

تأثیر استفاده از تقسیم‌کننده جریان بر میزان گرفتگی مجدد شریان کرونر استنت گذاری شده به روش مدل سازی

دکتر وهاب دهلقی* دکتر سیامک نجاریان** دکتر محمد تفضلی شادپور***

The effect of flow divider on restenosis in stented human coronary artery with modelling

V Dehlaghi ❖ S Najarian M Tafazzoli Shadpour

دریافت: ۸۵/۱۱/۲۱ پذیرش: ۸۶/۸/۱۰

*Abstract

Background: Shear stress is known to play a central role in restenosis formation and is sensitive to stent geometry.

Objective: To investigate the effect of flow divider on restenosis in a stented human coronary artery.

Methods: The present paper describes a qualitative study in which a computational fluid dynamics model to analyze the blood flow in a stented human coronary artery was used. Stents were assumed with real structure and modeled using the commercial software package (Gambit, V2.0). A flow divider is a flexible cylindrical body with different diameters and lengths which is centered within the stent lumen by means of self-expandable stabilizing arms. The blood flow was modeled as an incompressible Newtonian viscous fluid. Rigid geometric boundary conditions were assumed for all simulations. The governing equations were solved using the commercial software package (Fluent, V6.0.12).

Findings: The wall shear stress between stent struts was sensitive to the flow divider, and the wall shear stress distributions for different types of flow divider were calculated.

Conclusion: Application of a flow divider led to noticeable increase in wall shear stress in stented segment.

Keywords: Stent, Arteries, Computational Fluid Dynamics

*چکیده

زمینه: یکی از مشکلات متعاقب کارگذاری استنت، گرفتگی مجدد شریان است که به صورت معکوس به تنش برشی در دیواره شریان وابسته است.

هدف: مطالعه به منظور تعیین تأثیر استفاده از تقسیم‌کننده جریان بر میزان گرفتگی مجدد شریان استنت گذاری شده انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه کیفی طی سال‌های ۱۳۸۳ تا ۱۳۸۵ در دانشکده مهندسی پزشکی دانشگاه صنعتی امیرکبیر انجام شد. خون به صورت یک سیال نیوتنی و غیرقابل تراکم و دیواره شریان به صورت صلب فرض شدند. برای تحلیل جریان خون در شریان کرونر استنت گذاری شده از دینامیک سیالات محاسباتی استفاده شد. هندسه واقعی استنت و تقسیم‌کننده جریان با استفاده از نرم افزار Gambit, V2.0 طراحی شدند و برای حل معادلات ناویر-استوکس از نرم افزار Fluent, V6.0.12 استفاده شد.

یافته‌ها: با نصب تقسیم‌کننده جریان، تنش برشی در دیواره شریان در پایین دست و بالادست در ناحیه استنت گذاری شده افزایش یافت. **نتیجه‌گیری:** نصب تقسیم‌کننده جریان الگوی جریان خون در شریان را تغییر داده و احتمال ایجاد گرفتگی مجدد در شریان استنت گذاری شده را کاهش می‌دهد.

کلیدواژه‌ها: استنت، سرخرگ‌ها، دینامیک سیالات محاسباتی

* استادیار مهندسی پزشکی، بیومکانیک دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

** استاد مهندسی پزشکی، بیومکانیک دانشکده مهندسی پزشکی دانشگاه صنعتی امیرکبیر

*** استادیار مهندسی پزشکی، بیومکانیک دانشکده مهندسی پزشکی دانشگاه صنعتی امیرکبیر
آدرس مکاتبه: کرمانشاه، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، دانشکده پزشکی، تلفن ۴۲۷۴۶۱۹-۰۸۳۱

❖Email: dehlaghi@aut.ac.ir

مقدمه:

بیماری آترواسکلروز (تصلب شرایین)، شایع‌ترین بیماری سیستم قلب و عروق است که در آن تشکیل پلاک در دیواره رگ، اندازه مجرای عبور خون را کاهش می‌دهد.^(۱) در مراحل پیشرفته، اقدام‌های بالینی ویژه‌ای از قبیل عمل جراحی بای-پس، آنژیوپلاستی با بالن و کاشت استنت برای مداوای گرفتگی عروق استفاده می‌شوند.

وظیفه استنت‌ها باز نگه داشتن شریان بیمار و ایجاد مجرای مناسب برای عبور جریان خون است. استنت‌ها برای اولین بار در سال ۱۹۶۹ توسط دوتر در عروق حیوان‌ها استفاده شدند.^(۲) بعد از مطالعه روی نتایج موفقیت آمیز کاشت استنت‌های استنلس استیل و نیتینول در حیوان‌ها،^(۳) در سال ۱۹۸۶ اولین استنت خود اتساع از جنس استنلس استیل به صورت موفقیت آمیز در عروق کرونر انسان کار گذاشته شد.^(۴)

امروزه بیش از ۵۵ نوع استنت استاندارد برای استفاده در عروق کرونر وجود دارد.^(۵) استنت‌ها به سادگی کاشته می‌شوند، ضریب اطمینان عمل آنژیوپلاستی را افزایش می‌دهند و با کاهش میزان تنگی مجدد، موفقیت بالینی عمل را افزایش می‌دهند. نتایج آنژیوگرافی و بالینی کاشت استنت‌ها در ضایعه‌هایی که شکل ظاهری پیچیده دارند (همانند پلاک‌های غیر متقارن) نسبت به روش آنژیوپلاستی با بالن مطلوب‌تر است.^(۶ و ۷)

یکی از مشکلات کاشت استنت‌ها، تنگی مجدد است. عواملی که احتمال ایجاد تنگی مجدد را در استنت‌ها افزایش می‌دهند، عبارتند از دیابت، کارگذاری چند استنت، استنت‌های کوچک (با قطر کوچک‌تر از ۳ میلی‌متر)، استنت‌های بلند، هم پوشانی استنت‌ها، کارگذاری استنت‌ها در پیوندهای وریدی یا شریانی در بیماری‌های مزمن.^(۸-۱۱) هنگامی که یک استنت در داخل شریان قرار می‌گیرد، خون نسبت به مواد تشکیل دهنده استنت واکنش نشان می‌دهد. مهم‌ترین اقدام‌ها برای مقابله با این واکنش عبارتند از: زودن پلاکت‌ها

برای محدود کردن میزان لخته‌زایی، استفاده از روش‌های جدید کارگذاری استنت به منظور به حداقل رساندن میزان صدمه به سلول‌های اندوتلیال، پرداخت سطح برای بهینه کردن واکنش خون و سطح استنت و فرآیندهای تشعشی به منظور محدود کردن مهاجرت سلول‌های صاف در داخل لایه اینتیمی رگ. با این حال، احتمال تنگی مجدد در استنت‌ها در حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد و در بعضی از بیماران بالاتر از ۵۰ درصد است که این امر کارایی استنت را کاهش می‌دهد.^(۱۲-۱۴)

میزان رشد لایه اینتیمای در عروق استنت گذاری شده به صورت معکوس به تنش برشی وابسته است و در نتیجه در ایجاد تنگی مجدد استنت‌ها نقش اساسی دارد.^(۱۵-۱۸) مطالعه‌های انجام شده در محیط زنده نشان داده است که با کاشت یک تقسیم کننده جریان در استنت، الگوی جریان خون و میزان رشد لایه اینتیمای دستخوش تغییرات می‌شود.^(۱۹ و ۲۰) لذا، این مطالعه با هدف تعیین تأثیر استفاده از تقسیم کننده جریان بر میزان گرفتگی مجدد شریان استنت گذاری شده انجام شد.

***مواد و روش‌ها:**

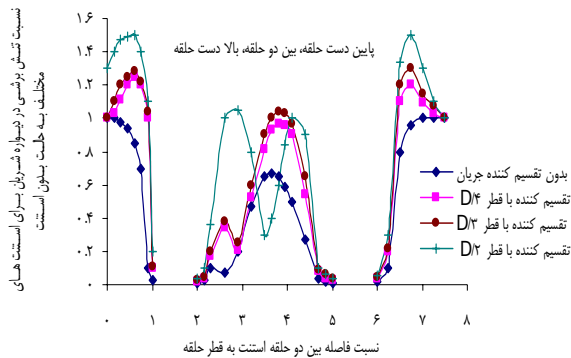
این مطالعه کیفی طی سال‌های ۱۳۸۳ تا ۱۳۸۵ در دانشکده مهندسی پزشکی دانشگاه صنعتی امیر کبیر انجام شد. برای ساختن مدل سه بعدی شریان، استنت و تقسیم کننده جریان از نرم افزار Gambit استفاده شد.^(۲۱) ابتدا سه نیم‌رخ دایره، مربع و مثلث برای مفتولی که با آن حلقه‌های استنت ساخته می‌شود تعریف گردید. با برش قطعه‌هایی از این مفتول با اندازه‌هایی برابر با ابعاد استنت‌های موجود، سه حلقه با شکل‌های شش ضلعی، چهار ضلعی و بیضی ساخته شد. با دوران هر کدام از این حلقه‌ها بر روی محیط یک دایره با قطری برابر با قطر شریان مورد نظر و اتصال حلقه‌ها به همدیگر، یک استنت با طولی برابر یک حلقه ساخته شد. سپس با

مدل‌ها را در محدوده وسیعی از میدان جریان، شامل جریان‌های با رژیم آرام یا آشفته، جریان‌های تراکم‌پذیر یا تراکم‌ناپذیر، جریان‌های با انتقال حرارت و واکنش-های شیمیایی و انتقال جرم حل کرد.

* یافته‌ها:

برای استنت بدون تقسیم‌کننده جریان، حداکثر تنش برشی اعمال شده به دیواره شریان در بین دو حلقه از استنت کمتر از ۶۰ درصد حالت بدون استنت بود و در ۵۰ درصد فاصله بین دو حلقه، تنش برشی دیواره کمتر از ۱۰ درصد حالت بدون استنت بود (نمودار شماره ۱).

نمودار ۱- مقایسه حداکثر تنش برشی اعمال شده به دیواره شریان در حالت‌های مختلف



در بالا دست اولین حلقه استنت و پایین دست آخرین حلقه استنت، جدایی جریان اتفاق افتاد که طول آن در خلال یک سیکل قلبی متغیر بود. اندازه ناحیه جدایی جریان در پایین دست استنت بزرگ‌تر از بالا دست استنت بود.

با قرار دادن یک تقسیم‌کننده جریان با قطر $D/4$ در استنت، تنش برشی اعمال شده به دیواره شریان در بین دو حلقه استنت در حدود ۸۰ درصد افزایش یافت. با افزایش قطر این تقسیم‌کننده به $D/3$

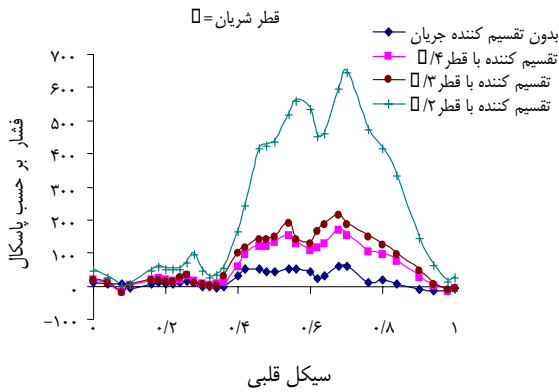
اتصال استنت‌های یک حلقه‌ای به همدیگر، استنت‌هایی با طول‌های مختلف ایجاد شد. مدل استنت ساخته شده به داخل یک شریان هم قطر منتقل و دو شکل با یکدیگر ترکیب شدند. حجم به دست آمده متناظر با یک شریان بوده که در داخل آن استنت گذاشته شده است.

تقسیم‌کننده جریان، استوانه‌ای با قطر و طول متغیر است که در مرکز شریان قرار گرفته و به وسیله چهار پایه در ابتدا و انتهای استنت بر روی دیواره آن ثابت می‌شود. قطر پایه‌های نگه‌دارنده دو برابر قطر حلقه‌های استنت انتخاب شد تا ضمن ایجاد مقاومت کمتر در برابر جریان خون، توانایی تحمل نیروی محوری وارد شده بر تقسیم‌کننده جریان توسط سیال را داشته باشد. شرط مرزی سرعت صفر بر دیواره شریان، سطوح استنت، سطح تقسیم‌کننده جریان و پایه‌های نگه‌دارنده آن اعمال شد و هیچ گونه انتقال جرمی در دیواره شریان وجود نداشت. قطر شریان مدل شده برابر قطر واقعی شریان کرونر و ۴ میلی‌متر در نظر گرفته شد.

با توجه به مشخصات حجم در نظر گرفته شده برای یک شریان استنت گذاری شده، از الگوریتم Tgrid نرم افزار Gambit و در مدل دو بعدی با استفاده از قطعه‌های مثلثی و در مدل سه بعدی با استفاده از قطعه‌های چهار ضلعی شریان مدل شده شبکه بندی شد. ابعاد قطعه‌ها 0.05 میلی‌متر در نظر گرفته شد که با کاهش آن به مقدار ۳۰ درصد تغییراتی کمتر از ۱ درصد در نتایج مشاهده شد.

دیواره شریان در ناحیه استنت گذاری شده و قبل و بعد از آن صلب فرض شد. تحقیقات نشان داده که با توجه به افزایش سختی دیواره شریان در اثر تشکیل پلاک، خطای ناشی از این فرض قابل صرف نظر است^(۲۲-۲۵) با توجه به نرخ کرنش برشی در شریان کرونر، خون را می‌توان سیال نیوتنی و غیر قابل تراکم در نظر گرفت. معادله‌های ناور-استوکس حاکم بر جریان به وسیله نرم افزار Fluent, V6.0.12 و با استفاده از روش حجم محدود حل شدند. با این نرم افزار می‌توان

نمودار ۳ - تأثیر تقسیم کننده جریان با قطرهای مختلف بر روی فشار مورد نیاز برای ایجاد دبی یکسان

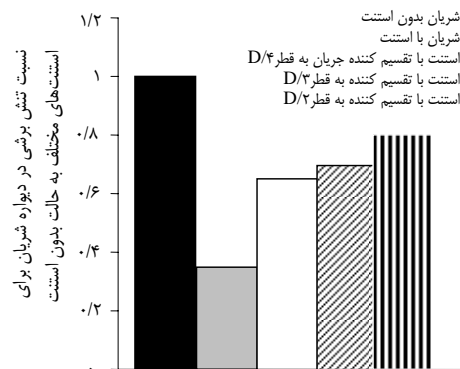


تنش برشی در دیواره شریان محصور شده بین اولین حلقه استنت حداکثر ۵۰ درصد حالت بدون استنت با حلقه‌های چهار ضلعی بود. در طول استنت مقدار تنش برشی در دیواره شریان کاهش یافت. برای حلقه‌های ردیف دوم مقدار تنش برشی در دیواره شریان حداکثر ۴۰ درصد حالت بدون استنت بود. در حلقه‌های چهار ضلعی، گوشه‌ها نقاط بحرانی بودند. تنش برشی اعمال شده به دیواره شریان در این نقاط کمتر از ۱۰ درصد حالت بدون استنت بود. اندازه این نقاط بحرانی در حلقه‌های انتهایی بیش‌تر از ابتدایی بود. تنش برشی اعمال شده بر روی نیمرخ حلقه‌های استنت، ۲ تا ۲/۵ برابر مقدار تنش برشی اعمال شده به دیواره شریان بدون استنت بود.

تقسیم کننده جریان به قطر $D/3$ ، باعث افزایش حداکثر تنش برشی اعمال شده به دیواره شریان در ناحیه استنت گذاری شده به میزان دو برابر نسبت به حالت بدون استنت شد. با نصب تقسیم کننده جریان، حداقل تنش برشی اعمال شده به سطح حلقه اول استنت بیش‌تر از ۱۰ درصد حالت بدون استنت شد. در حالی که بدون استفاده از تقسیم کننده جریان، تنش برشی در ۲۵ درصد از سطح حلقه اول استنت بین صفر تا ۱۰ درصد حالت بدون استنت بود.

تنش برشی نسبت به حالت قبل در حدود ۱۰ درصد افزایش یافت. با افزایش قطر تقسیم کننده به $D/2$ ، الگوی جریان بین دو حلقه تغییر کرد و در همسایگی حلقه‌ها که نواحی بحرانی بودند، تنش برشی افزایش یافت و مقدار آن برابر حالت بدون استنت شد. در حالی که در فاصله کمی بین حلقه‌ها (حدود ۱۰ درصد فاصله بین دو حلقه) تنش برشی کاهش یافت و مقدار آن برابر ۴۰ درصد حالت بدون استنت شد (نمودار شماره ۲).

نمودار ۲ - مقایسه متوسط تنش برشی اعمال شده به دیواره شریان برای قطرهای مختلف تقسیم کننده جریان



تقسیم کننده جریان باعث کاهش طول ناحیه جدایی جریان و در نتیجه افزایش تنش برشی در بالادست و پایین دست استنت شد. پایه‌های نگه دارنده تقسیم کننده جریان، الگوی جریان خون را طوری تغییر دادند که تنش برشی در بالادست و پایین دست آنها کاهش، ولی در سمت راست و چپ افزایش یافت.

مقدار فشار متناظر با تقسیم کننده‌های جریان با قطرهای مختلف برای ایجاد دبی یکسان در کاشت استنت، دو برابر حالت بدون استنت بود. در صورت استفاده از تقسیم کننده جریان با قطرهای مختلف در استنت، فشار در ورودی شریان در طول سیکل قلبی افزایش یافت (نمودار شماره ۳).

* بحث و نتیجه گیری:

نتایج نشان داد که الگوی جریان خون در شریان به وسیله تقسیم کننده جریان تغییر می کند. تقسیم کننده جریان با هدایت جریان خون به طرف دیواره های شریان، باعث حذف جدایی جریان در فاصله بین حلقه های استنت می شود و در نتیجه تنش برشی در فاصله بین دو حلقه استنت افزایش می یابد. در پایین دست تقسیم کننده جریان و در مرکز شریان، گردابه ای تشکیل می شود که اندازه آن در طول سیکل قلبی تغییر می کند. هر چه اندازه این گردابه بزرگ تر شود، طول ناحیه جدایی جریان در پایین دست استنت و در نتیجه احتمال ایجاد تنگی مجدد کاهش می یابد. با افزایش قطر تقسیم کننده جریان، اندازه این گردابه افزایش می یابد. از طرفی این افزایش قطر، سطح مقطع جریان را کم می کند و باعث افزایش گرادیان فشار می شود. بنابراین با مقایسه نتایج به دست آمده برای قطرهای مختلف و با در نظر گرفتن افزایش به وجود آمده در تنش برشی اعمال شده به دیواره شریان و فشار در ورودی شریان هنگام استفاده از تقسیم کننده جریان، قطر بهینه برای تقسیم کننده جریان، $D/3$ است. با توجه به این که افزایش فشار برای تقسیم کننده جریان با قطر $D/4$ حدود ۳ برابر، با قطر $D/3$ حدود ۴ برابر و با قطر $D/2$ حدود ۷ برابر حالت استنت بدون تقسیم کننده جریان است. باید از نظر بالینی بررسی شود که اعمال این افزایش فشار در سیستم شریانی امکان پذیر است یا خیر. تقسیم کننده جریان با تغییر الگوی جریان خون در ناحیه ورودی استنت، باعث افزایش تنش برشی اعمالی به این ناحیه می شود و در نتیجه احتمال ایجاد تنگی مجدد را کاهش می دهد. این یافته با یافته های حاصل از مطالعه های بالینی انجام شده مطابقت دارد.^(۳۱) قطر پایه های نگه دارنده تقسیم کننده جریان، باید طوری انتخاب شود که توانایی تحمل نیروهای وارده از طرف جریان را داشته باشد و مقاومت قابل قبولی در مقابل جریان ایجاد نماید. بنابراین، به نظر می رسد مطالعه بر

روی تعیین قطر و خواص مکانیکی مناسب برای این بازوهای نگه دارنده ضروری باشد.

* سپاس گذاری:

از راهنمایی های آقای دکتر ناصر فتورایی در این تحقیق قدردانی می شود.

* مراجع:

1. Glogov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN. Hemodynamics and Atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries. Arch Pathol Lab Med 1998 Oct; 112(10): 1018-31
2. Dotter CT. Transluminally- placed coilspring endarterid tube grafts. Long-term patency in canine popliteal artery. Invest Radiol 1969 Sep; 4(5):329-32
2. Dotter CT, Buschmann RW, McKinney MK, Rosch J. Transluminally expandable nitinol coil stent grafting: preliminary report. Radiology 1983 Apr; 147(1): 259-60
3. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. N Engl J Med 1987 Mar 19; 316 (12): 701-6
4. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, et al. Restenosis after coronary placement of various stent types. Am J Cardiol 2001 Jan; 87(1): 34-9
5. Lee D, Chiu JJ. Intimal Thickening under shear in a carotid bifurcation, a numerical study. J Biomech 1996 Jan; 29(1): 1-11
6. Danenberg HD, Welt FG, Walker M 3rd, et al. Systemic inflammation induced by lipopolysaccharide increases neointimal formation after balloon and stent injury in rabbit. Circulation 2002 Jun 18; 105(24): 2917-22
7. Murata T, Hiro T, Fujii T, Yasumoto K. Impact of the cross-sectional geometry of the post-deployment coronary stent on in-stent

8. Tavakoli-Gholpayeghani A, Najarian S, Firouzi F. Numerical simulation of unsteady blood flow with Newtonian and non-newtonian behaviors through a stenosed artery. *Daneshvar Medical J* 2003; 39: 23-29
 9. LaDisa JFJ, Olson LE, Molthen RC, et al. Alterations in wall shear stress predict sites of neointimal hyperplasia after stent implantation in rabbit iliac arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: 2465-75
 10. Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, et al. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation* 2002 Jun 25; 105(25): 2974-80
 14. Najarian S, Dargahi J, Firouzi F, Afsari F. Unsteady simulation of distal blood flow in an end-to-side anastomosed coronary bypass graft with stenosis. *Biomed Mater Eng* 2006; 16(5):337-47
 15. LaDisa JF Jr, Olson LE, Guler I, et al. Circumferential vascular deformation after stent implantation alters wall shear stress evaluated using time-dependent 3D computational fluid dynamics models. *J Appl Physiol* 2005 Mar; 98: 947-57
 16. Tafazzoli-Shadpour M, Dehlaghi V, Avolio A. Analysis of Blood Flow in Stented Human Computational Fluid Dynamics. *The 12th International Biomedical Engineering*. 2005; Singapore
 17. Wentzel JJ, Whelan DN, van der Giessen WJ, et al. Coronary stent implantation changes 3D vessel geometry and 3D shear stress distribution. *J Biomech* 2000 Oct; 33 (10): 1287-95
 18. Wentzel JJ, Krams R, Schuurbiens JCH, Serruys PW. Relationship between neointimal thickness and shear stress after wall stent implantation in human coronary arteries. *Circulation* 2001; 103: 1740
 19. Wentzel JJ, Gijssen FJ, Stergiopoulos N, et al. Shear stress, vascular remodeling, and neointimal formation. *J Biomech* 2003 May; 36 (5): 681-8
 20. Carlier SG, van Damme LC, Blommerde CP, et al. Augmentation of wall shear stress inhibits neointimal hyperplasia after stent implantation: inhibition through reduction of inflammation? *Circulation* 2003 Jun 3; 107(21): 2741-6
 21. Dehlaghi V, Tafazzoli-Shadpour M. Analysis of pulsatile blood flow in stented human coronary arteries. *Proceedings of the 5th World Congress of biomech*. 2006; Munich, Germany.
 22. Dehlaghi V, Tafazzoli-Shadpour M, Najarian S. Numerical analysis of pulsatile blood flow in a stented human coronary artery with a flow divider. *Am J Appl Sci* 2007; 4(6): 397-404
 23. Dehlaghi V, Tafazzoli-Shadpour M, Najarian S. Analysis of wall shear stress in stented coronary artery using 3D computational fluid dynamics modeling. *J Mater Proc Technology* 2008; (197): 174-81
 11. Nicoud F, Vernhet H, Dautzat M. A numerical assessment of wall shear stress changes after endovascular stenting. *J Biomech* 2005 Oct; 38 (10): 2019-27
 12. Virmani R, Farb A, Guagliumi G, Kolodgie FD. Drug-eluting stents: caution and concerns for long-term outcome. *Coron Artery Dis* 2004 Sep; 15(6): 313-8
۲۴. دهلقی و، تفضلی شادپور م، نجاریان س. تحلیل جریان سه بعدی و پایدار خون در شریان کرونر استنت گذاری شده. *مجله علمی پژوهشی امیرکبیر، پاییز و زمستان ۱۳۸۶، سال ۱۸ (شماره ۶۷): ۴۵-۵۲*
25. Dehlaghi V, Najarian S, Tafazzoli-Shadpour M. Effect of stent geometry on phase shift between pressure and flow waveforms in stented human coronary artery. *Am J Appl Sci* 2008; 5(4): 340-6