده‌سازی‌هایی در مدل بیومواد و یا ساختارهای هندسی می‌باشد [۴۹]. برای مثال در ابتدا به دلیل وجود فشار تورمی گلیکوزآمینوگلیکان‌ها، شبکه‌ی کلازنی خالی از تنش، در پیکربندی مرجع ماتریس جامد نیست [۷۹]. تانسور گرادیان تغییر شکل اولیه‌ی کلازن $\mathbf{F}_0^{\text{COL}}$ ، پیکربندی اولیه‌ی این بخش K_0^{COL} که خالی از تنش است را به پیکربندی اولیه‌ی ماتریس جامد^۵ تصویر می‌کند. بنابراین در این حالت، تانسور تغییر شکل برابر با $\mathbf{FF}_0^{\text{COL}}$ است (شکل ۲-۴). در نتیجه، تنش اولیه‌ی مذکور، عملاً پیاده‌سازی هرگونه پیچیدگی هندسی را بسیار چالش‌برانگیز و دشوار می‌سازد. در نتیجه حتی در پیشرفت‌های مدل‌های سه بعدی، تمام جزئیات خواص مواد در نظر گرفته نمی‌شود [۲۶].

^۱ Instrumented Implant

^۲ In Vivo

^۳ In Situ

^۴ in vitro



شکل (۴-۴) پیکربندی کلاژن با توجه به تنفس اولیه‌ی بخش گلیکوز‌آمینوگلیکان‌ها دیگر در ماتریس جامد خالی از تنفس نیست [۷۹].

از طرف دیگر با ساده‌سازی مدل‌های هندسی، مدل‌های پیچیده‌تر مواد می‌توانند در مطالعات پیاده‌سازی شود که در این صورت اطلاعات ارزشمندی از مکانیک موضعی‌تر و خواص چندفازی بافت بدست خواهد آمد [۳۶], [۱۹], [۱۲]. به طور خاص در مقیاس بافت، با مطالعه‌ی عددی بعضی از روش‌های آزمایشگاهی فشار وارد بر بافت شبیه‌سازی می‌شود [۲۰], [۱۹]؛ ضمن این که این گونه از آزمایش‌ها می‌توانند در استخراج خواص مواد نیز به کار روند [۸۰]. مهم‌ترین این آزمایش‌ها عبارتند از [۳۸]:

۱. آزمایش ایندنتاسیون: در این آزمایش بافت تحت فشار توسط ایندنتر^۱ صلب متخلخل و یا غیرقابل‌نفوذ به شکل معینی قرار می‌گیرد (شکل ۲-۶ (الف)). این روش آزمایشگاهی مطالعه‌ی درون‌تنی مثلاً به کمک آرتروسکوپی^۲ را امکان‌پذیر می‌کند و حتی این روش امکان اندازه‌گیری تغییرات خواص بافت، به صورت موضعی‌تر را فراهم می‌کند. گرچه مدل‌سازی تحلیلی این آزمایش بسیار دشوارتر از دیگر مدل‌های مشابه است [۳۸] و [۴۲].

۲. آزمایش فشار غیرمقید: در این آزمایش برشی از غضروف بین دو صفحه‌ی صلب، غیر متخلخل و یا متخلخل تحت فشار قرار می‌گیرد. این آزمایش عمدها برای شبیه‌سازی اثرات تخریبی مورد استفاده قرار می‌گیرد (شکل ۲-۶ (ب)) [۸۱].

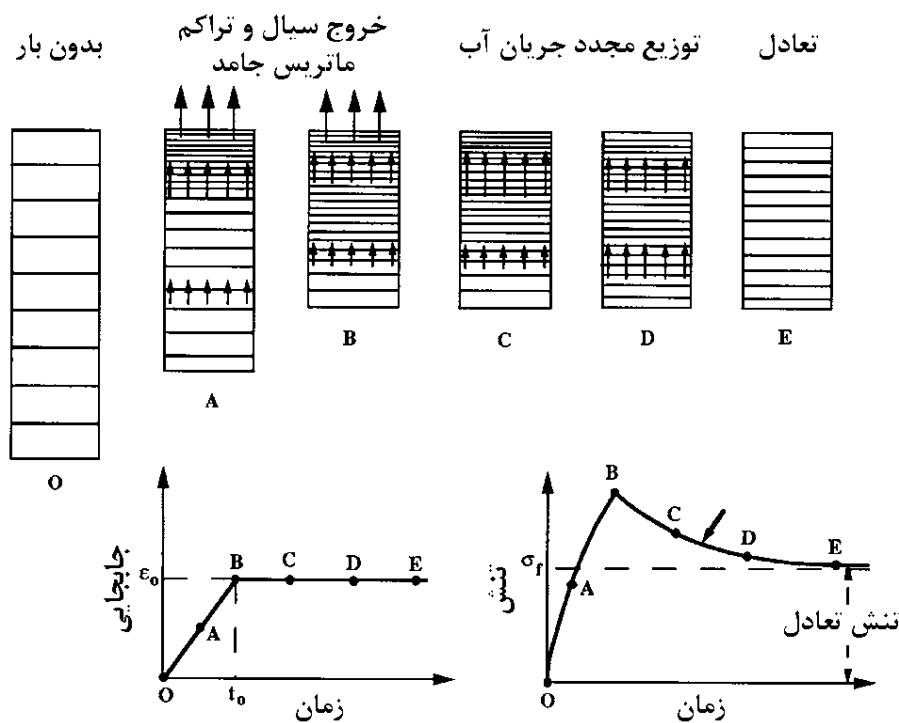
۳. آزمایش فشار مقید^۳: این تست نوعی آزمایش تکمحوره است که در آن، تغییر شکل در یک راستا توسط صفحه‌ی متخلخلی اعمال می‌گردد و از تغییر شکل در سایر راستاهای جلوگیری می‌شود.

^۱ Indenter

^۲ Arthroscopy

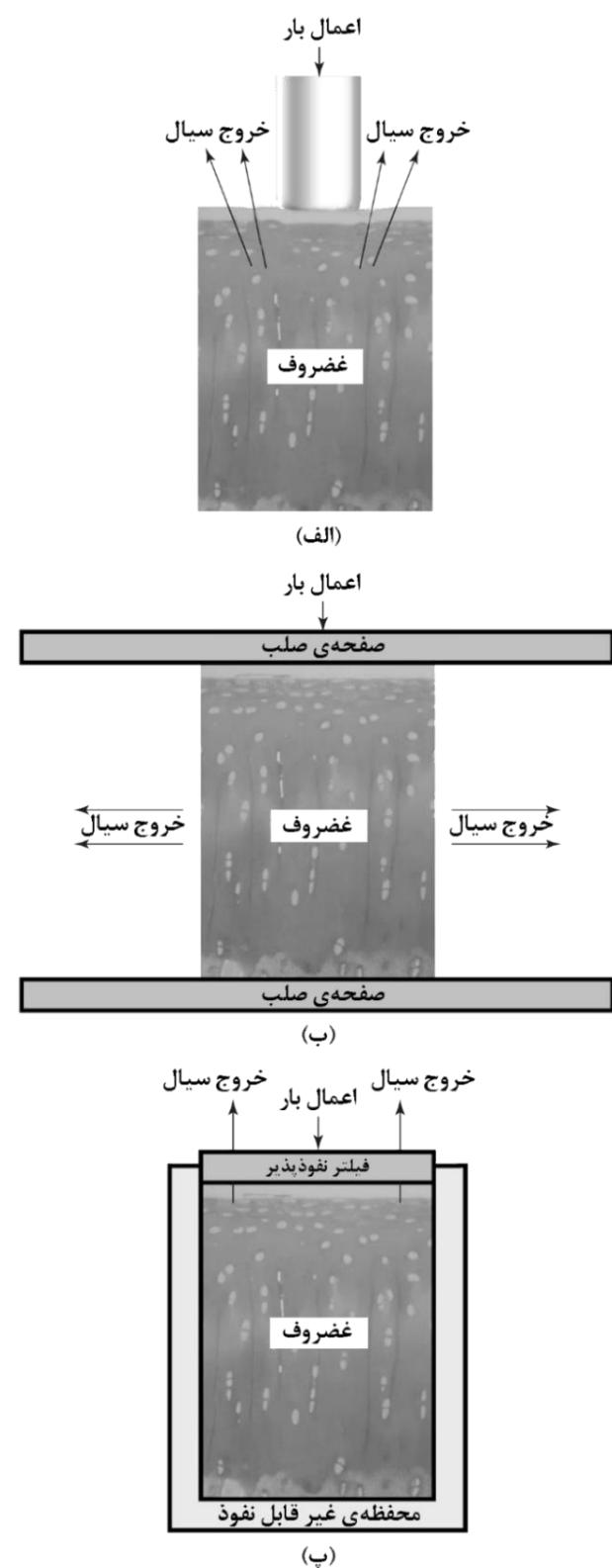
^۳ Confined Compression

به این صورت سیال در حین اعمال بار از غضروف خارج می‌شود. با توجه به بار وارد از طرف قیود جانبی می‌توان نتیجه گرفت که این نوع از آزمایش که تک محوره است در عمل تحلیلی چند بعدی است. این آزمایش عمدتاً در استخراج پارامترهای مواد استفاده می‌شود (شکل ۲-۶ (پ)) [۳۸]. اگر در این آزمایش مقدار بار اعمالی، ثابت در نظر گرفته شود، رفتار خزشی و فشاری بافت مورد مطالعه قرار گرفته است. در این حالت به موازات خروج سیال از بافت تغییر شکل خزشی فشاری بدست می‌آید. از طرف دیگر، اگر این آزمایش برای بررسی رهایش تنش انجام شود، می‌توان مشاهده کرد که تنش به شکل تدریجی دچار یکنواختی می‌شود که نشان‌دهنده این حقیقت است که در بافت سالم، مقادیر بالای تنش به کمک رفتار گذراي بافت به ماتریس جامد انتقال پیدا نمی‌کند (شکل ۲-۵) [۳۸] و [۸۱].



شکل (۲-۵) آزمایش رهایش تنش غضروف مفصلی: در این آزمایش، باری از طریق یک صفحه‌ی متخلخل به غضروف اعمال می‌شود (A) و تا مقدار مشخصی، این صفحه‌ی متحرک به حرکت خود ادامه می‌دهد (B). سپس صفحه در جای خود ثابت نگه داشته می‌شود (C و D) و (E). در تمام این مراحل آب از سیال تارییدن به حالت تعادل خارج می‌شود [۸۲].

در نهایت به این نکته باید اشاره نمود که برای شبیه‌سازی المان محدود معمولاً از نرم‌افزار Abaqus استفاده می‌شود اگر چه اخیراً در بعضی از مطالعات از نرم‌افزارهایی مانند FEBio [۸۳] و COMSOL [۸۴] [۸۵] به دلیل سادگی بیشتر و اعتبار قابل قبول [۸۶] نیز استفاده می‌گردد.



شکل (۲-۶) آزمایش (الف) ایندنتاسیون، (ب) فشار غیرمحدود و (پ) فشار مقید [۸۲].

۲-۷- نتیجه‌گیری

همان طور که بیان شد بافت غضروف و همچنین استخوان دارای ساختار پیچیده‌ای است که به لحاظ عددی پیاده‌سازی تمام این عوامل پیچیده تقریباً غیر ممکن است. با این حال رویکردهای جدید نرمافزاری به خصوص قابلیت سابروتین‌نویسی موجب پیاده‌سازی راحت‌تر مدل‌های عددی می‌گردد؛ مدل‌هایی که به صورت منطقی یا در خواص مواد و یا در تعاریف هندسی دارای ساده‌سازی هستند. از طرف دیگر، آرتروز استخوانی که بیماری مرتبط به کل بافت مفصل است و نه صرفاً بخش غضروفی، منجر به تغییراتی بیومکانیکی و بیوشیمیایی در این بخش‌ها می‌شود. بنابراین می‌توان گفت که در حال حاضر همچنان مدل‌های ریاضی بافت سالم یا تخریب شده به بلوغ کامل نرسیده‌اند و قطعاً توسعه‌ی هر چه بیشتر آن‌ها، مد نظر تحقیقات فعلی و آتی قرار خواهند گرفت.

فصل ٣:

روش تحقیق

۱-۳- مقدمه

پیاده‌سازی رویکرد عددی مورد استفاده‌ی این پایان‌نامه چالش‌برنگیزترین بخش این پژوهش می‌باشد. بنابراین در این فصل، اقدام به شرح کامل روش عددی و اهمیت بیومکانیکی آن شده است.

۲-۳- علت انتخاب روش

شبیه‌سازی بافت غضروف و استخوان بر مبنای مطالعه‌ی مشابه [۱۲] که تخریب را در همین واحد مد نظر قرار داده است، صورت گرفته است. علاوه بر این، با تغییراتی در مدل ریاضی این مطالعه، می‌توان اقدام به بررسی رفتار بافت در کرنش‌های بزرگ‌تر نمود. در همین راستا، مدل ریاضی باید با سایر مدل‌های مهم همچون [۸۷], [۶۲], [۱۶] ترکیب شوند تا امکان مطالعه‌ی چند فازی، غیرخطی، غیرهمگن و غیرهمسانگرد بافت سالم و تخریب شده به وجود آید. تغییرات در مدل، علاوه بر این که در دقت کلی مطالعه تاثیر مثبتی دارد، صحت‌سنجی دقیق آن را نیز تا حد زیادی ممکن می‌سازد. اساس روش مدل‌سازی این مطالعه بر مبنای حفظ دقت و صحت مطالعه است.

برای شبیه‌سازی المان محدود غیرخطی از نرم‌افزار Abaqus (v6.14, Simulia) استفاده شده است و برای پیاده‌سازی مدل ریاضی فضای متخلخل و چند فازی غضروف [۶۵], [۲۵] علاوه بر استفاده از سابروتین تعریف شده توسط کاربر^۱ UMAT [۶۸]، از تحلیلی موسوم به تحکیم خاک^۲ بهره برده شده است که تقریبی خوب و معتر، از مدل‌های ریاضی و تئوری فضای مختلط بافت غضروف ارائه می‌دهد [۸۹], [۸۸]. با استفاده از این سابروتین، پیاده‌سازی مدل ساختاری اجرا در قالب یک المان واحد و به کمک مدل ریاضی ساختار محور امکان‌پذیر می‌شود. ضمناً، برای شبیه‌سازی ناهنجاری‌های فیبریلی در واحد غضروف و استخوان، اقدام به پیاده‌سازی فیبریلاسیون و پیچش خطوط جدایی شده است تا شبیه‌سازی تخریب در حالات کمی پیشرفته‌تر و خاص بافت میسر گردد. بنابراین روش این پژوهش ترکیبی از روش‌های تحقیق نرم‌افزارنویسی

^۱ User-Defined Subroutine

^۲ Soil Consolidation

(برنامه‌نویسی) و تحلیلی (مدلسازی و شبیه‌سازی) می‌باشد.

۳-۳-۳- تشریح کامل روش تحقیق

شبیه‌سازی دقیق آرتروز در غضروف نیازمند پیاده‌سازی یک مدل معتبر و پیشرفته مانند مدل‌های چند فازی است [۵۳، ۴۹] که در ساده‌ترین حالت، همان‌طور که پیشتر اشاره شده، از دو فاز سیال (آب غیر لزج) و فاز جامد (موثر) تشکیل شده است (رابطه‌ی ۱-۲). در حالت کلی تنش کوشی خود از بخش‌های مختلف دیگری به وجود آمده است که عبارتند از تنش کوشی بخش فیبریلی کلاژن‌ها σ^{COL} ، تنش کوشی بخش غیرفیبریلی ماتریس جامد σ^{MAT} و تنش کوشی ناشی از تورم اسمزی شاخه‌های فرعی گلیکوز‌آمینوگلیکان‌ها σ^{GAG} :

$$\sigma^{EFF} = \sigma^{COL} + \sigma^{MAT} - \sigma^{GAG} \quad (1-3)$$

بنابراین تنش مجموع کوشی σ^{TOT} به صورت زیر در نظر گرفته شده است:

$$\sigma^{TOT} = \sigma^{COL} + \sigma^{MAT} - \sigma^{GAG} - p\mathbf{I} \quad (2-3)$$

با توجه به این که در این جا هدف مطالعه‌ی چند فازی بافت تخریب شده است، در ادامه روابطی برای هر بخش متناسب با فرایند شبیه‌سازی ارائه می‌گردد و در نرمافزار Abaqus به صورت عددی پیاده‌سازی می‌شود.

۳-۳-۳-۱- مدل ساختاری

بخش فیبریلی غضروف در حالت کلی با مدلی ویسکوالاستیک توصیف می‌شود [۳۱] ولی خصوصاً در تست‌هایی مانند فشار غیر مقید، رفتار گذراي این بخش در مقابل فشار اعمالی سیال عمده‌تاً ناچیز بوده و می‌تواند صرف نظر گردد [۹۰]. از طرفی بافت با افزایش کرنش دچار سفت شدگی بیشتر می‌شود که منجر به تقویت قابلیت تحمل بار، به خصوص در ناحیه سطحی غضروف می‌گردد [۲۲]. به همین دلیل سفتی

فیبریل‌ها علاوه بر حالت خطی دارای رفتاری غیر خطی وابسته به کرنش نیز است [۹۱]. همچنین با توجه تغییرات ساختاری و غیرهمگن (وابسته به عمق) در تخریب، مدل ریاضی نیز می‌باشد ساختار محور باشد [۹۲]. به همین دلیل در معادله ساختاری وابستگی به کسر حجمی بخش جامد ϕ^S و جهت‌گیری فیبریل‌های کلازن در نظر گرفته شده است. بنابراین تنش کوشی برای هر فیبریل σ_F^I به صورت زیر بدست می‌آید [۸۷]:

$$\sigma_F^I = \begin{cases} \frac{\lambda^I}{J} \phi_0^S \rho_C^I (E_0 + E_\varepsilon \varepsilon_F^I) \varepsilon_F^I & \varepsilon_F^I > 0 \\ 0 & \varepsilon_F^I \leq 0 \end{cases} \quad (۳-۳)$$

در اینجا $\lambda^I = \ln \lambda^I$ کرنش لگاریتمی، λ^I نسبت کشیدگی^۱ (کشیدگی) و ρ_C^I کسر حجمی فیبریل‌های کلازن در جهت فیبریل I ، اندیس ۰ نشان‌دهنده حالت ابتدایی و E_ε مدول وابسته به کرنش (ناشی از سفت‌شدگی فیبریل‌ها) است. استفاده از این نوع از تنش مستلزم در نظر گرفتن تغییرات مساحت سطح هر فیبریل $(\frac{\lambda^I}{J})$ و کسر حجمی اولیه فاز جامد ϕ_0^S است که باعث دقیق‌تر و ساختار محورتر شدن ضرایب مواد می‌شود [۸۷].

در این بخش فرض بر این است که بافت غضروفی در هر نقطه‌ی انتگرال‌گیری توسط هفت فیبریل فرعی همسانگرد و دو فیبریل اصلی غیرهمسانگرد، متناسب با مدل قوسی^۲ [۹۳] (شکل ۱-۳)، تقویت شده باشد. دسته فیبریل‌های اصلی ناحیه‌ی عمقی به صورت متعامد بر سطح استخوانی هستند که به تدریج با تغییر زاویه در ناحیه‌ی سطحی، موازی با سطح فیبرها می‌شوند. از طرف دیگر، فیبریل‌های فرعی در راستای محورهای اصلی و بین آن‌ها قرار گرفته‌اند [۳۱]. در این صورت چگالی فیبریل‌ها به صورت زیر در نظر گرفته می‌شوند [۸۷]:

^۱ Stretch Ratio

^۲ Elongation

^۳ Arcade

$$\rho_c^I = \begin{cases} \frac{\rho_c^{TOT}}{2C^F + 7} C^F & \text{(فیبریل‌های اصلی)} \\ \frac{\rho_c^{TOT}}{2C^F + 7} & \text{(فیبریل‌های فرعی)} \end{cases} \quad (4-3)$$

که در آن ρ_c^{TOT} مجموع کسر حجمی وابسته به عمق فیبریل‌های کلاژن به ازای حجم کامل بخش جامد و پارامتر C^F نسبت چگالی فیبریل‌های اصلی به فرعی می‌باشد. از طرف دیگر برای در نظر گرفتن دقیق رفتارهای غیرهمسانگرد فیبریل‌ها، بردار یکه \mathbf{N}^I در جهت اولیه‌ی هر فیبریل تعريف می‌گردد که پس از تغییر شکل بافت دارای جهت جدید \mathbf{n}^I می‌شوند و توسط رابطه‌ی زیر بدست می‌آید [۳۱]:

$$\mathbf{F} \cdot \mathbf{N}^I = \lambda^I \mathbf{n}^I \quad (5-3)$$

در این صورت تانسور تنش کوشی هر فیبریل در مختصات کلی به صورت زیر حاصل می‌گردد [۳۱]:

$$\boldsymbol{\sigma}^{COL} = \sum_{I=1}^9 (\boldsymbol{\sigma}_F^I \mathbf{n}^I \otimes \mathbf{n}^I) \quad (6-3)$$

در نتیجه تانسور تنش برای فیبریل‌های کلاژن به شکل زیر محاسبه می‌شود [۳۱]:

$$\boldsymbol{\sigma}^{COL} = \frac{\phi_0^S}{J} \sum_{I=1}^9 \left(\lambda^I \rho_c^I \left(E_0 + E_\varepsilon \varepsilon_F^I \right) \varepsilon_F^I \mathbf{n}^I \otimes \mathbf{n}^I \right) \quad (7-3)$$

که در این جا \otimes ضرب دیادیک است. در انتهای باید به این نکته اشاره کرد که برای مدل‌سازی پیچش فیبریل‌های اصلی که ناشی از پیچش خطوط جدایی است، از زاویه‌ی وابسته به عمق θ استفاده شده است که بیانگر میزان پیچش فیبریل‌ها نسبت به راستای عمود بر سطح استخوانی می‌باشد (شکل ۳-۱).

بافت غضروف علاوه بر ساختار فیبریلی دارای بخشی غیر فیبریلی و همسانگرد اما وابسته به عمق در ماتریس جامد است که با توجه به مقادیر بزرگ کرنش در آن، برای این بخش از یک مدل نوهوکین تراکم‌پذیر استفاده شده [۶۱]. البته این بخش در صورتی که تمام بافت جامد تشکیل شده بود، دارای رفتاری کاملاً تراکم‌پذیر می‌بود که این وابستگی نسبی به تراکم‌پذیری، از طریق اعمال وابستگی ضریب یا نسبت

پواسون^۱ بافت غضروف و کسر حجمی بخش جامد اعمال گردیده و متناسب با آن رابطه‌ی نئوهوکین توسط [۸۷] اصلاح شده است:

$$\boldsymbol{\sigma}^{MAT} = \phi_0^S \left(1 - \rho_C^{TOT}\right) \begin{bmatrix} -\frac{\ln J}{6J} G_m \left[\frac{J\phi_0^S 3 \ln J}{(\phi_0^S - J)^2} - 1 - 3 \frac{J + \phi_0^S}{J - \phi_0^S} \right] \mathbf{I} \\ + \frac{G_m}{J} (\mathbf{F} \cdot \mathbf{F}^T - J^{2/3} \mathbf{I}) \end{bmatrix} \quad (8-3)$$

که در آن G_m مدول برشی^۲ بخش غیر فیبریل ماتریس جامد است.

برای مدل‌سازی رفتار الکتریکی و شیمیابی بافت غضروف می‌توان از شار یون‌ها صرف‌نظر کرد چرا که احتمالاً تاثیر کمی در نتایج دارند [۶۴]. از طرف دیگر با توجه به این که بافت دارای تخریب مدنظر این مطالعه است، برای این بخش، از مدل تنفس تورمی دو بخشی توسعه یافته^۳ [۹۴] استفاده گردیده که ممکن است از مدل‌های مشابه در این حالت دارای دقت بالاتری باشد [۹۵]. رابطه‌ی ساختاری این مدل به صورت زیر بدست خواهد آمد:

$$\boldsymbol{\sigma}^{GAG} = \hat{\alpha}_1 \left(\frac{1}{J} \right)^{\alpha_2} \mathbf{I} \quad (9-3)$$

که در آن α_2 و $\hat{\alpha}_1$ ضرایب مواد هستند؛ به طوری که مقدار $\hat{\alpha}_1$ با توجه به چگالی اولیه‌ی گلیکوز‌آمینوگلیکان (ρ_0^{GAG}) در عمق تغییر می‌کند:

$$\hat{\alpha}_1 = \alpha_1 \left(\rho_0^{GAG} \right)^{\alpha_2} \quad (10-3)$$

α_1 نیز ضریب دیگری از مواد است. در انتها برای تکمیل مدل چند فازی بافت غضروف مفصلی، باید از یک رابطه‌ی نفوذ پذیری غیرخطی، وابسته

^۱ Poisson's ratio

^۲ Shear Moduli

^۳ Extended Two Compartmental Swelling Stress Model

به عمق و کرنش مانند رابطه‌ی ۷-۲ استفاده شود که در حالت تخریب شده نیز پیاده‌سازی شده باشد (توضیحات بیشتر در مورد این رابطه و مدل چندفازی در بخش ۱-۵-۲ ارائه شده است). البته برای سهولت بیشتر در پیاده‌سازی آن در نرم‌افزار Abaqus، تغییراتی در این رابطه به کمک دو رابطه‌ی پیوستگی در فاز جامد ($\phi_0^s J = \phi^s$) و نسبت حفره^۱ یا خلا ($e = (1 - \phi^s) / \phi^s$) می‌توان اعمال نمود [۹۶]:

$$k = k_0 \left(\frac{e}{e_0} \right)^{\bar{k}} \exp \left(\frac{M}{2} \left[\left(\frac{1+e}{1+e_0} \right)^2 - 1 \right] \right) \quad (11-3)$$

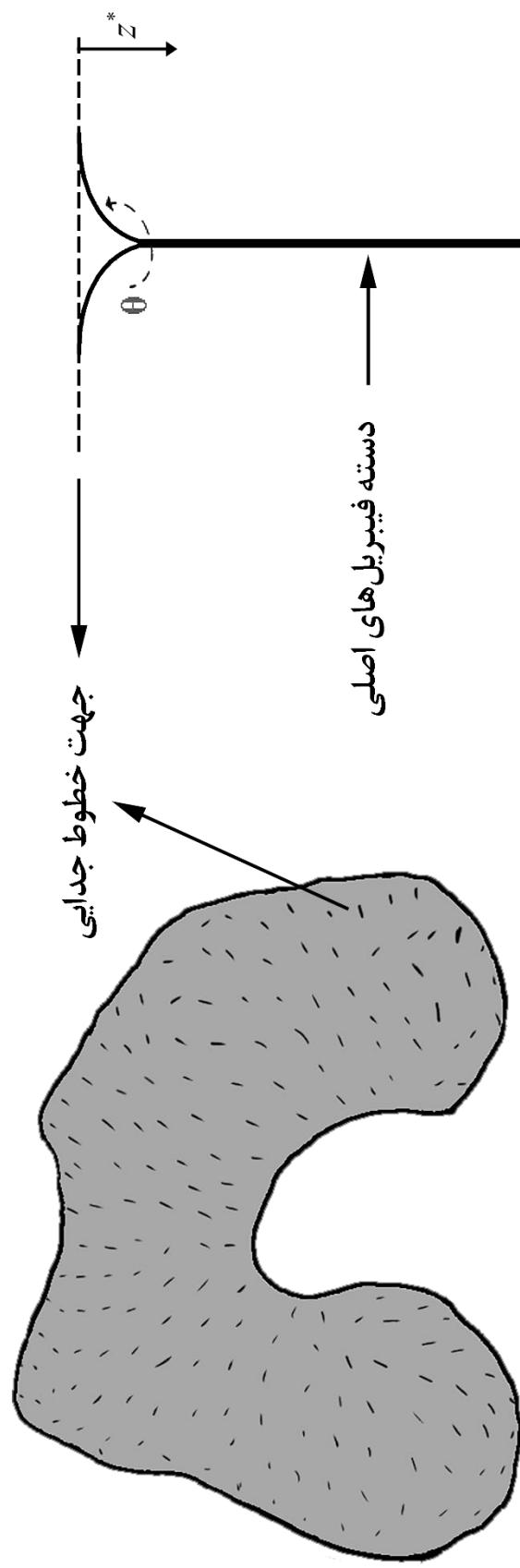
در این جا k_0 و e_0 به ترتیب نفوذپذیری هیدرولیکی و نسبت حفره اولیه می‌باشند. البته رابطه‌ی نفوذپذیری در Abaqus \hat{k} ، کمی متفاوت بوده و به صورت زیر در نظر گرفته می‌شود [۶۸]:

$$\hat{k} = \gamma k \quad (12-3)$$

در اینجا γ وزن مخصوص^۲ آب بوده که برابر با $9.81 \times 10^{-3} N/mm^3$ است. از طرف دیگر مدل ساختاری هر سه بخش استخوانی، به دلیل سخت بودن بافت، صرفاً به صورت الاستیک همسانگرد متخلخل در نظر گرفته‌اند. بنابراین پارامترهای مواد برای این بخش‌ها علاوه بر نفوذپذیری شامل، دو پارامتر مدول الاستیسیته E_b و ضریب پواسون ν_b می‌شوند [۱۲]. ضرایب روابط ساختاری ناحیه‌ی استخوانی و پارامتر نفوذپذیری به ترتیب از مطالعات مختلف [۹۹]-[۹۷] و [۱۰۰]-[۱۰۴]، [۱۰۰]-[۱۰۷] توسط [۱۲] گردآوری شده است. از طرف دیگر، [۱۲] بر مبنای روش [۳۲] ضرایب بخش اسمزی مواد را به صورت وابسته به عمق بدست آورده است. بر این اساس بافت غضروف مفصلی دارای ساختاری با نه لایه‌ی برابر در نظر گرفته شده است، به طوری که لایه‌ی اول تا نهم، ناحیه‌ی سطحی تا عمقی را شامل می‌شود. همچنین [۸۷] ضرایب بخش‌های فیبریلی و غیر فیبریلی بافت سالم غضروف مفصلی را به کمک مطالعات مختلف [۱۰۷]-[۱۰۵]، [۱۰۵]-[۶۱] تعیین کرده است. ضرایب بافت نرم شده‌ی این بخش‌ها توسط [۱۶] از دو مطالعه‌ی [۱۰۸]، [۴۸] استخراج گردیده است. پارامترهای گردآوری شده‌ی مواد، در دو جدول ۳-۱ و ۳-۲ خلاصه شده‌اند.

^۱ Void Ratio

^۲ Specific Weight



شکل (۱-۳) جهت گیری الگو خطوط جدابی در بافت غضروف مفصلی و جهات فیبریل‌های اصلی بر مبنای [۹۳] (چپ) و با در نظر گرفتن پیچش فیبریل‌ها (θ) حول هر محور عمود بر سطح پافت (راست). (این شکل بر اساس [۹۱] و [۹۰] مجددًا ترسیم شده است).

جدول (۳-۱) پارامترهای مختلف مواد بافت غضروف مفصلی [۶۲], [۱۶], [۱۲]

نوع وابستگی به عمق	واحد	بافت تخریب شده	بافت سالم	پارامتر مواد
مستقل از عمق	MPa	917.5	3670	E_ε
		4.63		E_0
		0.723		G_m
	بی بعد	3.009		C^f
		3.22		α_2
وابستگی نسبی به عمق بر مبنای ساختار ۹ لایه‌ای	MPa	لایه‌ی اول: 0.005 لایه‌ی دوم: 0.010 لایه‌ی سوم: 0.025 لایه‌ی چهارم: 0.035 لایه‌ی پنجم: 0.042 لایه‌ی ششم: 0.048 لایه‌ی هفتم: 0.053 لایه‌ی هشتم: 0.058 لایه‌ی نهم: 0.060		$\hat{\alpha}_1$
وابستگی کامل و پیوسته به عمق	بی بعد	$1.4(z^*)^2 - 1.1z^* + 0.59$		ρ_c^{tot}
		$0.05 + 0.1z^*$	$0.1 + 0.1z^*$	ϕ^S
وابستگی نسبی به عمق برای بخش غضروفی بر مبنای ساختار ۳ بخشی (بخش‌های سطحی، میانی و عمقی بافت غضروفی)	$\frac{mm^2}{MPa \cdot s}$	ناحیه‌ی سطحی: 6.81×10^{-3} ناحیه‌ی میانی: 2.16×10^{-3} ناحیه‌ی عمقی: 0.74×10^{-3}	ناحیه‌ی سطحی: 4.55×10^{-3} ناحیه‌ی میانی: 1.46×10^{-3} ناحیه‌ی عمقی: 0.5×10^{-3}	k_0
	بی بعد	ناحیه‌ی سطحی: 5.48 ناحیه‌ی میانی: 5.49 ناحیه‌ی عمقی: 7.38		M

جدول (۳-۲) پارامترهای مختلف مواد بافت استخوانی [۱۲]

نوع وابستگی به عمق	واحد	بافت تخریب شده	بافت سالم	پارامتر مواد
مستقل از عمق	$\frac{\text{mm}^2}{\text{MPa} \cdot \text{s}}$	140	90	k
	بی بعد	ناحیه‌ی کلسیفیته و متراکم: 1.1 ناحیه‌ی اسفنجی: 3.7		e_0
	MPa	ناحیه‌ی کلسیفیته: 320 ناحیه‌ی متراکم: 3900 ناحیه‌ی اسفنجی: 1091		E_b
	بی بعد	در تمام نواحی استخوانی: 0.03		V_b

۳-۳-۲- پیاده‌سازی عددی

برای پیاده‌سازی فضای مخلخل بافت غضروف و استخوان از روش تحکیم خاک در نرم‌افزار Abaqus استفاده شده است اما تنش موثر بخش جامد بافت غضروفی مستلزم استفاده از سابروتین UMAT و SDVINI است. در اولین گام^۱ و قبل شروع تحلیل، ضرایب وابسته به عمق توسط سابروتین SDVINI تعیین می‌شوند. این سابروتین با توجه موقعیت هر نقطه‌ی انتگرال گیری، ضرایب غیرهمگن مواد را محاسبه و به کمک آرایه‌ی STATEV به سابروتین UMAT انتقال می‌دهد. سایر ضرایب مستقیماً با تقسیم‌بندی هندسی مدل المان محدود اعمال می‌گردد. سپس مقدار تنش موثر در هر نمو با توجه به مقادیر تانسور گرادیان تغییر شکل، توسط روابط معادلات ساختاری تعیین می‌گردد (توضیحات بیشتر در [۳۱]). همچنین این سابروتین نیازمند محاسبه‌ی ماتریس ژاکوبین سازگار (رابطه‌ی ۱۳-۲) می‌باشد که مستلزم محاسبه‌ی تانسور الاستیسیته در فضا، برای بخش‌های مختلف بافت است. در این صورت برای بخش‌های غضروفی تانسور الاستیسیته در فضا به صورت اندیسی زیر به بدست می‌آید:

^۱ Step

$${}^4\tilde{C}_{ijkr} = {}^4\tilde{C}_{ijkr}^{COL} + {}^4\tilde{C}_{ijkr}^{MAT} + {}^4\tilde{C}_{ijkr}^{GAG} \quad (13-3)$$

در این جا ${}^4\tilde{C}_{ijkr}^{GAG}$ و ${}^4\tilde{C}_{ijkr}^{MAT}$ ، ${}^4\tilde{C}_{ijkr}^{COL}$ به ترتیب تانسور الاستیسیته در فضای بخش‌های فیبریلی، غیرفیبریلی و گلیکوزآمینوگلیکان‌ها می‌باشند. برای محاسبه تانسور الاستیسیته اولیه باید تنش پایولا-کیرشهف دوم برای هر بخش محاسبه گردد. تنش‌های مذکور، به کمک روابط تنش کوشی اجزای جامد (روابط ۷-۳، ۸-۳ و ۹-۳) و رابطه‌ی (۱۰-پ) به صورت اندیسی زیر بدست آمده است:

$$S_{ij}^{COL} = \phi_0^S \sum_{I=1}^9 \rho_C^I \left(\frac{E_1 + E_2 \varepsilon_F^I}{\lambda^I} \varepsilon_F^I N_i^I N_j^I \right) \quad (14-3)$$

$$S_{ij}^{MAT} = \phi_0^S \left(1 - \rho_C^{TOT} \right) G_M \left(\delta_{ij} - \left(J^{2/3} + \frac{\ln J}{6} \left[\frac{3\phi_0^S}{J - \phi_0^S} \left(\frac{J \ln J}{J - \phi_0^S} - 2 \right) - 4 \right] \right) C_{ij}^{-1} \right) \quad (15-3)$$

$$S_{ij}^{GAG} = \frac{\hat{\alpha}_1}{J^{(\alpha_2-1)}} C_{ij} \quad (16-3)$$

بنابراین ماتریس الاستیسیته اولیه‌ی بخش فیبریلی با توجه به قائدی مشتق زنجیره‌ای و با استفاده از روابط ۱۳-۲ و ۱۴-۳ به صورت زیر حاصل می‌شود:

$${}^4\tilde{C}_{ijkr}^{COL} = \phi_0^S \sum_{I=1}^9 \left(\frac{\rho_C^I}{\lambda^I} \left[\begin{array}{l} \left(E_0 + 2E_\varepsilon \varepsilon_F^I \right) \left(\frac{\partial \varepsilon_F^I}{\partial C_{kl}} + \frac{\partial \varepsilon_F^I}{\partial C_{lk}} \right) - \\ \frac{E_0 + E_\varepsilon \varepsilon_F^I}{\lambda^I} \left(\frac{\partial \lambda^I}{\partial C_{kl}} + \frac{\partial \lambda^I}{\partial C_{lk}} \right) \varepsilon_F^I \end{array} \right] N_i^I N_j^I \right) \quad (17-3)$$

از طرفی به کمک رابطه‌ی کرنش لگاریتمی و رابطه‌ی (۵-پ)، دو رابطه‌ی زیر بدست می‌آیند:

$$\frac{\partial \varepsilon_F^I}{\partial \mathbf{C}} = \frac{1}{\lambda^I} \frac{\partial \lambda^I}{\partial \mathbf{C}} \quad (18-3)$$

$$\frac{\partial \lambda^I}{\partial \mathbf{C}} = \frac{1}{2\lambda^I} \mathbf{N}^I \otimes \mathbf{N}^I \quad (19-3)$$

پس با جایگذاری روابط ۱۸-۳ و ۱۹-۳ در ۱۷-۳، ماتریس الاستیسیته اولیه به صورت زیر ساده می‌گردد:

$${}^4\tilde{C}_{ijkr}^{COL} = \phi_0^S \sum_{I=1}^9 \left(\frac{\rho_c^I}{(\lambda^I)^3} \left[E_0 + 2E_\varepsilon \varepsilon_F^I - (E_0 + E_\varepsilon \varepsilon_F^I) \varepsilon_F^I \right] N_i^I N_j^I N_k^I N_l^I \right) \quad (20-3)$$

به کمک روابط ۱۱-۲، ۵-۳ و ۲۰-۳، ماتریس الاستیسیته در فضا کلازن بدست می‌آید:

$${}^4\tilde{c}_{ijkl}^{COL} = \frac{\phi_0^S}{J} \sum_{I=1}^9 \left(\rho_c^I \lambda^I \left[E_0 + 2E_\varepsilon \varepsilon_F^I - (E_0 + E_\varepsilon \varepsilon_F^I) \varepsilon_F^I \right] n_i^I n_j^I n_k^I n_l^I \right) \quad (21-3)$$

به همین صورت ماتریس الاستیسیته اولیه‌ی بخش غیرفیبریلی نیز به صورت زیر بدست می‌آید:

$${}^4\tilde{C}^{MAT} = -2G_M \left(1 - \rho_c^{TOT} \right) \phi_0^S \begin{cases} \mathbf{C}^{-1} \frac{\partial \left(J^{2/3} + \frac{\ln J}{6} \left[\frac{3\phi_0^S}{J - \phi_0^S} \left(\frac{J \ln J}{J - \phi_0^S} - 2 \right) - 4 \right] \right)}{\partial \mathbf{C}} + \\ \left(J^{2/3} + \frac{\ln J}{6} \left[\frac{3\phi_0^S}{J - \phi_0^S} \left(\frac{J \ln J}{J - \phi_0^S} - 2 \right) - 4 \right] \right) \frac{\partial \mathbf{C}^{-1}}{\partial \mathbf{C}} \end{cases} \quad (22-3)$$

می‌توان نشان داد که دو مشتق موجود در رابطه‌ی بالا به صورت زیر محاسبه می‌گردند [۱۱۰]:

$$\frac{\partial C_{ij}^{-1}}{\partial C_{kl}} = -\frac{1}{2} (C_{ik}^{-1} C_{jl}^{-1} + C_{il}^{-1} C_{jk}^{-1}) \quad (23-3)$$

$$\frac{\partial (J)}{\partial \mathbf{C}} = \frac{J}{2} \mathbf{C}^{-T} \quad (24-3)$$

در نتیجه ماتریس الاستیسیته در فضا برای این بخش به صورت زیر ساده می‌شود:

$${}^4\tilde{C}_{ijkl}^{MAT} = \phi_0^S \left(1 - \rho_c^{TOT} \right) \begin{cases} \frac{G_m}{J} \left(J^{2/3} + \frac{\ln J}{6} \left[\frac{3n_{s,0}}{J - n_{s,0}} \left(\frac{J \ln J}{J - \phi_0^S} - 2 \right) - 4 \right] \right) (\delta_{ik} \delta_{jl} + \delta_{il} \delta_{jk}) \\ - \frac{G_m}{2} \left(\frac{4J^{2/3} - 4 + \frac{3\phi_0^S}{J - \phi_0^S} \left(\frac{J \ln J}{J - \phi_0^S} - 2 \right)}{3J} + \frac{(\ln J - 1) \phi_0^S \ln J}{(J - \phi_0^S)^2} \right) \delta_{ij} \delta_{kl} \end{cases} \quad (25-3)$$

برای بخش گلیکوزآمینوگلیکان‌ها نیز با روش مشابه، ماتریس الاستیسیته‌ی در فضا پیشتر محاسبه گردیده است [۶۲]:

$${}^4\tilde{c}_{ijkl}^{GAG} = \hat{\alpha}_1 \left(\frac{1}{J} \right)^{\alpha_2} ((\alpha_2 - 1) \delta_{ij} \delta_{kl} + \delta_{ik} \delta_{jl} + \delta_{il} \delta_{jk}) \quad (26-3)$$

بنابراین با توجه به روابط ۲۱-۳، ۲۵-۳ و ۲۶-۳ تانسور ژاکوبین سازگار به صورت اندیسی زیر تعریف می‌شود:

$${}^4c_{ijkl} = \frac{1}{2} (\delta_{li} \sigma_{kj}^{EFF} + \delta_{kj} \sigma_{il}^{EFF} + \delta_{ki} \sigma_{lj}^{EFF} + \delta_{lj} \sigma_{ik}^{EFF}) + {}^4\tilde{c}_{ijkl}^{COL} + {}^4\tilde{c}_{ijkl}^{MAT} + {}^4\tilde{c}_{ijkl}^{GAG} \quad (27-3)$$

دقت این رابطه با توجه به ساده‌سازی‌هایی که برای آن در نظر گرفته شده است کمی کاهش پیدا کرده است. اما می‌بایست توجه نمود که دقت مذکور از روابط مشابه بالاتر بوده و خطای آن هیچ‌گونه تاثیری بر دقت عددی مطالعه ندارد. خطا در این رابطه صرفاً موجب عدم همگرایی در مسئله می‌شود که در این صورت با توجه به ذات هایپرالاستیک مواد مورد مطالعه، می‌توان از روش‌هایی مانند روش اغتشاش^۱ [۱۱] در کنار روابط بالا استفاده نمود (این روش در پیوست پ توضیح داده شده است).

۳-۳-۳- شبیه‌سازی

برای شبیه‌سازی از روشی نسبتاً مشابه [۱۲] استفاده شده است که بر مبنای آن یک مدل غضروف-استخوان به شکل بشی استوانه‌ای از بافت در نظر گرفته شده است و ضخامت هر بخش سطحی، میانی و عمقی غضروف به همراه بخش‌های کلسیفیته، متراکم و اسفنجی زیرغضروفی به ترتیب برابر با ۰/۵mm، ۰/۵mm، ۰/۰۵mm و ۰/۰۵mm می‌باشد. البته در این جا، عواملی همچون نرم‌شدگی کلاژن‌ها، ناهنجاری‌های هندسی فیبریل‌های اصلی و تغییرات نفوذپذیری و آب برای یک مجموعه از شبیه‌سازی‌های چند فازی تست‌های فشاری در نظر گرفته شده است.

^۱ Perturbation

بر همین اساس، برای شبیه‌سازی رفتار کلی بافت از تست فشار غیرمحدود استفاده شده است. در این تست، بافت در ابتدا تحت یک درصد کرنش فشاری، توسط یک صفحه‌ی صلب بدون اصطکاک قرار می‌گیرد و پس از رهایش کامل تنفس در بافت، اقدام به مطالعه‌ی رفتارهای بیومکانیکی بافت می‌شود که برای این منظور، بافت پنج درصد دیگر به همین شکل در بازه‌ی زمانی 5.0 Sec تحت فشار قرار می‌گیرد. این صفحه سپس در حدود 8.0 Sec بدون جابجایی و به صورت ثابت قرار می‌گیرد تا بافت به حالت تعادل برسد. این تست در حالت دو بعدی هم برای بافت سالم و هم بافت تخریب شده شبیه‌سازی و مقایسه می‌گردد. برای شبیه‌سازی حالات پیشرفته‌تر تخریب، فیبریلاسیون را نیز در کنار سایر عوامل تخریبی در تست سوم باید پیاده‌سازی شود. فیبریلاسیون با تصادفی در نظر گرفتن فیبریل‌های اصلی ناحیه‌ی سطحی و میانی شبیه‌سازی شده است [۱۶]. قطر مدل برای تست فشار غیرمحدود نیز 10 mm در نظر گرفته شده. مرزهای شعاعی^۱ در این مدل دارای فشار حفره‌ی سیال صفر است و صفحات صلب هم بالایی و هم پایینی به صورت غیرقابل‌نفوذ در نظر گرفته شده است (جريان آزاد و بی‌قيد سیال صرفاً در مرزهای شعاعی امکان‌پذیر است). همچنین جایجایی در صفحه‌ی صلب پایین کاملاً محدود شده است.

برای شبیه‌سازی رفتار موضوعی‌تر بافت تست ایندنتاسیون نیز شبیه‌سازی می‌شود. در این تست، قطر واحد غضروف و استخوان به 7.0 mm افزایش می‌یابد تا مرز غیر محدود شعاعی بافت بر نتایج تاثیر نگذارد. در این تست ایندنتوری نسبتاً استوانه‌ای شکل و نفوذناپذیر به قطر 2.5 mm بافت را تا پنج درصد کرنش فشاری در صرفاً 1 Sec متراکم می‌کند و سپس صفحه‌ی صلب در بازه‌ی زمانی 2 Sec به موقعیت اولیه‌ی خود باز می‌گردد تا فرایند بار برداری نیز شبیه‌سازی گردد. این تست نیز برای بافت‌های سالم، تخریب شده و دارای فیبریلاسیون شبیه‌سازی می‌گردد. مرزهای شعاعی در بافت دارای فشار حفره‌ی سیال صفر است و سطح پایینی بافت غضروف و استخوان به صورت غیرقابل‌نفوذ و کاملاً محدود در نظر گرفته شده است. از طرف دیگر تماس با ایندنتر بدون اصطکاک و به کمک سابروتین FLOW به صورت دو فازی در نظر گرفته شده است؛ در این حالت، جريان علاوه بر مرزهای شعاعی در بخش آزاد سطح بالایی که تحت تماس نیست نیز امکان‌پذیر است. این سابروتین نیاز به تعیین دو پارامتر ضریب تراوش_s و k_s و فشار مبنا حفره P^∞ برای بخش خالی از تماس است (به بخش ۲-۵-۲ رجوع شود) که بر اساس [۷۱] برای تعریف نفوذناپذیری به کار رفته در این پژوهش، به صورت $P^\infty = 0 \text{ N} \cdot \text{s}^{-1} \text{ mm}^3$ تعریف می‌شود. ضمناً برای جلوگیری از

^۱ Radial Boundary

تمرکز تنیش زیاد، ایندنتر کمی داری قوس^۱ به شعاع $0/3\text{mm}$ شده است.

ناهنجاری‌های هندسی علاوه بر فیبریلاسیون، شامل پیچش فیبریل‌های اصلی کلازن است این پیچش ناشی از پیچش خطوط جدایی می‌باشد. پیچش مذکور با تغییر زاویه θ در ضخامت بافت غضروفی شبیه‌سازی می‌گردد. این زاویه در حالت کلی برابر با صفر است اما در این مطالعه، علاوه بر سایر حالات، دو مقدار مختلف به عنوان مطالعه‌ی موردی^۲ برای پیچش شبیه‌سازی شده است (شکل ۳-۳). یکی از این مقادیر پیچش، 45° در نظر گرفته شده است؛ چرا که در حالت عادی در این زاویه، عمدتاً باید فیبریل‌های فرعی مشاهده شوند [۱۷] و مقدار دیگر برای مقایسه، 90° در نظر گرفته شده است (شکل ۳-۳). ساختار غیر متقارن این بخش مستلزم استفاده از یک مدل سه بعدی است بنابراین شبیه‌سازی این پدیده بر خلاف سایر شبیه‌سازی‌ها که در قالب المان‌هایی دو بعدی از نوع CAX4P^۳ انجام می‌شود، نیازمند استفاده از المان‌های سه بعدی C3D8P^۴ می‌باشد که در این صورت اقدام به شبیه‌سازی تست فشار غیرمقید با همان روش مشابه حالت دو بعدی شده است (شکل ۳-۲). حالات دارای فیبریلاسیون با حالت تخریب شده‌ی بدون فیبریلاسیون مورد مقایسه قرار می‌گیرد.

در نهایت به این نکته اشاره می‌گردد که تمام شبیه‌سازی‌های این پژوهش باید در ابتدا در قالب یک تحلیل یا گام استاتیکی^۵ اجرا شود تا وضعیت اولیه‌ی اجزای ماتریس جامد تحت اثر تنیش گلیکوزآمینوگلیکان‌ها قرار گیرند و مدل‌ها باید آن قدر اصلاح شوند تا به حالت اولیه‌ی شکل ۳-۲ برسند (به بخش ۲-۶ رجوع گردد). سپس شبیه‌سازی برای هر بخش انجام می‌گردد. خلاصه‌ای از رویکرد کلی عددی شبیه‌سازی‌های مورد مطالعه‌ی این پژوهش در شکل ۳-۴ نمایان شده است (جزئیات ساپروتین‌نویسی در پیوست الف شرح داده شده است).

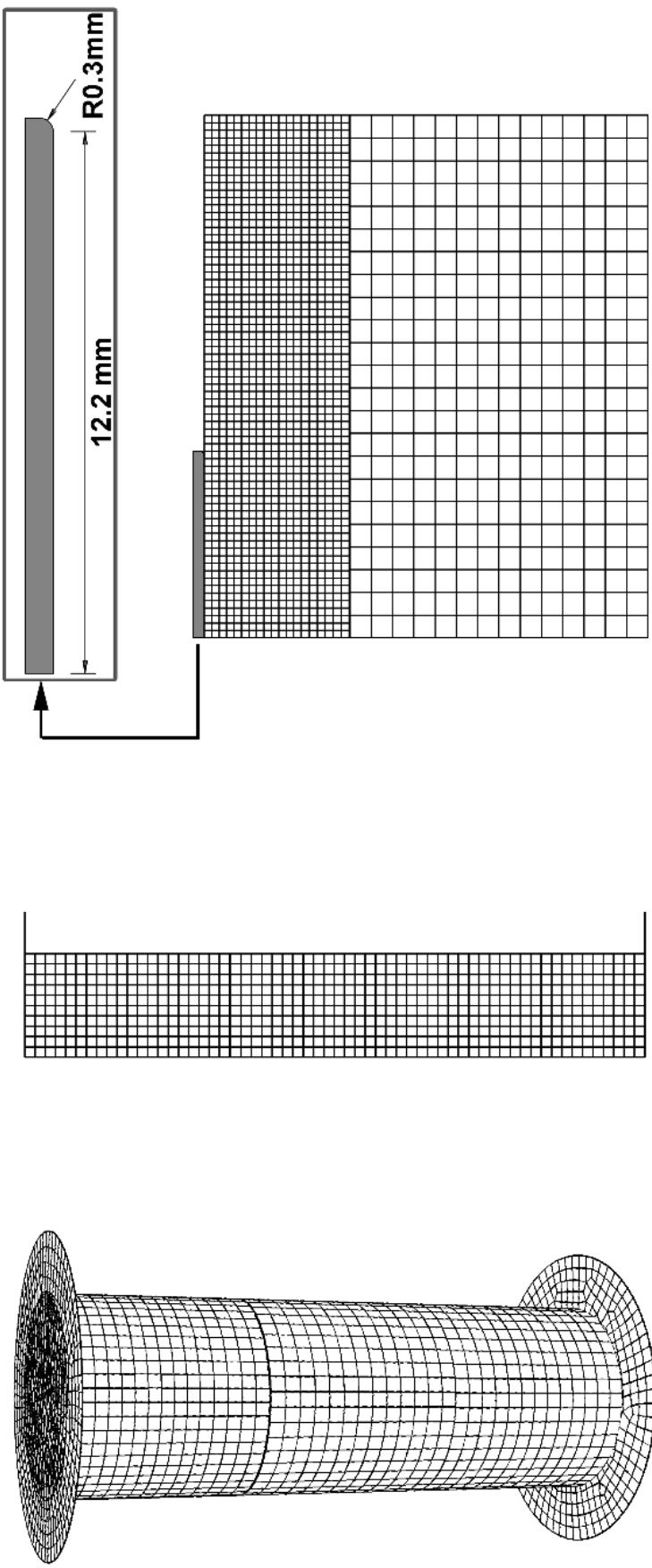
^۱ Fillet

^۲ Case Study

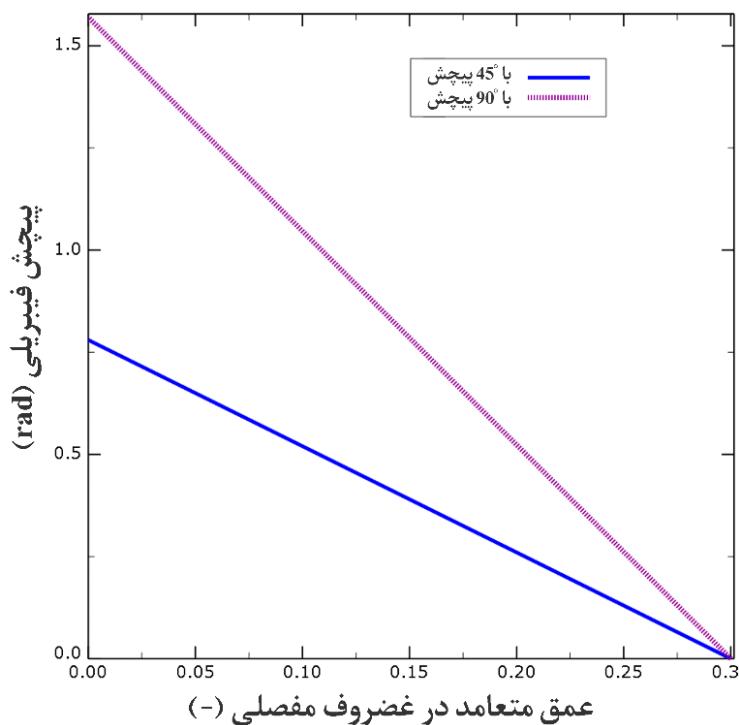
^۳ Four-Node Axisymmetric Quadrilateral, Bilinear Displacement and Bilinear Pore Pressure

^۴ Eight-Node Trilinear Displacement and Pore Pressure

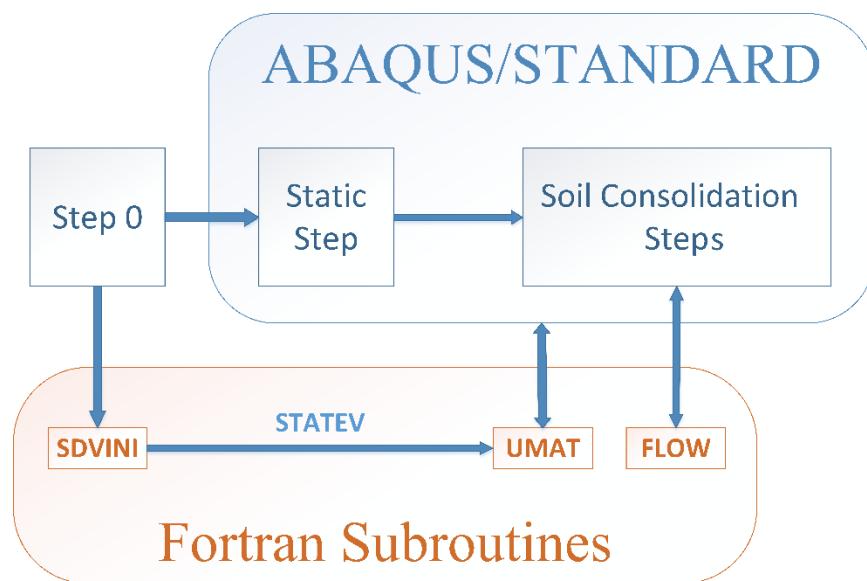
^۵ Static Step



شکل (۱-۳) مدل های الگان محدود در این مطالعه شامل ۳۹۵۰ الگان سه بعدی برای مطالعه الگوی خلطot جدایی به کمک شبیه سازی تست فشار غیر محدود (چیپ) و دو مدل در بعدی متقاضی محدود در شبیه سازی تست فشار غیر محدود با ۲۰۶ الگان (وسط) و ایندنتنسیون با ۲۷۲۱ الگان (راست) است. ضخامت تمام اجرا بر اساس [۱۱] و به صورت کاملاً ثابت در تمام شرایط محدود در تست ایندنتنسیون هفت برابر تست فشار غیر محدود است و برابر با 7.0 mm است.



شکل (۳-۳) مقادیر مورد مطالعه برای پیچش فیبریل‌ها (θ) نسب به عمق متعامد (z^*)



شکل (۳-۴) نقش سابروتین‌ها در هر گام مسئله و تعامل آن‌ها با یکدیگر

۴-۳-۳- رویکردهای سنجش صحت و اعتبار نتایج

تخرب پیچیده‌تر آرتروز مرتبط به بخش غضروفی واحد غضروف-استخوان است که از ترکیب مدل‌های مختلف تشکیل شده است. ضمناً ذات استفاده از المان محدود و سابروتین UMAT نیز بررسی صحت نتایج را برای این بخش ضروری می‌کند. برای این منظور در ابتدا تست فشار مقید [۸۷] تکرار و مقایسه می‌گردد تا از کیفیت پیاده‌سازی عددی و نتایج ساختار محور اطمینان حاصل گردد. در این تست می‌بایست تمام مدل المان محدود، به استثنای یکی از سطوح مقید شده باشند. سطح متحرک تنها بخشی نفوذپذیر است و به صورت متعادل به بافتی غضروفی به قطر 4mm و ضخامت $1,38\text{mm}$ نیرو وارد می‌کند.

سپس برای آن که تغییرات در مدل ریاضی مطالعه به لحاظ کلی ارزیابی گردد تست فشار غیرمقید مدل غضروف و استخوان [۱۲] تکرار و مقایسه می‌شود. که در آن یک مدل مکعبی با سطح مقطع مربعی که دارای عرض 10mm است تا 1% کرنش در بازه‌ی زمانی 400 Sec تحت فشار قرار می‌گیرد و سپس دچار رهایش تنش می‌گردد. در این آزمایش ابعاد بخش‌های مختلف مانند مدل المان محدود اصلی غضروف و استخوان این مطالعه انتخاب شده است. همچنین برای تکمیل ارزیابی صحت این مطالعه، تست مشابه فشار غیرمقید [۱۲] نیز تکرار و مقایسه می‌گردد. در این تست یک برش از غضروف به قطر $3,7\text{mm}$ و ضخامت $1,15\text{mm}$ صرفاً با نرخ کرنش $1\text{ }\mu\text{m}/\text{Sec}$ تا 5% تحت فشار قرار می‌گیرد و در بازه‌ی زمانی 500 Sec دچار رهایش تنش می‌گردد. این روند دو بار دیگر تا کرنش 15% ادامه می‌یابد.

در نهایت در تست ایندنتاسیون که بعضی از المان‌ها دچار پیچش می‌شوند و تست فشار غیرمقید سه بعدی که به دلیل هزینه‌ی بالای محاسباتی، غلظت مش^۱ ممکن است کافی نباشد حساسیت پاسخ جواب‌ها به تعداد المان‌ها نیز سنجیده می‌شود.

^۱ Mesh

فصل ٤:

نتائج و تفسير آنها

۱-۴- مقدمه

در این فصل، در ابتدا اقدام به ارائه نتایج مهم در شبیه‌سازی‌های چندفازی تخریب آرتروز استخوانی می‌گردد و سپس نتایج تست‌های اعتبارسنجی نیز شرح داده می‌شود. در نهایت با توجه به مطالعات فعلی، نتایج استخراج شده، تفسیر خواهند شد.

۲-۴- نتایج

۱-۴-۲- شبیه‌سازی تخریب آرتروز

شبیه‌سازی فشار غیرمقيید نشان‌دهنده‌ی اثرات موضعی فiberیلاسیون بر بافت غضروف مفصلی است؛ در حالی که نواحی استخوانی به شکل کمی از این نوع از ناهنجاری هندسی متاثر شده است (شکل ۴-۱). مدل سه بعدی این تست نشان از کاهش نیروی عکس‌العمل وارد بر صفحه‌ی صلب در حالت تعادل و بیشینه‌ی بار، با حداکثر حدود ۱۰٪ می‌باشد (شکل ۴-۲). این نتایج نشان از این دارد که پیچش‌های فiberیلی احتمالاً دارای اثرات تخریبی است چرا که بافت غضروف و استخوان کمی نرم‌تر شده است. گرچه همچنان اثرات قابل ملاحظه‌ای بر بخش‌های استخوانی ندارد.

شکل ۴-۴ نشان‌دهنده‌ی نتایج شبیه‌سازی ایندنتاسیون است که در آن اقدام به مقایسه‌ی فشار سیال بین بافتی و سرعت موثر در بافت شده است. از آنجا که بافت دارای فiberیلاسیون فقط اثرات ناچیزی در نتایج بخش‌های استخوانی به وجود آورده‌اند، در این شکل فقط بافت سالم و تخریب شده با هم مقایسه گردیده‌اند. در این تست، فشار بیشینه‌ی سیال می‌باید میدان سرعت سیال در نواحی استخوانی نشان از نفوذ کمتر سیال به ناحیه‌ی اسفنجی استخوان است. همچنین نتایج این آزمایش بیانگر کاهش شدید نیروی عکس‌العمل در حین آرتروز است (شکل ۴-۵).

در یکی از مطالعات ساختار محور، فشار سیال و فشار اسمزی به همراه تنش عمودی فiberیلی و غیرfiberیلی، در ناحیه‌ی عمقی و نزدیک به بخش‌های استخوانی در حالات سالم و تخریب شده (بدون فiberیلاسیون)،

برای بیشینه‌ی بار آزمایش فشار غیرمحدود نمایش داده شده است (شکل ۴-۷ (الف)). نتایج این بخش نشان‌دهنده‌ی این است که بیشترین سهم تنش مرتبط به فشار سیال و فشار اسمزی است به طوری که این دو نوع از فشار به ترتیب حدود ۴۰٪ و ۳۵٪ از بار عمودی وارد بر بافت سالم را تحمل می‌کنند. همچنین سهم نسبی فشار اسمزی در حین تخریب چند فازی آرتروز، بیشتر از قبل نیز بر سایر بخش‌ها غالب می‌شود. همچنین نتایج مشابه‌ای در بیشینه‌ی بار اعمالی فشار ایندنتاسیون دیده شده است (شکل ۴-۷ (ب)). در این آزمایش فشار اسمزی حتی بیشتر بر دیگر بخش‌ها غالب گردیده، در حالی که فشار اسمزی به صورت وابسته به عمق با پیشروع تخریب آرتروز کاهش می‌یابد (شکل ۴-۶).

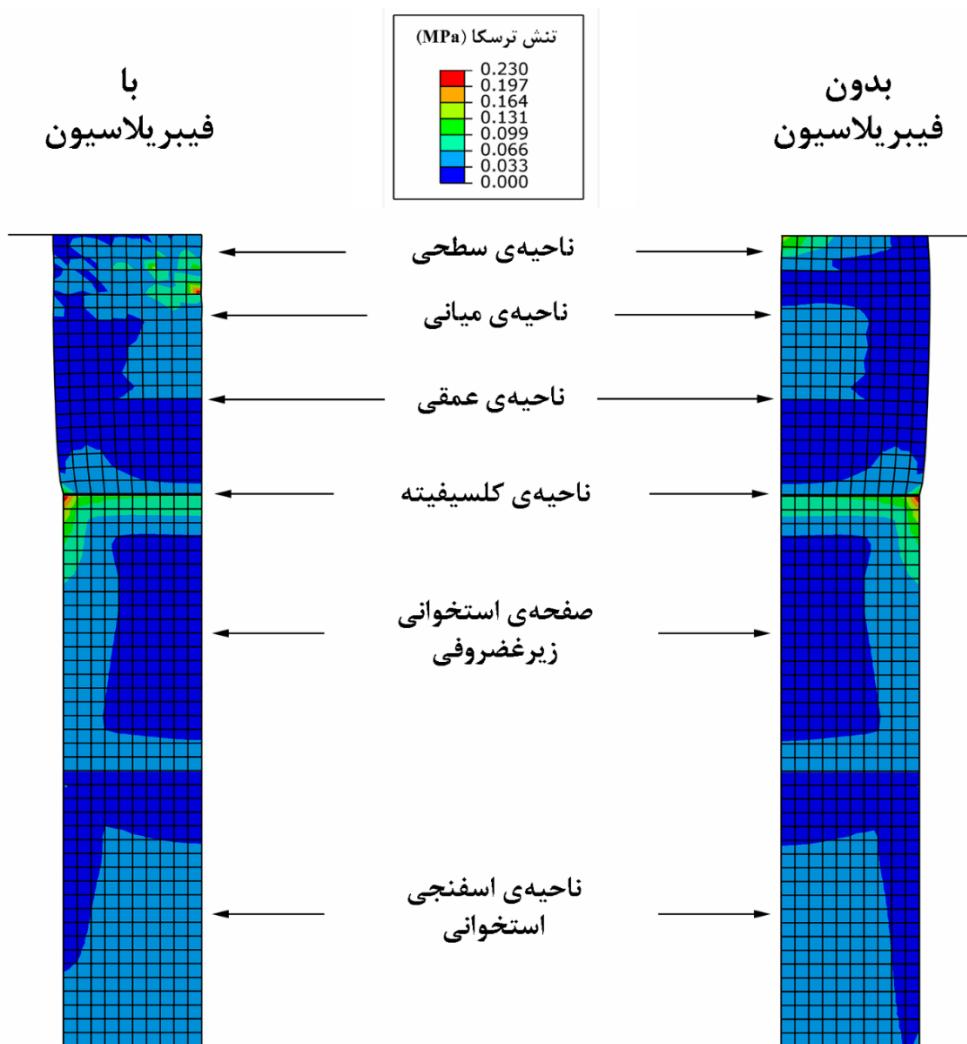
در مطالعه‌ی دوم ساختار محور، تمرکز بر سهم اجزای مختلف بافت‌های استخوانی در تحمل بار تست‌های پیشین است. در تست‌های فشار غیر محدود ((شکل ۴-۸ (الف)) و ایندنتاسیون (شکل ۴-۸ (ب)), تمام بخش‌های مختلف بافت استخوانی، احتمالاً به دلیل نرم‌شدگی غضروف مفصلی، بار کمتری را تحمل می‌کنند. در حالی که تنش وارد بر غضروف کلسيفيته به ترتیب تا حدود ۹۳٪ و ۵۰٪ در تست‌های ایندنتاسیون و فشار غیر محدود تقلیل یافته است. در تست فشار غیر محدود، ناحیه‌ی کلسيفيته عمدتی بار را تحمل می‌سازد.

۲-۴-۲- اعتبارسنجی نتایج

غلظت المان‌ها در تست‌های فشار غیر محدود سه بعدی (شکل ۴-۲) و ایندنتاسیون (شکل ۴-۵) به کمک نیروهای عکس‌العمل، مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج نشان‌دهنده‌ی این است که تعداد المان‌ها به اندازه کافی می‌باشد. چرا که حتی با کاهشی در حدود ۵٪ تعداد المان‌ها، نیروها همگرا می‌شوند. در این حالت حداقل تغییرات قابل مشاهده، مرتبط با تست ایندنتاسیون واحد غضروف و استخوان سالم است که دارای بیشینه‌ی اختلاف ۳٪ در جواب هاست.

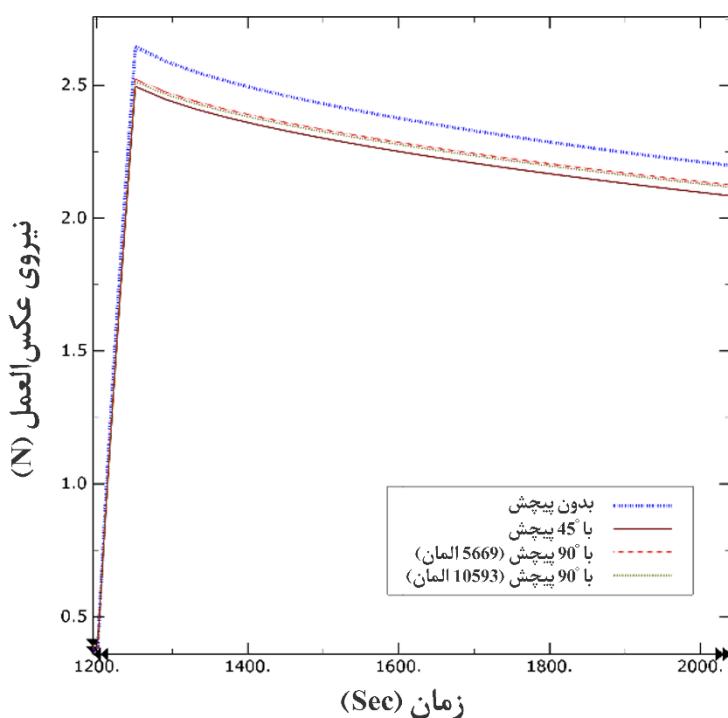
به منظور بررسی صحت نتایج ساختار محور، تست فشار محدود پیشنهاد شده توسط [۸۷]، مجدداً تکرار گردیده است. این شبیه‌سازی نشان از وضعیت مشابه در تنש اجزاست، در حالی که اختلاف نسبتاً ثابتی در فشار اسمزی دیده می‌شود (شکل ۴-۹) که ناشی از روابط ساختاری مختلف برای این بخش است. البته این اختلاف باعث بهبود دقت مطالعه شده است، چرا که تنش مجموع همین آزمایش، در مقایسه با داده‌های آزمایشگاهی [۱۱۳]، دارای کمی دقت بیشتر نسبت به مدل عددی است (شکل ۴-۱۰).

برای بررسی بهبود مدل عددی، مدل مشابه مطالعه‌ی [۱۲] مجدداً شبیه‌سازی شده است که نشان از بهبود جدی در نتایج دارد (شکل ۴-۳)؛ چرا که تکرار آزمایش تجربی مشابه فشار غیرمقيد در غضروف مفصلی [۱۱۴]، دارای به مراتب اختلاف کمتری در نتایج است. در این حالت مدل المان محدود ارائه شده، قادر به پیش‌بینی نتایج با بیشینه‌ی خطای حدود ۱۵٪ تا کرنش محوری ۱۰٪ می‌باشد (شکل ۴-۱۱).

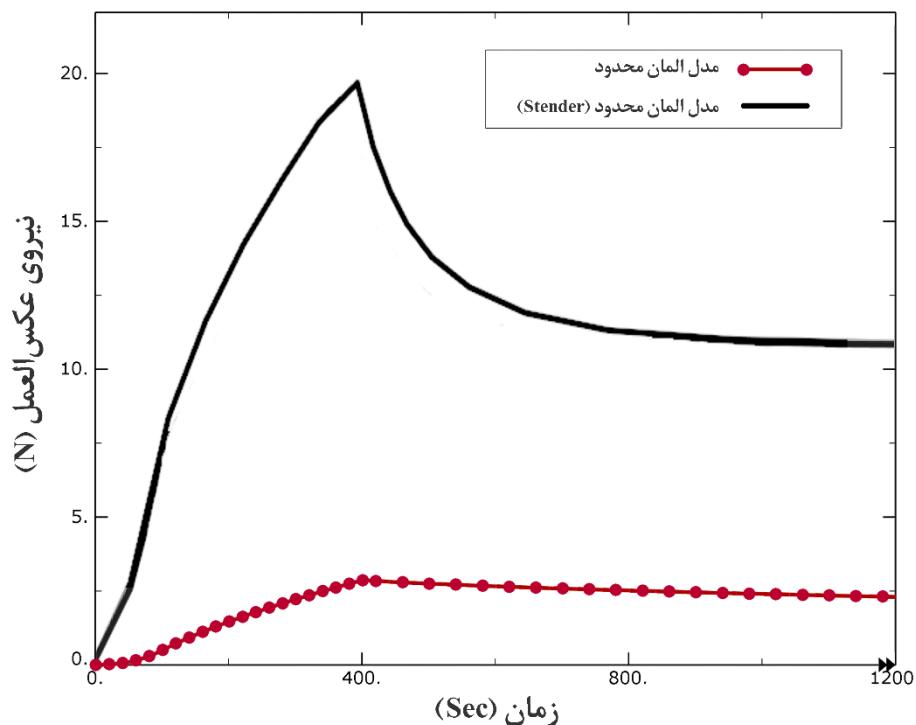


شکل (۴-۱) مقایسه‌ی تنش ترسکا^۱ در بیشینه‌ی بار متعادل در حین تست فشار غیر مقييد برای واحد غضروف و استخوان تخریب شده با فیبریلاسیون و بدون فیبریلاسیون نشان دهنده اثرات موضعی ناهنجاری‌ها و اهمیت کم در توزیع تنش‌های موجود بافت‌های استخوانی.

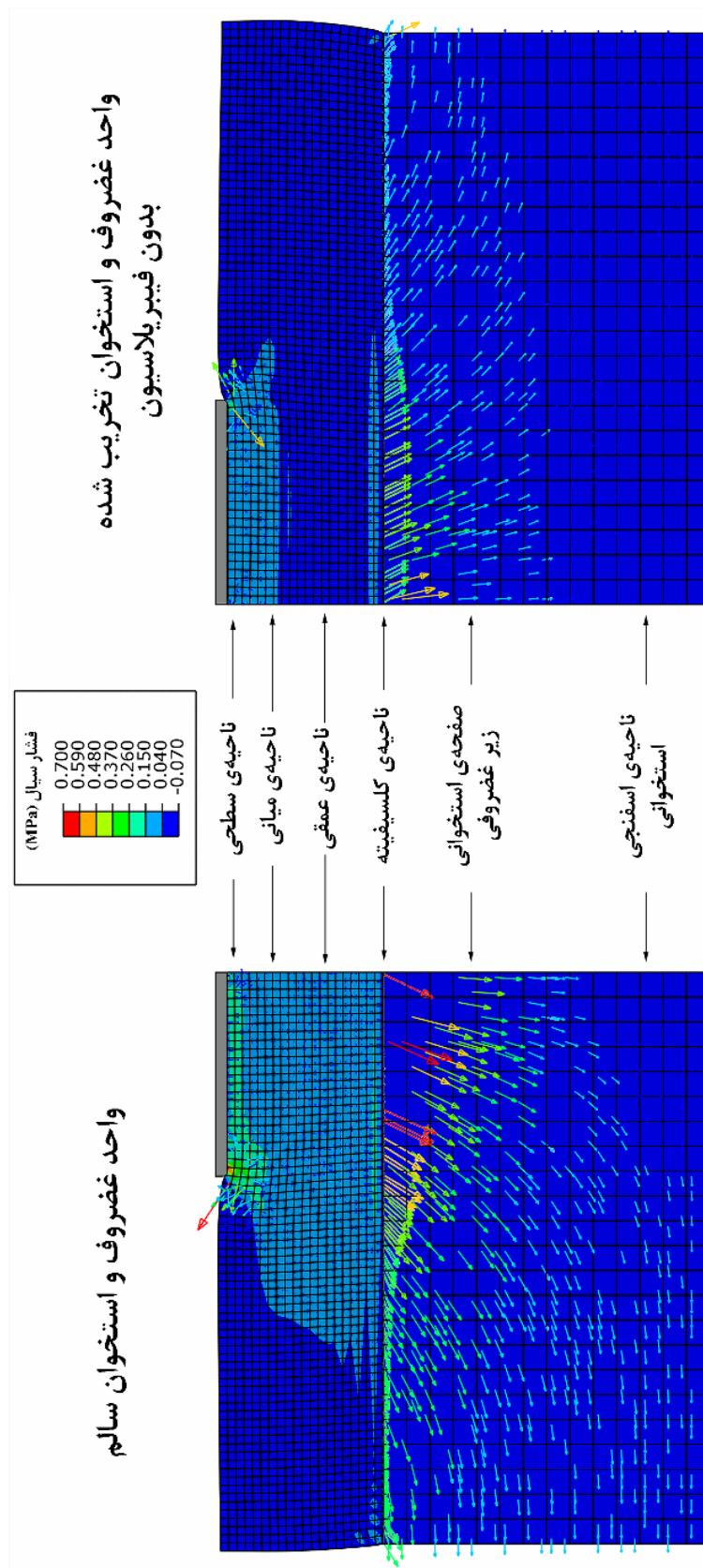
^۱ Tresca



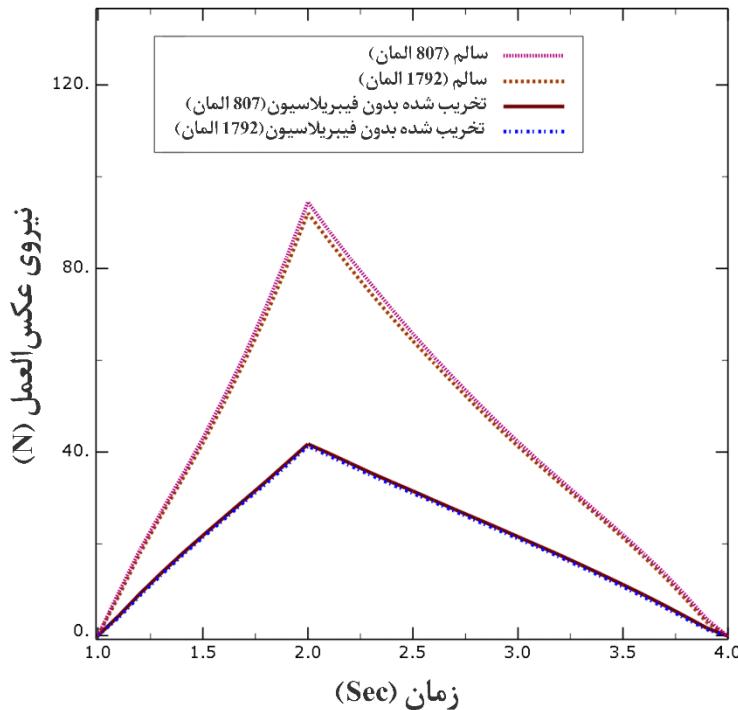
شکل (۴-۲) نمودار نیروی عکس‌العمل وارد بر صفحه‌ی صلب تست‌های فشار غیرمحدود سه بعدی بر حسب زمان نشان‌دهنده‌ی این حقیقت می‌باشد که مقادیر پیچش فیبریلی مورد مطالعه گرچه باعث نرم شدن بافت شده است اما همچنان مانند سایر ناهنجاری‌های هندسی فیبریل‌ها صرفاً دارای اثرات موضعی است.



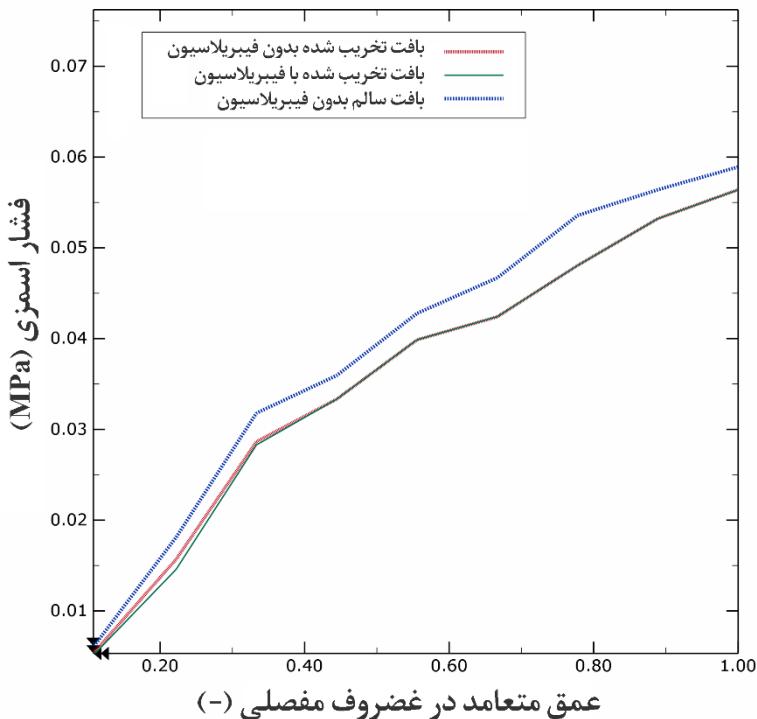
شکل (۴-۳) تکرار تست عددی مشابه [۱۲] نشان اهمیت بالای تغییرات اعمالی بر مدل ریاضی است.



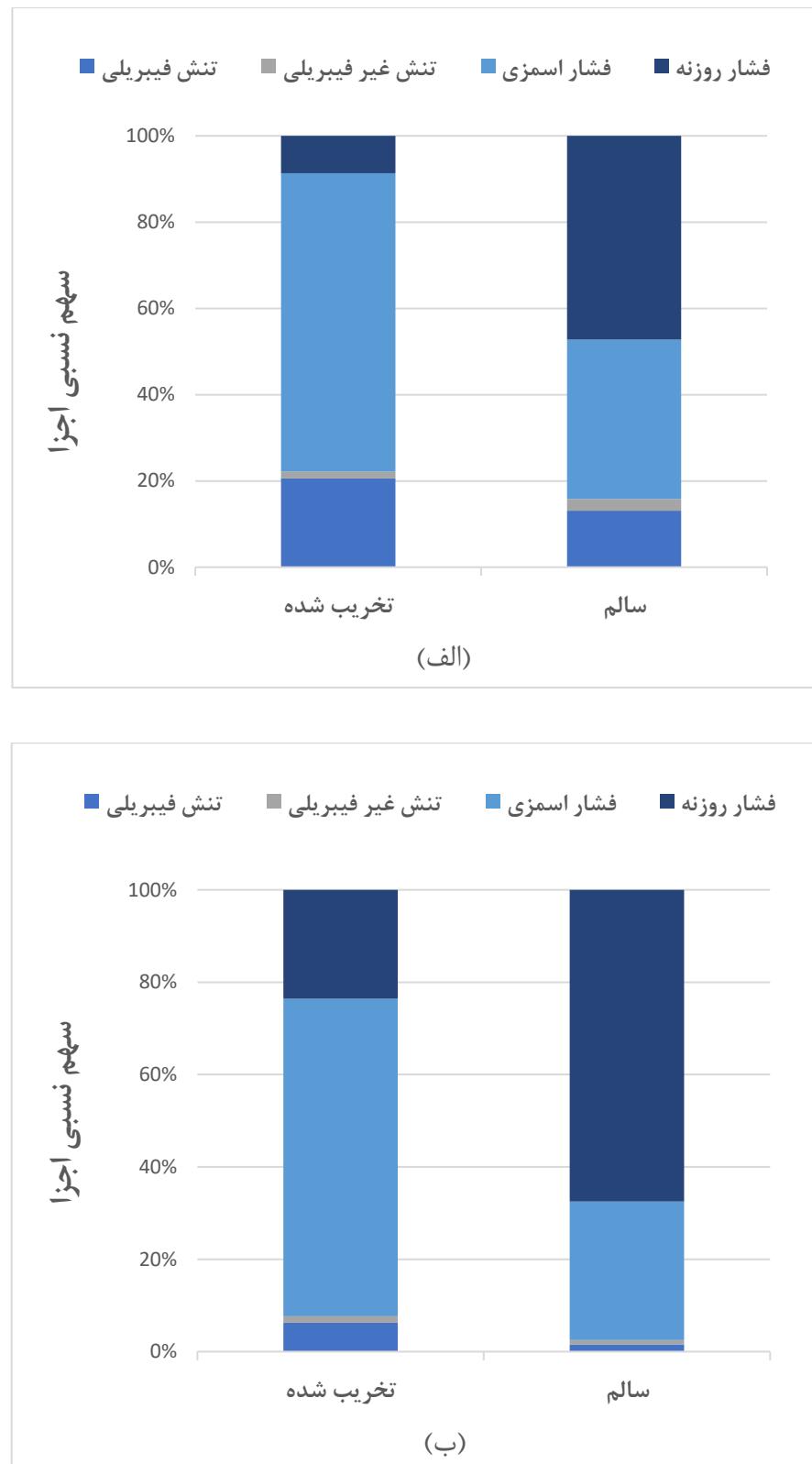
شکل (۴-۴) نتایج شبیه‌سازی المان محدود به وسیلهٔ فشار سیال و سرعت (موثر) سیال در پیشینهٔ بار وارد بر بافت سلام و تخریب شدهٔ واحد غضروف و استخوان. مدل‌های دارای آرتروز و ناهنجاری‌های فیبرولی تغییرات مشابه‌ای در بخش‌های استخوانی نسبت به حالت بدون ناهنجاری، ایجاد نموده است و بیان‌بین در این جانمایش داده نشده است. این شبیه‌سازی نمایانگر تغییرات پارامترهای فشار و نفوذ سیال در حین تخریب چندفاری آرتروزی باشد.



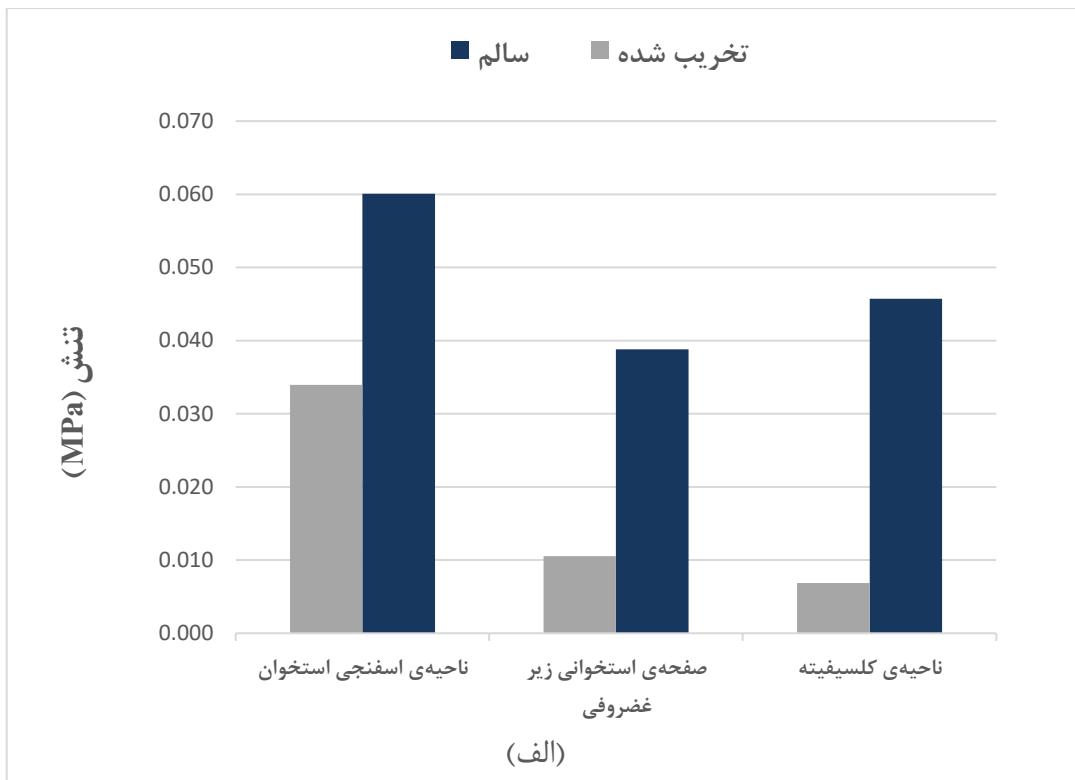
شکل (٤-٥) مقادیر نیروی وارد بر ایندنتر بر حسب زمان برای شبیه‌سازی ایندنتاسیون نشانگر اهمیت بالای تخریب چند فازی است. در اینجا حساسیت تعداد المان‌ها بر جواب‌ها نیز شبیه‌سازی شده است.



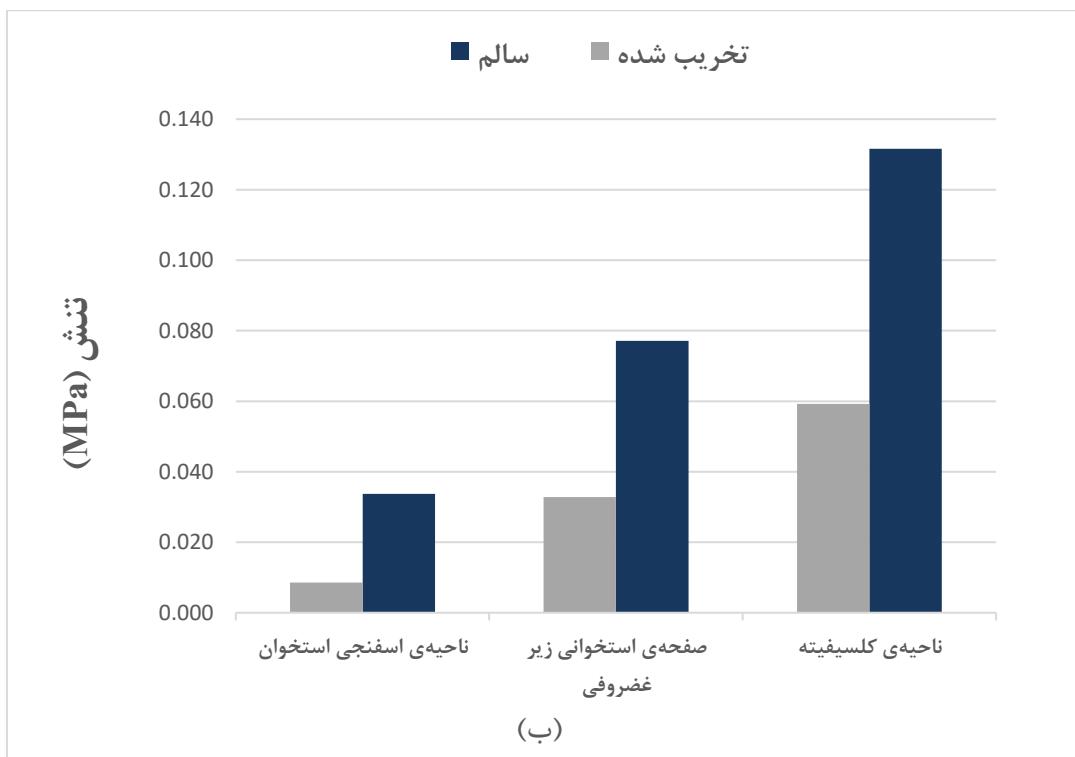
شکل (٦-٤) نمودار فشار اسمزی بر حسب عمق متعامد (z^*) برای مقدار بیشینه‌ی نیروی ایندنتاسیون حاکی از کاهش وابسته به عمق فشار اسمزی، عمدهاً ناشی از تخریب چندفازی واحد غضروف و استخوان است.



شکل (۴-۷) بررسی ساختار محور بافت سالم و تخریب شده (بدون فیبریلاسیون) در بیشینه‌ی بار فشاری و در ناحیه‌ی عمقی غضروف، نزدیک به بخش کلسیفیته و به کمک شبیه‌سازی تست (الف) فشار غیر مقید و (ب) ایندنتاسیون نشان‌دهنده‌ی اهمیت زیاد فشار اسمزی است.

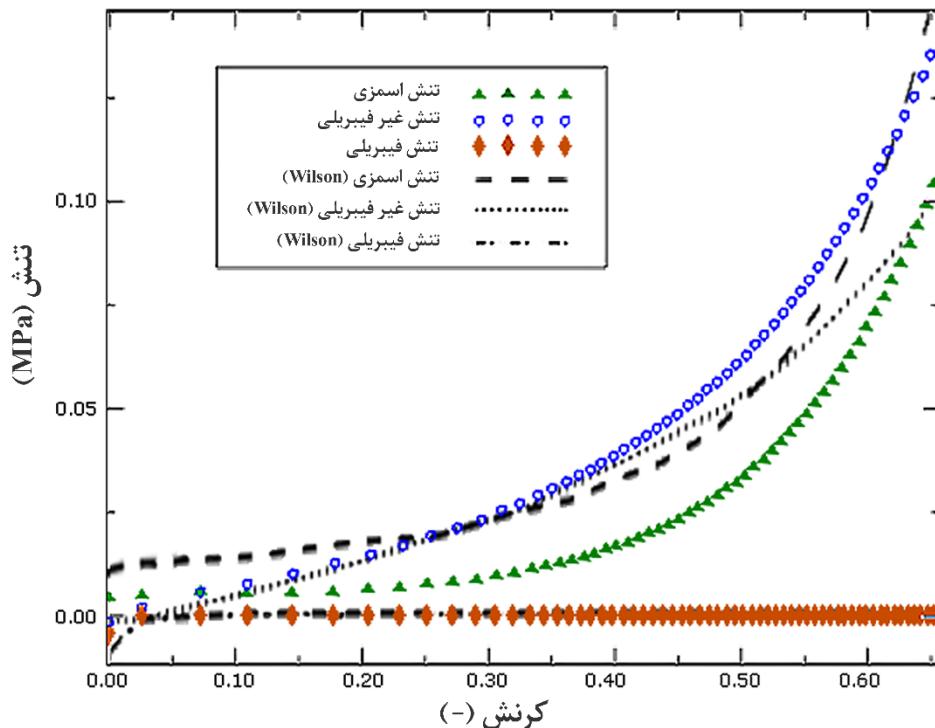


(الف)

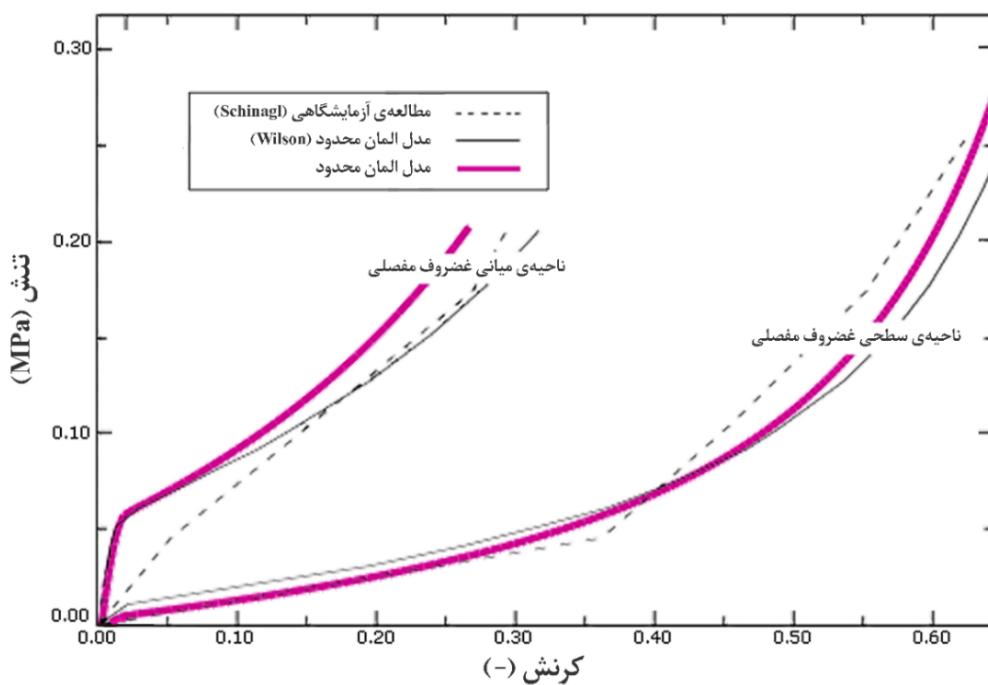


(ب)

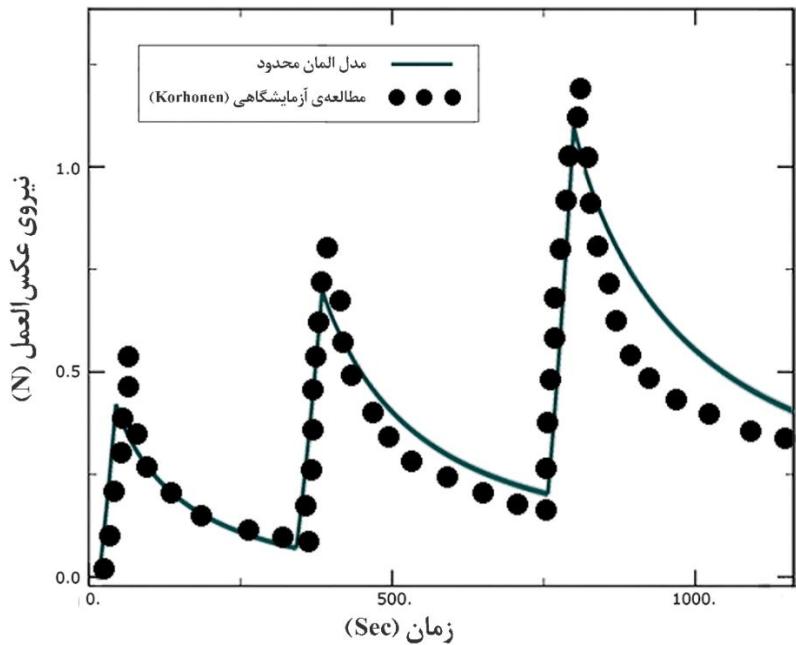
شکل (۴-۸) مقایسه‌ی سهم بار اعمالی بر بخش‌های استخوانی بافت سالم و تخریب شده (بدون فیبریلاسیون) به کمک شبیه‌سازی تست (الف) فشار غیر مقید و (ب) ایندنتاسیون در بیشینه‌ی بار اعمالی نشانگر اهمیت زیاد بافت کلسیفیکه در تحمل بار است. باید توجه نمود که این نتایج صرفاً در تناسب با روش شبیه‌سازی این مطالعه است و به خصوص در حالت پیشرفته‌ی آرتروز، نتایج ممکن است متفاوت شود.



شکل (۹-۴) نمودار تنش اجزا بر حسب کرنش برای تست فشار مقید [۸۷] در ناحیه‌ی سطحی غضروف مفصلی. مقایسه‌ی نتایج نشان از روند کلی و مشابه در جواب هاست گرچه مقدار فشار اسمزی به دلیل متفاوت بودن معادلات حاکم دارای یک اختلاف ثابت است که دیگر بخش‌ها را هم متاثر می‌سازد.



شکل (۱۰-۴) نمودار تنش موثر بر حسب کرنش برای تست فشار مقید [۸۷]. مقایسه‌ی نتایج حاصل با داده‌های تجربی [۱۱۳]



شکل (۱۱-۴) تکرار تست تجربی فشار غیرمقید غضروفی که بسیار شبیه به فشار غیرمقید این مطالعه است. حاکی از دقیق قابل قبول مطالعه می‌باشد.

۳-۴- مباحث

در این مطالعه، یک مدل المان محدود برای بافت غضروف و استخوان ارائه شده است که در برگیرنده‌ی پارامترهای غیرهمسانگرد، وابسته به عمق، غیرخطی و در عین حال معتبر و واقع‌بینانه می‌باشد تا امکان اجرای مجموعه‌ای از شبیه‌سازی‌های تخریب آرتروز مفصلی فراهم شود؛ این شبیه‌سازی‌های قابل اعتماد و چندفازی به کمک تغییر پارامترهای غالب برای خصوصاً آرتروز استخوانی غیرپیشرفته انجام شده است. مدل عددی، به خودی خود ترکیبی از مدل‌های ساختاری مختلف و معتبری است که پیشتر در سایر مطالعات توسعه داده شده بود [۹۴], [۸۷], [۱۲].

تغییرات اساسی در حین تخریب آرتروز، شامل کاهش همزمان مقدار کلاژن و پروتئوگلیکان هاست [۱۵]. کاهش پروتئوگلیکان‌ها منجر به افزایش نفوذپذیری واحد غضروف و استخوان، افزایش مقدار سیال، تغییر فشار اسمزی و سفتی ماتریس جامد غضروف مفصلی می‌شود [۴۸]. سفتی بخش غیرفیبریلی می‌تواند صرف نظر گردد چرا که بخش غیرفیبریلی شامل اهمیت ناچیزی در شبیه‌سازی‌های این پژوهش می‌باشد [۲۰]. این اهمیت کم در مطالعات ساختار محور نیز قابل مشاهده است (شکل ۴-۷). همچنین می‌توان به سادگی با اعمال تغییراتی بر مقدار چگالی گلیکوزآمینوگلیکان‌ها (رابطه‌ی ۳-۱۰)، اثرات آرتروز استخوانی را

بر ضرایب این بخش اعمال نمود [۹۴، ۶۲]. این تغییرات احتمالاً، به طور مشخص در ناحیه‌ی سطحی غضروف مفصلی روی می‌دهد [۱۵] که شامل فشار اسمزی کمتری می‌باشد [۲۰]. در نتیجه در شبیه‌سازی‌های این پژوهش، ضرایب مواد برای اجزای فیبریلی و اسمزی می‌توانند ثابت فرض شوند. شایان ذکر است که کاهش کلازن منحصرأً مرتبط به تخریب پیشرفتی آرتروز استخوانی است [۱۵] و در نتیجه در این مطالعه از تغییرات آن صرف نظر شده است. بنابراین تغییرات غالب پارامترها شامل نرم‌شدنگی کلازن‌ها، افزایش مقدار آب غضروف مفصلی و افزایش نفوذپذیری بافت به همراه ناهنجاری‌های هندسی فیبریل هاست که می‌تواند ناشی از پیچش خطوط جدایی و فیبریلاسیون باشد [۱۶، ۱۵].

دقت مدل المان محدود با تکرار چند مطالعه‌ی پیشین بررسی شده است. در ابتدا اقدام به تکرار تست فشار مقید پیشنهادی [۱۱۳] شده است. شکل ۴-۱۰ نمایانگر این است که دقته، کمی نسب به مدل مشابه المان محدود [۸۷] بهبود یافته است. اگر چه وضعیت نسبتاً یکسانی در مطالعه‌ی ساختار محور همین تست ملاحظه می‌شود (شکل ۴-۹)، یک اختلاف ثابت در فشار اسمزی وجود دارد که ناشی از روابط ساختاری مختلف بخش گلیکوزآمینوگلیکان هاست و در مجموع به نظر می‌رسد دقته مطالعه‌ی ساختار محور افزایش یافته است؛ چرا که نتایج نزدیک‌تر به داده‌های آزمایشگاهی [۱۱۳] است. همچنین مدل جدید نشانگر تغییرات چشمگیر در نتایج مطالعه‌ی مشابه [۱۲] است (شکل ۴-۳) که با تکرار شبیه‌سازی تست آزمایشگاهی مشابه [۱۱۴] توجیه می‌گردد (شکل ۴-۱۱). بنابراین تغییرات ارائه شده در مدل ریاضی منجر به افزایش قابل ملاحظه‌ای در دقته مطالعه شده است. این تغییرات برای هرگونه‌ای از شبیه‌سازی‌های چندفازی آرتروز مفید است. در نهایت، اقدام به بررسی کیفیت عددی مشاهدات در شبیه‌سازی‌های فشار غیرمقید سه بعدی (شکل ۴-۲) و ایندنتاسیون دو بعدی (شکل ۴-۵) شده است، چرا که در این دو آزمایش به ترتیب المان‌ها ممکن است دچار واپیچش شده و دارای غلظت کافی‌ای نباشند. نتایج این بخش نیز حاکی از دقته عددی بالای مطالعه است.

از طرف دیگر این مطالعه، پیش‌بینی یک نقش مهم را برای ناحیه‌ی کلسیفیته در حین آرتروز استخوانی می‌کند؛ چرا که نتایج ساختار محور در استخوان‌های زیرغضروفی در تطابق با مشاهدات تجربی اخیر است [۱۵، ۷]. شبیه‌سازی فشار غیرمقید نشان می‌دهد که با پیشروی تخریب آرتروز، تمام اجزای استخوانی مقدار کمتری از تنש عمودی را تحمل می‌کنند (شکل ۴-۸ (الف)). در عین حال شبیه‌سازی ایندنتاسیون نمایانگر نقش کلیدی برای ناحیه‌ی کلسیفیته است (شکل ۴-۸ (ب)) چرا که نشان‌دهنده‌ی تغییر شدید بار اعمالی بر این بخش، نسبت به سایر بخش‌های است. برای ارزیابی بیشتر نقش نواحی مختلف استخوانی، یک مطالعه‌ی ساختار محور دیگر در ناحیه‌ی عمقی غضروف و در مجاورت بخش‌های استخوانی نیز انجام شده

است (شکل ۴-۷). این مطالعه نشان دهندهٔ فشار سیال کمتر و فشار اسمزی بیشتر برای بافت سالم در مقایسه با مطالعه‌ی عددی پیشین [۲۰] است. توضیح این بخش از نتایج می‌تواند این باشد که فشار سیال مدل عددی این پژوهش، بر خلاف بیشتر تحقیقات مشابه پیشین [۹۲، ۲۰، ۱۹]، در مرز ناحیه‌ی غضروفی و استخوانی متغیر است. اگر چه ناهنجاری‌های فیبریلی منجر به کمی کاهش در فشار اسمزی شده است (شکل ۴-۶)، تخریب چندفازی آرتروز این فشار را به صورت واضحی کاهش داده است. مطالعات ساختار محور افزایش شدید سهم فشار اسمزی را در تحمل بار نشان می‌دهند علی‌رغم کاهش کلی و وابسته به عمق این فشار.

در تست ایندنتاسیون وقتی بافت سالم و دارای آرتروز با هم مقایسه شده‌اند، نیروی عکس‌العمل وارد بر ایندنت به شکل چشم‌گیری کاهش پیدا کرده است. این بخش از نتایج در تضاد با مطالعه‌ی عددی پیشین [۱۲] است. چرا که در آن مطالعه صرفاً اثرات تغییر پارامتر نفوذپذیری در نظر گرفته شده، در حالی که در مطالعه‌ی فعلی اثرات دیگر مانند نرم شدگی غضروف نیز شبیه‌سازی شده است. بنابراین نیروی مذکور همان‌طور که در شکل ۴-۵ نمایش داده شده است توسط تخریب چند فازی ماتریس جامد تعیین می‌شود و نه اثر موسوم به اتصال کوتاه که در آن بیشتر جریان سیال در ناحیه‌ی سطحی غضروف مفصلی محبوس می‌شود و متعاقباً نیروی پسای اعمالی کاهش می‌یابد و در نتیجه‌ی آن، جریان سیال بیش از آن که به داخل بافت نفوذ کند از آن خارج می‌گردد [۱۲].

همچنین، شبیه‌سازی ایندنتاسیون روشنگر اهمیت انتقال جرم در بافت‌های زیرغضروفی است که در تطابق با مشاهدات آزمایشگاهی [۱۴، ۷] است. شکل ۴-۴ نشان می‌دهد که تخریب می‌تواند به شدت نفوذ سیال را به استخوان‌های زیرغضروفی کاهش دهد؛ به طوری که مقدار کمی از سیال به داخل ناحیه‌ی اسفنجی نفوذ می‌کند. در حالی که در بافت سالم غضروف و استخوان، سیال در تمام نواحی استخوانی جریان می‌یابد. اگر که شبیه‌سازی آرتروز صرفاً در افزایش نفوذپذیری خلاصه می‌گردید [۱۲]، این نتیجه کاملاً متفاوت می‌شد که نشان دهندهٔ اهمیت شبیه‌سازی تخریب به صورت چندفازی است. چنین کاهشی در نفوذ سیال به موازات پیشروی آرتروز، احتمالاً در سیگنال‌های سلولی اختلال ایجاد می‌کند که به خودی خود حتی باعث تخریب بیشتر بافت می‌شود و می‌تواند توضیحی برای مشاهدات تجربی اخیر باشد [۱۱۵، ۷]. در نتیجه، در آینده می‌بایست یک پژوهش چند مقیاسی برای شناخت بهتر این پدیده صورت گیرد. همچنین در این شبیه‌سازی، فشار سیال در بافت سالم متاثر از جهت‌گیری فیبریلی در ناحیه‌ی سطحی بافت شده است (شکل ۴-۴) که شبیه به تحلیل المان محدود پیشین [۱۹] است و نشان از اهمیت این بخش در قابلیت تحمل بار بافت دارد. در حالی که، این نقش در بافت تخریب شده تقلیل یافته. چنین حالتی نشان از پاسخ

بیومکانیکی با همسانگردی بیشتر است که می‌تواند برای بافت مضر باشد [۱۹]. با توجه به این پاسخ همسانگرددتر بافت تخریب شده‌ی غضروف، می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً استفاده از مدل‌های غیرهمگن ولی همسانگرد تخصصی [۱۱۶]، خصوصاً در شبیه‌سازی‌هایی با هندسه‌های پیچیده‌تر، منطقی به نظر می‌رسد.

با وجود این حقیقت که در این پژوهش اقدام به اصلاحاتی بر مدل [۱۲] شده است، همچنان مدل ریاضی مورد استفاده، یک مدل عمومی است که نیازمند توسعه‌ی بیشتر کارکردش است تا قابلیت مطالعات چند مقیاسی را پیدا کند و به کمک آن بتوان پیچیدگی‌های بسیار کوچک مرز موجی [۱۱۷] را نیز در نظر گرفت. همچنین این تصور که افزایش ضخامت نواحی استخوانی می‌تواند منجر به افزایش سفتی مفصل گردد، دیگر یک تفکر قدیمی محسوب شده و در مطالعات فعلی رد شده است [۵]. از طرف دیگر با توجه به این که تغییرات سفتی بافت‌های استخوانی احتمالاً دارای تاثیری کم‌اهمیتی بر تغییر شکل‌های نواحی غضروفی خواهد داشت [۱۱۸]، در این پژوهش تخریب نواحی استخوانی، صرفاً با تغییرات پارامتر نفوذپذیری [۱۲] نمایش داده است که احتمالاً حاکم بر رفتار انتقال جرم بافت‌های استخوان زیرغضروفی است [۷]. از طرف دیگر از آن جا که مدول الاستیسیته‌ی غضروف مفصلی بسیار متاثر از آسیب وارد بر غضروف است، این مطالعه از روابط ساختاری پیچیده‌ای برای این بخش استفاده نموده است [۹]. با این حال عمومیت شبیه‌سازی المان محدود این مطالعه باعث شده است که فرایندهای بیماری‌زا^۱ مانند شکل‌گیری مجدد بخش‌های استخوانی [۶] و کهولت سن [۹] شامل این پژوهش نگردد که مهم‌ترین محدودیت این مدل عددی این مطالعه است. بعضی از این فرایندهای بیماری‌زا با مدل‌های عددی اخیر [۱۱۹]، [۱۳] توسعه داده شده‌اند. اما این مدل‌ها همان‌طور خود نویسنده‌گان آن‌ها نیز اذعان دارند همچنان به صورت تجربی صحبت‌سنجدی نشده و در حال توسعه می‌باشند.

جهت‌گیری مطالعات آتی می‌بایست به سمت روابط ساختاری بهتری برای بخش زیرغضروفی باشد که شامل تعاریف دقیق‌تری از فرایند انتقال جرم در این ناحیه باشد و همچنین در برگیرنده‌ی الاستیسیته‌ی غیرهمگن ناحیه‌ی کلسیفیکه نیز باشد [۱۱]، چرا که بر مبنای مطالعات این پژوهش، بخش‌های زیرغضروفی دارای نقش بسیار مهمی در شناخت مکانیزم بیماری آرتروز استخوانی زانو می‌باشند. این پژوهش متمرکز بر یک وضعیت کلی از آرتروز استخوانی زانو می‌باشد و حالات بسیار خاص مانند شرایط بسیار ابتدایی آرتروز،

^۱ Etiology

شرایط پیشرفته‌ی آرتروز و رفتارهای خاص انسان که می‌توانند این بیماری را منجر شوند را شبیه‌سازی نکرده است [۱۲۱], [۷۸], [۱۲۰]. این گونه از مطالعات علاوه بر این که نیازمند یک مدل کامل از مفصل است احتمالاً نیازمند یک نگاه چند مقیاسی [۱۲۳], [۳۶], [۱۲۲], [۲۷] و مدل‌های آماری بسیار دقیق فیبریل‌ها [۱۲۵], [۱۲۴] به جای مدل قوسی [۹۳] نیز می‌باشند. این مطالعه اهمیت زیاد تغییرات فشار اسمزی، در حین آرتروز را نمایان ساخته است (شکل ۴-۷). بنابراین مدل‌های مذکور باید این فشار را در مطالعات تخریب بافت در نظر بگیرند که امری بسیار دشوار است [۵۳], [۴۹] و طبیعتاً نیازمند ساده‌سازی‌های زیادی است [۱۲۷], [۱۲۶], [۷۲], [۲۹], [۴۴], [۲۷], [۱۸]. ساده‌سازی‌هایی که به قیمت کاهش دقت انجام می‌شود.

در خاتمه، این پژوهش نقش مهم اجزای استخوانی را در مکانزیم بیماری آرتروز از طریق کاهش کلی فشار و نفوذ آب نمایان می‌سازد که می‌تواند توضیحی برای مشاهدات فعلی تجربی باشد. اگرچه ناهنجاری‌های ناچیز هندسی فیبریل‌ها که ناحیه‌ی داخلی بافت را شامل نمی‌گردند دارای اثرات تخریبی مشخص موضوعی می‌باشند، اما پارامترهای دیگر مانند فشار اسمزی به صورت متقابل متاثر از شرایط استخوانی هستند. بنابراین فرضیه‌ی اولیه‌ی این پژوهش تایید شده است که بر مبنای آن شبیه‌سازی چند فازی برای درک بهتر اجزای استخوانی لازم می‌باشد و بالعکس. همچنین یک چهارچوب عددی جدید و معتبر توسعه داده شده است که از ترکیب چندین مدل معتبر وابسته به عمق، تقویت شده‌ی فیبریلی متورم و ساختار محور المان محدود تشکیل شده است که می‌تواند مبنای مطالعات مشابه آینده قرار گیرد.

فصل ۵:

جمع‌بندی و پیشنهادها

۱- مقدمه

در این فصل در ابتدا به صورت اجمالی بخش‌های مختلف این پژوهش مرور و جمع‌بندی شده است. سپس اقدام به بیان نوآوری‌ها و دستاوردهای مهم این مطالعه شده است. در نهایت این فصل با ارائه‌ی چند پیشنهاد برای مطالعات آتی، اتمام می‌گردد.

۲- جمع‌بندی

در فصل اول به صورت اجمالی، اقدام به ارائه‌ی مقدمه‌ای در مورد موضوع پژوهش شده است. در آن فصل توضیح داده شد که محدودسازی آرتروز استخوانی به صرفاً سایش و پارگی غضروف مفصلی تصور درستی نیست و کل مفصل، به خصوص نواحی مختلف استخوان‌های زیرغضروفی نیز نقش بسیار مهمی در پیشرفت این بیماری دارد. از طرف دیگر توضیح داده شد که شبیه‌سازی چندفازی تغییرات غالب این بیماری در حالت متوسط امکان‌پذیر است. بنابراین این شبیه‌سازی و بررسی نقش نواحی استخوانی در تخریب آرتروز، هدف این پژوهش معرفی شده است.

در فصل دوم، در ابتدا اقدام به معرفی بافت مورد مطالعه، موسوم به بافت غضروف و استخوان شده است که در ساده‌ترین حالت، بافت غضروف مفصلی شامل سه بخش عمقی و میانی و سطحی می‌شود؛ همچنین بافت زیرغضروفی هم به سه ناحیه‌ی کلسیفیته، متراکم و اسفنجی تقسیم می‌شود. ضمناً توضیح داده شد که سلول‌های موجود در بخش‌های غضروفی و فیزیولوژی بیماری آرتروز استخوانی، شبیه‌سازی عددی این نواحی را به شدت وابسته به رفتارهای بیومکانیکی آن می‌کند. با مروری بر منابع مهم، مدل‌های ریاضی بافت پیچیده‌تر غضروف مفصلی، معرفی گردیده است که دارای ویژگی‌های مختلفی‌اند. از طرف دیگر، پیچیدگی‌های مختلف شبیه‌سازی‌ها و نقش مهم روش‌های عددی در مطالعات مرتبط به آرتروز، مورد بررسی قرار گرفته‌اند. نتیجه‌ی مهمی که این بررسی‌ها نشان می‌دهد این است که می‌توان در مقیاس بافت، اقدام به شبیه‌سازی چندفازی آرتروز استخوانی نمود. ضمناً در این فصل، ملاحظات نظری مورد استفاده در این پژوهش معرفی گردیده‌اند.

فصل سوم حاوی جزئیات روش مورد مطالعه است. در آن فصل چندین مدل عددی مختلف معتبر، وابسته به

عمق و تقویت شده‌ی فیبریلی متورم با یکدیگر ترکیب شده‌اند تا شبیه‌سازی چندفازی تخریب امکان‌پذیر گردد. همچنین روند کلی شبیه‌سازی‌ها که عمدتاً وابسته به سابرتوین UMAT است، شرح داده شده است. مدل عددی نسبت به مطالعه‌ی مشابه [۱۲] دارای تفاوت‌های چشم‌گیری شده است که جزئیات پیاده‌سازی‌های عددی آن در پیوست‌های این پایان‌نامه ضمیمه شده است.

در نهایت در فصل چهارم، دقت بالای مدل عددی نشان داده شده است. با توجه به نتایج، تغییرات اعمالی بر مدل ریاضی ضروری به نظر می‌رسد. بنابراین می‌توان از مدل ریاضی پیشنهاد شده به عنوان چهارچوب عددی جدید و معتبر برای تحقیقات آتی استفاده نمود. از طرف دیگر نتایج شبیه‌سازی حاکی از اثرات تخریبی اما موضعی ناهنجاری‌های فیبریلی است. همچنین نتایج نشان از کاهش نسبی و وابسته به عمق فشار اسمزی در کنار افزایش سهم آن است؛ به طوری که می‌توان آن را غالب‌ترین بخش تنש‌های غضروف دانست. مهم‌ترین نتیجه مرتبط به شبیه‌سازی تست ایندنتاسیون است که تعریفی متفاوت از اثرات تخریبی ارائه می‌دهد، توصیفی که مطابق با مشاهدات تجربی اخیر است. در این شبیه‌سازی، کاهش نفوذ سیال در حین آرتروز، در ناحیه‌ی اسفنجی استخوان دیده شده است که می‌تواند توصیفی برای اختلال در سیگنال‌های بیومکانیکی کندروسیت‌ها تلقی شود.

۳-۵- نوآوری‌ها

مهم‌ترین نوآوری‌ها و دست‌آوردهای این تحقیق عبارتند از:

۱. در نظر گرفتن تمام پارامترهای چند فازی مهم و غالب در تخریب آرتروز زانو به صورت هم زمان.
۲. ارائه‌ی روشی برای بررسی اثرات تخریبی پیچش خطوط جدایی.
۳. ترکیب مدل‌های ریاضی مختلف و متفاوت، برای بهبود کارکرد شبیه‌سازی و اعتبارسنجی آن.
۴. استخراج روابط ماتریس ژاکوبین.
۵. شبیه‌سازی اثرات موضعی ناهنجاری‌های فیبریل‌ها و اثرات کم موضعی آن بر بخش‌های استخوانی.
۶. نمایش نقش مهم تنش وارد بر بخش کلسیفیته به کمک مطالعات ساختار محور.
۷. استفاده ترکیبی از سابرتوین SDVINI در کنار سابرتوین UMAT برای پیاده‌سازی خواص غیرهمگن بافت.
۸. نمایش اهمیت بالای فشار اسمزی که با تخریب افزایش نیز می‌یابد.

۹. ارائه‌ی توضیحی برای مشاهدات تجربی تخریب، به کمک شبیه‌سازی نفوذ آب در تست فشار ایندنتاسیون.

۱۰. نمایش اهمیت بالای نواحی زیرغضروفی در شبیه‌سازی تخریب.

۴-۵- پیشنهادها

با توجه به مطالب و نتایج ارائه شده در بخش‌های قبلی، در این جا چند پیشنهاد برای تحقیقات آتی مرتبط با ارائه می‌شود:

۱. بخش غیرفیریلی را می‌توان با روابط هایپرالاستیک بهتری نسبت به رابطه‌ی نئوهوکین مدل‌سازی نمود تا بتوان مقادیر کرنش‌های تحت بررسی را در یک تحلیل تغییر داد. مانند مدل‌های هایپرالاستیک مونی-ریولین^۱ و اگدن^۲.

۲. شبیه‌سازی تاثیر کمانش فیبرهای کلاژن در غضروف و بررسی تاثیر آن بر نتایج این مطالعه.

۳. در نظر گرفتن دقیق نقش دیگر بافت‌ها مانند ماهیچه‌های ران که می‌توانند در تنش‌های وارد بر غضروف تاثیر مهمی داشته باشند.

۴. استفاده از پارامترهای پیچیده‌تر نفوذپذیری؛ مانند پارامتر نفوذپذیری غیرهمسانگرد در مطالعات و بررسی ضرورت استفاده از آن.

۵. مدل مورد مطالعه در این تحلیل صرفاً خواص گذرای وابسته به جریان را در بر می‌گیرد و از خواص ویسکوالاستیک مستقل از جریان که به صورت ذاتی در ماتریس جامد وجود دارد، صرف‌نظر شده است. استفاده از چنین مدلی امکان شبیه‌سازی تست‌های غیرفساری را نیز فراهم می‌سازد.

۶. بررسی ضرورت استفاده از مدل‌های دقیق‌تر هندسی در پارامترهای مختلف.

۷. در نظر گرفتن تمام مراحل آرتروز زانو در تخریب بافت.

۸. ارائه‌ی الگوریتمی که بتواند عوامل بیماری‌زای تخریب بافت مانند افزایش سن را شبیه‌سازی نماید.

۹. بررسی مکانوبیولوژی الگوهای مختلف حرکتی.

^۱ Mooney-Rivlin

^۲ Ogden

۱۰. بهبود رابطه‌ی ساختاری بخش‌های مختلف استخوانی، به طوری که رفتار انتقال جرم بافت استخوانی دقیق‌تر شود.
۱۱. شبیه‌سازی غیرهمگن بخش کلسيفيتیه که تغیيرات وابسته به عمق مدول الاستيسيته را در نظر گرفته باشد.
۱۲. استفاده از یک مدل چند مقیاسی که هندسه‌ی پیچیده‌ی مرز موجی را در نظر بگیرد.
۱۳. شبیه‌سازی اثرات سلولی کاهش نفوذ سیال.
۱۴. شبیه‌سازی تخریب در یک مدل پیچیده‌ی هندسی که فشار اسمزی را در نظر گرفته باشد؛ چرا که در این مطالعه نقش مهم آن‌ها شبیه‌سازی شده است.

مراجع

مراجع

- [1] A. Chen, C. Gupte, K. Akhtar, P. Smith, and J. Cobb, “The Global Economic Cost of Osteoarthritis: How the UK Compares,” *Arthritis*, vol. 2012, pp. 1–6, Oct. 2012.
- [2] C. G. Helmick *et al.*, “Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I,” *Arthritis Rheum.*, vol. 58, no. 1, pp. 15–25, 2008.
- [3] K. D. Brandt, E. L. Radin, P. A. Dieppe, and L. van de Putte, “Yet more evidence that osteoarthritis is not a cartilage disease.,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 65, no. 10, pp. 1261–4, Oct. 2006.
- [4] D. T. Felson and T. Neogi, “Osteoarthritis: Is It a Disease of Cartilage or of Bone?,” *Arthritis and Rheumatism*, vol. 50, no. 2, Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company, pp. 341–344, 01-Feb-2004.
- [5] R. J. Lories and F. P. Luyten, “The bone–cartilage unit in osteoarthritis,” *Nat. Rev. Rheumatol.*, vol. 7, no. 1, pp. 43–49, Jan. 2011.
- [6] D. B. Burr, “Anatomy and physiology of the mineralized tissues: Role in the pathogenesis of osteoarthritis,” *Osteoarthr. Cartil.*, vol. 12, no. SUPPL., pp. 20–30, Jan. 2004.
- [7] J. Hwang, W. C. Bae, W. Shieu, C. W. Lewis, W. D. Bugbee, and R. L. Sah, “Increased hydraulic conductance of human articular cartilage and subchondral bone plate with progression of osteoarthritis.,” *Arthritis Rheum.*, vol. 58, no. 12, pp. 3831–42, Dec. 2008.
- [8] R. Shirazi and A. Shirazi-Adl, “Computational biomechanics of articular cartilage of human knee joint: Effect of osteochondral defects,” *J. Biomech.*, vol. 42, no. 15, pp. 2458–2465, 2009.
- [9] R. C. Paietta, E. L. Burger, and V. L. Ferguson, “Mineralization and collagen orientation throughout aging at the vertebral endplate in the human lumbar spine,” *J. Struct. Biol.*, vol. 184, no. 2, pp. 310–320, Sep. 2013.
- [10] M. S. Venäläinen, M. E. Mononen, J. S. Jurvelin, J. Töyräs, T. Virén, and R. K. Korhonen, “Importance of material properties and porosity of bone on mechanical response of articular cartilage in human knee joint—a two-dimensional finite element study.,” *J. Biomech. Eng.*, vol. 136, no. 12, p. 121005, 2014.
- [11] H. Madry, C. N. van Dijk, and M. Mueller-Gerbl, “The basic science of the subchondral bone,” *Knee Surgery, Sport. Traumatol. Arthrosc.*, vol. 18, no. 4, pp. 419–433, 2010.
- [12] M. E. Stender, R. A. Regueiro, and V. L. Ferguson, “A poroelastic finite element model of the bone–cartilage unit to determine the effects of changes in permeability with osteoarthritis,” *Comput. Methods Biomed. Engin.*, pp. 1–13, Sep. 2016.
- [13] M. E. Stender, R. D. Carpenter, R. A. Regueiro, and V. L. Ferguson, “An evolutionary model of osteoarthritis including articular cartilage damage, and bone remodeling in a computational study,” *J. Biomech.*, vol. 49, no. 14, pp. 3502–3508, 2016.
- [14] J. Pan, X. Zhou, W. Li, J. E. Novotny, S. B. Doty, and L. Wang, “In situ measurement of transport between subchondral bone and articular cartilage,” *J. Orthop. Res.*, vol. 27, no. 10, pp. 1347–1352, Oct. 2009.
- [15] S. Saarakkala, P. Julkunen, P. Kiviranta, J. Mäkitalo, J. S. Jurvelin, and R. K. Korhonen, “Depth-wise progression of osteoarthritis in human articular cartilage: investigation of composition, structure and biomechanics,” *Osteoarthr. Cartil.*, vol. 18, no. 1, pp. 73–81, 2010.
- [16] M. E. Mononen, P. Julkunen, J. Töyräs, J. S. Jurvelin, I. Kiviranta, and R. K. Korhonen, “Alterations in structure and properties of collagen network of osteoarthritic and repaired cartilage modify knee joint stresses,” *Biomech. Model. Mechanobiol.*, vol. 10, no. 3, pp. 357–369, 2011.
- [17] P. Bullough and J. Goodfellow, “The Significance Of The Fine Structure Of Articular Cartilage,” *J. Bone Jt. Surgery, Br. Vol.*, vol. 50-B, no. 4, pp. 852–857, 1968.
- [18] Q. Meng *et al.*, “The effect of collagen fibril orientation on the biphasic mechanics of articular cartilage,” *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, vol. 65, pp. 439–453, 2016.
- [19] S. M. Hosseini, Y. Wu, K. Ito, and C. C. Van Donkelaar, “The importance of superficial collagen fibrils for the function of articular cartilage,” *Biomech. Model. Mechanobiol.*, vol. 13, no. 1, pp. 41–51, 2014.
- [20] J. M. P. Quiroga, W. Wilson, K. Ito, and C. C. van Donkelaar, “Relative contribution of articular cartilage’s constitutive components to load support depending on strain rate,” *Biomech. Model. Mechanobiol.*, vol. 16, no. 1, pp. 151–158, Jul. 2017.
- [21] R. K. Korhonen and J. S. Jurvelin, “Compressive and tensile properties of articular cartilage in axial loading are modulated differently by osmotic environment,” *Med. Eng. Phys.*, vol. 32, no. 2, pp. 155–160, 2010.
- [22] N. Sakai, C. Hashimoto, S. Yarimitsu, Y. Sawae, M. Komori, and T. Murakami, “A functional effect of

- the superficial mechanical properties of articular cartilage as a load bearing system in a sliding condition,” *Biosurface and Biotribology*, vol. 2, no. 1, pp. 26–39, Mar. 2016.
- [23] G. A. Ateshian, “The Role of Interstitial Fluid Pressurization in Articular Cartilage,” *J Biomech*, vol. 42, no. 9, pp. 1163–1176, 2009.
- [24] W. M. Lai and V. C. Mow, “Drag-induced compression of articular cartilage during a permeation experiment,” *Biorheology*, vol. 17, no. 1–2, pp. 111–123, 1980.
- [25] V. C. Mow, S. C. Kuei, W. M. Lai, and C. G. Armstrong, “Biphasic Creep and Stress Relaxation of Articular Cartilage in Compression: Theory and Experiments,” *J. Biomech. Eng.*, vol. 102, no. 1, p. 73, Feb. 1980.
- [26] O. Klets, M. E. Mononen, P. Tanska, M. T. Nieminen, R. K. Korhonen, and S. Saarakkala, “Comparison of different material models of articular cartilage in 3D computational modeling of the knee: Data from the Osteoarthritis Initiative (OAI),” *J. Biomech.*, 2016.
- [27] P. Tanska, M. E. Mononen, and R. K. Korhonen, “A multi-scale finite element model for investigation of chondrocyte mechanics in normal and medial meniscectomy human knee joint during walking,” *J. Biomech.*, vol. 48, no. 8, pp. 1397–1406, 2015.
- [28] J. Y. Bae, K. S. Park, J. K. Seon, D. S. Kwak, I. Jeon, and E. K. Song, “Biomechanical analysis of the effects of medial meniscectomy on degenerative osteoarthritis,” *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 50, no. 1, pp. 53–60, 2012.
- [29] M. E. Mononen *et al.*, “Effect of superficial collagen patterns and fibrillation of femoral articular cartilage on knee joint mechanics-A 3D finite element analysis,” *J. Biomech.*, vol. 45, no. 3, pp. 579–587, 2012.
- [30] B. Jones, C. T. Hung, and G. Ateshian, “Biphasic Analysis of Cartilage Stresses in the Patellofemoral Joint,” *J. Knee Surg.*, pp. 92–98, 2015.
- [31] W. Wilson, C. C. van Donkelaar, B. van Rietbergen, K. Ito, and R. Huiskes, “Stresses in the local collagen network of articular cartilage: a poroviscoelastic fibril-reinforced finite element study.,” *J. Biomech.*, vol. 37, no. 3, pp. 357–66, Mar. 2004.
- [32] M. E. Stender *et al.*, “Integrating qPLM and biomechanical test data with an anisotropic fiber distribution model and predictions of TGF- β 1 and IGF-1 regulation of articular cartilage fiber modulus,” *Biomech. Model. Mechanobiol.*, vol. 12, no. 6, pp. 1073–1088, Nov. 2012.
- [33] V. C. Mow and X. E. Guo, “Mechano-Electrochemical Properties Of Articular Cartilage: Their Inhomogeneities and Anisotropies,” *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 4, no. 1, pp. 175–209, Aug. 2002.
- [34] J. M. Párraga Quiroga, W. Wilson, K. Ito, and C. C. van Donkelaar, “The effect of loading rate on the development of early damage in articular cartilage,” *Biomech. Model. Mechanobiol.*, pp. 1–11, 2016.
- [35] P. Julkunen, W. Wilson, J. S. Jurvelin, and R. K. Korhonen, “Composition of the pericellular matrix modulates the deformation behaviour of chondrocytes in articular cartilage under static loading,” *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 47, no. 12, pp. 1281–1290, 2009.
- [36] C. C. Van Donkelaar and W. Wilson, “Mechanics of chondrocyte hypertrophy,” *Biomech. Model. Mechanobiol.*, vol. 11, no. 5, pp. 655–664, 2012.
- [37] V. Klika, E. A. Gaffney, Y. C. Chen, and C. P. Brown, “An overview of multiphase cartilage mechanical modelling and its role in understanding function and pathology,” *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, vol. 62, pp. 139–157, 2016.
- [38] V. C. Mow and R. Huiskes, *Basic orthopaedic biomechanics & mechano-biology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- [39] G. S. Thompson, *Understanding anatomy & physiology: a visual, auditory, interactive approach* .
- [40] S. S. Malik and S. S. Malik, *Orthopaedic Biomechanics Made Easy*. Cambridge: Cambridge University Press, 2015.
- [41] S. C. Cowin and S. B. Doty, “Tissue Mechanics,” in *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*, Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2006.
- [42] W. Herzog, “Articular Cartilage,” *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, 14-Apr-2006.
- [43] S. S. Pawaskar, “Contact mechanics modelling of articular cartilage and applications,” University of Leeds, 2006.
- [44] V. B. Shim, T. F. Besier, D. G. Lloyd, K. Mithraratne, and J. F. Fernandez, “The influence and biomechanical role of cartilage split line pattern on tibiofemoral cartilage stress distribution during the stance phase of gait,” *Biomech. Model. Mechanobiol.*, vol. 15, no. 1, pp. 195–204, 2016.
- [45] A. Matsiko and T. J. Levingstone, “Advanced Strategies for Articular Cartilage Defect Repair,” *Materials (Basel.)*, vol. 6, pp. 637–668, 2013.
- [46] A. Heijink *et al.*, “Biomechanical considerations in the pathogenesis of osteoarthritis of the elbow,”

- Knee Surgery, Sport. Traumatol. Arthrosc.*, vol. 24, no. 7, pp. 2313–2318, 2016.
- [47] J.-P. Raynauld *et al.*, “Correlation between bone lesion changes and cartilage volume loss in patients with osteoarthritis of the knee as assessed by quantitative magnetic resonance imaging over a 24-month period,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 67, no. 5, pp. 683–8, May 2008.
- [48] R. K. Korhonen, M. S. Laasanen, J. Töyräs, R. Lappalainen, H. J. Helminen, and J. S. Jurvelin, “Fibril reinforced poroelastic model predicts specifically mechanical behavior of normal, proteoglycan depleted and collagen degraded articular cartilage,” *J. Biomech.*, vol. 36, no. 9, pp. 1373–1379, Sep. 2003.
- [49] M. Freutel, H. Schmidt, L. Dürselen, A. Ignatius, and F. Galbusera, “Finite element modeling of soft tissues: Material models, tissue interaction and challenges,” *Clin. Biomech.*, vol. 29, no. 4, pp. 363–372, 2014.
- [50] P. Beillas, S. W. Lee, S. Tashman, and K. H. Yang, “Sensitivity of the tibio-femoral response to finite element modeling parameters,” *Comput. Methods Biomed. Engin.*, vol. 10, no. 3, pp. 209–221, Jun. 2007.
- [51] M. a Soltz and G. a Ateshian, “Interstitial fluid pressurization during confined compression cyclical loading of articular cartilage,” *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 28, pp. 150–159, 2000.
- [52] R. Krishnan, M. Kopacz, and G. A. Ateshian, “Experimental verification of the role of interstitial fluid pressurization in cartilage lubrication,” *J. Orthop. Res. Off. Publ. Orthop. Res. Soc.*, vol. 22, no. 3, pp. 565–570, May 2004.
- [53] P. Julkunen, W. Wilson, H. Isaksson, J. S. Jurvelin, W. Herzog, and R. K. Korhonen, “A review of the combination of experimental measurements and fibril-reinforced modeling for investigation of articular cartilage and chondrocyte response to loading,” *Comput. Math. Methods Med.*, vol. 2013, 2013.
- [54] J. T. A. Mäkelä and R. K. Korhonen, “Highly nonlinear stress-relaxation response of articular cartilage in indentation: Importance of collagen nonlinearity,” *J. Biomech.*, vol. 49, no. 9, pp. 1734–1741, 2016.
- [55] R. Shirazi and A. Shirazi-Adl, “Analysis of articular cartilage as a composite using nonlinear membrane elements for collagen fibrils,” *Med. Eng. Phys.*, vol. 27, no. 10, pp. 827–835, 2005.
- [56] R. Shirazi, A. Shirazi-Adl, and M. Hurtig, “Role of cartilage collagen fibrils networks in knee joint biomechanics under compression,” *J. Biomech.*, vol. 41, no. 16, pp. 3340–3348, 2008.
- [57] M. M. Elhamian, M. Alizadeh, M. M. Shokrieh, A. Karimi, and P. Madani, “An Innovative Randomly Oriented Laminated Composite Model for Articular Cartilage Tissue,” *J. Biomater. Tissue Eng.*, vol. 4, no. 8, pp. 645–650, 2014.
- [58] D. M. Pierce, T. Ricken, and G. A. Holzapfel, “A hyperelastic biphasic fibre-reinforced model of articular cartilage considering distributed collagen fibre orientations: continuum basis, computational aspects and applications,” *Comput. Methods Biomed. Engin.*, vol. 16, no. 12, pp. 1344–1361, Dec. 2013.
- [59] W. M. Lai, J. S. Hou, and V. C. Mow, “A Triphasic Theory for the Swelling and Deformation Behaviors of Articular Cartilage,” *J. Biomech. Eng.*, vol. 113, no. 3, p. 245, 1991.
- [60] L. M. Huyghe and J. D. Janssen, “Quadriphasic mechanics of swelling incompressible porous media,” *Int. J. Engng ScL*, vol. 35, no. 8, pp. 793–802, 1997.
- [61] W. Wilson, C. C. van Donkelaar, B. van Rietbergen, and R. Huiskes, “A fibril-reinforced poroviscoelastic swelling model for articular cartilage,” *J. Biomech.*, vol. 38, no. 6, pp. 1195–1204, Jun. 2005.
- [62] M. Taffetani, M. Griebel, D. Gastaldi, S. M. Klisch, and P. Vena, “Poroviscoelastic finite element model including continuous fiber distribution for the simulation of nanoindentation tests on articular cartilage,” *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, vol. 32, pp. 17–30, 2014.
- [63] Y. Lanir, “Biorheology and fluid flux in swelling tissues. I. Bicomponent theory for small deformations, including concentration effects.,” *Biorheology*, vol. 24, no. 2, pp. 173–87, 1987.
- [64] W. Wilson, C. C. van Donkelaar, and J. M. Huyghe, “A Comparison Between Mechano-Electrochemical and Biphasic Swelling Theories for Soft Hydrated Tissues,” *J. Biomech. Eng.*, vol. 127, no. 1, p. 158, Mar. 2005.
- [65] M. H. H. Holmes and V. C. Mow, “The nonlinear characteristics of soft gels and hydrated connective tissues in ultrafiltration,” *J. Biomech.*, vol. 23, no. 11, pp. 1145–1156, 1990.
- [66] G. A. Ateshian, W. M. Lai, W. B. Zhu, and V. C. Mow, “An Asymptotic Solution for the Contact of 2 Biphasic Cartilage Layers,” *J. Biomech.*, vol. 27, no. 11, pp. 1347–1360, 1994.
- [67] Q. Meng, Z. Jin, R. Wilcox, and J. Fisher, “Computational investigation of the time-dependent contact behaviour of the human tibiofemoral joint under body weight,” *Proc. Inst. Mech. Eng. Part H J. Eng. Med.*, vol. 228, no. 11, pp. 1193–1207, 2014.
- [68] V. Abaqus, “6.14 Documentation,” *Dassault Syst. Simulia Corp.*, 2014.
- [69] E. S. Almeida and R. L. Spilker, “Mixed and penalty finite element models for the nonlinear behavior of

- biphasic soft tissues in finite deformation: part I—alternate formulations,” *Comput. Methods Biomed. Bio Med. Eng.*, vol. 1, no. 1, pp. 25–46, 1997.
- [70] M. D. Warner, “Finite element biphasic modelling of articular cartilage : an investigation into crystal induced damage.,” University of Bath, 2000.
- [71] S. S. Pawaskar, J. Fisher, and Z. Jin, “Robust and General Method for Determining Surface Fluid Flow Boundary Conditions in Articular Cartilage Contact Mechanics Modeling,” *J. Biomech. Eng.*, vol. 132, no. 3, p. 31001, 2010.
- [72] M. E. Mononen, P. Tanska, H. Isaksson, and R. K. Korhonen, “A novel method to simulate the progression of collagen degeneration of cartilage in the knee: Data from the osteoarthritis initiative,” *Sci. Rep.*, vol. 6, no. February, p. 21415, 2016.
- [73] M. Khoshgoftar, W. Wilson, K. Ito, and C. C. van Donkelaar, “Influence of the temporal deposition of extracellular matrix on the mechanical properties of tissue-engineered cartilage.,” *Tissue Eng. Part A*, vol. 20, no. 9–10, pp. 1476–85, 2014.
- [74] K.-J. Bathe and K.-J. Bathe, *Finite element procedures*. 1996.
- [75] N. Nguyen and A. M. Waas, “Nonlinear, finite deformation, finite element analysis,” *Zeitschrift für Angew. Math. und Phys.*, vol. 67, no. 3, p. 35, 2016.
- [76] G. L. Hatfield *et al.*, “Knee and ankle biomechanics with lateral wedges with and without a custom arch support in those with medial knee osteoarthritis and flat feet,” *J. Orthop. Res.*, pp. 1–9, 2016.
- [77] K. R. Kaufman, N. Kovacevic, S. E. Irby, and C. W. Colwell, “Instrumented implant for measuring tibiofemoral forces,” *J. Biomech.*, vol. 29, no. 5, pp. 667–671, 1996.
- [78] J. J. Elias, M. S. Kirkpatrick, A. Saranathan, S. Mani, L. G. Smith, and M. J. Tanaka, “Hamstrings loading contributes to lateral patellofemoral malalignment and elevated cartilage pressures: An in vitro study,” *Clin. Biomech.*, vol. 26, no. 8, pp. 841–846, 2011.
- [79] R. Shirazi, P. Vena, R. L. Sah, and S. M. Klisch, “Modeling the collagen fibril network of biological tissues as a nonlinearly elastic material using a continuous volume fraction distribution function,” *Math. Mech. Solids*, vol. 16, no. 7, pp. 706–715, Sep. 2011.
- [80] V. Arbab, B. Pouran, G. Campoli, H. Weinans, and A. A. Zadpoor, “Determination of the mechanical and physical properties of cartilage by coupling poroelastic-based finite element models of indentation with artificial neural networks,” *J. Biomech.*, vol. 49, no. 5, pp. 631–637, 2016.
- [81] K. A. Athanasiou and R. M. Natoli, *Introduction to Continuum Biomechanics*, 1st Editio., vol. 3, no. 1. Morgan & Claypool Publishers, 2008.
- [82] A. J. Troken, J. J. Mao, N. W. Marion, L. Q. Wan, and V. C. Mow, “Cartilage and Meniscus, Properties of,” in *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation*, Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2006.
- [83] J. Li, X. Hua, Z. Jin, J. Fisher, and R. K. Wilcox, “Biphasic investigation of contact mechanics in natural human hips during activities,” *Proc. Inst. Mech. Eng. Part H J. Eng. Med.*, vol. 228, no. 6, pp. 556–563, 2014.
- [84] H. Guo, S. A. Maher, and P. A. Torzilli, “A biphasic finite element study on the role of the articular cartilage superficial zone in confined compression,” *J. Biomech.*, vol. 48, no. 1, pp. 166–170, 2015.
- [85] H. Guo, S. A. Maher, and P. A. Torzilli, “A biphasic multiscale study of the mechanical microenvironment of chondrocytes within articular cartilage under unconfined compression,” *J. Biomech.*, vol. 47, no. 11, pp. 2721–2729, 2014.
- [86] Q. Meng, Z. Jin, J. Fisher, and R. Wilcox, “Comparison between FEBio and Abaqus for biphasic contact problems,” *J. Eng. Med.*, vol. 227, no. 9, pp. 1009–1019, 2013.
- [87] W. Wilson, J. M. Huyghe, and C. C. van Donkelaar, “Depth-dependent Compressive Equilibrium Properties of Articular Cartilage Explained by its Composition,” *Biomech. Model. Mechanobiol.*, vol. 6, no. 1–2, pp. 43–53, Jan. 2007.
- [88] A. Oloyede and N. D. Broom, “Is classical consolidation theory applicable to articular cartilage deformation?,” *Clin. Biomech.*, vol. 6, no. 4, pp. 206–212, 1991.
- [89] A. van der Voet, “A comparison of finite element codes for the solution of biphasic poroelastic problems.,” *Proc. Inst. Mech. Eng. H.*, vol. 211, no. 2, pp. 209–11, 1997.
- [90] L. P. Li and W. Herzog, “The role of viscoelasticity of collagen fibers in articular cartilage: theory and numerical formulation,” *Biorheology*, vol. 41, no. 3–4, pp. 181–194, 2004.
- [91] L. P. Li, M. D. Buschmann, and A. Shirazi-Adl, “A fibril reinforced nonhomogeneous poroelastic model for articular cartilage: inhomogeneous response in unconfined compression,” *J. Biomech.*, vol. 33, no. 12, pp. 1533–1541, 2000.
- [92] W. Wilson, J. M. Huyghe, and C. C. van Donkelaar, “A composition-based cartilage model for the assessment of compositional changes during cartilage damage and adaptation,” *Osteoarthr. Cartil.*, vol.

- 14, no. 6, pp. 554–560, 2006.
- [93] A. Benninghoff, “Form und Bau der Gelenkknorpel in ihren Beziehungen zur Funktion,” *Z. Anat. Entwicklungsgesch.*, vol. 76, no. 1–3, pp. 43–63, 1925.
- [94] S. R. Oungoulian, S. S. Chen, A. Davol, R. L. Sah, S. Chen, and S. M. Klisch, “Extended Two Compartmental Swelling Stress Model and Isotropic Cauchy Stress Equation for Articular Cartilage Proteoglycans,” in *ASME 2007 Summer Bioengineering Conference*, 2007, p. 847.
- [95] M. D. Buschmann and A. J. Grodzinsky, “A Molecular Model of Proteoglycan-Associated Electrostatic Forces in Cartilage Mechanics,” *J. Biomech. Eng.*, vol. 117, no. 2, p. 179, May 1995.
- [96] J. Z. Wu and W. Herzog, “Finite element simulation of location- and time-dependent mechanical behavior of chondrocytes in unconfined compression tests.,” *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 28, no. 3, pp. 318–30, 2000.
- [97] L. Borchers and P. Reichart, “Three-dimensional Stress Distribution Around a Dental Implant at Different Stages of Interface Development,” *J. Dent. Res.*, vol. 62, no. 2, pp. 155–159, Feb. 1983.
- [98] E. F. Morgan and T. M. Keaveny, “Dependence of yield strain of human trabecular bone on anatomic site,” *J. Biomech.*, vol. 34, no. 5, pp. 569–577, May 2001.
- [99] P. L. Mente and J. L. Lewis, “Elastic modulus of calcified cartilage is an order of magnitude less than that of subchondral bone,” *J. Orthop. Res.*, vol. 12, no. 5, pp. 637–647, Sep. 1994.
- [100] R. Brocklehurst *et al.*, “The composition of normal and osteoarthritic articular cartilage from human knee joints,” *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 66, no. I, pp. 95–106, 1984.
- [101] L. A. Setton, V. C. Mow, and D. S. Howell, “Mechanical behavior of articular cartilage in shear is altered by transection of the anterior cruciate ligament,” *J. Orthop. Res.*, vol. 13, no. 4, pp. 473–482, Jul. 1995.
- [102] X. Wei, T. Räsänen, and K. Messner, “Maturation-related compressive properties of rabbit knee articular cartilage and volume fraction of subchondral tissue,” *Osteoarthr. Cartil.*, vol. 6, no. 6, pp. 400–409, Nov. 1998.
- [103] E. A. Nauman, K. E. Fong, and T. M. Keaveny, “Dependence of Intertrabecular Permeability on Flow Direction and Anatomic Site,” *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 27, no. 4, pp. 517–524, Jul. 1999.
- [104] S. S. Chen, Y. H. Falcovitz, R. Schneiderman, A. Maroudas, and R. L. Sah, “Depth-dependent compressive properties of normal aged human femoral head articular cartilage: Relationship to fixed charge density,” *Osteoarthr. Cartil.*, vol. 9, no. 6, pp. 561–569, Aug. 2001.
- [105] H. Lipshitz, R. Etheredge, and M. J. Glimcher, “In vitro wear of articular cartilage.,” *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 57, no. 4, pp. 527–34, 1975.
- [106] J. Rieppo, “Poster: Spatial Determination of Water, Collagen and Proteoglycan Content by Fourier Transform Infrared Imaging and Digital Densitometry,” *50th Annu. Meet. Orthop. Res. Soc.*, no. EVO 5173, p. Poster No: 1021, 2004.
- [107] E. M. Shapiro, A. Borthakur, J. H. Kaufman, J. S. Leigh, and R. Reddy, “Water distribution patterns inside bovine articular cartilage as visualized by ^1H magnetic resonance imaging,” *Osteoarthr. Cartil.*, vol. 9, no. 6, pp. 533–538, Aug. 2001.
- [108] P. Julkunen *et al.*, “Stress-relaxation of human patellar articular cartilage in unconfined compression: Prediction of mechanical response by tissue composition and structure,” *J. Biomech.*, vol. 41, no. 9, pp. 1978–1986, 2008.
- [109] S. Below, S. P. Arnoczky, J. Dodds, C. Kooima, and N. Walter, “The split-line pattern of the distal femur: A consideration in the orientation of autologous cartilage grafts,” *Arthroscopy*, vol. 18, no. 6, pp. 613–617, 2002.
- [110] J. Bonet and R. D. Wood, “Nonlinear Continuum Mechanics for Finite Element Analysis,” *Commun. Numer. Methods Eng.*, vol. 24, no. 11, pp. 1567–1568, 1997.
- [111] W. Sun, E. L. Chaikof, and M. E. Levenston, “Numerical Approximation of Tangent Moduli for Finite Element Implementations of Nonlinear Hyperelastic Material Models,” *J. Biomech. Eng.*, vol. 130, no. 6, p. 61003, 2008.
- [112] S. Chegini and S. J. Ferguson, “Time and depth dependent poisson’s ratio of cartilage explained by an inhomogeneous orthotropic fiber embedded biphasic model,” *J. Biomech.*, vol. 43, no. 9, pp. 1660–1666, 2010.
- [113] R. M. Schinagl, D. Gurskis, A. C. Chen, and R. L. Sah, “Depth-dependent confined compression modulus of full-thickness bovine articular cartilage,” *J. Orthop. Res.*, vol. 15, no. 4, pp. 499–506, 1997.
- [114] R. K. Korhonen *et al.*, “Comparison of the equilibrium response of articular cartilage in unconfined compression, confined compression and indentation,” *J. Biomech.*, vol. 35, no. 7, pp. 903–909, 2002.
- [115] T. Neogi *et al.*, “Cartilage loss occurs in the same subregions as subchondral bone attrition: A within-knee subregion-matched approach from the multicenter osteoarthritis study,” *Arthritis Care Res.*, vol.

- 61, no. 11, pp. 1539–1544, Nov. 2009.
- [116] D. L. Robinson, M. E. Kersh, N. C. Walsh, D. C. Ackland, R. N. de Steiger, and M. G. Pandy, “Mechanical properties of normal and osteoarthritic human articular cartilage,” *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, vol. 61, pp. 96–109, 2016.
- [117] V. L. Ferguson, A. J. Bushby, and A. Boyde, “Nanomechanical properties and mineral concentration in articular calcified cartilage and subchondral bone,” *Journal of Anatomy*, vol. 203, no. 2. Blackwell Science Ltd, pp. 191–202, 01-Aug-2003.
- [118] T. D. Brown, E. L. Radin, R. B. Martin, and D. B. Burr, “Finite element studies of some juxtarticular stress changes due to localized subchondral stiffening,” *J. Biomech.*, vol. 17, no. 1, pp. 1123–2124, Jan. 1984.
- [119] S. M. Hosseini, W. Wilson, K. Ito, and C. C. Van Donkelaar, “A numerical model to study mechanically induced initiation and progression of damage in articular cartilage,” *Osteoarthr. Cartil.*, vol. 22, no. 1, pp. 95–103, 2014.
- [120] M. Horisberger, R. Fortuna, V. Valderrabano, and W. Herzog, “Long-term repetitive mechanical loading of the knee joint by in vivo muscle stimulation accelerates cartilage degeneration and increases chondrocyte death in a rabbit model,” *Clin. Biomech.*, vol. 28, no. 5, pp. 536–543, 2013.
- [121] J. M. Haemer, Y. Song, D. R. Carter, and N. J. Giori, “Changes in articular cartilage mechanics with meniscectomy: A novel image-based modeling approach and comparison to patterns of OA,” *J. Biomech.*, vol. 44, no. 12, pp. 2307–2312, 2011.
- [122] A. P. Ronkainen, J. M. Fick, W. Herzog, and R. K. Korhonen, “Site-specific cell-tissue interactions in rabbit knee joint articular cartilage,” *J. Biomech.*, vol. 49, no. 13, pp. 2882–2890, 2016.
- [123] V. K. Lai, M. F. Hadi, R. T. Tranquillo, and V. H. Barocas, “A multiscale approach to modeling the passive mechanical contribution of cells in tissues.,” *J. Biomech. Eng.*, vol. 135, no. 7, p. 71007, 2013.
- [124] D. M. Pierce, M. J. Unterberger, W. Trobin, T. Ricken, and G. A. Holzapfel, “A microstructurally based continuum model of cartilage viscoelasticity and permeability incorporating measured statistical fiber orientations,” *Biomech. Model. Mechanobiol.*, vol. 15, no. 1, pp. 229–244, Feb. 2016.
- [125] K. Linka, M. Itskov, D. Truhn, S. Nebelung, and J. Thüring, “T2 MR imaging vs. computational modeling of human articular cartilage tissue functionality,” *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, vol. 74, pp. 477–487, 2017.
- [126] K. S. Halonen, M. E. Mononen, J. S. Jurvelin, J. Töyräs, and R. K. Korhonen, “Importance of depth-wise distribution of collagen and proteoglycans in articular cartilage-A 3D finite element study of stresses and strains in human knee joint,” *J. Biomech.*, vol. 46, no. 6, pp. 1184–1192, 2013.
- [127] M. Adouni, A. Shirazi-Adl, and R. Shirazi, “Computational biodynamics of human knee joint in gait: From muscle forces to cartilage stresses,” *J. Biomech.*, vol. 45, no. 12, pp. 2149–2156, 2012.
- [128] G. E. Mase, “Theory and Problems of Continuum Mechanics,” *McGraw-Hill, New York, NY, USA*, vol. 3, no. 1, p. 3, 1970.
- [129] H. Liu and W. Sun, “Computational efficiency of numerical approximations of tangent moduli for finite element implementation of a fiber-reinforced hyperelastic material model,” *Comput. Methods Biomed. Engin.*, vol. 19, no. 11, pp. 1171–1180, 2016.

پیوست

پیوست (الف) سابروتین‌های فورترن

```
SUBROUTINE UMAT(STRESS,STATEV,DDSDDE,SSE,SPD,SCD,
1 RPL,DDSDDT,DRPLDE,DRPLDT,
2 STRAN,DSTRAN,TIME,DTIME,TEMP,DTEMP,PREDEF,DPRED,CMNAME,
3 NDI,NSHR,NTENS,NSTATV,PROPS,NPROPS,COORDS,DROT,PNEWDT,
4 CELENT,DFGRD0,DFGRD1,NOEL,NPT,LAYER,KSPT,JSTEP,KINC)
```

C

```
INCLUDE 'ABA_PARAM.INC'
CHARACTER*80 CMNAME
DIMENSION STRESS(NTENS),STATEV(NSTATV),
1 DDSDDE(NTENS,NTENS),DDSDDT(NTENS),DRPLDE(NTENS),
2 STRAN(NTENS),DSTRAN(NTENS),TIME(2),PREDEF(1),DPRED(1),
3 PROPS(NPROPS),COORDS(3),DROT(3,3),DFGRD0(3,3),DFGRD1(3,3),
4 JSTEP(4)
```

C

C

C-----

C

C THIS UMAT CODE IS COMPOSED BY SEYED SHAYAN SAJJADINIA

C

C IRAN UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

C-----

C

C-----

```
DOUBLE PRECISION TRANF(3,3),DET,IDENT(3,3),INDEX(2,6),ALPHA1,
1 ALPHA2,IGAGD,NVEC0(27),RH,W1,W2,W3,W4,W5,W6,STRG(NTENS,NTENS),
2 EPS,FV1(3),HH,NEWV1(3),NSTR(NTENS),STR,LANDA,DELTAV(NTENS),
3 BVEC(NTENS),C,NS0,E1MP,E2MP,K1MP,CSTR,DFGRD(3,3),EP,STRS(NTENS),
4 STATE(NSTATV),GAG,VV(NTENS)
INTEGER i, j, k, l,r, m, n, K1, K2, K3, K4, K5, K6,KKK,DDS,FF
PARAMETER (ZERO=0.D0,ONE=1.D0,TWO=2.D0,THREE=3.D0,FOUR=4.D0,
1 TT=7.D0,SIX=6.D0,HALF=5.D-1,FFD=0.57735026919D0,
2 R2P2=0.7071067811865D0,R3P3=0.5773502691896D0,TEN=10D0,
3 CONST=0.4342944819D0)
```

C

C-----

C INITIALIZATION

C-----

C

C AN EXPLANATIONS OF THE STATEV ARRAY IS PROVIDED IN SDVINI
C SUBROUTINE BELOW.

C

DDS=0 ! THIS VARIABLE CONTROLS THE DDSDDE FORMULATION.
 ALPHA1=STATEV(8) ! DEPTH-DEPENDENT GAG CONSTANT
 ALPHA2=3.22D0 ! GAG CONSTANT
 C=3.009D0 ! FIBRILLAR RELATIVE DENSITY CONSTANT
 RH=STATEV(2) ! TOTAL FIBRILLAR DENSITY
 NS0=STATEV(3) ! DEPTH-DEPENDENT SOLID VOLUME FRACTION

C

DO i = 1, 3
 DELTAV(i)=ONE ! KRONKER-DELTA IN VOIGT-NOTATION
 DO j = 1, 3
 IDENT(j,i) = ZERO ! KRONKER-DELTA 2ND ORDER TENSOR
 TRANF(j,i) = ZERO ! TRANSPOSE OF DEFORMATION GRADIENT TENSOR
 ENDDO
 IDENT(i,i) = ONE
 ENDDO

C

DO i=4,NTENS ! NTENS CONTROLS THE DIMENTIONALITY OF THE CODE
 DELTAV(i)=ZERO
 ENDDO

C

DO i = 1,NTENS
 STRESS(i)=ZERO ! CAUCHY STRESS TENSOR THAT SHOULD BE UPDATED
 STRS(i)=ZERO ! FIBRILLAR STRESS TENSOR
 DO j = 1,NTENS
 DDSDDE(j,i)=ZERO ! JACOBIAN MATRIX TENSOR
 ENDDO
 ENDDO

C

C AN ARRAY TO CIRCUMVENT ASSIGNING IDENTICAL COMPONENTS:

C

INDEX(1,1)=1
 INDEX(2,1)=1
 INDEX(1,2)=2
 INDEX(2,2)=2
 INDEX(1,3)=3
 INDEX(2,3)=3
 INDEX(1,4)=1
 INDEX(2,4)=2
 INDEX(1,5)=1
 INDEX(2,5)=3
 INDEX(1,6)=2
 INDEX(2,6)=3

C

C THE DEFINED INITAIAL UNIT VECTOR DIRECTIONS ALONG FIBRILS.

C

NVEC0(1)=STATEV(5)
 NVEC0(2)=STATEV(4)

```

NVEC0(3)=STATEV(6)
C
NVEC0(4)=-STATEV(5)
NVEC0(5)=STATEV(4)
NVEC0(6)=-STATEV(6)
C
NVEC0(7)=ONE
NVEC0(8)=ZERO
NVEC0(9)=ZERO
C
NVEC0(10)=ZERO
NVEC0(11)=ONE
NVEC0(12)=ZERO
C
NVEC0(13)=ZERO
NVEC0(14)=ZERO
NVEC0(15)=ONE
C
NVEC0(16)=FFD ! FFD SIGNIFIES 45 DEGREE
NVEC0(17)=FFD
NVEC0(18)=FFD
C
NVEC0(19)=-FFD
NVEC0(20)=FFD
NVEC0(21)=FFD
C
NVEC0(22)=FFD
NVEC0(23)=-FFD
NVEC0(24)=FFD
C
NVEC0(25)=FFD
NVEC0(26)=FFD
NVEC0(27)=-FFD
C
C-----.
C DDSDDE DERIVATION VIA PERTURBATION METHOD (INITIALIZATION)
C-----.
C
IF (DDS.EQ.1) THEN
  KKK=1
  EP=10D-8
  DO i = 1,3
    DO j = 1,3
      DFGRD(j,i)=DFGRD1(j,i)
    ENDDO
  ENDDO
  DO K6=1,NSTATV
    STATE(K6)=STATEV(K6)
  ENDIF
END

```

```

ENDDO
i=1
j=1
80  CONTINUE
DO K1=1,3
DO K2=1,3
DFGRD1(K2,K1)=DFGRD(K2,K1)+(IDENT(K2,i)*DFGRD(j,K1)+IDENT(K2,j)
1 *DFGRD(i,K1))*EP/TWO
ENDDO
ENDDO
90  CONTINUE
DO K6=1,NTENS
STRESS(K6)=ZERO
ENDDO
DO K6=1,NSTATV
STATEV(K6)=STATE(K6)
ENDDO
ENDIF

C
C-----  

C  STRESS CALCULATIONS
C-----  

C
CALL TRANSPOSE(DFGRD1,TRANF)
C
C LEFT CAUCHY-GREEN TENSOR:
C
CALL VMATMUL(DFGRD1,TRANF,NTENS,BVEC)
C
C DETERMINANT OF DEFORMATION GRADIENT TENSOR:
C
CALL DETERMINANT(DFGRD1,DET)
C
C CONTRIBUTION OF OTHER CONSTANTS ON FIBRILLAR STRESS:
C
HH=NS0*(RH*C)/(TWO*C+TT) !
E1MP=4.63D0 ! LINEAR MATERIAL CONSTANT OF FIBRILLAR PART
E2MP=3670D0 ! NONLINEAR MATERIAL CONSTANT OF FIBRILLAR PART
IF (STATEV(1).NE.1) THEN
E2MP=3670/FOUR ! FOR OA
ENDIF
E1MP=E1MP*HH
E2MP=E2MP*HH
C
DO i=0,8
IF (i.EQ.2) THEN ! SECONDARY FIBRILS HAVE LOWER DENSITY BY C
E1MP=E1MP/C
E2MP=E2MP/C

```

```

ENDIF
DO m = 1,3
FV1(m)=ZERO ! FV VETOR IS THE INNER PRODUCT OF DFRGD1 AND NVEC0
DO n = 1,3
FV1(m)=DFGRD1(m,n)*NVEC0(3*i+n)+FV1(m)
ENDDO
ENDDO

C
C LANDA IS ELONGATION:
C
LANDA=SQRT(FV1(1)**TWO+FV1(2)**TWO+FV1(3)**TWO) !
C
EPS=LOG(LANDA) ! EPS IS THE FIBRIL LOGARITMIC STRAIN
IF (EPS.GT.ZERO) THEN
DO n=1,3
NEWV1(n)=FV1(n)/LANDA ! NEWV1 IS THE CURRENT FIBRIL DIRECTION
ENDDO
STR=(E1MP+E2MP*EPS)*EPS*LANDA/DET ! STR IS LOCAL FIBRIL STRESS
DO K6=1,NTENS
K3=INDEX(1,K6)
K4=INDEX(2,K6)

C
C VV IS THE DYADIC PRODUCT OF CURRENT DIRECTION VECTORS:
C
VV(K6)=NEWV1(K3)*NEWV1(K4)
STRS(K6)=STR*VV(K6) ! STRS IS THE GLOBAL FIBRIL STRESS
STRESS(K6)=STRESS(K6)+STRS(K6)
ENDDO
IF (DDS.NE.1) THEN ! EXACT FIBRILLAR DDSDDE IMPLEMETATION
W1=(LANDA/DET)*E2MP*EPS
W3=(ONE/EPS)-ONE
DO K6=1,NTENS
DO K5=1,NTENS
DDSDDE(K5,K6)=(W1*VV(K5)+W3*STRS(K5))*VV(K6)+DDSDDE(K5,K6)
ENDDO
ENDDO
ENDIF
ENDIF
ENDDO

STATEV(10)=STRESS(2) ! S22 STRESS OF FIBRILLAR PART

C
GM=0.723D0 ! GM IS THE NEO-HOOKEAN CONSTANT FOR PG CONTRIBUTION
GM=GM*NS0*(ONE-RH) ! CONTRIBUTION OF OTHER CONSTANTS
W5=GM/DET
W6=((LOG(DET)/SIX)*(((THREE*NS0/(DET-NS0))
1 *((DET*LOG(DET)/(DET-NS0))-TWO))-FOUR)+(DET***(TWO/THREE)))*W5
DO K6=1,NTENS
NSTR(K6)=-DELTAV(K6)*W6+BVEC(K6)*W5

```

```

ENDDO
STATEV(11)=NSTR(2) ! S22 STRESS OF NON-FIBRILLAR PART
C
GAG=ALPHA1*(DET**(-ALPHA2))
STATEV(12)=GAG ! S22 STRESS OF GAG PART
DO K6=1,3
STRESS(K6)=NSTR(K6)-GAG+STRESS(K6)
ENDDO
DO K6=4,NTENS
STRESS(K6)=NSTR(K6)+STRESS(K6)
ENDDO
C
IF (DDS.NE.1) THEN ! OTHER PARTS OF EXACT DDSDDE
W3=(GM/TWO)*((FOUR*(DET**((TWO/THREE))-FOUR+(THREE*NS0/(DET-
1 NS0)))* ((DET*LOG(DET))/(DET-NS0))-TWO)/(THREE*DET)+
2 ((LOG(DET)-ONE)*NS0*LOG(DET))/((DET-NS0)**TWO))
C
C STRG IS THE TENSOR FORM OF THE STRESS VECTOR:
C
CALL TENF(STRESS,NTENS,STRG)
W2=GAG*(ALPHA2-ONE)
DO K6=1,NTENS
K3 = INDEX(1,K6)
K4 = INDEX(2,K6)
DO K5=1,NTENS
K1 = INDEX(1,K5)
K2 = INDEX(2,K5)
DDSDDE(K5,K6)=HALF*(IDENT(K4,K1)*STRG(K3,K2)+IDENT(K3,K2)*
1 STRG(K1,K4)+IDENT(K3,K1)*STRG(K4,K2)+IDENT(K4,K2)*STRG(K1,K3))
2 +W6*(IDENT(K1,K3)*IDENT(K2,K4)+IDENT(K1,K4)*IDENT(K2,K3))
3 -W3*IDENT(K1,K2)*IDENT(K3,K4)+IDENT(K1,K2)*IDENT(K3,K4)*W2
4 +(IDENT(K1,K4)*IDENT(K2,K3)+IDENT(K1,K3)*IDENT(K2,K4))*GAG
5 +DDSDDE(K5,K6)
ENDDO
ENDDO
ENDIF
C
C -----
C DDSDDE DERIVATION VIA PERTURBATION METHOD (THE SECOND PART)
C -----
C
IF (DDS.EQ.1) THEN
IF (KKK.LT.NTENS) THEN
DO K5=1,NTENS
DDSDDE(K5,KKK)=STRESS(K5)*DET
ENDDO
KKK=KKK+1
i=INDEX(1,KKK)

```

```

j=INDEX(2,KKK)
GO TO 80
ENDIF
IF (KKK.EQ.NTENS) THEN
DO K5=1,NTENS
  DDSDDE(K5,KKK)=STRESS(K5)*DET
ENDDO
DO K1=1,3
  DO K2=1,3
    DFGRD1(K2,K1)=DFGRD(K2,K1)
  ENDDO
ENDDO
KKK=KKK+1
GO TO 90
ENDIF
W2=ONE/EP
W1=W2/DET
DO K6=1,NTENS
  DO K5=1,NTENS
    DDSDDE(K5,K6)=W1*DDSDDE(K5,K6)-W2*STRESS(K5)
  ENDDO
ENDDO
ENDIF
C
RETURN
END
C
C
C -----
C THE FOLLOWING SUBROUTINES ARE INTERNAL TO THE UMAT
C -----
C
C TRANSPOSE(A):
C
SUBROUTINE TRANSPOSE(A,AT)
INTEGER i,j
DOUBLE PRECISION A(3,3), AT(3,3)
C
Do i = 1 , 3
  DO j = 1 , 3
    AT(j,i) = A(i,j)
  ENDDO
ENDDO
C
RETURN
END
C
C DETERMINANT(A):

```

```

C
SUBROUTINE DETERMINANT(A,DET)
DOUBLE PRECISION A(3,3), DET
C
DET=A(1,1)*A(2,2)*A(3,3)-A(1,1)*A(2,3)*A(3,2)
1 -A(2,1)*A(1,2)*A(3,3)+A(2,1)*A(1,3)*A(3,2)
2 +A(3,1)*A(1,2)*A(2,3)-A(3,1)*A(1,3)*A(2,2)
C
RETURN
END
C
C INNER PRODUCT OF TWO MATRICES IN VOIGT-NOTATION:
C
SUBROUTINE VMATMUL(A,B,N,C)
DOUBLE PRECISION A(3,3), B(3,3), C(N)
INTEGER i, j
C
C(1)=A(1,1)*B(1,1)+A(1,2)*B(2,1)+A(1,3)*B(3,1)
C(2)=A(2,1)*B(1,2)+A(2,2)*B(2,2)+A(2,3)*B(3,2)
C(3)=A(3,1)*B(1,3)+A(3,2)*B(2,3)+A(3,3)*B(3,3)
C(4)=A(1,1)*B(1,2)+A(1,2)*B(2,2)+A(1,3)*B(3,2)
IF (N.EQ.6) THEN
C(5)=A(1,1)*B(1,3)+A(1,2)*B(2,3)+A(1,3)*B(3,3)
C(6)=A(2,1)*B(1,3)+A(2,2)*B(2,3)+A(2,3)*B(3,3)
ENDIF
C
RETURN
END
C
C MATRIX FORM OF A VECTOR:
C
SUBROUTINE TENF(V,N,M)
DOUBLE PRECISION V(N),M(3,3)
C
M(1,1)=V(1)
M(2,1)=V(4)
IF (N.EQ.6) THEN
M(3,1)=V(5)
ELSE
M(3,1)=0
ENDIF
M(1,2)=V(4)
M(2,2)=V(2)
IF (N.EQ.6) THEN
M(3,2)=V(6)
M(1,3)=V(5)
M(2,3)=V(6)
ELSE

```

```
M(3,2)=0  
M(1,3)=0  
M(2,3)=0  
ENDIF  
M(3,3)=V(3)  
C  
RETURN  
END  
C  
END
```

```

SUBROUTINE SDVINI(STATEV,COORDS,NSTATV,NCRDS,NOEL,NPT,
1 LAYER,KSPT)
C
INCLUDE 'ABA_PARAM.INC'
DIMENSION STATEV(NSTATV),COORDS(NCRDS)
DOUBLE PRECISION DEPTH,RPHI,G(10),RTHETA
REAL RDEG
PARAMETER (ZERO=0.D0,ONE=1.D0,TWO=2.D0,TEN=10.D0,FOUR=4.D0,
1 CONS1=5.235987755983D0,PI=3.14159265359D0,CONS2=2.61799387799D0)
C
C-----.
C
C THIS SUBROUTINE CODE IS GENERATED TO CONTROL THE NON-
C HOMOGENEOUS AND VARIABLE MATERIAL PARAMETERS VIA STATEV
C
C-----.
C
C DEGRADATION THAT ARE CONTROLED BY STATEV(1):
C STATEV(1)=1 ==> TOTALLY HEALTHY CARTILAGE
C STATEV(1)=2 ==> DEGRADED CARTILAGE WITHOUT FIBRILAR
C GEOMETRICAL ABNORMALITIES
C STATEV(1)=3 ==> DEGRADED CARTILAGE WITH FIBRILARATION
C STATEV(1)=4 ==> DEGRADED CARTILAGE WITH 45° FIBRILAR TORTION
C STATEV(1)=5 ==> DEGRADED CARTILAGE WITH 90° FIBRILAR TORTION
C
STATEV(1)=5
DEPTH=-10D0 ! DEPTH OF THE CARTILAGE
DEPTH=DBLE(COORDS(2)/DEPTH) ! NOMALIZATION OF DEPTH
C
C VARIABLE PARAMETER DUE TO ANISOTROPIC AND NON-HOMOGENEOUS
C NATURE OF THE SOLID MATRIX:
C
C DEPTH-DEPENDENT FIBER CONSTANT:
STATEV(2)=DBLE(1.4*(DEPTH**TWO)-1.1*DEPTH+0.59)
C
C DEPTH-DEPENDENT SOLID MATERIAL CONSTANT:
IF (STATEV(1).EQ.1) THEN !
STATEV(3)=DBLE(0.1+0.2*DEPTH)
ELSE
STATEV(3)=DBLE(0.05+0.2*DEPTH)
ENDIF
IF (DEPTH.GT.0.3) THEN
STATEV(4)=ONE
STATEV(5)=ZERO
ELSEIF (DEPTH.LE.0.3) THEN
RPHI=DBLE(CONS1*DEPTH)
IF (STATEV(1).EQ.3) THEN
CALL RANDOM_NUMBER (RDEG)

```

```

RPHI=RDEG*PI/TWO
ENDIF
STATEV(4)=DBLE(SIN(RPHI))
STATEV(5)=DBLE(COS(RPHI))
STATEV(6)=ZERO
IF (STATEV(1).EQ.4) THEN
  RTHETA=DBLE((PI/FOUR)-(CONS2*DEPTH))
  STATEV(5)=DBLE(SIN(RTHETA)*STATEV(5))
  STATEV(6)=DBLE(COS(RTHETA)*STATEV(5))
ELSEIF (STATEV(1).EQ.5) THEN
  RTHETA=DBLE((PI)-(FOUR*CONS2*DEPTH))
  STATEV(5)=DBLE(SIN(RTHETA)*STATEV(5))
  STATEV(6)=DBLE(COS(RTHETA)*STATEV(5))
ENDIF
ENDIF

C
G(1)=0.005D0
G(2)=0.01D0
G(3)=0.025D0
G(4)=0.035D0
G(5)=0.042D0
G(6)=0.048D0
G(7)=0.053D0
G(8)=0.058D0
G(9)=0.06D0
G(10)=0.06D0

C
STATEV(7)=INT(DEPTH*9)+1
STATEV(8)=G(STATEV(7)) ! GAG DEPTH-DEPENDENT MATERIAL CONSTANT
STATEV(9)=DEPTH

C THESE INITIALIZED STATE VARIABLES ARE ALSO USED FOR VERIFICATIONS.
C
DO i = 10, NSTATV
  STATEV(i)=ZERO
ENDDO

C
RETURN
END

```

```

SUBROUTINE FLOW(H,SINK,U,KSTEP,KINC,TIME,NOEL,NPT,COORDS,
1 JLTYP,SNAME)
C
INCLUDE 'ABA_PARAM.INC'
DIMENSION TIME(2), COORDS(3)
CHARACTER*80 SNAME
C
H=1
SINK=0
IF (COORDS(1).LE.12.5) THEN
H=0
ENDIF
C
RETURN
END

```

پیوست ب) روابط پیش‌نیاز

در این بخش صرفاً خلاصه‌ای از روابط مورد نیاز این پژوهش که عمدتاً مرتبط به مکانیک محیط‌های پیوسته و نظریه‌ی کرنش‌های محدود می‌باشد به صورت اجمالی معرفی می‌گردد. طبیعتاً برای دسترسی به جزئیات بیشتر می‌توان به مراجعی مانند [۱۲۸], [۱۱۰], [۸۱], [۷۴], [۶۸] ارجاع کرد.

در دیدگاه لاگرانژی که مبنای این پژوهش است، موقعیت نهایی \mathbf{x} هر نقطه‌ای از ماده‌ی مورد مطالعه در زمان t ، علاوه بر زمان تابعی از موقعیت مشخص اولیه \mathbf{X} نیز می‌باشد. در این صورت برای ارتباط هر بردار $d\mathbf{X}$ قبل از تغییر شکل و $d\mathbf{x}$ بعد از تغییر شکل از تansور گرادیان تغییر شکل \mathbf{F} استفاده می‌شود به طوری که:

$$d\mathbf{x} = \mathbf{F} \cdot d\mathbf{X} \quad (1-\text{پ})$$

از طرف دیگر، تغییر شکل بزرگ مواد را به سادگی می‌توان با استفاده از پارامتر نسبت کشیدگی تعریف کرد:

$$\lambda = \sqrt{\frac{d\mathbf{x} \cdot d\mathbf{x}}{d\mathbf{X} \cdot d\mathbf{X}}} \quad (2-\text{پ})$$

همچنین به کمک رابطه‌ی (1-پ) رابطه‌ی زیر نیز صادق است:

$$d\mathbf{x} \cdot d\mathbf{x} = d\mathbf{X} \cdot \mathbf{F}^T \cdot \mathbf{F} \cdot d\mathbf{X} = d\mathbf{X} \cdot \mathbf{C} \cdot d\mathbf{X} \quad (3-\text{پ})$$

در اینجا \mathbf{C} تansور متقارن تغییر شکل گرین است که به صورت زیر تعریف می‌گردد:

$$\mathbf{C} = \mathbf{F}^T \cdot \mathbf{F} \quad (4-\text{پ})$$

این تansور برخلاف گرادیان تغییر شکل همواره متقارن بوده و دارای رابطه‌ی زیر با نسبت کشش است:

$$\lambda^2 = \frac{d\mathbf{X} \cdot \mathbf{C} \cdot d\mathbf{X}}{d\mathbf{X} \cdot d\mathbf{X}} = \mathbf{N} \cdot \mathbf{C} \cdot \mathbf{N} \quad (5-\text{پ})$$

که در آن \mathbf{N} برداری یکه در راستای $d\mathbf{X}$ است و به صورت زیر بدست می‌آید:

$$\mathbf{N} = \frac{d\mathbf{X}}{\sqrt{d\mathbf{X} \cdot d\mathbf{X}}} \quad (6-\text{پ})$$

ساده‌ترین روش برای سنجش تغییر شکل، استفاده از تعریف نسبت کشیدگی است. گرچه این پارامتر گاهی به تنها‌ی بهترین روش برای این منظور نیست؛ چرا که مثلاً در حوزه‌ی بافت سخت، مقادیر تغییر شکل کوچک بوده و در نتیجه پارامتر کشیدگی در این حالت حدود عدد یک می‌شود اما با تعداد زیادی از اعشار [۶۸] که منجر به افزایش هزینه‌های محاسباتی می‌گردد. در این شرایط کرنش با رابطه‌ی زیر به صورت خطی تعریف می‌شود:

$$\boldsymbol{\epsilon}^{Linear} = \frac{1}{2} (\nabla_{\mathbf{x}} \mathbf{u} + \mathbf{u} \nabla_{\mathbf{x}}) \quad (7-\text{پ})$$

در این جا $\boldsymbol{\epsilon}^{Linear}$ و \mathbf{u} به ترتیب تانسورهای کرنش خطی و جابجایی می‌باشد؛ همچنین $\nabla_{\mathbf{x}} = \partial / \partial \mathbf{X}$ نیز گرادیان مواد^۱ است. البته در مقادیر بزرگ تغییر شکل مانند آن چه که در بافت نرم دیده می‌شود این نوع خطی شده از کرنش، توصیف مناسبی از تغییر شکل ماده نمی‌باشد. در این حالت باید تعاریف کرنش را تغییر داد. برای این منظور، کرنش را باید در ابتدا در فضای تک بعدی تعریف نمود و سپس به کمک نظریه‌ی تجزیه‌ی قطبی^۲ آن را به فضای چند بعدی تعمیم داد. در این صورت در حالت کلی کرنش یک بعدی تابعی از پارامتر کشیدگی بوده که البته با استفاده از بسط تیلور می‌توان تعریفی از تابع کرنش ارائه داد. این رابطه با توجه به ذات کرنش دارای محدودیت‌هایی است که هر تعریفی که آن را ارضا کند می‌تواند به عنوان تابعی از کرنش پذیرفته گردد. در این صورت مهم‌ترین تعاریف کرنش که مرتبط به این پژوهش است عبارتند از:

۱. کرنش اسمی (Nominal): در حالت یک بعدی به صورت $1 - \lambda$ تعریف می‌شود و در نمودارهای تنش و کرنش استفاده می‌شود.

۲. کرنش لگاریتمی (Logarithmic): در حالت یک بعدی به صورت $\ln \lambda$ تعریف می‌گردد. این نوع از

^۱ Material Gradient

^۲ Polar Decomposition Theorem

کرنش غیر خطی، بر خلاف کرنش اسمی، نسبت به وضعیت نهایی جسم نوشته می‌شود و از این رو به کرنش حقیقی^۱ نیز معروف است؛ گرچه در حقیقت چیزی تحت عنوان کرنش حقیقی وجود خارجی ندارد.

^۳. کرنش گرین (Green): این تعریف از کرنش به دلیل آن که نیازمند حل مسائلهای مقدار مشخصه در حالا سه بعدی نیست، بسیار محبوب می‌باشد و عموماً مناسب مسائل با چرخش بزرگ است که به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$\mathbf{E} = \frac{1}{2}(\mathbf{C} - \mathbf{I}) = \frac{1}{2}(\mathbf{F}^T \mathbf{F} - \mathbf{I}) \quad (۸-پ)$$

در اینجا \mathbf{E} تansور کرنش گرین است که صرفاً وابسته به گرادیان تغییر شکل است.

در تناسب با تعاریف کرنش، تعاریف دیگری نیز برای تنش ارائه شده است که در حقیقت، به کمک اصل کار مجازی^۲ به هم مرتبط می‌گردند. به عنوان مثال تنش کیرشهف به صورت زیر تعریف شده است:

$$\boldsymbol{\tau} = J\boldsymbol{\sigma} \quad (۹-پ)$$

که در آن $\boldsymbol{\sigma}$ تنش کوشی، $\boldsymbol{\tau}$ تنش کیرشهف و $J = \det \mathbf{F}$ بیانگر ژاکوبین تغییر شکل الاستیک ماده است و معادل نسبت حجم تغییرشکل یافته به حجم اولیه ماده می‌باشد. به همین صورت تنش همارز کرنش گرین \mathbf{S} را با مشتق‌گیری از تابع آن و قرار دادن در رابطه‌ی نرخ کار مجازی به صورت زیر می‌توان بدست آورد:

$$\mathbf{S} = J\mathbf{F}^{-1} \cdot \boldsymbol{\sigma} \cdot \mathbf{F}^{-T} \quad (۱۰-پ)$$

که به آن تنش پایولا-کیرشهف دوم گویند. مولفه‌های این تنش، در مقادیر کوچک کرنش، معادل مولفه‌های تنش کوشی است که در این حالت خاص تنش را مادی^۳ و یا همگرد^۱ می‌نامند. متقارن بودن این تانسور

^۱ True

^۲ Virtual Work

^۳ Material

تنش و تعریف آن در پیکربندی اولیه، این نوع از تنش را در مسائلی که دارای تغییر شکل بزرگ است بسیار مناسب می‌سازد. از طرف دیگر

$$\mathbf{v} = \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial t} \quad (11-\text{پ})$$

که در آن \mathbf{v} سرعت ذرات است. همچنین تغییرات سرعت بین دو نقطه به صورت زیر بدست می‌آید:

$$d\mathbf{v} = \nabla_{\mathbf{x}} \mathbf{v} \cdot d\mathbf{x} = \mathbf{L} \cdot d\mathbf{x} \quad (12-\text{پ})$$

در اینجا $\nabla_{\mathbf{x}} = \partial / \partial \mathbf{x}$ گرادیان فضایی و $\mathbf{L} = \nabla_{\mathbf{x}} \mathbf{v}$ گرادیان سرعت فعلی ذرات است. بخش پادمتقارن^۲ این بردار، ماتریس چرخش^۳ \mathbf{W} نام دارد:

$$\mathbf{W} = \frac{1}{2} (\mathbf{L} - \mathbf{L}^T) \quad (13-\text{پ})$$

این تansور در نرمافزار Abaqus نمادی از نرخ چرخش^۴ است. بخش متقارن تansور گرادیان سرعت نیز به صورت زیر تعریف شده است:

$$\mathbf{D} = \frac{1}{2} (\mathbf{L} + \mathbf{L}^T) \quad (14-\text{پ})$$

در اینجا \mathbf{D} تansور نرخ تغییر شکل نامیده می‌شود که در نرمافزار Abaqus نمادی از نرخ کرنش^۵ است. در نهایت باید به این نکته اشاره نمود که تansور نرخ مجازی تغییر شکل $\delta\mathbf{D}$ و نرخ مجازی چرخش $\delta\mathbf{W}$ در رابطه‌ی ماتریس ژاکوبین (رابطه‌ی ۲-۹) به صورت زیر تعریف شده است:

^۱ Corotational

^۲ Antisymmetric

^۳ Spin

^۴ Rate of Rotation

^۵ Strain Rate

$$\delta \mathbf{D} = \frac{1}{2} \left(\delta \mathbf{F} \cdot \mathbf{F}^{-1} + (\delta \mathbf{F} \cdot \mathbf{F}^{-1})^T \right) \quad (15_{\text{پ}})$$

$$\delta \mathbf{W} = \frac{1}{2} \left(\delta \mathbf{F} \cdot \mathbf{F}^{-1} - (\delta \mathbf{F} \cdot \mathbf{F}^{-1})^T \right) \quad (16_{\text{پ}})$$

جزئیات بیشتر در مورد مفهوم این رابطه در [۱۱۰] ارائه شده است.

پیوست پ) الگوریتم اغتشاش

همان‌طور که در فصل سوم توضیح داده شد، رابطه ۲۷-۳ دارای ساده‌سازی‌هایی است که ممکن است منجر به واگرایی بعضی از مسائل شود. بنابراین از روش‌هایی مانند روش اغتشاش [۱۱۱] برای تخمین ماتریس ژاکوبین استفاده می‌شود که البته در مسائل با درجات زیاد آزادی چندان خوب عمل نمی‌کند [۱۲۹] ولی استفاده همزمان از این الگوریتم و رابطه‌ی ۲۷-۳ می‌تواند منجر به همگرایی قابل قبول مدل عددی گردد. بر این اساس ماتریس ژاکوبین به وسیله‌ی رابطه‌ی زیر بدست می‌آید [۱۱۱]:

$${}^4c_{ijkl} \simeq \frac{1}{J\xi} \left[\tau \left(\hat{F}^{(kl)} \right)_{ij} - \tau (F)_{ij} \right] \quad (۱۷-پ)$$

که در آن ξ پارامتر اغتشاش است که معمولاً مقدار پیشنهادی برای آن 10^{-8} است و $\hat{\mathbf{F}}^{(kl)}$ اختلال گرادیان تغییر شکل مرتبط با مولفه‌ی (k, l) است که به صورت زیر بدست می‌آید:

$$\left(\hat{F}^{(kl)} \right)_{ij} = F_{ij} + \frac{\xi}{2} \left(\delta_{ik} F_{lj} + \delta_{jk} F_{li} \right) \quad (۱۸-پ)$$

برای توضیحات بیشتر به [۱۱۱] رجوع شود.

Abstract:

It has been experimentally proposed that the discrete regions of articular cartilage along with different subchondral regions, known as the bone-cartilage unit, are biomechanically altered during osteoarthritis degenerations. However, a validated computational framework capturing all of the dominant changes in multiphasic parameters has not yet been developed. In this study, a new validated finite element model is proposed which is a combination of several previously well-established nonlinear, depth-dependent, fibril-reinforced swelling finite element models in order to improve the accuracy and functionality of the simulations. Then, some simulations are conducted by means of the dominant parameters in accordance with recent research and computational implementations of unconfined compression and indentation compression tests. In addition to geometrical variations due to fibrillation and permanent split line torsions, the aforementioned dominant parameters include proteoglycan depletion, collagen fibrillar softening, permeability and fluid fraction increase for approximately non-advanced osteoarthritis. The results depict the importance of subchondral bone tissues in fluid distribution within the bone-cartilage unit by decreasing the fluid pressure and permeation during osteoarthritis. Furthermore, the osteoarthritis composition-based studies shed light on the significant biomechanical role of the calcified cartilage in stress contributions, together with fluid and osmotic pressure alterations and insignificant role of minor fibrillar abnormalities in load sharing of subchondral bone constituents. We conclude that subchondral bone discrete parts play a key role in the pathogenesis of osteoarthritis. Nevertheless, minor fibrillar abnormalities that are not in the deep zone of articular cartilage have a regional degenerative effect, although a negligible influence on the subchondral bone tissues.

Keywords: Multiphasic osteoarthritis degeneration, Finite element simulation, Bone-cartilage Unit



**Iran University of Science and Technology
School of Mechanical Engineering**

Computational and biomechanical investigation into the degeneration of articular cartilage main constituents in osteoarthritis

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirement for the
Degree of Master of Science in Biomedical Engineering**

**By:
Seyed Shayan Sajjadinia**

**Supervisor:
Dr. Mohammad Haghpanahi**

**Advisor:
Dr. Mohammad Razi**

December 2017