

مشخصه‌یابی قرنیه انسان با به کار بردن مدل ناهمسان‌گرد تقویت شده با فیبر توسط روش اجزاء محدود معکوس

میلاذ مهدیان^۱، علیرضا سیف‌زاده^{۲*}، علی مختاریان^۳ و فریده درودگر^۴

اطلاعات مقاله	چکیده
دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۰۶/۳۰	
پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۱۲/۰۶	
واژگان کلیدی:	
قرنیه، تست کشش، بهینه‌سازی، تقویت‌شده با فیبر، هایپروویسکوالاستیک، جهت‌گیری فیبر، سفت شدن، پاسخ‌گذار.	هدف از این مطالعه، پیش‌بینی پاسخ‌گذار بافت قرنیه انسانی با استفاده از مدل ساختاری متناسب با رفتار بیومکانیکی آن بود. برای این منظور تغییر شکل بافت قرنیه انسان توسط آزمون کشش تک‌محوره، به ازای سه نرخ کرنش متفاوت (سرعت‌های بارگذاری ۱، ۵ و ۱۰ میلی‌متر بر دقیقه)، بررسی شد. در این مطالعه، تعداد ۸ پارامتر مواد مدل ساختاری ناهمسان‌گرد تقویت‌شده با فیبر هایپروویسکوالاستیک، با زوایای مختلف فیبرها با استفاده از کوپل اجزاء محدود-بهینه‌سازی و داده‌های آزمایشگاهی به دست آمد. این مدل پراکندگی فیبرها را به همراه تغییر جهت آن‌ها در طول مدت بارگذاری و همچنین رفتار غیرخطی تغییر شکل محدود بافت را به همراه خاصیت ویسکوالاستیک ذاتی ماتریس زمینه در نظر گرفته است. با افزایش و کاهش پارامترهای مواد بهینه شده، تأثیر هر پارامتر بر روی پاسخ نمونه‌ها در شبیه‌سازی تست کشش بررسی شد. افزایش نرخ کرنش باعث افزایش سفتی نمونه‌های تحت آزمایش شده که این سفت شدن در قسمت انتهایی پاسخ بافت در نرخ کشش آهسته‌تر (۱ میلی‌متر بر دقیقه)، قابل توجه بوده و با افزایش نرخ کرنش (۵ و ۱۰ میلی‌متر بر دقیقه)، این افزایش سفتی به میزان قابل توجهی کاهش یافته است. در پایان رفتار مدل و ارتباط آن با ریزساختارشان، از قبیل فیبرهای کلاژنی، مورد بررسی قرار گرفت. بررسی نتایج نشان داد که شبیه‌سازی عددی انجام شده برای پیش‌بینی رفتار بافت قرنیه در مقایسه با نتایج تجربی تقریباً بر هم منطبق و از دقت خوبی برخوردار بوده و مدل دارای پایداری قابل قبولی است.

۱- مقدمه

توانایی درک و پیش‌بینی پاسخ قرنیه به چنین شرایطی از اهمیت گذشته، رشد چشم‌گیری در استفاده از مدل‌سازی عددی برای بهبود درک بیومکانیک قرنیه و پیش‌بینی پاسخ چشم به شرایط تونومتری^۲ و جراحی انکساری، مشاهده شد. مهندسی بافت که ترکیبی از اصول مهندسی و دانش زیست‌شناختی است، به طور عام به معنی توسعه و تغییر در زمینه رشد آزمایشگاهی مولکول‌ها و سلول‌ها در

قرنیه شفاف یکی از مهمترین اجزاء پوششی بیرون چشم است. این قسمت یک پوشش محافظتی سخت برای محتویات چشم فراهم می‌کند و به چشم برای شکل کلی آن کمک می‌کند. سهم قرنیه در شکل‌گیری تصویر اجسام در چشم می‌تواند با ناهنجاری‌هایی که به وسیله بیماری، آسیب یا جراحی ایجاد می‌شود، کاهش یابد. بنابراین

* پست الکترونیک نویسنده مسئول: alibor2003@gmail.com

۱. دانشجوی دکتری، گروه مهندسی پزشکی، واحد خمینی شهر، دانشگاه آزاد اسلامی، خمینی شهر، اصفهان، ایران

۲. استادیار، گروه مهندسی پزشکی، واحد خمینی شهر، دانشگاه آزاد اسلامی، خمینی شهر، اصفهان، ایران

۳. استادیار، گروه مکانیک، واحد خمینی شهر، دانشگاه آزاد اسلامی، خمینی شهر، اصفهان، ایران

۴. بنیان‌گذار و مشاور، مرکز تحقیقات بیمارستان چشم نگاه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

² Tonometry

قرنیه استفاده کردند. اگر چه آن‌ها این مدل را برای پیش‌بینی تنش-کرنش J شکل قرنیه به کار بردند، اما این مدل همسان‌گرد تأثیر فیبرها را در پیش‌بینی رفتار بیومکانیکی قرنیه در نظر نگرفته است. همچنین رفتار ویسکوالاستیک قرنیه نیز در این مدل موجود نمی‌باشد [۳۱]. سو و همکاران در سال ۲۰۱۵ روشی برای ساخت مدل بیومکانیک قرنیه ارائه دادند. ابتدا از مدل همسان‌گرد هایپرالاستیک مونی-رولن^۶ بر اساس تابع انرژی ذخیره شده استفاده کردند، سپس مدل اصلاح شده ماکسول^۷ با فنر را برای ویسکوالاستیک قرنیه به کار بردند [۳۲].

در سال ۲۰۱۸، ویتفورد و همکاران اهمیت اضافه کردن خاصیت ویسکوالاستیک را به مدل ناهمسان‌گرد هایپرالاستیک جهت مدل‌سازی دقیق قرنیه انسان برای پیش‌بینی رفتار بیومکانیکی آن تحت تست‌هایی از قبیل تونومتری، نشان دادند. آن‌ها برای گنجانیدن خاصیت ویسکوالاستیک در مدل ساختاری ارائه شده خودشان، یک جمله آسودگی تنش را به تنش‌های ناشی از تغییر شکل-های بالک^۸، ماتریس و فیبرها اضافه کرده و مدل ساختاری ناهمسان‌گرد هایپرالاستیک را به داده‌های تنش-کرنش قرنیه انسان منطبق کردند. مدل آن‌ها بر مبنای گوناگونی محلی چگالی فیبریل کلاژن^۹ بوده که این مدل ساختاری رفتار تنش-کرنش را به ۴ مؤلفه تجزیه کرده است که عبارتند از: (۱) تغییر شکل بالک بدون برش؛ (۲) پاسخ تغییر شکل برشی^{۱۰} ماتریس همسان‌گرد به کشش و فشار؛ (۳) تغییرات محلی و ناهمسان‌گرد فیبریل‌های کلاژن؛ و (۴) مؤلفه‌ی وابسته به زمان که ارائه دهنده رفتار وابسته به نرخ کرنش و غیرخطی بافت می‌باشند. آن‌ها اهمیت تغییر سفتی و خواص ویسکوالاستیک با افزایش سن را بررسی کردند. البته در تحقیق آن‌ها، مدول برشی و بالک مدل هایپرالاستیک، به عنوان تابعی از زمان در نظر گرفته نشده است [۳۳].

از طرفی دیگر، رفتار هیستریزیس^{۱۱} قرنیه نشان دهنده‌ی جذب انرژی غیرقابل برگشت توسط بافت قرنیه می‌باشد. تاج‌الدین و همکاران در سال ۲۰۱۹ خواص بیومکانیک قرنیه را در بیماران دیابتی با استفاده از خواص هیستریزیس

بافت و یا عضو برای جایگزینی یا ترمیم قسمت آسیب‌دیده بدن است [۴]. در مهندسی بافت، به دست آوردن خواص مواد ساختاری قرنیه با استفاده از مدل دقیقی که بتواند رفتار دقیق بیومکانیکی آن را پیش‌بینی کند، ضروری است. مدل‌های عددی در دقت و ارائه شرایط طبیعی چشم بهبود یافته‌اند. در دهه‌های ۱۹۸۰ و ۱۹۹۰ رایج بود که مدل‌های عددی قرنیه را الاستیک خطی^۱، رفتار مواد آن را همگن و توپوگرافی^۲ آن را کروی فرض کنند [۵-۸]. از آن زمان و با درک بهتر رفتار قرنیه و توپوگرافی به دست آمده به طور تجربی و بالینی، دیگر نیازی به این فرضیه‌ها نیست [۹]. افزایش قدرت محاسبات در طی این سه دهه، تولید و اجرای مدل‌های زیادی از قرنیه غیرخطی با مش‌های اجزاء محدود مناسب و با در نظر گرفتن سایر اجزای چشم را ممکن ساخت [۱۰ و ۱۱].

اما با وجود این پیشرفت، تا به امروز شبیه‌سازی عددی قرنیه در بهبود کارهای بالینی نقش محدودی داشته است. یک مثال از این وضعیت را می‌توان در تلاش برای ایجاد مدل‌های عددی جراحی انکساری، که در آن به روش‌های شبیه‌سازی توجه شده است، مشاهده کرد [۱۲-۲۲]. تحولات اخیر در دستیابی به جزئیات ریزساختار قرنیه، مشخصات مواد و نقشه‌برداری توپوگرافی، اطلاعات باارزشی را برای مدل‌سازی عددی ارائه داده‌اند. کارهای زیادی نیز برای تعیین ناهم‌واری قدامی و خلفی [۲۳-۲۵] و توزیع ضخامت قرنیه [۲۶ و ۲۷] انجام شده است. این ویژگی‌ها فرصت‌های جدیدی را برای ایجاد مدل‌سازی عددی بهتر و کامل‌تر رفتار قرنیه ارائه می‌دهند و به طور بالقوه قابل اعتمادتر هستند. مواد قرنیه شامل دو رفتار هایپرالاستیک^۳ [۲۸] و ویسکوالاستیک^۴ می‌باشند. کاربرد مدل مواد ویسکوالاستیک در عمل جراحی قرنیه، توسط کالیسکه (۲۰۰۰) [۲۹] گسترش یافت. در سال ۲۰۰۶ پاندولفی و منگانیلو رفتار قرنیه را با استفاده از یک مدل هایپرالاستیک ناهمسان‌گرد تقویت شده با فیبر مورد بررسی قرار دادند. در تحقیق آن‌ها، خاصیت ویسکوالاستیک قرنیه در نظر گرفته نشده است [۳۰]. الشیخ و همکاران در سال ۲۰۰۶ از یک مدل همسان‌گرد هایپرالاستیک آگدن^۵ جهت مدل‌سازی

⁷ Maxwell

⁸ Bulk

⁹ Collagen Fibril

¹⁰ Shear

¹¹ Hysteresis

¹ Linear Elastic

² Topography

³ Hyper-elastic

⁴ Viscoelastic

⁵ Ogden

⁶ Mooney-Rivlin

بنابراین برای تعیین تعداد زیاد پارامترهای معادله ساختاری بافت قرنیه، که تمام خواص غیرخطی آن را در نظر گرفته و برکاستی‌های مطالعات قبلی غلبه نماید، در این مطالعه از کوپل یک مدل اجزاء محدود با الگوریتم بهینه‌سازی آنیلینگ^۲ استفاده شده است. این مدل ساختاری، ناهمسانگرد، تقویت شده با فیبر و هایپروویسکوالاستیک^۳ بوده و رفتار ویسکوالاستیک ماتریس زمینه، تغییر جهت فیبرها در حین بارگذاری و پراکندگی آن‌ها را به همراه رفتار غیرخطی بافت از قبیل تغییر شکل محدود را در نظر گرفته است. به منظور به دست آوردن پارامترهای این مدل ساختاری، نمونه‌های قرنیه انسانی با استفاده از تست‌های تک‌محوره نواری در نرخ کرنش‌های مختلف آزمایش شده‌اند. در مقایسه با تحقیقات پیشین، در این تحقیق برای اولین مرتبه پاسخ گذار این بافت با استفاده از این مدل ساختاری، مورد بررسی قرار گرفته است. همچنین برای نخستین مرتبه، مدول‌های بالک و برشی ماتریس زمینه‌ی این بافت، به عنوان تابعی از زمان در طول مدت آزمایش به دست آمده‌اند. از مدل مشتق شده که پایه و اساس شبیه‌سازی میکروجرراحی قرنیه است، می‌توان برای بهبود درک رفتار بیومکانیکی قرنیه استفاده کرد.

۲- مواد و روش‌ها

۲-۱- ساختار قرنیه

قرنیه انسان شامل سه لایه متمایز اپیتلیوم^۴ قدامی، اندوتلیوم^۵ خلفی و یک استروما^۶ مرکزی است. بین این لایه‌ها ساختارهای خاص خارج سلولی به نام لایه بومن^۷ و غشای دسمه^۸ وجود دارند. در حالی که اپیتلیوم و اندوتلیوم عمدتاً از کراتینوسیت‌ها^۹ تشکیل می‌شوند، استروما دارای ساختار کامپوزیت متمایز با فیبرهای کلاژن است که در یک ماتریس خارج سلولی غنی از پروتئوگلیکان‌ها^{۱۰}، گلیکوپروتئین‌ها^{۱۱} و کراتوسیت‌ها^{۱۲} گنجانده شده است. استروما که در حدود ۹۰٪ از ضخامت قرنیه چشم انسان را تشکیل می‌دهد، نقش اساسی را در رفتار مکانیکی آن ایفا می‌کند [۲ و ۴۰]. استروما دارای یک ساختار بسیار پیچیده با ۲۰۰ تا ۴۰۰ لایه بر روی آن می‌باشد که عمدتاً موازی با سطح قرنیه است، اما به طور فزاینده‌ای نسبت به سطح

این بافت با یکدیگر مقایسه کردند. آن‌ها نشان دادند که با استفاده از خواص ویسکوالاستیک بافت، می‌توان قرنیه دیابتی را از قرنیه سالم تشخیص داد [۳۴].

در سال ۲۰۱۸ احمد و همکاران، هیستریزس قرنیه را در چشم‌هایی با خطاهای انکساری بالا و چشم‌های بدون قوز قرنیه بررسی کردند. این تحقیق نشان داد که با کم شدن هیستریزس، پاسخ ویسکوالاستیک به طور قابل توجه در چشم‌هایی با قوز قرنیه نسبت به چشم‌های سالم، کاهش می‌یابد [۳۵].

از آنجایی که نمی‌توان خواص ویسکوالاستیک بافت را که ناحیه‌ی گذار پاسخ آن را پیش‌بینی می‌کند، به روش تحلیلی به دست آورد، لازم است یک روش سعی و خطا مانند اجزاء محدود استفاده شود [۳۶]. کوپل مدل اجزاء محدود با الگوریتم بهینه‌سازی این امکان را می‌دهد تا خواص بهینه‌ی بافت با دقت بالا به دست آیند [۳۷ و ۳۸]. سیف‌زاده و همکارانش، یک مدل غیرخطی ناهمسان‌گرد تقویت شده با فیبر هایپر-پرو-ویسکوالاستیک^۱ را برای به دست آوردن خواص ساختاری غضروف مفصلی گوسفند ارائه دادند. آن‌ها با کوپل این مدل با الگوریتم بهینه‌سازی و با استفاده از تطبیق نتایج شبیه‌سازی اجزاء محدود با داده‌های آزمون آسودگی-تنش خواص ساختاری بهینه را برای مدل ارائه شده به دست آوردند و مدل خود را به خوبی با نتایج تست غضروف آسیب‌دیده تأیید کردند [۳۹].

در هر حال، مطالعات گذشته با کاستی‌های زیر مواجه بوده‌اند: (۱) تعداد پارامترهای معادلات ساختاری به دست آمده از قرنیه به دلیل فرضیات ساده‌سازی شده محدود بوده‌اند، به طوری که در پیش‌بینی رفتار بیومکانیکی این بافت، در برخی خاصیت ویسکوالاستیک ماتریس زمینه آن [۳۰ و ۳۱] و در برخی دیگر، جهت‌گیری فیبرهای آن در خلال بارگذاری [۲۹ و ۳۱ و ۳۵]، در نظر گرفته نشده‌اند. (۲) در الگوریتم‌های بهینه‌سازی که در مطالعات گذشته برای به دست آوردن تعداد محدود پارامترهای مدل ساختاری نمونه‌ها به کار برده شده‌اند، نیاز به حدس‌های اولیه خوب برای جلوگیری از همگرایی پاسخ این الگوریتم‌ها به مینیمم محلی اجتناب‌ناپذیر بوده است.

⁷ Bowman's layer

⁸ Descemet's Membrane

⁹ Keratinocyte

¹⁰ Proteoglycan

¹¹ Glycoprotein

¹² Keratocytes

¹ Hyper-pro-viscoelastic

² SA (Simulated Annealing)

³ Hyper-viscoelastic

⁴ Epithelium

⁵ Endothelium

⁶ Stroma

مکانیکی استفاده شوند [۵۱]. در این مطالعه، از ۳۰ عدد نمونه قرنیه‌ی کامل انسانی با متوسط سن ۲۸ سال و ضخامت مرکزی 60 ± 60 میکرومتر برای انجام تست‌های آزمایشگاهی، استفاده شد.

همان‌طور که قرنیه اهدا کننده قبل از انجام عمل پیوند باید در محلول اپتیزول (یک محیط نگهدارنده با کیفیت بالا) در دمای زیر 4°C قرار گیرد [۵۱]، به منظور استفاده از پروتکل مشابه، نمونه‌های ما نیز قبل از انجام آزمایش در محلول اپتیزول نگهداری شدند.

یکی از تکنیک‌های آزمایشگاهی برای ارزیابی رفتار قرنیه، تست کشش نواری است. نوارهای بافت قرنیه در جهت آناتومیک مورد نظر استخراج و به صورت نوارهای مستطیل شکل که در حدود 4×12 میلی‌متر مربع هستند، برش داده شدند [۶۴].

از بافت صلبیه در انتهای نوار قرنیه برای اتصال به گیره‌های مکانیکی دستگاه استفاده شد (شکل ۱-الف و ۱-ب). سپس این نوارها در معرض بارگذاری کششی تک‌محوره در یک دستگاه تست مواد، قرار گرفتند (شکل ۱-ج). در تست‌های کششی تک‌محوره، نوارهای قرنیه با نرخ کرنش‌های متفاوت (سرعت بارگذاری ۱، ۵ و ۱۰ میلی‌متر بر دقیقه) کشیده شدند تا جایی که به نقطه شکست رسیدند. به ترتیب آزمایش‌ها انجام شدند و داده‌های مربوط به آن‌ها مانند نیروی کشش محوری F و تغییر طول نوار l ثبت شدند. تنش و کرنش نمونه‌ها، به ترتیب با استفاده از روابط $\sigma = \frac{F}{A}$ و $\epsilon = \frac{l}{l_0}$ محاسبه شدند. در این روابط σ تنش، F نیروی کشش محوری، A سطح مقطع نمونه‌ها، ϵ کرنش، l تغییر طول نوار و l_0 طول اولیه نمونه‌ها می‌باشند.

تست‌های کشش تک‌محوره توسط دستگاه Instron 5566 با لودسل $\pm 50\text{N}$ در آزمایشگاه دانشگاه امیرکبیر تهران انجام شدند.

تمامی ۳۰ عدد نمونه انسانی مورد آزمون تست کشش قرار گرفتند و از بین این تعداد آزمایش، میانگین پاسخ‌ها برای سه سرعت تست مطابق با شکل (۲) استخراج شدند. شکل (۲-الف) نیروی اندازه‌گیری شده در طول زمان توسط لودسل دستگاه تست کشش و شکل (۲-ب) نمودار تنش-کرنش مهندسی را برای نمونه بافت قرنیه در طول آزمایش در سرعت‌های متفاوت بارگذاری، نشان می‌دهند.

قدامی در هم آمیخته است [۴۴-۴۱]. افزایش تراکم لایه‌ها ممکن است منجر به تغییرات خواص مکانیکی قرنیه و مقاومت در مقابل تورم شود [۴۵]. در این تحقیق، قرنیه به صورت یک لایه در نظر گرفته شده و رفتار کلی بیومکانیکی آن مورد بررسی قرار گرفت. قرنیه دارای ضخامت متغیر است که این مقدار در مرکز آن حداقل بوده و در طول لیمبوس^۱ به حداکثر می‌رسد.

لایه استروما از فیبرهای کلاژن تشکیل شده‌اند که به طور منظم در یک ماتریس خارج سلولی تعبیه شده‌اند. فیبرهای داخل هر لایه موازی هم هستند، اما زاویه‌های بزرگ با لایه مجاور ایجاد می‌کنند. ساختار فیبرهای کلاژن درون قرنیه از طریق مشاهدات میکروسکوپی بررسی شد.

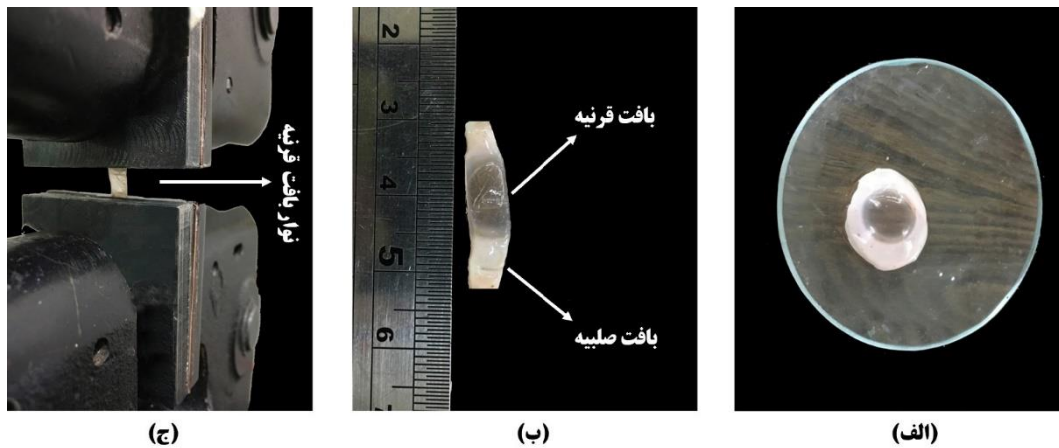
تحقیقات پیشین دو مسیر ترجیحی را که اکثر فیبرها در قرنیه مرکزی انسان در طول آن قرار دارند، یعنی جهات بالایی-پایینی (SI (Superior-Inferior) و شقیقه-بینی (NT (Nasal-Temporal)، که احتمالاً مربوط به رفتار عضلات خارج چشم هستند، شناسایی کرده‌اند [۲۶، ۲۷، ۴۶-۴۹]. داکسر و فرتزل تخمین زده‌اند که ۴۹٪ فیبرها در این دو مسیر جهت‌گیری شده‌اند و ۶۶٪ فیبرها در محدوده ۴۵ درجه در اطراف آن‌ها و ۳۳٪ در بخش‌های باقیمانده قرار دارند [۵۰]. از آنجایی که فیبرها به عنوان عامل اصلی حمل بار استروما شناخته می‌شوند، جهت‌گیری ترجیحی آن‌ها احتمالاً منجر به رفتار مکانیکی ناهمسان‌گرد قرنیه انسان با جهات‌های عمودی و افقی می‌شوند که سفتی بیشتر (مقاومت در برابر تغییر شکل) را در مقایسه با سایر جهات نشان می‌دهد.

با توجه به مشاهدات میکروسکوپی [۵۰] و مشخص شدن زوایایی که فیبرها می‌توانند در آن‌ها جهت‌گیری شده باشند، برای پوشش زوایای مختلف فیبرها، تمامی زوایایی که فیبرها در آن‌ها جهت‌گیری شده‌اند مورد بررسی قرار گرفتند. این زوایا به ترتیب ۸، ۱۸، ۲۲/۵ و ۴۵ درجه می‌باشند.

۲-۲- آماده‌سازی بافت و تست‌های آزمایشگاهی

در اکثر مقالات، با توجه به دشواری در دستیابی قرنیه انسانی، قرنیه خوک، گوسفند، بز یا گاو را به عنوان مدل تحقیق جایگزین کرده‌اند. این قرنیه‌ها نمی‌توانند به عنوان یک مدل مناسب برای قرنیه‌های انسانی در مطالعات خواص

¹ limbus



شکل ۱- تست کشش تک‌محوره: (الف) قرنیه کامل انسانی، (ب) نوار قرنیه، (ج) تست کشش

۲-۳-۳- چارچوب مکانیک پیوسته

مدل ساختاری غیرخطی ناهمسان‌گرد تقویت شده با فیبر هایپرلاستیک استفاده شده در این تحقیق توسط آگدن، هلزاپفل و گسر [۴۶ و ۵۲] برای مدل‌سازی بافت‌های نرم بیولوژیکی ناهمسان‌گرد، توسعه یافت.

۱-۲-۳- جهت‌گیری فیبرهای کلاژن

دو خانواده از الیاف در آباکوس تعریف و فیبرهای کلاژن با تقارن چرخشی در هر خانواده پراکنده شدند. سطح پراکندگی در جهت‌های فیبر k توسط یک تابع چگالی جهت‌گیری به شرح زیر تعریف می‌شود [۳۸]:

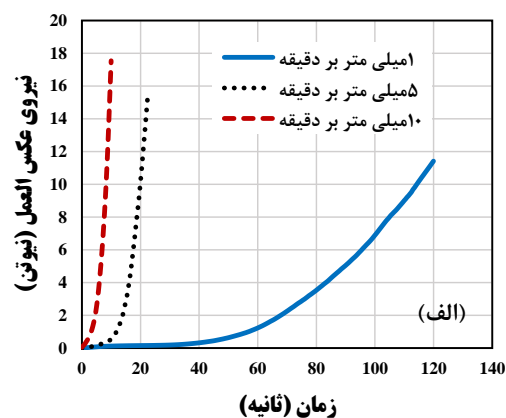
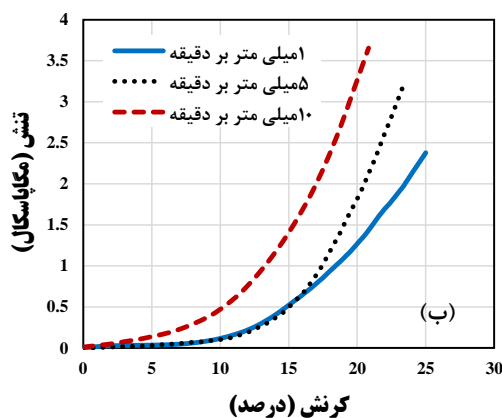
$$k = \frac{1}{4} \int_0^\pi \rho(\theta) \sin^3(\theta) d\theta \quad (1)$$

که در آن $\rho(\theta)$ تعداد فیبرهای نرمالیزه شده با جهت‌گیری در محدوده $[\theta, \theta + d\theta]$ است. مقدار k ($0 \leq k \leq 1/3$) برای فیبرهای کاملاً هم‌جهت (بدون پراکندگی) صفر و برای

فیبرهای توزیع شده به صورت تصادفی (همسان‌گرد) $1/3$ است. همچنین فرض بر این بود که همه خانواده‌های الیاف دارای خواص مکانیکی یکسان و پراکندگی یکسان هستند.

۲-۳-۲- تابع انرژی کرنشی

با استفاده از تئوری پیوسته کامپوزیت‌های تقویت شده با فیبر در کرنش‌های محدود، تابع انرژی کرنشی $U = U(C, A_0, B_0)$ نه تنها به گرادیان تغییر شکل F بلکه به جهت‌گیری فیبر نیز بستگی دارد. $A_0 = a_0 \otimes a_0$ و $B_0 = b_0 \otimes b_0$ تانسورهای ساختاری دو جهت فیبر هستند و C تانسور تغییر شکل کوشی-گرین راست است [۵۳ و ۵۴]. برای دو خانواده فیبرها، مؤلفه‌های تانسور C و بردارهای فیبر a_0 و b_0 معرفی می‌شوند. فیبر در یک زنجیره پیوسته با جهت‌گیری، که توسط بردارهای واحد a_0 و b_0 مشخص می‌شود، تعبیه شد. این بردارها نشان دهنده جهت‌های فیبر هستند.



شکل ۲- (الف) نمودار نیرو-زمان و (ب) نمودار تنش-کرنش در سرعت‌های مختلف تست کشش

هستند:

$$G(\tau) = G_0(g_\infty + \sum_{i=1}^N g_i e^{-\tau/\tau_i}) \quad (الف-۵)$$

$$K(\tau) = K_0(k_\infty + \sum_{i=1}^N k_i e^{-\tau/\tau_i}) \quad (ب-۵)$$

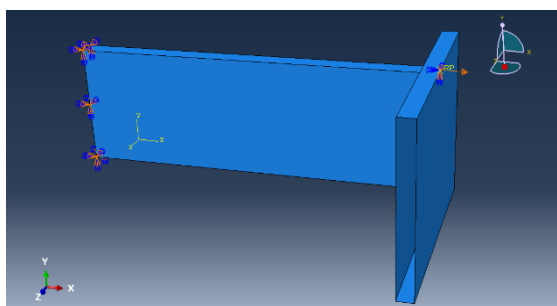
که مدول نرمالیزه آسودگی بدون بُعد g ، به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$g = \frac{G(t)}{G_0} = 1 - \sum_{i=1}^N g_i \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau_i}}\right) \quad (۶)$$

N تعداد جمله‌های سری پرونی، G_0 و K_0 به ترتیب مدول برشی و مدول بالک اولیه هستند. τ_i ثابت زمانی، k_i و g_i ثابت‌های دامنه سری پرونی هستند. k_∞ و g_∞ به ترتیب مدول برشی و مدول بالک بدون بُعد طولانی‌مدت هستند [۵۶].

۲-۴- مدل‌سازی اجزاء محدود

طبق شکل (۵)، نمونه‌ها دقیقاً طبق ابعاد واقعی بافت‌ها (طول ۱۲ میلی‌متر، عرض ۴ میلی‌متر و ضخامت 60 ± 60 میکرومتر)، در نرم‌افزار آباکوس (Version 2020, Dassault Systems, Providence, RI, U.S.A) به صورت مستطیل سه‌بُعدی و با استفاده از المان ۸ گره‌ای کاهش یافته C3D8R شبیه‌سازی شدند.



شکل ۵- مدل اجزاء محدود قرنیه همراه با شرایط مرزی

پس از حساسیت‌سنجی مدل نسبت به اندازه‌ی مش، مجموع مربعات اختلاف (SSD^2) بین نیروی عکس‌العمل کمتر از ۰.۲٪، در هنگام استفاده از ۱۶۹ المان (سایز مش برابر با ۰.۲ میلی‌متر)، به دست آمد. یک سمت مدل با شرایط مرزی جابجایی و دوران در همه جهات و حول همه محورها، صفر در نظر گرفته شد. در طرف دیگر مدل، شرایط مرزی جابجایی دقیقاً مطابق با مدل تحت آزمایش اعمال شدند. بدین صورت که مدل قرنیه در آباکوس با همان جابجایی و سرعت جابجایی که در تست کشش آزمایشگاهی

بردار a_0 جهت‌گیری مکانی را تعریف می‌کند و $|a|$ کشیدگی در جهت فیبر است. هلزافل و همکاران [۵۲] و گسر و همکاران [۴۶] یک مدل سازنده برای مدل‌سازی لایه‌های شریانی با جهت‌گیری فیبر کلاژنی را مطرح کردند:

$$U = C_{10}(\bar{I}_1 - 3) + \frac{1}{D} \left[\frac{(J^{el})^2 - 1}{2} - \ln J^{el} \right] + \frac{\kappa_1}{2\kappa_2} \sum_{\alpha=1}^N \left[\exp(\kappa_2 \langle \bar{E}_\alpha \rangle^2) - 1 \right] \quad (۲)$$

$$\bar{E}_\alpha = \kappa(\bar{I}_1 - 3) + (1 - 3\kappa)(\bar{I}_{4(\alpha\alpha)} - 1) \quad (۳)$$

در اینجا U انرژی کرنشی در واحد حجم مرجع است؛ C_{10} ، D ، κ_1 و κ_2 پارامترهای مواد وابسته به دما هستند؛ N تعداد خانواده فیبرها ($N \leq 3$)؛ \bar{I}_1 اولین متغیر از تانسور تغییر شکل کوشی-گرین اصلاح شده \bar{C} [۴۸ و ۴۹]؛ J^{el} نرخ حجم الاستیک و $\bar{I}_{4(\alpha\alpha)}$ شبه‌ثابت‌های \bar{C} و A_α هستند. شاخص α به خانواده‌های مختلف فیبر اشاره دارد (در این تحقیق $\alpha=1,2$). دو جمله اول در معادله (۲)، به ترتیب نشان دهنده سهم تغییر شکل‌های برشی و بالک ماتریس زمینه غیرکلاژنی و جمله سوم نشان دهنده مشارکت خانواده‌های مختلف فیبرهای کلاژن است که شامل اثرات پراکندگی فیبرها می‌باشند. فرض بر این است که فیبر کلاژن تنها کشش را تحمل می‌کند، زیرا آن‌ها تحت بارگذاری فشاری خم می‌شوند. بنابراین، سهم ناهمسان‌گرد در تابع انرژی کرنشی تنها زمانی ظاهر می‌شود که کرنش فیبرها مثبت باشد. مجموع تنش وارده به بافت، از مشتق تابع انرژی کرنشی U حاصل می‌شود [معادله (۲)] و می‌تواند به مؤلفه‌های تغییرشکل برشی و هیدرواستاتیک تجزیه شود [۵۵]:

$$\tau^D(t) = \tau_0^D(t) + \text{dev} \left[\int_0^\tau \frac{G(\tau')}{G_0} \bar{F}_t^{-1}(t - t') \tau_0^D(t - t') \bar{F}_t^{-T}(t - t') dt' \right] \quad (الف-۴)$$

$$\tau^H(t) = \tau_0^H(t) + \int_0^\tau \frac{K(\tau')}{K_0} \tau_0^H(t - t') dt' \quad (ب-۴)$$

$\text{dev}(\ast)$ ، مؤلفه‌ی تغییر شکل برشی (\ast) می‌باشد. $\bar{F}_t(t - t')$ گرادیان تغییر شکل اعوجاج در زمان $(t - t')$ نسبت به زمان t است. $G(\tau)$ مدول برشی آسودگی و $K(\tau)$ مدول بالک ویسکوالاستیسیته حاصل از سری پرونی^۱

² Sum of the Squared Difference

¹ Prony series

زیادی برای به کار بردن این روش وجود دارد که باید بر آن‌ها غلبه کرد. به عنوان مثال، با توجه به اینکه الگوریتم‌های بهینه‌سازی متداول، بر اطلاعات محلی تکیه می‌کنند، گرایش بالایی به همگرایی به مینیمم‌های محلی داشته‌اند [۵۷] و جهت همگرایی برای استفاده در مواردی که تعداد زیادی از متغیرها وجود دارد به حدس‌های اولیه خوب نیاز است [۵۸]. روش بهینه‌سازی آنیلینگ می‌تواند برای غلبه بر این مشکل امیدوارکننده باشد. در این تحقیق نیز از روش بهینه‌سازی آنیلینگ استفاده شد. این روش در واقع، از فرآیند ذوب و دوباره سرد کردن مواد الهام گرفته است [۳۸ و ۶۲-۵۹].

مزایای الگوریتم بهینه‌سازی آنیلینگ عبارتند از: (۱) این الگوریتم علاوه بر اینکه اجازه کاهش تابع هدف را می‌دهد، اجازه افزایش آن را نیز به ما می‌دهد و این مزیت باعث می‌شود که این الگوریتم سرتاسر دامنه را برای یافتن پارامترهای موادی که قرار است بهینه‌سازی شوند، مورد بررسی قرار دهد. بدین صورت از به دام افتادن این الگوریتم در مینیمم محلی جلوگیری می‌شود. (۲) این الگوریتم بر خلاف الگوریتم‌های متداول دیگر نیازی به حدس‌های اولیه خوب ندارد [۳۸ و ۵۹].

پارامترهای مواد معادله ساختاری ناهمسان‌گرد تقویت شده با فیبر هایپرویسکوالاستیک برای مدل هلزافل به صورت بردار ورودی توسط الگوریتم بهینه‌سازی در نرم‌افزار متلب

به کار برده شده بود، عیناً تحت کشش قرار گرفت. با توجه به اینکه سرعت کشش قرنیه در تست کشش بسیار کم می‌باشد، این مسأله به عنوان کوازی‌استاتیک (شبه-استاتیک) مطرح شد.

قرنیه به عنوان یک ماده‌ی ناهمسان‌گرد هایپرویسکوالاستیک همراه با دو خانواده فیبر مدل شده‌اند. با توجه به آنکه خواص مواد قرنیه در کرنش‌های بالا (تغییر شکل محدود) مورد بررسی قرار گرفته است، از مدل ناهمسان‌گرد هلزافل به منظور توصیف خواص هایپرویسکوالاستیک قرنیه استفاده شد. در این تحقیق، خواص مواد برای دو خانواده فیبر با زوایای مختلف ۸، ۱۸، ۲۲/۵ و ۴۵ درجه در نظر گرفته شده در مدل‌سازی، به دست آمدند. با اعمال بار بر روی نمونه‌ها، جهت فیبرها در معادله ساختاری دائماً در حال تغییر است. همچنین مدول‌های برشی و بالک با استفاده از سری پرونی (معادلات ۵-الف و ۵-ب) به عنوان تابعی از زمان در طول تست کشش، در نظر گرفته شدند.

۲-۵- بهینه‌سازی پارامترهای معادله‌ی ساختاری

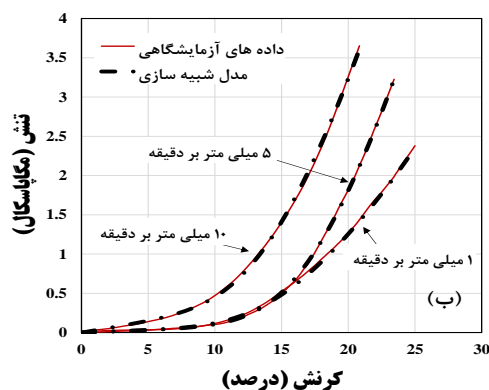
کوپل کردن الگوریتم‌های بهینه‌سازی با روش اجزاء محدود یکی از متداول‌ترین روش‌های مهندسی معکوس به کار برده شده برای به دست آوردن یک دسته منحصر به فرد از پارامترهای مواد است که می‌تواند بهترین پیش‌بینی رفتار قرنیه را در تست‌های آزمایشگاهی داشته باشد. مشکلات

جدول ۱- پارامترهای معادله‌ی ساختاری به دست آمده برای مدل در سرعت‌های مختلف بارگذاری و زوایای متفاوت فیبرها

جدول ۱- پارامترهای معادله‌ی ساختاری به دست آمده برای مدل در سرعت‌های مختلف بارگذاری و زوایای متفاوت فیبرها												
۱۰				۵				۱				نرخ کشش (میلی‌متر بر دقیقه)
۴۵	۲۲/۵	۱۸	۸	۴۵	۲۲/۵	۱۸	۸	۴۵	۲۲/۵	۱۸	۸	جهت‌گیری (درجه)
۲۲۳/۲	۲۸۹/۳	۲۷۵/۶	۲۴۲/۲	۳۸/۳	۳۶	۴۸/۷	۴۲/۴	۴۰/۹	۳۳/۱	۲۱/۲	۸۹/۶	C ₁₀ (×10 ³ Pa)
۰/۴۳	۰/۴۲	۱/۲	۰/۳۱	۰/۳۲	۰/۴۹	۰/۲۹	۰/۶۸	۰/۹۸	۰/۶	۱/۶۳	۱/۴۵	D (×10 ⁻⁶ Pa)
۶۶۴/۵	۲۴۰/۳	۴۳۱/۴	۱۰۰۲	۲۰۵/۹	۷۹/۱	۳۴/۸	۲۳۴/۳	۶۹۴/۶	۱۹۰/۹	۱۳۰/۴	۳۵/۷	k ₁ (×10 ³ Pa)
۲۸۱۲	۲۳۸	۳۲۷	۱۴۸	۲۰۶۲	۲۰۳	۵۴۰	۱۲۲	۱۰۲۸	۴۳۵	۵۹۲	۳۴۰	k ₂
۰/۲۵	۰/۱۷	۰/۳۲	۰/۲۱۴	۰/۲۶	۰/۲	۰/۲۵	۰/۲	۰/۲۱	۰/۲۴	۰/۲۵	۰/۲۱	k
۰/۶	۰/۲۸	۰/۳۷	۰/۱	۰/۷۱	۰/۴۶	۰/۶	۰/۰۳	۰/۵	۰/۵۸	۰/۵۴	۰/۲۴	g
۰/۵۹	۰/۳۹	۰/۸	۰/۳۹	۰/۴۷	۰/۶	۰/۰۷	۰/۷۴	۰/۸	۰/۲۲	۰/۶۴	۰/۵۶	k
۵۹	۱۸۰	۷۱	۱۱/۵	۲۳/۴	۴۶	۱۵۱	۳۴	۴۹/۵	۳۳/۵	۱۳۶/۶	۱۲۶	τ
۰/۳۳	۰/۵۲	۰/۳۹	۰/۳۶	۰/۱۵	۰/۰۸	۰/۰۹	۰/۴۵	۰/۷۹	۱/۲۷	۱/۰۶	۱/۳	SSD
۱۲	۱۵	۱۳	۱۳	۵/۸	۴/۲	۴/۶	۹/۹	۵/۷	۹/۳	۶/۶	۷/۵	RMSE (%)

اجزاء محدود-بهینه‌سازی (بخش ۲-۵) و با به کار بردن تست‌های مختلف کشش (بخش ۲-۲) برای سرعت‌های مختلف (۱، ۵ و ۱۰ میلی‌متر بر دقیقه) و زوایای مختلف فیبرهای کلاژن، به دست آمدند (جدول ۱).

در مدل‌های اجزاء محدود، ۴ زاویه برای جهت‌گیری فیبرها، نسبت به محور عمود بر جهت کشش، در نظر گرفته شد. پارامترهای معادله‌ی ساختاری ناهمسان‌گرد هایپروویسکو-الاستیک تقویت شده با فیبر شامل C_{10} و D توصیف‌کننده خواص ماتریس زمینه قرنیه و ضرایب k_1 ، k_2 و k توصیف‌کننده خواص فیبرهای کلاژن که ماتریس را تقویت می‌کنند و ضرایب یک جمله از سری پورنی شامل g ، k و τ توصیف‌کننده رفتار ویسکوالاستیک آن. در جدول ۱ ارائه شده‌اند. همچنین شکل (۶) نمودارهای نیرو-زمان و تنش-کرنش را برای نمونه‌ی قرنیه تحت آزمایش همراه با نمودار به دست آمده از کوپل مدل اجزاء محدود با الگوریتم بهینه‌سازی نشان می‌دهد. این نتایج با در نظر گرفتن زاویه‌ی فیبرها ۴۵ درجه برای نرخ سرعت ۱ میلی‌متر بر دقیقه، زاویه ۲۲/۵ درجه برای نرخ سرعت ۵ میلی‌متر بر دقیقه و زاویه ۴۵ درجه برای نرخ سرعت ۱۰ میلی‌متر بر دقیقه، به دست آمدند. ماکزیمم خطای انحراف معیار نیروی عکس-عمل در نتایج آزمایشگاهی تست کشش و کوپل مدل اجزاء محدود-بهینه‌سازی کمتر از ۱/۳ در نظر گرفته شد. پاسخ نیرو-زمان و تنش-کرنش بافت را می‌توان مطابق شکل (۶) به دو قسمت اصلی تقسیم کرد. در مراحل اولیه کشش با افزایش جابجایی فک‌ها، مقدار نیرو افزایش چندانی نمی‌یابد.

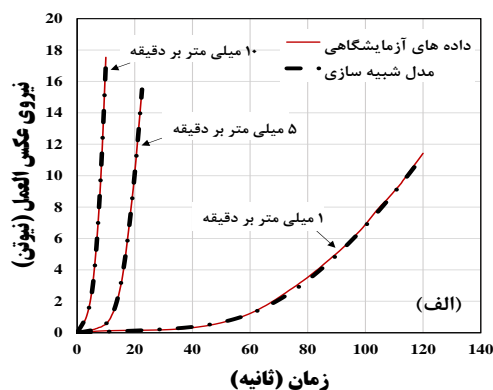


در هر مرحله تعیین شدند و به عنوان فایل ورودی به نرم‌افزار آباکوس داده شدند. با استفاده از این ورودی، پاسخ نیروی وارد بر فک تست کشش در مدل اجزاء محدود در آباکوس محاسبه شد و سپس اختلاف بین نتایج شبیه‌سازی و نتایج آزمایش به صورت مقدار خطا به عنوان تابع هدف به الگوریتم بهینه‌سازی فرستاده شدند. در اینجا، متلب بر اساس مقادیر خطای دریافت شده، مقادیر جدیدی برای پارامترها را به ورودی نرم‌افزار آباکوس ارسال کرد و این فرآیند تا جایی که میزان خطا بین نتایج شبیه‌سازی و داده‌های آزمایشگاهی حداقل شود (در حدود ۱۵۰۰ تا ۲۰۰۰ تکرار)، ادامه یافت. در این تحقیق، خطای بین داده‌های آزمایشگاهی و شبیه‌سازی به عنوان تابع هدف بر اساس مجموع مربعات اختلاف (SSD) برای نیروی عکس‌العمل به دست آمد. در پایان محاسبات، پارامترهای به دست آمده را تغییر داده و تأثیر آن‌ها را بر نیرو، در تست کشش به دست آورده و بدین صورت یکتا بودن پارامترهای به دست آمده، بررسی شد.

۳- نتایج و بحث

۳-۱- پارامترها و خواص مواد به دست آمده از مدل اجزاء محدود برای قرنیه

مدل‌سازی اجزاء محدود برای تمام نمونه‌های قرنیه (۳۰ عدد) در نرم‌افزار آباکوس مطابق بخش ۲-۳ انجام گرفت. سپس پارامترهای معادله ساختاری هایپروویسکوالاستیک (بخش ۲-۴)، برای نمونه‌های قرنیه به وسیله روش کوپل



شکل ۶- (الف) پاسخ نیرو-زمان و (ب) تنش-کرنش، همراه با پاسخ به دست آمده از کوپل مدل اجزاء محدود با الگوریتم بهینه‌سازی برای نمونه‌ی قرنیه انسانی در سرعت‌های بارگذاری ۱، ۵ و ۱۰ میلی‌متر بر دقیقه

دوم شده و به صورت نمایی افزایش یافته است (تغییرات J شکل). این افزایش نیرو در مرحله دوم به علت به کارگیری تعداد بیشتری از فیبرها و هم‌جهت شدن آن‌ها با جهت

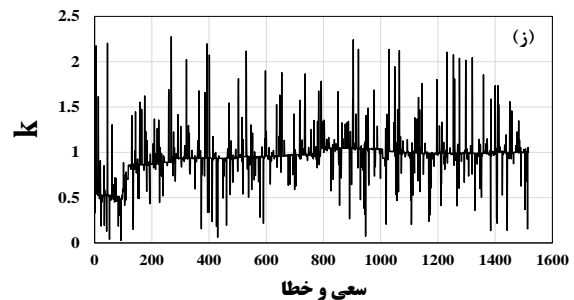
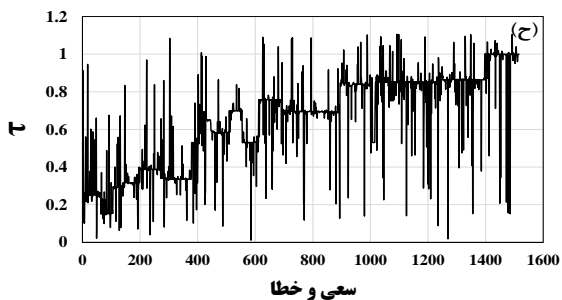
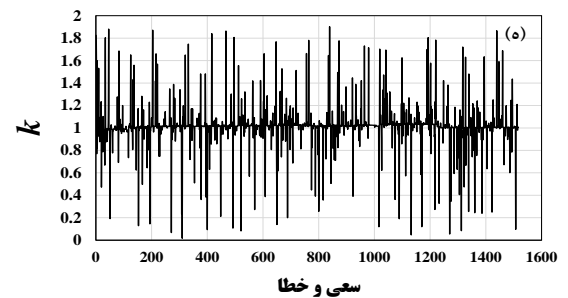
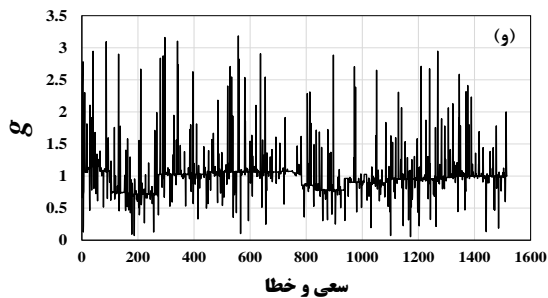
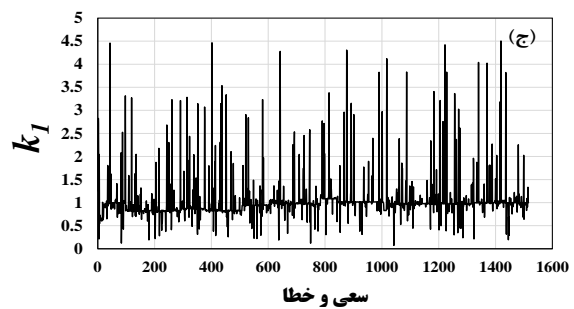
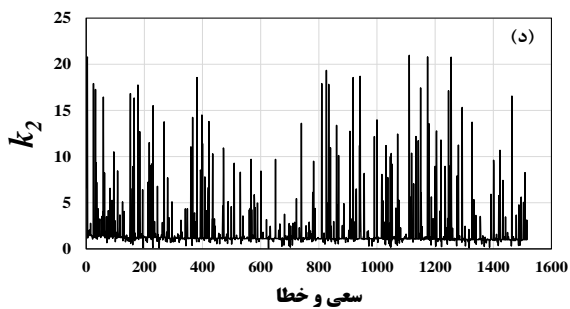
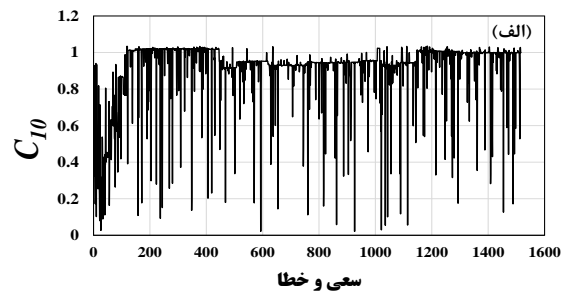
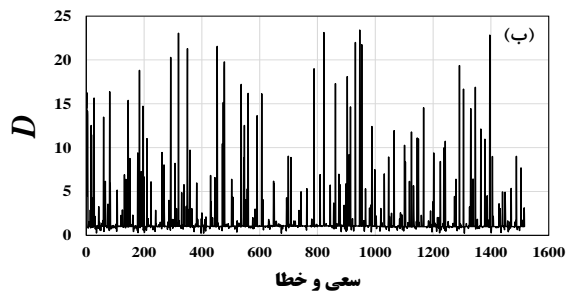
در این مرحله فیبرها در حال تغییر جهت دادن و هم‌جهت شدن در جهت کشش می‌باشند. با افزایش جابجایی فک‌ها و تحت کشش قرار گرفتن بیشتر بافت، پاسخ وارد مرحله

و خطا مورد بررسی قرار داده است. این الگوریتم با جست‌وجو در کل دامنه، پارامترهای مواد را افزایش و کاهش می‌دهد تا به نتیجه نهایی بهینه‌سازی شده همگرا شوند. شکل (۸) افزایش و کاهش تابع هدف را در طی الگوریتم بهینه‌سازی آنیلینگ نشان می‌دهد. با توجه به شکل (۸)، این الگوریتم علاوه بر کاهش تابع هدف اجازه‌ی افزایش آن را نیز داده است، که این امر باعث می‌شود مقادیر به دست آمده، مربوط به کمترین مقدار تابع هدف در سرتاسر دامنه بوده و الگوریتم در دام مینیمم محلی نیفتاده است.

کشش بوده و نشان دهنده بالا رفتن سفتی ظاهری بافت می‌باشد.

۳-۲- همگرایی پارامترهای مدل ساختاری

در شکل (۷)، همگرا شدن پارامترهای مدل هایپر-ویسکوالاستیک به نتایج نهایی بهینه در طی اجرای الگوریتم بهینه‌سازی، نشان داده شده‌اند. لازم به ذکر است که در این نمودارها، مقادیر پارامترها با مقادیر بهینه مربوطه نرمالیزه شده‌اند. شکل (۷) نشان می‌دهد که الگوریتم بهینه‌سازی آنیلینگ سرتاسر دامنه را در طول ۱۵۰۰ سعی



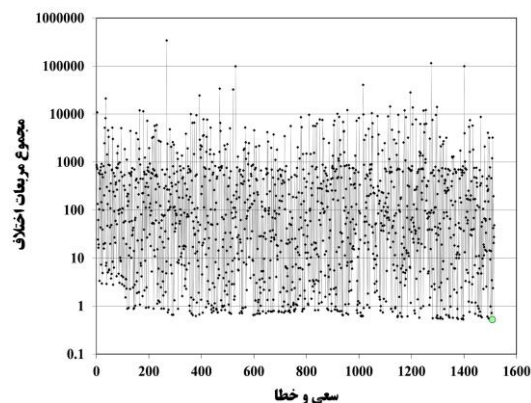
شکل ۷- همگرا شدن پارامترهای مدل هایپر ویسکوالاستیک به پارامترهای بهینه در طی ۱۵۰۰ سعی و خطا، به وسیله جست‌وجو در سرتاسر دامنه. اعداد محورهای عمودی، مقادیر نرمالیزه شده با مقادیر بهینه می‌باشند

۴۰٪ از مقدار بهینه آن، نمودار نیرو-زمان به ترتیب افزایش و کاهش یافت. از آنجایی که مقدار تنش برشی اولیه دو برابر C_{10} می‌باشد، با افزایش و کاهش این پارامتر، مقاومت در برابر تغییر شکل برشی به ترتیب افزایش و کاهش یافته و مطابق با آن نمودار نیرو-زمان نیز به ترتیب افزایش و کاهش یافت. تأثیر این پارامتر در سرتاسر پاسخ نیرو-زمان بوده و نمودار را به بالا یا پایین شیف‌ت داد.

مدول بالک اولیه (k_0) برابر است با $\frac{2}{D}$ ، افزایش و کاهش پارامتر D ، به ترتیب باعث کاهش و افزایش نمودار نیرو-زمان شد. مطابق شکل (۹-ب)، بیشترین تأثیر تغییرات این پارامتر بر روی نیمه‌ی دوم نمودار ظاهر شد. با مقایسه شکل‌های (۹-الف) و (۹-ب)، مشاهده می‌شود که در ابتدای بارگذاری، تغییر شکل نمونه‌ها بیشتر برشی بوده و با گذشت زمان سهم تغییر شکل بالک بیشتر شده است.

پارامتر k_1 مربوط به سفتی فیبرهای کلاژن در ماتریس بافت می‌باشد. مطابق شکل (۹-ج)، با افزایش و کاهش این پارامتر، پاسخ نیرو-زمان به ترتیب افزایش و کاهش یافت. از آنجایی که در مراحل اولیه کشش، فیبرهای کلاژن در حال جهت‌گیری در جهت کشش می‌باشند، در این مرحله تغییر این پارامتر تأثیر محسوسی بر روی پاسخ بافت نمی‌گذارد. با افزایش جابجایی فک‌ها در طول آزمایش کشش و با افزایش هم‌جهت شدن فیبرهای کلاژن، تعداد بیشتری از فیبرها تحت کشش قرار گرفته و باعث افزایش پاسخ نیرو-زمان شد.

همان‌طور که مشاهده می‌شود، پارامتر k_2 در معادله ۲ ضریب‌نمایی تابع انرژی پتانسیل مربوط به فیبرهای کلاژن می‌باشد. همان‌گونه که انتظار می‌رفت، با افزایش و کاهش این پارامتر، نمودار نیرو-زمان به مقدار زیادی افزایش یافت (شکل ۹-د). با مقایسه شکل‌های (۹-ج) و (۹-د) مشاهده می‌شود که در ابتدای بارگذاری، تغییر پارامترهای k_1 و k_2 تأثیر چندانی در پاسخ نمونه‌ها نداشته و با گذشت زمان و با هم‌جهت شدن فیبرها در جهت کشش، سهم تغییر شکل بالک قرنیه در مقایسه با تغییر شکل برشی آن، بیشتر شده و با تغییر این پارامترها، تغییر بیشتری در قسمت انتهایی پاسخ دیده می‌شود. دلیل آن این است که، با هم‌جهت شدن بیشتر فیبرها در جهت کشش، فیبرهای بیشتری در بافت نمونه‌ها برای مقاومت در برابر تغییر شکل به کار گرفته شده و با تغییر این پارامترها، مقاومت در برابر تغییر شکل بالک به طور چشم‌گیری تغییر می‌کند.



شکل ۸- افزایش و کاهش تابع هدف طی الگوریتم بهینه‌سازی

۳-۳- حساسیت پارامترها

حساسیت مؤلفه‌های مختلف مدل می‌تواند برای پاسخ مکانیکی بافت، به وسیله آنالیز پارامتری ارزشیابی شوند. در کل، ارزیابی حساسیت مدل می‌تواند برای شبیه‌سازی‌ها، طراحی‌های آزمایشگاهی یا بهینه‌سازی رفتار مدل مهم باشد. مدل‌های تقویت شده با فیبر می‌توانند چندین پارامتر مواد داشته باشند که تنش ماتریس کلاژن فیبریل به‌علاوه باقیمانده تنش ماتریس جامد و جریان سیال را می‌توانند توصیف کنند.

برای پیش‌بینی موفقیت‌آمیز داده‌های آزمایشگاهی، مدل بایستی تعداد محدودی از مقادیر پارامتری نامعلوم برای بهینه‌سازی مسأله را به صورت منحصر به فرد دارا باشد. با تعداد کمی پارامترها در بهینه‌سازی، روش بهینه‌سازی بیشتر مورد اطمینان و مؤثر است. متغیرهای بهینه‌سازی شده باید اثرات قابل تمایزی برای خروجی شبیه‌سازی داشته باشند. برای محدود کردن تعداد پارامترهای بهینه‌سازی شده مهم است که بدانیم کدام پارامترهای مدل با بیشترین حساسیت بر روی خروجی شبیه‌سازی‌ها تأثیر گذاشته و کدام یک تأثیر کمتری بر روی خروجی دارند. به این ترتیب، پارامترهای بحرانی را می‌توان بهینه نموده و پارامترهای با تأثیر کمتر را می‌توان در حین بهینه‌سازی ثابت فرض نمود. یک روش متداول برای اجرای آنالیز پارامتری، تغییر یک پارامتر هم‌زمان با ثابت نگه داشتن دیگر پارامترها است.

در این تحقیق، جهت بررسی تأثیر پارامترهای مدل هایپروویسکوالاستیک به دست آمده برای بافت قرنیه بر روی پاسخ تست کشش، این پارامترها به مقدار ۴۰٪ از مقدار بهینه آن‌ها کاهش و افزایش داده شدند. شکل (۹-الف) نشان می‌دهد که با افزایش و کاهش پارامتر C_{10} به اندازه

افزایش پیدا کرد (شکل ۲). همان‌طور که در شکل (۲) نشان داده شده است، سفت شدن با افزایش نرخ کرنش به وجود آمده است که این سفت شدن در پایان دامنه، در نمودار با نرخ کشش آهسته‌تر (۱ میلی‌متر بر دقیقه)، قابل توجه بوده و با افزایش نرخ کرنش (۵ و ۱۰ میلی‌متر بر دقیقه) به میزان قابل توجهی کاهش یافت. در بارگذاری آهسته، افزایش نرخ کرنش از ۱ به ۵ میلی‌متر بر دقیقه، به طور متوسط موجب افزایش سفتی ماده به مقدار ۱۵٪ شد. در مقابل، میانگین افزایش سفتی که مرتبط با افزایش نرخ کرنش از ۵ به ۱۰ میلی‌متر بر دقیقه بود، ۶٪ شد. این نتایج مطابقت خوبی را با نتایج الشیخ و همکاران [۶۴] نشان می‌دهند.

در شکل (۱۰)، مقایسه بین $g(t)$ به دست آمده در این تحقیق با سرعت ۱۰ میلی‌متر بر دقیقه با نتایجی که برای این پارامتر توسط زنگ و همکاران [۵۱] به دست آمده، نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، گرچه نمونه‌های به کار برده شده در این تحقیق با نمونه‌های به کار برده شده توسط زنگ و همکاران متفاوت است، ولی به نسبت تطابق قابل قبولی بین نتایج وجود دارد. تطبیق نمودار از طریق بهینه‌سازی، یک بخش ضروری از کاربرد مدل تقویت شده با فیبر می‌باشد. دلیل آن، این است که پارامترهای مواد که می‌توانند رفتار مدل را توصیف کنند، می‌توانند برای تولید یک شبیه‌سازی که مطابق با تست‌های آزمایشگاهی هستند، به دست آیند.

در ادامه، این پارامترهای مواد بهینه‌سازی شده، رفتار مکانیکی ذاتی بافت را پیش‌بینی می‌کنند. از آنجایی که مدل‌های ساختاری متفاوتی وجود دارد که می‌توانند برای شبیه‌سازی یک خروجی مشابه و سازگاری با تست‌های آزمایشگاهی معینی به کار برده شوند، بایستی در نظر داشت که پارامترهای مواد بهینه‌سازی شده رفتار مکانیکی بافت را تنها با مدل مواد به کار گرفته شده، توصیف می‌کنند. بنابراین مقادیر پارامتر مواد بهینه‌سازی شده، لزوماً خواص ذاتی بافت را که می‌توانند عمومی‌سازی شوند، ارائه نمی‌کنند. بنابراین مقایسه این مقادیر پارامتر مواد به دست آمده برای مدل‌های تقویت شده با فیبر بایستی بین مطالعات انجام شده که مدل مشابهی را به کار برده‌اند، انجام گیرد. با این حال، تشابهات در اصول کلی بین مدل‌های ساختاری مختلف این اجازه را می‌دهد که پدیده‌ها و تمایلات مشاهده شده بین مطالعات و مدل‌های مختلف با یکدیگر مقایسه گردند.

مطابق شکل (۹-ه)، با افزایش و کاهش پارامتر k نمودار نیرو-زمان به ترتیب کاهش و افزایش یافت. مقدار k ($0 \leq k \leq 1/3$) برای فیبرهای کاملاً هم‌جهت (بدون پراکندگی) صفر و برای فیبرهای توزیع شده به صورت تصادفی (همسان‌گرد) $1/3$ است. در نتیجه همان‌گونه که انتظار می‌رفت، با کاهش این پارامتر فیبرها با پراکندگی کمتر، بیشتر در یک جهت نسبت به هم قرار می‌گیرند. بدین جهت با کاهش پارامتر مربوط به پراکندگی در مدل ساختاری، پراکندگی فیبرها کاهش یافته و باعث کوتاه‌تر شدن بخش ابتدایی پاسخ و افزایش سریع‌تر نیرو به صورت نمایی در بخش دوم نمودار نیرو-زمان نمونه‌ها شد. برعکس، با افزایش این پارامتر، جهت‌گیری فیبرها بیشتر به صورت تصادفی بوده و در نتیجه در بخش اول نمودار، زمان بیشتری طول کشیده تا فیبرها در جهت کشش قرار گرفته و با افزایش کشش تغییر چندان نکرند (شکل ۹-ه).

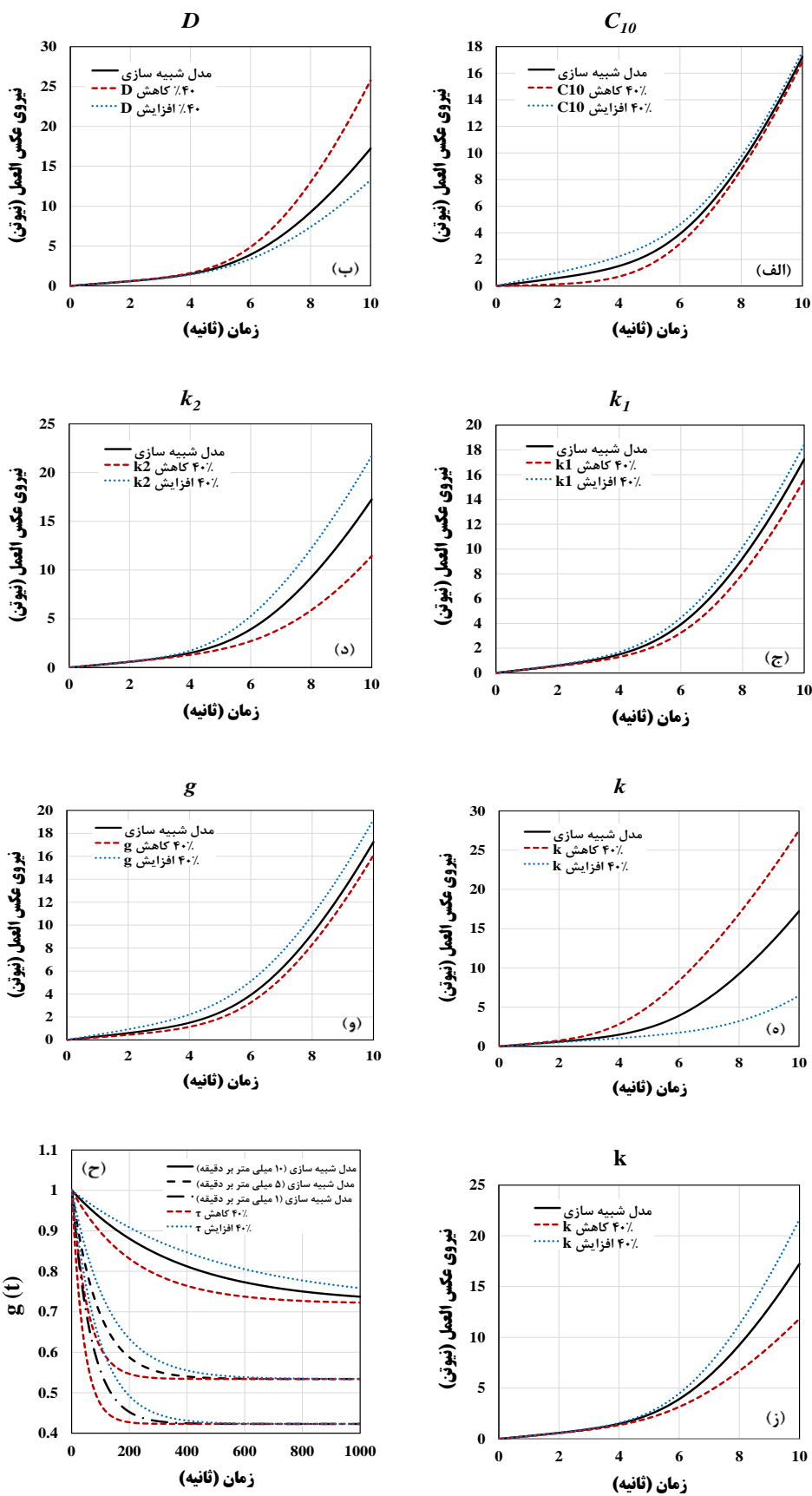
روند کاهش و افزایش پاسخ نیرو با تغییر پارامترهای ویسکوالاستیک نرمالیزه شده k و g مانند روند تغییرات آن با تغییر پارامترهای K و G بود (شکل ۹-و و ۹-ز).

مقدار تنش برشی و بالک ماتریس زمینه در طول مدت زمان آزمایش با زمان تغییر کرد. با به کار بردن τ در معادله ۶، g به عنوان تابعی از زمان برای سه سرعت کشش به دست آمد (شکل ۹-ح). با کاهش τ برای هر سه سرعت در تست کشش، شیب ریلکسیشن بیشتر شد. همان‌گونه که در شکل (۹-ح) مشاهده می‌شود با کاهش سرعت، g نرمالیزه کوچک‌تر شده است.

۳-۴- اعتبارسنجی

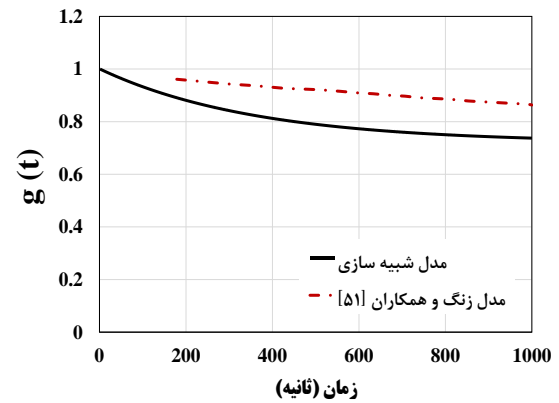
باؤ و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند که دوره بارگذاری و باربرداری قرنیه در حین تنومتری غیرتماسی در محدوده ۳۰۰-۳۰ میلی‌ثانیه است. آن‌ها نشان دادند که اثرات وابسته به زمان در بارگذاری بلافاصله رخ می‌دهد و با ریلکسیشن از ۱/۵ تا ۱۵۰ ثانیه از بین می‌رود که با نتایج شکل (۹-ح) همخوانی دارد [۶۳].

به عنوان یک ماده ویسکوالاستیک، رفتار بافت قرنیه وابسته به زمان است و انتظار می‌رود با سرعتی که تحت فشار یا بارگذاری قرار می‌گیرد، تغییر کند. آزمایش‌های تجربی بر روی نوارهای عمودی بافت قرنیه انسان، تحت کشش‌های تک‌محوره و با نرخ‌های مختلف کرنش انجام شدند. نمونه دارای طول ۱۲ میلی‌متر و عرض ۴ میلی‌متر بود. با افزایش نرخ کشش از ۱ تا ۵ و تا ۱۰ میلی‌متر بر دقیقه، تنش



شکل ۹- افزایش و کاهش ۴۰٪ پارامترهای خواص مواد. پارامترها شامل C₁₀: الف، D: ب، k₁: ج، k₂: د، k: ه، g: و، k: ز و g(t): ح می‌باشند

قرنیه در مطالعات گذشته با مدل به کار برده شده در این تحقیق متفاوت هستند، یک مقایسه تقریبی بین خواص مواد به دست آمده در این تحقیق و آن‌هایی که در تحقیقات گذشته به دست آمده‌اند، می‌تواند مفید باشد (جدول ۲). همان‌گونه که در جدول مشاهده می‌شود در مطالعات گذشته C به دست آمده از مدل‌های مختلف در محدوده ۰/۰۵ تا ۶۰ کیلوپاسکال گزارش شده است که در این مطالعه این مقدار ۳۶ کیلوپاسکال می‌باشد. در مطالعات گذشته همچنین مقدار سفتی فیبر (k_1) از ۹ تا ۲۵۰ گزارش شده است [۳۰، ۵۱، ۶۸-۶۴]، در حالی که ویتفورد و همکاران مقدار ۳۸۵۰ کیلوپاسکال را گزارش کرده‌اند. در این مطالعه سفتی فیبرها ۷۹/۱ کیلوپاسکال به دست آمد.



شکل ۱۰- مقایسه $g(t)$ بین مدل این تحقیق با مدل تحقیق زنگ و همکاران [۵۱]

با توجه به اینکه مدل‌های به کار برده شده برای شبیه‌سازی

جدول ۲- مقایسه خواص مواد درج شده در مطالعات گذشته با این تحقیق

مطالعات	مدل	C_{10} (kPa)	D (kPa)	k_1 (kPa)	k_2	k	g	τ
ولنساک و همکاران [۶۶] (۲۰۰۳)	مونی-رولن	۵۵	-	-	-	-	-	-
هولتزل و همکاران [۶۸] (۱۹۹۲)	مونی-رولن	۵	-	-	-	-	-	-
مونتانیو و همکاران [۶۵] (۲۰۱۸)	مونی-رولن	۲۲-۳۸	۵۵۰۰	۹-۹۱	۳۶-۳۶۰	-	-	-
پاندولفی و همکاران [۳۰] (۲۰۰۶)	مونی-رولن	۳۵	۵۵۰۰	۵۵	۷۵۰	-	-	-
ولنساک و همکاران [۶۶] (۲۰۰۳)	مونی-رولن ناهمسان‌گرد	۵۰	-	۵۵	۱۴	-	-	-
برایانت و همکاران [۶۷] (۱۹۹۴)	مونی-رولن ناهمسان‌گرد	۰/۵	-	۲۵۰	۵۰	-	-	-
هولتزل و همکاران [۶۸] (۱۹۹۲)	مونی-رولن ناهمسان‌گرد	۵۰	-	۱۷۵	۱۵	-	-	-
زنگ و همکاران [۵۱] (۲۰۰۱)	مونی-رولن ناهمسان‌گرد	۰/۰۵	-	۵۵	۱۶	-	-	-
ویتفورد و همکاران [۳۳] (۲۰۱۸)	هایپرویسکوالاستیک	۹	۰/۰۱	۳۸۵۰	-	-	-	-
پاندولفی و همکاران [۶۹] (۲۰۰۸)	هایپرویسکوالاستیک ناهمسان‌گرد	۶۰	۵۵۰۰	۲۰	۴۰۰	۰/۱۳-۰/۳۳	-	-
مطالعه حاضر	هایپرویسکوالاستیک تقویت شده با فیبر ناهمسان‌گرد	۳۶	۴۰۸۰	۷۹/۱	۲۰۳	۰/۲	۰/۴۶	۴۶

دقیق از رفتار چشم، که شامل چندین برنامه بالینی شامل بهبود دقت تنومتری، برنامه‌ریزی روش‌های جراحی انکساری، طراحی لنزهای تماسی سخت، درمان نزدیک‌بینی و قوز قرنیه و همچنین هدایت مداخلات جراحی پس از

۵- نتیجه‌گیری

مشخصه‌یابی خواص بیومکانیک بافت قرنیه، کلید درک درست از رفتار کلی چشم و بیماری‌های چشمی، آسیب و جراحی است. همچنین برای ساخت شبیه‌سازی‌های عددی

در این مطالعه بدون در نظر گرفتن المان‌های فیزیکی، خواص ویسکوالاستیک بافت قرنیه در مدل‌سازی در نظر گرفته شده و پاسخ گذار آن در آزمایش تست کشش پیش‌بینی شد و پارامترهای مدول برشی و بالک این بافت به عنوان تابعی از زمان به دست آمدند. این پارامترها را می‌توان در پیش‌بینی دقیق پاسخ این بافت در شبیه‌سازی‌های کامپیوتری در آینده به کار برد.

به طور کلی و به رغم شکاف موجود در دانش ما، پیشرفت قابل ملاحظه‌ای تا به امروز در تعیین ویژگی‌های مواد قرنیه، نقشه‌برداری توپوگرافی و جزئیات ریزساختار ارائه شده است و فرصت بی‌سابقه‌ای برای ساخت شبیه‌سازهای عددی پیش‌بینی دقیق از پاسخ قرنیه به بیماری، آسیب و جراحی ارائه می‌دهد. توانایی این مدل برای پیش‌بینی رفتار قرنیه انسان، آینده‌ای امیدبخش را به روی ما برای شبیه‌سازی عددی میکروجرراحی قرنیه می‌گشاید.

در مهندسی بافت، به دست آوردن خواص مواد ساختاری قرنیه با استفاده از مدل دقیقی که بتواند رفتار دقیق بیومکانیکی آن را پیش‌بینی کند، ضروری است. با توجه به نتایج حاصل از این تحقیق، امیدواریم که مؤسسات دارای زیرساخت‌های بیولوژیکی که در طراحی و ساخت داربست‌های قرنیه فعالیت دارند، بتوانند خواص بیومکانیکی داربست قرنیه را به دست آورند.

تقدیر و تشکر

از جناب ناصری، مسئول آزمایشگاه دانشگاه صنعتی امیرکبیر تهران بابت انجام تست‌ها و همچنین از مرکز تحقیقات بیمارستان چشم‌پزشکی نگاه بابت فراهم کردن بافت‌های قرنیه، تشکر می‌کنیم. در ضمن، این مطالعه دارای کد اخلاق به شماره IR.SBMU.ORC.REC.1398.025 می‌باشد.

آسیب‌های چشم، ضروری است. در این مطالعه، تعداد ۸ پارامتر معادله ساختاری تقویت شده با فیبر ناهمسان‌گرد هایپروویسکوالاستیک برای ۳۰ نمونه از قرنیه انسانی با استفاده از روش کوپل اجزاء محدود-بهینه‌سازی و با به‌کارگیری تست‌های آزمایشگاهی کشش تک‌محوره به دست آمد. پارامترهای مواد بهینه شده نسبت به حدس‌های اولیه، غیرحساس بودند. این معادله ساختاری، ماتریس بافت را با یک مدل همسان‌گرد که با ۲ خانواده فیبرهای کلاژن با زوایای مختلف تقویت شده‌اند، در نظر گرفت. این مدل خواص غیرخطی از قبیل تغییر شکل محدود بافت به همراه پراکندگی فیبرها و هم‌جهت شدن آن‌ها با محور کشش در حین بارگذاری و همچنین خواص ذاتی ویسکوالاستیک بافت را نیز در نظر گرفت. حساسیت پارامترهای به دست آمده، با افزایش و کاهش آن‌ها و تأثیر آن‌ها در همگرایی پاسخ بافت در نتایج شبیه‌سازی به پاسخ آن در آزمایش تست کشش بررسی شد. در این مطالعه همچنین رفتار بافت در نرخ‌های کرنش متفاوت به خوبی با مدل به کار برده شده پیش‌بینی شد.

نتایج این مطالعه نشان دادند که افزایش سفتی بافت با افزایش نرخ کرنش همراه بوده است که این افزایش سفتی در قسمت‌های پایانی نمودار با نرخ کشش آهسته‌تر، قابل توجه بوده و با افزایش نرخ کرنش به میزان قابل توجهی کاهش یافت. این نتایج مطابقت خوبی از نظر کیفی با نتایج الشیخ و همکاران نشان می‌دهند [۶۴].

به دلیل توانایی مدل ارائه شده در این تحقیق در ارائه دقیق و به طور هم‌زمان افزایش سفتی و تغییر ویسکوالاستیک، بدون نیاز به تغییر آرایش ریزساختاری، از خواص مواد به دست آمده در مطالعه حاضر می‌توان در بررسی تغییر خواص مواد مرتبط با سن، در آینده استفاده کرد.

مراجع

- [1] C. Roberts, "The cornea is not a piece of plastic", *Journal of Refractive Surgery*, Vol. 16, No. 4, 2000, pp. 407-413.
- [2] C. R. Ethier, M. Johnson, and J. Ruberti, "Ocular biomechanics and biotransport", *Annual Review of Biomedical Engineering*, Vol. 6, 2004, pp. 249-273.
- [3] Y. M. Michelacci, "Collagens and proteoglycans of the corneal extracellular matrix", *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, Vol. 36, No. 8, 2003, pp. 1037-1046.
- [4] M. Mardani, B. Hashemibeni, M. M. Ansari, S. H. Zarkesh Esfahani, M. Kazemi, and V. Goharian, "Comparison between chondrogenic markers of differentiated chondrocytes from adipose derived stem cells and articular chondrocytes in vitro", *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, Vol. 16, No. 6, 2013, pp. 763-773.

- [5] R. P. Vito, T. J. Shin, and B. E. McCarey, "A Mechanical Model of the Cornea: The Effects of Physiological and Surgical Factors on Radial Keratotomy Surgery", *Refractive Corneal Surgery*, Vol. 5, No. 2, 1989, pp. 82-88.
- [6] P. Pinsky, and V. Datye, "A microstructurally-based finite element model of the incised human cornea", *Journal of Biomechanics*, Vol. 24, No. 10, 1991, pp. 907-922.
- [7] M. Bryant, and P. McDonnell, "Constitutive laws for biomechanical modeling of refractive surgery", *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 118, No. 4, 1996, pp. 473-481.
- [8] K. A. Buzard, "Introduction to bio-mechanics of the cornea", *Refractive and Corneal Surgery*, Vol. 8, No. 2, 1992, pp. 127-138.
- [9] W. J. Dupps, "Biomechanical modeling of corneal ectasia", *Journal of Refractive Surgery*, Vol. 21, No. 2, 2005, pp. 186-190.
- [10] S. Velinsky, and M. Bryant, "On the Computer-Aided and Optimal Design of Keratorefractive Surgery", *Refractive Corneal Surgery*, Vol. 8, No. 2, 1992, pp. 173-183.
- [11] E. Uchio, S. Ohno, J. Kudoh, K. Aoki, and L. T. Kisielwicz, "Simulation model of an eyeball based on finite element analysis on a supercomputer", *British Journal of Ophthalmology*, Vol. 83, No. 10, 1999, pp. 1106-1111.
- [12] D. C. Fernández, A. M. Niaz, R. M. Kurtz, G. P. Djotyan, and T. Juhasz, "Finite element analysis applied to cornea reshaping", *Journal of Biomedical Optics*, Vol. 10, No. 6, 2005, pp. 1-11.
- [13] D. C. Fernández, A. M. Niaz, R. M. Kurtz, G. P. Djotyan, and T. Juhasz, "Computational modeling of corneal refractive surgery", *Proceedings of SPIE, Bellingham*, Vol. 5, 2004, pp. 59-70.
- [14] V. Alastrué, B. Calvo, E. Peña, and M. Doblare, "Biomechanical modeling of refractive corneal surgery", *Biomechanical Engineering*, Vol. 128, No. 1, 2006, pp. 150-160.
- [15] K. Hanna, F. Jouve, G. Waring, and P. Ciarlet, "Computer simulation of arcuate keratotomy for astigmatism", *Journal of Refractive surgery*, Vol. 8, No. 2, 1992, pp. 152-163.
- [16] H. Howland, R. Rand, and S. Lubkin, "A Thin-Shell Model of the Cornea and its Application to Corneal Surgery", *Refractive & Corneal Surgery*, Vol. 8, No. 2, 1992, pp. 183-186.
- [17] M. R. Bryant, V. Machi, and T. Juhasz, "Mathematical Model of Picosecond Laser Keratomileusis For High Myopia", *ASME Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 16, No. 2, 2000, pp. 155-162.
- [18] G. P. Djotyan, R. M. Kurtz, D. Cabrera, and T. Juhasz, "An Analytically Solvable Model For Biomechanical Response of the Cornea to Refractive Surgery", *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 123, No. 5, 2001, pp. 440-445.
- [19] D. Huang, M. Tang, and R. Shekhar, "Mathematical Model of the Corneal Surface Smoothing After Laser Refractive Surgery", *American Journal of Ophthalmology*, Vol. 135, No. 3, 2003, pp. 267-278.
- [20] H. L. Yeh, T. Huang, and R. Schachar, "A Closed Shell Structured Eyeball Model With Application to Radial Keratotomy", *Journal of biomechanical engineering*, Vol. 122, No. 5, 2000, pp. 504-510.
- [21] K. D. Hanna, F. Jouve, M. H. Bercovier, and G. O. Waring, "Computer Simulation of Lamellar Keratectomy and Laser Myopic Keratomileusis", *Journal of Refractive Surgery*, Vol. 4, No. 6, 1989, pp. 222-231.
- [22] K. D. Hanna, F. Jouve, P. Ciarlet, and G. O. Waring, "Computer Simulation of Arcuate and Radial Incisions Involving the Corneoscleral Limbus", *Eye*, Vol. 3, No. 2, 1989, pp. 227-239.
- [23] M. Dubbelman, H. A. Weeber, R. G. L. Heijde, and H. J. Völker-Dieben, "Radius and asphericity of the posterior corneal surface determined by corrected Scheimpflug photography", *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, Vol. 80, No. 4, 2002, pp. 379-383.
- [24] S. A. Read, M. J. Collins, L. G. Carney, and R. J. Franklin, "The topography of the central and peripheral cornea", *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 47, No. 4, 2006, pp. 1404-1415.
- [25] M. Guillon, P. M. Lydon, and C. Wilson, "Corneal topography: a clinical model", *Ophthalmic and Physiological Optics*, Vol. 6, No. 1, 1986, pp. 47-56.
- [26] E. Aghaian, J. E. Choe, S. Lin, and R. L. Stamper, "Central Corneal Thickness of Caucasians, Chinese, Hispanics, Filipinos, African Americans, and Japanese in a Glaucoma Clinic", *Ophthalmology*, Vol. 111, No. 12, 2004, pp. 2211-2219.
- [27] P. Cho, and S. W. Cheung, "Central and peripheral corneal thickness measured with the TOPCON specular microscope SP-2000P", *Current Eye Research*, Vol. 21, No. 4, 2000, pp. 799-807.

- [۲۸] محمد رضا سلطانی صدرآبادی، بهمن وحیدی و روزبه ریاضی، "تحلیل جریان خون در حلقه‌ی ویلیس مغزی با استفاده از تصاویر سی تی اسکن و روش برهمکنش سیال-سازه"، نشریه مدل‌سازی در مهندسی، دوره ۱۷، شماره ۵۷، تابستان ۱۳۹۸، صفحه ۲۹۴-۲۸۵.
- [29] M. Kaliske, "A formulation of elasticity and viscoelasticity for fibre reinforced material at small and finite strains", *Computer Methods in Applied Mechanics Engineering*, Vol. 185, No. 2, 2000, pp. 225-243.
- [30] A. Pandolfi, and F. Manganiello, "A model for the human cornea: constitutive formulation and numerical analysis", *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, Vol. 5, No. 4, 2006, pp. 237-246.
- [31] A. Elsheikh, D. Wang, A. Kotecha, M. Brown, and D. Garway, "Evaluation of Goldmann Applanation Tonometry Using a Nonlinear Finite Element Ocular Model", *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 34, No. 10, 2006, pp. 1628-1640.
- [32] P. Su, Y. Yang, J. Xiao, and Y. Song, "Corneal hyper viscoelastic model: derivations, experiments, and simulations", *Acta of Bioengineering and Biomechanics*, Vol. 17, No. 2, 2015, pp. 73-84.
- [33] Ch. Whitford, V. Movchan, H. Studer, and A. Elsheikh, "A viscoelastic anisotropic hyperelastic constitutive model of the human cornea", *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, Vol. 17, No. 2, 2018, pp. 19-29.
- [34] A. E. M. Tag Eldin, A. Haddad Ahmad, and A. Kh. Abdelmonem, "Evaluation of the Effect of Diabetes Mellitus on Corneal Biomechanics", *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, Vol. 74, No. 4, 2019, pp. 782-788.
- [35] K. H. Ahmed, A. El-Hagaa, and A. A. Sokar, "Comparison of corneal hysteresis in eyes with high cylindrical errors with and without keratoconus", *Menoufia Medical Journal*, Vol. 31, No. 1, 2018, pp. 283-288.
- [36] A. Seifzadeh, D. C. D. Oguamanam, N. Trutiak, M. Hurtig, and M. Papini, "Determination of nonlinear fibre-reinforced biphasic poroviscoelastic constitutive parameters of articular cartilage using stress relaxation indentation testing and an optimizing finite element analysis", *computer methods and programs in biomedicine*, Vol. 107, No. 2, 2012, pp. 315-326.
- [37] M. Nazouri, A. Seifzadeh, and E. Masaeli, "Characterization of polyvinyl alcohol hydrogels as tissue-engineered cartilage scaffolds using a coupled finite element-optimization algorithm", *Journal of biomechanics*, Vol. 99, 2020, pp. 109525.
- [38] A. Seifzadeh, J. Wang, D. C. D. Oguamanam, and M. Papini, "A nonlinear biphasic fiber-reinforced porohyperviscoelastic model of articular cartilage incorporating fiber reorientation and dispersion", *Journal of biomechanical engineering*, Vol. 133, No. 8, 2011, pp. 081004.
- [39] A. Seifzadeh, J. Wang, D. C. D. Oguamanam, and M. Papini, "Evaluation of the constitutive properties of native, tissue engineered, and degenerated articular cartilage", *Clinical Biomechanics*, Vol. 27, No. 8, 2012a, pp. 852-858.
- [40] C. Boote, S. Dennis, Y. Huang, A. J. Quantock, and K. M. Meek, "Lamellar orientation in human cornea in relation to mechanical properties", *Journal of Structural Biology*, Vol. 149, No. 1, 2005, pp. 1-6.
- [41] L. J. Müller, E. Pelsa, L. R. H. M. Schurmans, and G. F. J. M. Vrensen, "A new three dimensional model of the organization of proteoglycans and collagen fibrils in the human corneal stroma", *Experimental Eye Research*, Vol. 78, No. 3, 2004, pp. 493-501.
- [42] Y. Pouliquen, "Fine structure of the corneal stroma", *Cornea*, Vol. 3, No. 3, 1985, pp. 77-168.
- [43] D. A. Parry, and A. S. Craig, "Electron microscope evidence for an 80 Å° unit in collagen fibrils", *Nature*, Vol. 282, 1979, pp. 213-215.
- [44] Y. Komai, and T. Ushiki, "The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera", *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 32, No. 8, 1991, pp. 2244-2258.
- [45] D. M. Maurice, and F. Monroe, "Cohesive strength of corneal lamellae", *Experimental Eye Research*, Vol. 50, No. 1, 1990, pp. 50-59.
- [46] T. C. Gasser, R. W. Ogden, and G. A. Holzapfel, "Hyperelastic Modelling of Arterial Layers With Distributed Collagen Fibre Orientations", *Journal of the Royal Society Interface*, Vol. 3, No. 6, 2006, pp. 15-35.
- [47] P. J. Flory, "Thermodynamic Relations for Highly Elastic Materials", *Transactions of the Faraday Society*, Vol. 57, No. 5, 1961, pp. 829-838.
- [48] R. W. Ogden, "Nearly Isochoric Elastic Deformations: Application to Rubber like Solids", *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, Vol. 26, No. 1, 1978, pp. 37-57.

- [49] E. Pena, B. Calvo, M. A. Martinez, and M. Doblare, "An Anisotropic Visco-hyperelastic Model for Ligaments at Finite Strains. Formulation and Computational Aspects", *International Journal of Solids and Structures*, Vol. 44, No. 3, 2007, pp. 760-778.
- [50] A. Daxer, and P. Fratzl, "Collagen Fibril Orientation in the Human Corneal Stroma and Its Implication in Keratoconus", *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 38, No. 1, 1997, pp. 121-129.
- [51] Y. Zeng, J. Yang, K. Huang, Zh. Lee, and X. Lee, "A comparison of biomechanical properties between human and porcine cornea", *Journal of Biomechanics*, Vol. 34, No. 4, 2001, pp. 533-537.
- [52] G. A. Holzapfel, T. C. Gasser, and R. W. Ogden, "A New Constitutive Framework for Arterial Wall Mechanics and a Comparative Study of Material Models", *Journal of Elasticity*, Vol. 61, No. 1, 2000, pp. 1-48.
- [53] G. A. Holzapfel, and T. C. Gasser, "A Viscoelastic Model for Fiber-Reinforced Composites at Finite Strains: Continuum Basis, Computational Aspects and Applications", *Computer Methods in Applied Mechanics Engineering*, Vol. 190, No. 34, 2001, pp. 4379-4430.
- [54] G. A. Holzapfel, "Nonlinear Solid Mechanics", *A Continuum Approach for Engineering*, John Wiley and Son, Chichester, United Kingdom, 2000.
- [55] L. P. Li, J. Solhat, M. D. Buschman, and A. Shirazi-Adl, "Nonlinear Analysis of Cartilage in Unconfined Ramp Compression Using a Fibril Reinforced Poroelastic Model", *Clinical Biomechanics*, Vol. 14, No. 9, 1999, pp. 673-682.
- [56] D. Hibbit, B. Karlsona, and P. Sorenson, *ABAQUS Manual*, ver. 6.3, Pawtucket, USA, 2006.
- [57] P. J. Gage, "New approaches to optimization in aerospace conceptual design", Ph.D. Thesis, Stanford University, USA, 1994.
- [58] K. Athanasiou, C. Zhu, X. Wang, and C. Agrawal, "Effects of aging and dietary restriction on the structural integrity of rat articular cartilage", *Annals of biomedical engineering*, Vol. 28, No. 2, 2000, pp. 143-149.
- [59] S. Kirkpatrick, C. D. Gelatt, and M. P. Vecchi, "Optimization by Simulated Annealing", *Science*, Vol. 220, No. 4598, 1983, pp. 671-680.
- [۶۰] فرشاد حکیم پور، سیامک طلعت اهری و ابوالفضل رنجبر، "ارزیابی و مقایسه الگوریتم‌های بهینه‌سازی ژنتیک، شبیه‌سازی تبرید و فاخته‌ها در مکان‌یابی رقابتی تسهیلات (مطالعه موردی: بانکها)"، نشریه مدل‌سازی در مهندسی، دوره ۱۵، شماره ۴۸، بهار ۱۳۹۶، صفحه ۲۴۶-۲۳۱.
- [۶۱] سید حسین فلاح و محمدصادق ولی پور، "مدل‌سازی و بهینه‌سازی نیروگاه دودکش خورشیدی با الگوریتم‌های SA و PSO"، نشریه مدل‌سازی در مهندسی، دوره ۱۶، شماره ۵۳، تابستان ۱۳۹۷، صفحه ۸۷-۷۵.
- [62] H. B. Amnieh, M. H. Bidgoli, H. Mokhtari and A. A. Bazzazi, "Application of simulated annealing for optimization of blasting costs due to air overpressure constraints in open-pit mines", *Journal of Mining and Environment (JME)*, Vol. 10, No. 4, 2019, pp. 903-916.
- [63] F. Bao, M. Deng, Q. Wang, J. Huang, J. Yang, C. Whitford, B. Geraghty, A. Yu, and A. Elsheikh, "Evaluation of the relationship of corneal biomechanical metrics with physical intraocular pressure and central corneal thickness in ex vivo rabbit eye globes", *Experimental Eye Research*, Vol. 137, No. 8, 2015, pp. 11-17.
- [64] A. Elsheikh, and K. Anderson, "Comparative study of corneal strip extensometry and inflation tests", *Journal of the Royal Society Interface*, Vol. 2, No. 3, 2005, pp. 177-185.
- [65] A. Montanino, A. Gizzi, M. Vasta, M. Angelillo, and A. Pandolfi, "Modeling the biomechanics of the human cornea accounting for local variations of the collagen fibril architecture", *Journal of Applied Mathematics and Mechanics*, Vol. 98, No. 12, 2018, pp. 1-13.
- [66] G. Wollensak, E. Spoerl, and T. Seiler, "Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-a-induced cross-linking", *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, Vol. 29, No. 5, 2003, pp. 1780-1785.
- [67] M. R. Bryant, K. Szerenyi, H. Schmotzer, and P. J. McDonnel, "Corneal tensile strength in fully healed radial keratotomies", *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, Vol. 35, No. 7, 1994, pp. 3022-3031.
- [68] D. A. Hoeltzel, P. Altman, K. Buzard, and K. Choe, "Strip Extensometry for Comparison of the Mechanical Response of Bovine, Rabbit, and Human Corneas", *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 114, No. 2, 1992, pp. 202-215.

[69] A. Pandolfi, and G. A. Holzapfel, "Three-Dimensional Modeling and Computational Analysis of the Human Cornea Considering Distributed Collagen Fibril Orientations", *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 130, No. 6, 2008, pp. 061006-12.