

Simulation of Momentum and Mass Transport in a 3D Porous Scaffold

Kamali, S. Sara¹ / Abdi Kordlar, Haniye¹ / Saadatmand, Maryam^{2*} / Mashayekhan, Shohreh²

¹ - B.Sc. Student, Department of Chemical and Petroleum Engineering, Sharif University of Technology, Tehran, Iran

² - Assistant Professor, Department of Chemical and Petroleum Engineering, Sharif University of Technology, Tehran, Iran

ARTICLE INFO

DOI: 10.22041/IJBME.2020.116367.1533

Received: 27 October 2019

Revised: 31/12/2019-26/1/2020

Accepted: 9 February 2020

KEYWORDS

3D Scaffold
Simulation
COMSOL Multiphysics
Shear Stress
Oxygen Concentration

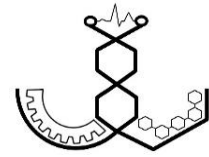
ABSTRACT

Successful cell culture in large scale 3D scaffolds in tissue engineering is still challenging and requires full control over physical, chemical and mechanical properties of the applied scaffolds. Recently, using printers for the fabrication of 3D scaffold with a structural arrangement of fibers has been extensively developed, because it is possible to define the structure of scaffold geometry before manufacturing. The aim of this study was the investigation of the effective geometrical parameters on the 3D symmetric porous scaffold from the mass and momentum transport phenomena point of view. In this way, the mass and momentum transfer equations were solved using COMSOL Multiphysics software. In 3D scaffolds, the optimum model is the one that can provide a more appropriate environment for the cultured cells leading an increase in the attached cell number. The oxygen concentration reaching the bone cells should be greater than 0.02 mol/m^3 in order to prevent cell death. Moreover, the fluid shear stress regime must be such that (between 10^{-5} to 10^{-3} Pa) it could not cause cell detachment. After studying the results of the simulation and changing the different parameters such as fiber diameter, fiber distance and the width of the channels, the appropriate structure was obtained regarding maximum shear stress and minimum oxygen concentration, and then the effect of fluid flow rate on maximum shear stress was examined for the appropriate structure. The optimized model with a fiber diameter of 0.25 mm, a fiber distance of 0.25 mm, and a channel width of 0.25 mm was proposed that fluid flow inlet velocity was $5 \times 10^{-5} \text{ m/s}$.

*Corresponding Author

Address	Department of Chemical and Petroleum Engineering, Sharif University of Technology, Tehran, Iran		
Postal Code	11155-9465	Tel	+98-21-66165404
E-Mail	m.saadatmand@sharif.edu		
		Fax	+98-21-66165404





شبیه‌سازی انتقال مومنتوم و جرم در داربست سه‌بعدی متخلخل

کمالی، سیده سارا^۱ / عبدی کردلر، هانیه^۱ / سعادت‌مند، مریم^{۲*} / مشایخان، شهره^۲

^۱ - دانشجوی کارشناسی مهندسی شیمی، دانشکده‌ی مهندسی شیمی و نفت، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران

^۲ - استادیار، دانشکده‌ی مهندسی شیمی و نفت، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران

مشخصات مقاله

شناسه‌ی دیجیتال: 10.22041/IJBME.2020.116367.1533

پذیرش: ۲۰ بهمن ۱۳۹۸

بازنگری: ۱۳۹۸/۱۱/۶-۱۳۹۸/۱۰/۱۰

ثبت در سامانه: ۵ آبان ۱۳۹۸

چکیده

واژه‌های کلیدی

کشت موفقیت‌آمیز سلول در داربست‌های سه‌بعدی با سایز بزرگ یکی از چالش‌های مهم در مهندسی بافت بوده و نیازمند کنترل محیط از نظر خواص فیزیکی، شیمیایی و مکانیکی است. اخیراً استفاده از چاپ‌گرها جهت ساخت داربست‌های سه‌بعدی با استفاده از آرایش ساختاری فیبرها بسیار توسعه یافته است، چرا که امکان مشخص کردن طرح ساختاری هندسه‌ی داربست قبل از ساخت را فراهم می‌سازد. هدف این مطالعه، آنالیز و بررسی پارامترهای موثر هندسی داربست سه‌بعدی متخلخل از نظر انتقال جرم و مومنتوم بوده که در این راستا برای حل معادلات انتقال مومنتوم و جرم از نرم‌افزار کامسول استفاده شده است. در داربست‌های سه‌بعدی، ساختاری بهینه است که محیط مناسب‌تری را برای سلول‌های کشت شده فراهم سازد تا تعداد سلول‌های قرار گرفته در داربست افزایش یابد. غلظت اکسیژنی که به سلول‌های استخوان می‌رسد باید بیش‌تر از ۰/۰۲ مول بر مترمکعب باشد تا سلول‌ها دچار مرگ نشوند. نکته‌ی مهم دیگر این است که تنش برشی وارد بر سلول‌ها از طرف جریان سیال باید به حدی باشد (بین 10^{-5} تا 10^{-3} پاسکال) که سلول‌ها از سطح داربست کنده و جدا نشوند. پس از تغییر پارامترهای هندسی مختلف مانند قطر و فاصله‌ی فیبرها و عرض عبور سیال از بین فیبرها و بررسی نتایج حاصل از شبیه‌سازی، ساختار مناسب از نظر حداکثر تنش برشی وارد بر سلول‌ها و حداقل غلظت اکسیژن به دست آمده و سپس تاثیر سرعت سیال ورودی بر حداکثر تنش برشی در این ساختار مناسب بررسی شده است. در این ساختار بهینه، قطر فیبرها برابر با ۰/۲۵ میلی‌متر، فاصله‌ی بین فیبرها برابر با ۰/۲۵ میلی‌متر و عرض عبور سیال برابر با ۰/۲۵ میلی‌متر بوده و سرعت ورود سیال برابر با 5×10^{-5} متر بر ثانیه می‌باشد.

داربست سه‌بعدی

شبیه‌سازی

نرم‌افزار کامسول

تنش برشی

غلظت اکسیژن

*نویسنده‌ی مسئول

دانشکده‌ی مهندسی شیمی و نفت، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران

نشانی

تلفن +۹۸-۲۱-۶۶۱۶۵۴۰۴

۱۱۱۵۵-۹۴۶۵

کد پستی

دورنگار +۹۸-۲۱-۶۶۱۶۵۴۰۴

m.saadatmand@sharif.edu

پست الکترونیک



۱- مقدمه

داربست‌های سه‌بعدی در مهندسی بافت از اهمیت زیادی برخوردار بوده و طراحی ساختار آن‌ها برای ایجاد یک محیط مناسب جهت کشت سلول، تکثیر و ایجاد ماتریکس خارج سلولی^۱ بسیار مهم و کاربردی است. ماتریکس خارج سلولی محصول ترشح شده‌ی سلول‌های هر بافت و ارگان بوده که از مخلوط پروتئین‌های ساختاری و کاربردی در یک ساختار بسیار ریز سه‌بعدی منحصر به فرد تشکیل شده است [۱].

برای تشکیل یک بافت جدید، سلول‌ها روی داربست قرار گرفته و فاکتورهای رشد برای کمک به رشد و تکثیر سلول‌ها به آن‌ها اضافه می‌شود. با اعمال شرایط محیطی مناسب و محرک‌های مکانیکی و شیمیایی، ماتریکس خارج سلولی توسط سلول‌ها ترشح شده، سلول‌ها به تدریج تمایز یافته، رشد کرده و بافت را شکل می‌دهند و به موازات این مراحل، فرایند تخریب داربست نیز انجام می‌شود [۲]. داربست‌ها انواع مختلفی دارند که از آن جمله می‌توان به داربست‌های متخلخل، میکروکره، هیدروژل، فیبری، پلیمری-سرامیکی و سلول‌زدایی شده اشاره کرد [۳].

تا کنون از سه دسته مواد زیستی شامل مشتقات مواد طبیعی زیستی، ماتریکس طبیعی بدون سلول و پلیمرهای مصنوعی در مهندسی بافت استفاده شده است [۴]. بر خلاف داربست‌های ساخته شده از پلیمرهای مصنوعی، پلیمرهای طبیعی به صورت بیولوژیکی فعال و زیست تخریب پذیر هستند. اما عموماً خواص مکانیکی ضعیفی دارند که کاربرد آن‌ها را به طور مثال در تحمل بارهای ارتوپدی محدود می‌کند. پلیمرهای مصنوعی باعث کنترل ویژگی‌های تخریبی داربست شده [۵] و زمان بهبود و درمان را کاهش می‌دهند [۶] اما احتمال پذیرفته نشدن توسط بدن به دلیل کاهش فعالیت زیستی نیز وجود دارد [۵].

شایان ذکر است که برای داربست‌های گوناگون، خواصی که باید مورد توجه قرار گیرد، متفاوت است. در حالت ایده‌آل، خواص داربست باید خواص بافت هدف را تقلید کند [۲]. خواص داربست‌ها به طور عمده توسط سه فاکتور مواد، ساختار و روش ساخت تعیین شده که برای ساخت داربست‌هایی با خواص بهینه باید این سه فاکتور به درستی طراحی گردند. با این حال، فرایند طراحی داربست به شدت پیچیده و چالش برانگیز است [۲]. برای مثال، تغییر در یک فاکتور می‌تواند هم‌زمان چندین خاصیت داربست را تغییر دهد. در برخی از مواقع این خواص می‌توانند در خلاف جهت یک‌دیگر عمل کنند که به پیچیده‌تر

شدن فرایند ساخت منجر می‌شود [۲]. طراحی داربست‌ها باید بسیار دقیق انجام شود. برای مثال، تخلخل بالای داربست سبب کاهش سختی و مقاومت آن شده، بنابراین باید تمامی فاکتورها برای طراحی و ساخت داربست در نظر گرفته شود [۲].

از روش‌های زیادی مانند الکتروریسی، اتصال الیاف، خشک کردن انجمادی و اسفنج‌سازی گازی برای تولید داربست‌های سه‌بعدی استفاده شده اما این روش‌ها در کنترل دقیق ساختار داخلی داربست‌ها و هندسه‌ی آن‌ها ناتوان هستند [۷]. بنابراین به تکنیک‌های دقیق تری برای طراحی و تولید ساختارهای داربست‌های چندکاره نیاز است. تکنولوژی تولید افزودنی^۲ یکی از راه‌حل‌ها برای گذر از این محدودیت‌ها می‌باشد [۷].

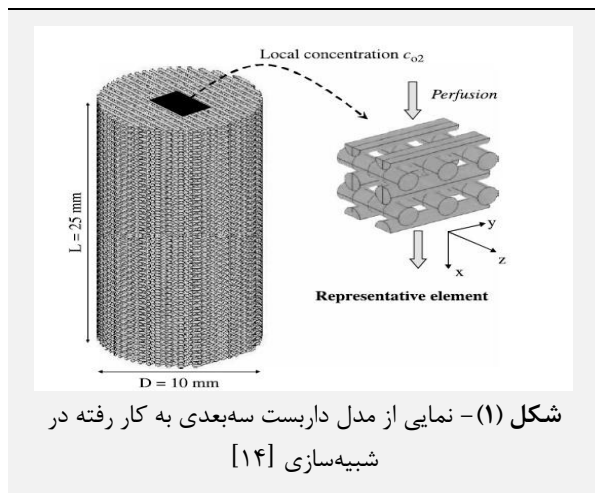
تکنولوژی تولید افزودنی قادر به ساخت داربست‌های زیست‌سازگار پیچیده‌ای است. در این تکنولوژی داربست‌ها از طریق افزودن مواد آن‌ها به صورت لایه‌به‌لایه تولید می‌شوند. چاپ‌گر زیستی سه‌بعدی یکی از مهم‌ترین انواع تکنولوژی تولید افزودنی است که روی ساخت بافت‌های دارای فعالیت زیستی تمرکز دارد [۷]. هم‌چنین باید توجه داشت که با استفاده از چاپ‌گر زیستی می‌توان با دقت خوب، در زمان کوتاه و با انعطاف پذیری مناسبی داربست طراحی شده را با تعداد و ابعاد مناسبی از تخلخل‌ها ساخت. این تکنولوژی به دلیل پتانسیل بالا در تولید داربست‌هایی با ساختار پیچیده، امروزه در حوزه مهندسی بافت بسیار مورد توجه قرار گرفته است [۷].

در گذشته، ابتدا یک نمونه‌ی اولیه از داربست ساخته شده، سپس نمونه‌ی اولیه بر اساس نتایج آزمایشگاهی بهبود داده شده و در نهایت مجدداً نمونه‌ی جدیدی ساخته می‌شد [۲]. این روش مبتنی بر حدس و خطا به شدت زمان‌بر و پرهزینه بوده و گاهی اوقات کنترل دقیقی بر خواص داربست صورت نمی‌گرفت. از این رو دلیل طراحی داربست‌ها به خصوص به کمک کامپیوتر، در دهه‌ی گذشته مورد توجه زیادی قرار گرفته است. استفاده از روش‌های کامپیوتری مانند طراحی به کمک کامپیوتر^۳، آنالیز المان محدود^۴ و دینامیک سیالات محاسباتی^۵ تعداد مراحل آزمایش‌ها را کاهش و خواص داربست‌های طراحی شده را بهبود داده است [۲]. به دلیل دقت قابل قبول نتایج شبیه‌سازی، طراحی با کامپیوتر به ابزاری برای پیش‌بینی خواص داربست قبل از ساخت تبدیل شده است. این روش در پیش‌بینی بعضی از خواص و رفتار داربست‌ها مانند توزیع تنش-کرنش که به ندرت با آزمایش تعیین می‌شوند اهمیت زیادی دارد. روش‌های

^۱ Finite Element Analysis (FEA)^۲ Computational Fluid Dynamics(CFD)^۳ ECM^۴ Additive Manufacturing (AM)^۵ Computer-Aided Design(CAD)

۱-۲- هندسه‌ی مدل

هندسه‌ی مدل بر اساس داربست‌های پلیمری ساخته شده از پلی‌کاپرولاکتان (PCL) انتخاب شده است. این داربست‌ها با الگوهایی مشابه با لانه‌ی زنبور، متخلخل بوده و شبکه‌ای از حفره‌های به هم پیوسته را تشکیل می‌دهند. هر لایه از فیبرها در راستای عمود بر لایه‌های قبلی و بعدی قرار گرفته که در شکل (۱) نشان داده شده است [۱۴].



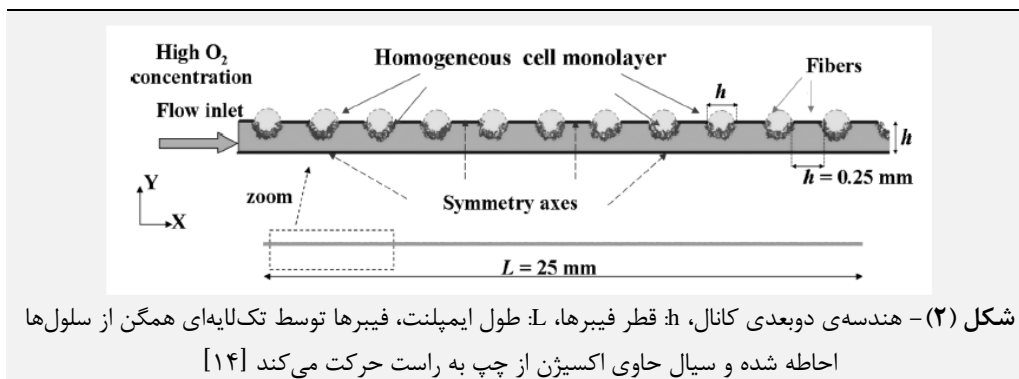
شکل (۱) - نمایی از مدل داربست سه‌بعدی به کار رفته در شبیه‌سازی [۱۴]

در این داربست، سلول‌ها به همراه محیط کشت وارد شده و روی سطح فیبرها قرار می‌گیرند. کمیت‌های فیزیکی مانند سرعت و چگالی سلول‌ها، توزیع متقارنی نسبت به صفحه‌ی مرکزی $x-z$ دارند [۱۴]. بنابراین با در نظر گرفتن خواص متقارن این ساختارها، مطابق شکل (۲) تنها بخشی از این داربست (شامل ۵۰ فیبر) برای شبیه‌سازی در نظر گرفته شده است. عرض و طول بخش شبیه‌سازی شده به ترتیب برابر با ۰/۲۵ و ۲۵ میلی‌متر است. فرض شده است که فیبرهای سازنده‌ی داربست به طور کامل استوانه‌ای شکل بوده و به صورت متناوب توزیع شده‌اند به طوری که فاصله‌ی بین محور دو فیبر معادل دو برابر قطر ($2h$) است. لایه‌ی سلولی چسبیده به فیبرها به صورت یک تک‌لایه‌ی همگن می‌باشد که از ضخامت آن صرف نظر شده است [۱۴].

کامپیوتری نه‌تنها باعث بهبود فرایند ساخت داربست‌ها شده، بلکه محدوده‌ی وسیعی را برای طراحی و ساخت داربست‌ها فراهم می‌سازد [۲]. در این راستا، شاکیل [۸] حرکت سیال، نفوذ و انتقال مواد غذایی و رشد سلول‌ها با در نظر گرفتن تکثیر سلولی در داخل یک بیوراکتور به صورت ریاضی مدل‌سازی کرده، سبرال [۹] به بررسی اثر هندسه‌ی داربست روی خواص مکانیکی و کارایی سلول‌گذاری پرداخته و زهی‌مفرد [۱۰] اثرات ساختار داربست و حامل‌های اکسیژن را بر توزیع اکسیژن و چگالی سلول‌ها در داربست‌های دارای کانال بررسی کرده است. مقالات زیادی در رابطه با داربست‌های سه‌بعدی استخوانی ارائه شده که در آن‌ها پارامترهای متفاوتی برای مشخصات فیزیکی، شیمیایی، هندسه و ... مدل‌سازی و بررسی شده است. برای مثال، در مرجع [۱۱] یک مدل سه‌بعدی برای کشت سلول‌های استخوانی ارائه شده و به بررسی خواص مکانیکی داربست مانند مدول الاستیک و نحوه‌ی بهبود این خواص پرداخته شده است. همچنین در مقاله‌ی [۱۲] خواص رئولوژیکی و تخلخل داربست‌های استخوانی و نحوه‌ی بهینه کردن آن‌ها توسط تغییر قطر فیبرهای پرینت شده مورد بررسی قرار گرفته است. در مقاله‌ی [۱۳] نیز نفوذ اکسیژن و غلظت آن در چندین نوع داربست پرینت شده مورد بررسی و مقایسه قرار گرفته است. در این مقاله، انتقال مومنوم و جرم در یک ساختار متخلخل سه‌بعدی برای بررسی توزیع یک‌نواخت اکسیژن و میزان تنش برشی شبیه‌سازی شده است. در ابتدا پارامترهای هندسی و شرایط جریان ورودی به داربست از مرجع [۱۴] استخراج شده و معادلات انتقال جرم و مومنوم در یک هندسه‌ی مشخص از داربست شبیه‌سازی شده است. سپس برای یافتن ساختاری مناسب از نظر تنش برشی و توزیع غلظت اکسیژن، پارامترهای هندسی و سرعت سیال ورودی تغییر داده شده است.

۲- هندسه‌ی مدل، معادلات حاکم و روش حل

در این بخش، هندسه‌ی داربست و کانال عبور سیال، معادلات حاکم، شرایط مرزی، شرایط اولیه و پارامترها معرفی شده است.



شکل (۲) - هندسه‌ی دوبعدی کانال، h : قطر فیبرها، L : طول ایمپلنت، فیبرها توسط تک‌لایه‌ای همگن از سلول‌ها احاطه شده و سیال حاوی اکسیژن از چپ به راست حرکت می‌کند [۱۴]

۲-۲- معادلات حاکم بر سیستم

غلظت اکسیژن تاثیر زیادی در فرایند رشد سلول‌ها دارد. مصرف اکسیژن توسط سلول‌ها با رابطه‌ی مایکلیس-منتن^۱ بیان شده که باعث غیرخطی شدن شرایط مرزی می‌شود. مصرف اکسیژن می‌تواند با دما و چگالی سلول‌ها تغییر کرده و در زمان کشت افزایش یابد. انتقال اکسیژن (غلظت موضعی C_{O_2}) با معادله‌ی نفوذ-جاب‌جایی در حالت پایا بیان می‌شود (رابطه‌ی ۱).

$$\nabla \cdot (-D_{O_2} \nabla(C_{O_2}) + C_{O_2} u) = 0 \quad (1)$$

در این رابطه، Do_2 ضریب نفوذ اکسیژن در محیط کشت، C_{O_2} غلظت اکسیژن و u سرعت سیال است. از آن‌جا که در بیوراکتورها دما در مقدار ثابت ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد نگه داشته می‌شود، اثرات دمایی در این رابطه در نظر گرفته نشده است. با توجه به مصرف اکسیژن برای متابولیسم سلولی، جمله‌ی واکنش که از رابطه‌ی مایکلیس-منتن پیروی می‌کند

به صورت رابطه‌ی (۲) است (از آن‌جا که تک‌لایه‌ی سلولی به فیبرها چسبیده است، این جمله‌ی واکنشی تحت عنوان شرط مرزی از نوع شار تعریف می‌شود).

$$-N_{O_2} \cdot n = -\sigma_{cell} \cdot V_{max} \frac{C_{O_2}}{C_{O_2} + k_M} \quad (2)$$

در این معادلات انتقالی، نفوذ اکسیژن از غشای سلول و جذب آن توسط سلول‌ها در نظر گرفته نشده، چگالی سلول‌ها در سطح فیبرها ثابت در نظر گرفته شده و از رشد، مهاجرت و مرگ سلولی صرف نظر شده است. سرعت به کار رفته در رابطه‌ی (۱) با حل معادلات ناویر-استوکس (رابطه‌ی ۳) به دست آمده است.

$$\rho(u \cdot \nabla)u = -\nabla p + \eta \nabla^2 u \quad (3)$$

$$\nabla \cdot u = 0$$

پارامترهای به کار رفته در روابط (۱) تا (۳) و مقادیر آن‌ها در جدول (۱) ارائه شده است [۱۴].

جدول (۱) - معرفی پارامترهای مدل و مقادیر آن‌ها [۱۴]

پارامتر	نماد	واحد	مقدار
قطر فیبرهای پلیمری	h	m	0.25×10^{-2}
طول داربست	L	m	25×10^{-3}
سرعت متوسط سیال در ورودی	u_0	$m \cdot s^{-1}$	1×10^{-4}
چگالی سیال	ρ	$kg \cdot m^{-3}$	1×10^3
ویسکوزیته‌ی دینامیکی سیال	$\nu = \eta$	Pa.s	0.7×10^{-3}
ویسکوزیته‌ی کینماتیکی سیال	ν	$m^2 \cdot s^{-1}$	0.7×10^{-6}
غلظت مولی اکسیژن در ورودی	C_0	$Mol \cdot m^{-3}$	۰/۲
ضریب نفوذ اکسیژن در آب	D_{O_2}	$m^2 \cdot s^{-1}$	$3/23 \times 10^{-9}$
ثابت معادله‌ی مایکلیس-منتن	k_M	$Mol \cdot m^{-3}$	6×10^{-3}
چگالی سلول‌ها در سطح فیبرها	σ_{cell}	$Cell \cdot m^{-2}$	2×10^9
ماکسیمم نرخ مصرف اکسیژن توسط سلول‌ها	V_{max}	$mol \cdot cell^{-1} \cdot s^{-1}$	4×10^{-17}
ضریب تصحیح هندسی	α	بدون بعد	$\pi/4$
تخلخل داربست دوبعدی	Φ	بدون بعد	۰/۸

۲-۳- شرایط مرزی

۲-۳-۱- شرایط مرزی مربوط به سرعت سیال

در معادله‌ی سرعت (رابطه‌ی ۳)، سرعت ورودی برابر با مقدار ثابت u_0 و فشار خروجی برابر با صفر در نظر گرفته شده است.

$$u = u_0 \quad (4)$$

$$P_{out} = 0 \quad (5)$$

شرط عدم لغزش سیال روی فیبرها و شرایط مرزی متقارن بین فیبرها و صفحه‌ی تقارن x-z نیز در نظر گرفته شده است.

۲-۳-۲- شرایط مرزی مربوط به غلظت اکسیژن

غلظت اکسیژن در ورودی کانال ثابت فرض شده است.

$$C_{O_2} = C_0 \quad (6)$$

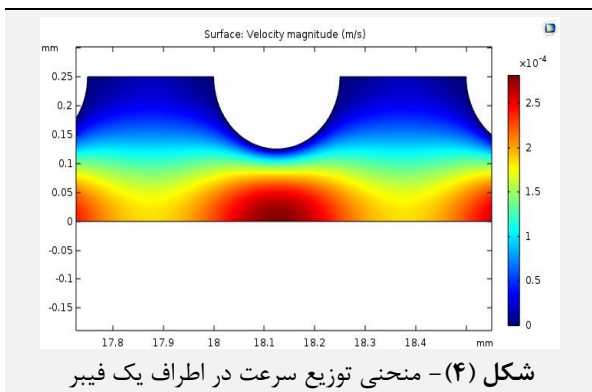
این شرط مرزی در لبه‌ی ورودی کانال که فاصله‌ی زیادی با فیبر اول دارد، لحاظ شده است. در خروجی کانال، تنها شار جابه‌جایی در نظر گرفته شده زیرا فرض شده که تمام جرم عبوری از این مرز به صورت جابه‌جایی است (از نفوذ صرف نظر شده است). هم‌چنین شرط مرزی تقارن بین تمامی فیبرها و

^۱ Michaelis-Menten

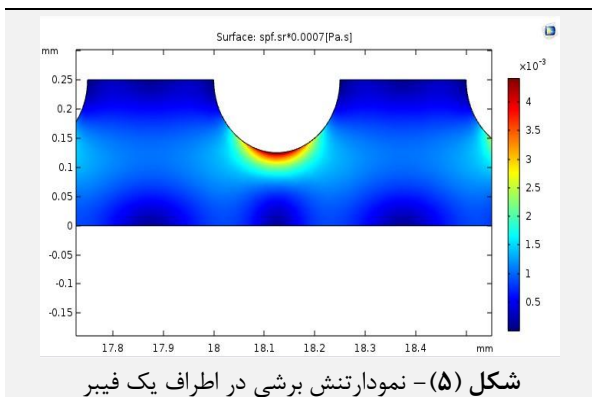


۳-۱- توزیع سرعت و تنش برشی

با توجه به شکل (۲)، فضای عبور سیال دارای سطح مقطع یک‌سانی نیست. در واقع به دلیل توزیع فیبرها، سیال بین فضای خالی فیبرها حرکت کرده و در قسمت‌هایی که فیبر وجود دارد، از سطح مقطع کم‌تری عبور می‌کند. بنابراین توزیع سرعت به صورت نامتوازن است (شکل ۴). سرعت سیال در ابتدا افزایش یافته، در قسمتی که فیبرها قرار دارند (سطح مقطع کمینه) به مقدار بیشینه‌ی خود رسیده و سپس دوباره کاهش می‌یابد. شکل (۴) این مقاله انطباق خوبی با شکل (۴) مرجع [۱۴] دارد.



توزیع تنش برشی در اطراف یک فیبر در شکل (۵) نشان داده شده است. همانند سرعت سیال، تنش برشی نیز در ناحیه‌ی قرارگیری فیبرها (سطح مقطع کمینه) دارای بیش‌ترین مقدار (۰/۰۰۴۳۷ پاسکال) می‌باشد. لازم به ذکر است که برای داربست استخوانی، مقدار تنش برشی باید در محدوده‌ی 10^{-5} تا 10^{-3} پاسکال قرار گیرد [۱۴]، در غیر این صورت سلول‌ها نمی‌توانند به خوبی رشد کنند. در واقع، اگر تنش برشی بیش‌تر از این مقادیر باشد، به دلیل سرعت بالای سیال، سلول‌ها از سطح داربست کنده شده و به همراه سیال از بیوراکتور خارج می‌شوند و اگر تنش برشی کم‌تر از این مقدار باشد، سرعت سیال جهت توزیع اکسیژن بسیار کم است. برای کاهش مقدار تنش برشی باید سرعت سیال ورودی به خوبی کنترل شود [۱۵].



صفحه‌ی $x-z$ در نظر گرفته شده است. برای سلول‌های چسبیده به سطح فیبرها، طبق رابطه‌ی مایکلیس-منتن، مصرف اکسیژن به صورت رابطه‌ی (۲) می‌باشد.

۲-۴- پارامترها

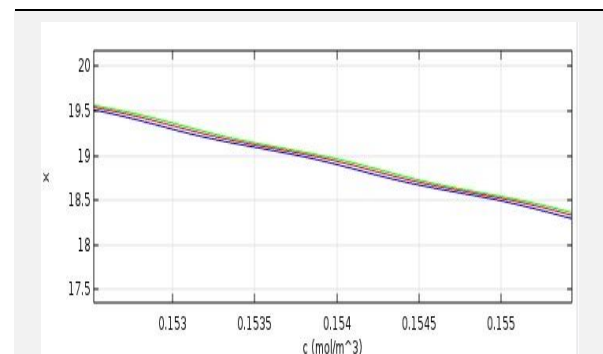
تمام ثابت‌ها و پارامترهای استفاده شده در معادلات در جدول (۱) ارائه شده است [۱۴].

۲-۵- روش حل

در این مطالعه یک مدل ریاضی دوبعدی بر اساس انتقال جرم و مومنتوم در حالت پایا در یک هندسه‌ی خاص داربست مطرح شده است. تمام معادلات دیفرانسیلی مدل با استفاده از شرایط اولیه و مرزی مناسب و مقادیر پارامترهای مربوطه، با روش المان محدود و به کمک نرم‌افزار کامسول^۱ حل شده و پروفایل‌های سرعت و غلظت اکسیژن در کانال مورد نظر به دست آمده است.

۳- یافته‌ها و بحث

در ابتدا، عدم وابستگی جواب‌های مساله به شبکه‌بندی مورد بررسی قرار گرفته، به طوری که منحنی غلظت اکسیژن در اندازه‌های متفاوت شبکه‌ها در سه حالت Fine (سبز)، Coarse (آبی) و Normal (قرمز) بررسی شده است (شکل ۳).



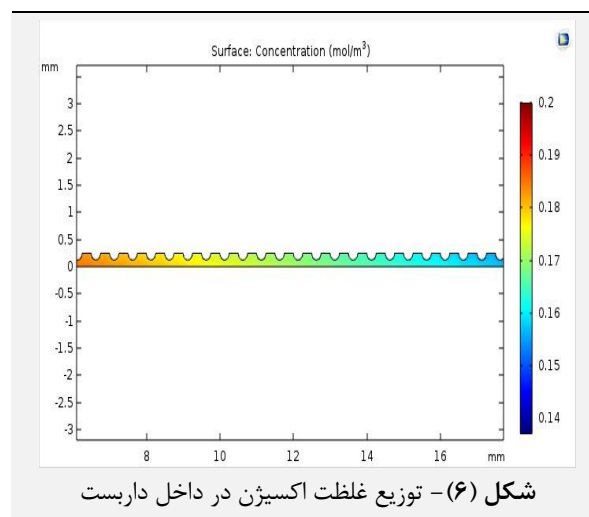
شکل (۳) - منحنی بررسی عدم وابستگی جواب‌ها به اندازه‌ی شبکه‌ها، در این نمودار غلظت اکسیژن در سه حالت اندازه‌های مختلف شبکه در طول کانال و مرز $y=0$ رسم شده و پارامتر x بیان‌گر طول کانال است

مشاهده می‌شود که سه منحنی انطباق خوبی با یک‌دیگر دارند. در واقع، تغییرات اندازه‌ی شبکه تاثیر زیادی روی نتایج توزیع غلظت و سرعت نداشته و می‌توان از اثرات آن چشم‌پوشی کرد. برای ادامه‌ی کار شبیه‌سازی، گزینه‌ی fine برای اندازه‌ی شبکه انتخاب شده است تا جواب‌ها با دقت خوبی به دست آیند.

^۱ COMSOL Multiphysics v5.3

۲-۳- توزیع غلظت

نتایج شبیه‌سازی نشان می‌دهد که مینیمم غلظت اکسیژن در انتهای کانال برابر با ۰/۱۴ مول بر مترمکعب است (شکل ۶)، بنابراین میزان اکسیژنی که در طول داربست به سلول‌ها می‌رسد برای رشد و مصرف سلول‌ها کافی می‌باشد. شکل (۶) این مقاله انطباق خوبی با شکل (۵) مرجع [۱۴] دارد.



لازم به ذکر است که سلول‌ها جهت رشد به یک مقدار حداقلی از اکسیژن نیاز دارند، که این مقدار برای سلول‌های مختلف با عمل‌کردهای مختلف متفاوت است. برای مثال، سلول‌های استخوان به حداقل ۰/۰۲ مول بر مترمکعب اکسیژن نیاز دارند [۱۵] و در صورت کم‌تر بودن اکسیژن، هیپوکسی اتفاق می‌افتد. هیپوکسی زمانی رخ می‌دهد که خون‌رسانی به بافت‌ها کاهش یافته یا مختل شود و اکسیژن لازم به سلول‌ها نرسد [۱۶].

نتایج شبیه‌سازی نشان می‌دهد که انتقال جرم در مرکز کانال بیش‌تر از طریق جابه‌جایی و در نزدیکی فیبرها بیش‌تر از طریق نفوذ انجام می‌شود. در نزدیکی فیبرها شرط مرزی عدم لغزش برقرار است (سرعت در کناره‌ی فیبرها برابر صفر است)، بنابراین سرعت در نزدیکی فیبرها بسیار کم‌تر از سرعت سیال درون کانال بوده و از این رو در نزدیکی فیبرها انتقال جرم بیش‌تر از طریق نفوذ انجام می‌شود. از این رو علاوه بر این که انتقال جرم در اطراف فیبرها به آهستگی و یک‌نواختی صورت می‌گیرد، توده‌ی سیالی که از کانال عبور می‌کند دارای میزان اکسیژن قابل قبولی است که این اکسیژن از طریق انتقال جرم به شیوه‌ی جابه‌جایی در طول داربست به سایر فیبرها خواهد رسید.

۳-۳- تاثیر پارامترهای هندسی داربست

در مراحل بعدی، تغییراتی در هر یک از پارامترهای هندسی داربست مورد نظر ایجاد شده و تاثیر این پارامترها بر توزیع تنش برشی و غلظت اکسیژن مورد بررسی قرار گرفته است. لازم

به ذکر است که در تمام این مدل‌ها سرعت سیال و غلظت اکسیژن ورودی (شرایط اولیه) ثابت نگه داشته شده و بدیهی است که با تغییر آن‌ها، توزیع غلظت و سرعت در طول داربست تغییر خواهد کرد. بنابراین تاکید می‌شود که برای تغییر تمامی پارامترهای هندسی، اطلاعات عملیاتی ارائه شده در جدول (۱) ثابت در نظر گرفته شده است.

۱-۳-۳- تغییر قطر فیبرها

در این حالت، تعداد فیبرها، فاصله‌ی بین فیبرها و عرض کانال ثابت است، لذا با افزایش قطر فیبرها، طول کانال افزایش می‌یابد. با افزایش قطر فیبرها، سطح قرارگیری سلول‌ها افزایش یافته، به دنبال آن مصرف اکسیژن بیش‌تر شده و غلظت اکسیژن در سیال کم‌تر می‌شود. همان‌طور که مشخص است با افزایش قطر، میزان نرخ تنش برشی نیز بیش‌تر می‌شود. مقدار مینیمم غلظت اکسیژن و ماکسیمم تنش برشی در داربست با تغییر قطر فیبرها در جدول (۲) ارائه شده است.

جدول (۲) - نتایج حاصل از شبیه‌سازی برای تغییر قطر فیبرها

قطر فیبر (mm)	ماکسیمم تنش برشی (Pa)	مینیمم غلظت اکسیژن (mol/m ³)
۰/۰۵	$1/98 \times 10^{-3}$	۰/۱۹
۰/۲۵	$4/37 \times 10^{-3}$	۰/۱۴
۰/۴۵	$5/04 \times 10^{-3}$	۰/۰۹

طبق نتایج جدول (۲)، افزایش قطر فیبرها سبب می‌شود که سلول‌های بیش‌تری در داربست قرار گرفته و در نتیجه اکسیژن بیش‌تری مصرف شود، که این مساله سبب افزایش کارایی داربست (از نظر تعداد سلول‌های موجود در داربست) می‌شود. بنابراین هر چه قدر بتوان داربستی با قطر فیبرهای بزرگ‌تر تولید کرد، نتایج حاصل از آن بهتر خواهد بود. از طرفی با افزایش قطر فیبرها، مقدار تنش برشی افزایش می‌یابد. بنابراین، باید مدلی انتخاب شود که در آن هم مقدار غلظت اکسیژن و هم تنش برشی دارای حدود قابل قبولی باشند. مشاهده می‌شود که مقدار تنش برشی در آخرین مدل جدول (۲) (فیبرهای با قطر ۰/۴۵ میلی‌متر) برابر با $5/04 \times 10^{-3}$ پاسکال بوده و بنابراین بهتر است این مدل کنار گذاشته شود. افزایش قطر باید تا حدی پیش رود که باعث افزایش تنش برشی از محدوده‌ی مورد نظر نشود.

۲-۳-۳- تغییر فاصله‌ی عرضی بین فیبرها

در این حالت، قطر تمامی فیبرها (۰/۲۵ میلی‌متر)، تعداد فیبرها و عرض کانال ثابت بوده اما فاصله‌ی بین فیبرها و در نتیجه طول کانال تغییر داده شده است. با افزایش فاصله‌ی بین فیبرها،

**جدول (۴) - نتایج حاصل از شبیه‌سازی برای تغییر عرض کانال**

عرض کانال (mm)	ماکسیم تنش برشی (Pa)	مینیمم غلظت اکسیژن (mol/m ³)
۰/۲	$7/01 \times 10^{-3}$	۰/۱۲
۰/۲۵	$4/37 \times 10^{-3}$	۰/۱۴
۰/۵	$1/00 \times 10^{-3}$	۰/۱۷

طبق نتایج جدول (۴)، افزایش فاصله‌ی عمودی بین فیبرها باعث می‌شود تا مقدار حداقل اکسیژن موجود در کانال سیر صعودی داشته باشد. به این دلیل که با افزایش عرض کانال، مقدار سیال ورودی افزایش یافته و این بدان معناست که سیال مقدار اکسیژن بیشتری حمل می‌کند، لذا حداقل اکسیژن در مدل‌هایی با عرض بیشتر، بیشتر است. از طرفی با افزایش فاصله‌ی عمودی بین فیبرها، فضای عبور سیال بزرگ‌تر شده و تنش برشی کاهش می‌یابد.

۳-۴- انتخاب هندسه‌ی بهینه

اکنون که اثر هر یک از پارامترها به تنهایی مورد بررسی قرار گرفته، اثر تغییر تمامی آن‌ها در نظر گرفته شده است تا مدل مناسب به دست آید.

هر چقدر عرض مجرای ورودی کم‌تر باشد، مناسب‌تر و بهتر است، البته تا جایی که این کم بودن باعث تنگی و جلوگیری از حرکت سیال نشود. در واقع اگر عرض زیاد شود، مقدار زیادی سیال وارد مجرا می‌شود، در حالی که مقادیر کم‌تر سیال نیز همان میزان اکسیژن را در اختیار سلول قرار داده و سیال وارد شده‌ی اضافی عملاً سودی ندارد و حتی باعث هدر رفتن سیال و اکسیژن و نیز تخلخل زیاد داربست و کاهش خواص مکانیکی آن می‌شود. از طرفی، عرض بسیار کم باعث افزایش تنش شده، بنابراین تنش برشی در محدوده‌ی مورد نظر قرار نگرفته و مسیر عبور سیال بسیار باریک می‌شود. بنابراین عرض فقط در یک محدوده‌ی خاص قابل قبول است. در این مقاله عرض برابر با ۰/۲۵ میلی‌متر در نظر گرفته شده تا باعث باریک شدن مسیر و افزایش تنش نشده و مواد و اکسیژن نیز به هدر نرود.

در مدل مناسب پیشنهادی، طول داربست و تعداد فیبرها ثابت در نظر گرفته شده و عرض کانال نیز در تمامی مدل‌ها برابر با ۰/۲۵ میلی‌متر است. در مدل‌های بررسی شده، قطر فیبرها از ۰/۱ تا ۰/۴۵ میلی‌متر و فاصله‌ی فیبرها از ۰/۰۵ تا ۰/۴ میلی‌متر تغییر کرده است (با توجه به ثابت بودن طول و تعداد، با افزایش قطر فیبرها فاصله‌ی بین آن‌ها کاهش می‌یابد و برعکس). نتایج شبیه‌سازی در جدول (۵) ارائه شده است.

غلظت اکسیژن در کانال ابتدا کاهش و سپس افزایش یافته و مقدار نرخ تنش برشی کاهش می‌یابد. مینیمم غلظت اکسیژن و ماکسیمم تنش برشی در داربست با تغییر فاصله‌ی بین فیبرها در جدول (۳) ارائه شده است.

جدول (۳) - نتایج حاصل از شبیه‌سازی برای تغییر فاصله‌ی

بین فیبرها

فاصله‌ی بین فیبرها (mm)	ماکسیم تنش برشی (Pa)	مینیمم غلظت اکسیژن (mol/m ³)
۰/۰۵	$3/62 \times 10^{-3}$	۰/۱۴
۰/۲۵	$4/37 \times 10^{-3}$	۰/۱۳
۰/۴۵	$1/00 \times 10^{-3}$	۰/۱۸

مشاهده می‌شود که در ابتدا با افزایش فاصله‌ی بین فیبرها، مقدار حداقل غلظت اکسیژن اندکی کاهش می‌یابد. در واقع در فواصل کم (۰/۰۵ میلی‌متر)، فضای بسیار کم بین فیبرها این اجازه را به سیال نمی‌دهد تا با نفوذ بین فیبرها، اکسیژن‌رسانی کند، به طوری که سیال در بخش‌های بین فیبرها به دام افتاده و اکسیژن زیادی مصرف نشده است. دلیل بالاتر بودن غلظت اکسیژن نیز در فواصل کم همین مساله می‌باشد. اما پس از افزایش فاصله مشاهده می‌شود که توزیع سیال بین فیبرها بهتر شده و توزیع اکسیژن به صورت یک‌نواخت انجام شده است. هم‌چنین با افزایش بیش‌تر فاصله‌ی بین فیبرها مشاهده می‌شود که حداقل غلظت اکسیژن در حال افزایش بوده و این نشان می‌دهد که اکسیژن‌رسانی با افزایش فاصله‌ی بین فیبرها (با صرف نظر کردن از حالت‌هایی با فواصل کم‌تر)، در حال کاهش است. بنابراین، باید فاصله‌ی بین فیبرها تا حد امکان کوچک در نظر گرفته شود، به گونه‌ای که از طرفی سیال مورد نظر در این فواصل به دام نیفتد و از طرف دیگر اکسیژن‌رسانی نیز به صورت یک‌نواخت صورت گیرد.

۳-۳-۳- تغییر فاصله‌ی عمودی بین فیبرها (عرض

کانال)

در این حالت فاصله‌ی عرضی بین فیبرها، قطر فیبرها و تعداد آن‌ها ثابت بوده و فقط فاصله‌ی عمودی بین فیبرها در حال تغییر می‌باشد. مینیمم غلظت اکسیژن و ماکسیمم تنش برشی در داربست با تغییر فاصله‌ی عمودی بین فیبرها در جدول (۴) ارائه شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، با افزایش فاصله‌ی بین فیبرهای عمودی، غلظت اکسیژن، افزایش و نرخ تنش برشی کاهش می‌یابد.

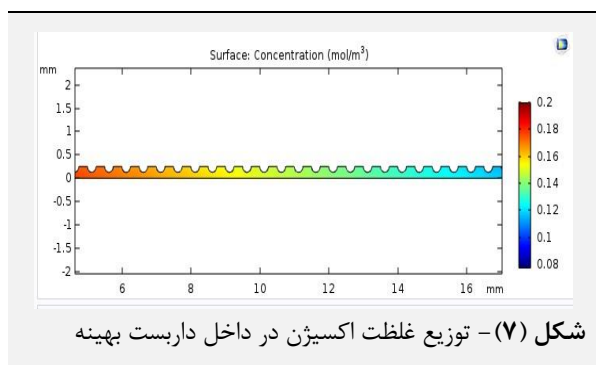
۳-۵- بررسی تاثیر سرعت ورودی سیال در داربست بهینه

همان‌طور که در شکل (۵) و جدول (۵) (نمونه‌ی بهینه) مشاهده می‌شود، تنش برشی ماکسیمم به دست آمده با سرعت سیال ورودی ارائه شده در جدول (۱)، برابر با 0.0437 پاسکال بوده و فقط حدود 40% از سطح فیبرها دارای تنش برشی مناسب هستند. یک روش مناسب برای کاهش بزرگی تنش برشی، کاهش سرعت ورودی است. بدین منظور سعی بر آن شده است تا اثر سرعت ورودی سیال در داربست بهینه مورد بررسی قرار گیرد. نتایج حاصل از تغییر سرعت ورودی در داربست بهینه در جدول (۶) ارائه شده است.

جدول (۶) - نتایج حاصل از تغییر سرعت سیال ورودی بر غلظت اکسیژن و تنش برشی در داربست بهینه

سرعت ورودی (m/s)	درصد سطح فیبرها با تنش برشی مناسب	ماکسیمم تنش برشی (Pa)	مینیمم غلظت اکسیژن (mol/m^3)
1×10^{-4}	۴۰	4.37×10^{-3}	۰/۱۳
$7/5 \times 10^{-5}$	۶۲	3.27×10^{-3}	۰/۱۱
5×10^{-5}	۷۹	2.18×10^{-3}	۰/۰۷
$2/5 \times 10^{-5}$	۹۷	1.09×10^{-3}	$1/23 \times 10^{-4}$

مطابق جدول (۶)، با کاهش سرعت ورودی سیال، ماکسیمم تنش برشی کاهش یافته، اما مینیمم غلظت اکسیژن نیز کاهش می‌یابد. در حالت سوم که سرعت سیال ورودی نصف شده است، تنش برشی و غلظت اکسیژن در محدوده‌ی مناسبی قرار دارند. ماکسیمم تنش برشی به دست آمده در این حالت برابر با 0.0218 پاسکال بوده و طبق بررسی‌ها مشخص شده است که 79% از سطح فیبرها دارای تنش برشی مناسب و مجاز هستند. نتایج حاصل از شبیه‌سازی غلظت و تنش برشی در داربست بهینه با سرعت ورودی مناسب برای سیال در شکل‌های (۷) و (۸) نشان داده شده است.



جدول (۵) - نتایج حاصل از شبیه‌سازی با تغییر قطر و فاصله‌ی

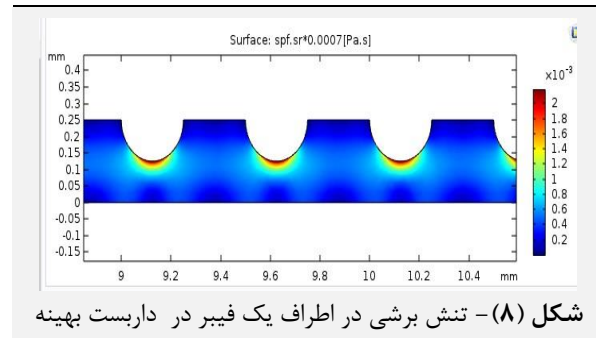
بین فیبرها

نمونه	قطر فیبرها (mm)	فاصله‌ی بین فیبرها (mm)	مینیمم غلظت اکسیژن (mol/m^3)	ماکسیمم تنش برشی (Pa)
۱	۰/۱	۰/۴	۰/۱۷	$2/67 \times 10^{-3}$
۲	۰/۱۵	۰/۳۵	۰/۱۶	$2/87 \times 10^{-3}$
۳	۰/۲	۰/۳	۰/۱۴	$3/39 \times 10^{-3}$
۴	۰/۲۵	۰/۲۵	۰/۱۳	$4/37 \times 10^{-3}$
۵	۰/۳	۰/۲	۰/۱۲	$6/39 \times 10^{-3}$
۶	۰/۳۵	۰/۱۵	۰/۱۱	$1/05 \times 10^{-2}$
۷	۰/۴	۰/۱	۰/۱۰	$2/24 \times 10^{-2}$
۸	۰/۴۵	۰/۰۵	۰/۰۸	$8/39 \times 10^{-2}$

همان‌طور که از بخش ۳ نتیجه‌گیری شد، عرض و فاصله‌ی بین فیبرها باید در یک محدوده‌ی خاصی قرار گرفته و زیاد یا کم بودن آن‌ها باعث می‌شود تا تنش برشی و یا غلظت اکسیژن در محدوده‌ی قابل قبولی قرار نگیرند. هم‌چنین، هر چقدر که قطر فیبرها افزایش یابد، تعداد سلول‌های بیش‌تری در داربست مورد نظر قرار می‌گیرد. طبق نتایج جدول (۵)، در تمام هندسه‌ها، ماکسیمم تنش برشی وارد بر سلول‌ها بیش‌تر از حد معمول برای سلول‌های استخوانی (10^{-5} تا 10^{-3} پاسکال) است اما در تمام این هندسه‌ها، حداقل غلظت اکسیژن در داربست بیش‌تر از حداقل غلظت مناسب برای این سلول‌ها می‌باشد. به این ترتیب نمونه‌های ۵ تا ۸ به دلیل بسیار بالا بودن ماکسیمم تنش برشی مناسب نیستند. هم‌چنین فاصله‌ی بین فیبرها به گونه‌ای است که احتمال دارد مقداری سیال در این فواصل به دام افتاده و اکسیژن‌رسانی به صورت یک‌نواخت صورت نگیرد. در نمونه‌های ۱ تا ۳ نیز اگر چه ماکسیمم تنش برشی خیلی بالا نیست اما حداقل غلظت اکسیژن بسیار بیش‌تر از حداقل لازم برای سلول‌ها است، یعنی اکسژن زیادی از سیال ورودی، بدون مصرف از داربست خارج شده است. از طرفی نیز به دلیل کوچک بودن قطر فیبرها، تعداد سلول‌های قرار گرفته روی فیبرها کم بوده و به دلیل بالا بودن فاصله‌ی بین فیبرها، تخلخل داربست زیاد و استحکام مکانیکی این نمونه‌ها پایین است. به این ترتیب نمونه‌ی ۴ که دارای قطر فیبر 0.25 میلی‌متر، فاصله‌ی عرضی بین فیبری 0.25 میلی‌متر و فاصله‌ی عمودی بین فیبرها (عرض کانال عبوری سیال) 0.25 میلی‌متر است از مدل‌های دیگر مناسب‌تر و ایده‌آل‌تر می‌باشد. لازم به ذکر است که در این هندسه‌ی بهینه، ماکسیمم تنش برشی وارد بر سلول‌ها بیش‌تر از حد معمول است. بنابراین در ادامه سرعت سیال ورودی به داربست کاهش داده شده تا حداکثر تنش برشی نیز کاهش یابد.



- [2] S. Zhang, S. Vijayavenkataraman, W. Feng Lu, J. Y H Fuh. "A review on the use of computational methods to characterize, design, and optimize tissue engineering scaffolds, with a potential in 3D printing fabrication" J Biomed Mater Res Part B, vol. 107, pp. 1329–1351, Aug. 2018.
- [3] B. Dhandayuthapani, Y. Yoshida, T. Maekawa, D. Sakthi Kumar, "Polymeric scaffolds in tissue engineering application: a review", Int. J. Polym. Sci. 19 pp, Jul. 2011.
- [۴] م افضلی، م میرحسینی، ح ملاحسینی، ح نیکوکار "مروری بر مهندسی بافت و عملکرد آن‌ها در پزشکی بازساختی" مجله عملی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، دوره ۲۶، شماره ۲، صفحه ۱۴۰-۱۲۶، اردیبهشت ۱۳۹۷
- [5] O'Brien FJ. "Biomaterials and scaffolds for tissue engineering". Mater Today. Vol. 14, no. 3, pp. 88–95, Mar. 2011.
- [6] C.J. Galban and B.R. Locke, "Analysis of cell growth in a polymer scaffold using a moving boundary approach", Biotechnol and Bioeng, vol. 56, no. 4, pp. 422–432, Nov. 1997.
- [7] Li J, Chen M, Fan X, Zhou H. "Recent advances in bioprinting techniques: approaches, applications and future prospects" J Transl Med. 14, no. 271, Sep. 2016.
- [8] Shakeel, M. "2-D coupled computational model of biological cell proliferation and nutrient delivery in a perfusion bioreactor" Math. Biosci. Vol. 242, pp. 86–94, Jan. 2013
- [9] Sobral JM, Caridade SG, Sousa RA, Mano JF, Reis RL. "Three dimensional plotted scaffolds with controlled pore size gradients: Effect of scaffold geometry on mechanical performance and cell seeding efficiency" Acta Biomater, vol. 7, pp. 1009–1018, Mar. 2011
- [10] Zehi Mofrad, Sh, Mashayekhan, D. Bastani, "Simulation of the effects of oxygen carriers and scaffold geometry on oxygen distribution and cell growth in a channeled scaffold for engineering myocardium", Math. Biosci. Vol. 294, pp. 160–171, Dec. 2017.
- [11] Eshraghi S, Das S. "Micromechanical finite-element modeling and experimental characterization of the compressive mechanical properties of polycaprolactone–hydroxyapatite composite scaffolds prepared by selective laser sintering for bone tissue engineering", Acta Biomater, pp. 3138-43, Aug. 2012.
- [12] N. Uth, J. Mueller, B. Smucker, and A-M. Yousefi, "Validation of scaffold design optimization in bone tissue engineering: Finite element modeling versus designed experiments", Biofabrication, Vol. 9, No. 1, pp. 015023, Mar. 2017.
- [13] J.W. Jung, H.-G. Yi, T.-Y. Kang, W.-J. Yong, S. Jin, W.-S. Yun, D.-W. Cho, "Evaluation of the effective diffusivity of a freeform fabricated scaffold using computational simulation", J.



شکل (۸) - تنش برشی در اطراف یک فیبر در داربست بهینه

۴- نتیجه‌گیری

برای کشت موفقیت‌آمیز سلول‌ها در داربست‌های سه‌بعدی باید پدیده‌های انتقال جرم و مومنتوم مورد بررسی قرار گیرد. در این مطالعه، یک هندسه‌ی مشخص از داربست متخلخل سه‌بعدی به کمک نرم‌افزار کامسول شبیه‌سازی شده که نتایج به دست آمده تطابق خوبی با نتایج مرجع [۱۴] داشته است. سپس پارامترهای هندسی داربست تغییر داده شده و اثرات این پارامترها بر مینیمم غلظت اکسیژن و ماکسیمم تنش برشی بررسی شده است. هدف از این کار، یافتن داربست بهینه‌ای است که در آن بتوان سلول‌ها را تحت شرایط مناسبی در داربست کشت داد به طوری که با کمبود اکسیژن مواجه نشده و در اثر جریان سیال و تنش برشی از داربست جدا نشوند. لازم به ذکر است که در هندسه‌های بررسی شده، حداقل غلظت اکسیژن در تمام نمونه‌ها از آستانه‌ی حداقل غلظت اکسیژن مورد نیاز برای زنده ماندن سلول‌ها بیش‌تر می‌باشد. به همین دلیل، جهت بهینه‌سازی ساختار، روی ماکسیمم تنش برشی تمرکز شده و داربستی که تنش برشی ماکسیمم کم‌تری را اعمال کرده (قطر فیبر ۰/۲۵ میلی‌متر، فاصله‌ی عرضی بین فیبرها ۰/۲۵ میلی‌متر و فاصله‌ی عمودی بین فیبرها (عرض کانال) ۰/۲۵ میلی‌متر) و تعداد سلول‌های بیش‌تری را در خود جای می‌دهد، به عنوان داربست بهینه معرفی شده است. از آن‌جا که در این مدل، تنها ۴۰٪ از سلول‌ها در فضای امنی از جهت تنش برشی قرار دارند، سعی شده است تا با کاهش سرعت، ماکسیمم تنش برشی نیز کم شود. به این ترتیب در داربست بهینه، مقدار هر سه پارامتر هندسی قطر فیبرها، فاصله‌ی بین فیبرها و عرض کانال برابر با ۰/۲۵ میلی‌متر و سرعت ورودی سیال برابر با 5×10^{-5} متر بر ثانیه (نصف سرعت گزارش شده در مقاله‌ی [۱۴]) در نظر گرفته شده است.

۵- مراجع

- [1] S. Badylak, T. Gilbert, J. Myers-Irvin, "The extracellular matrix as a biologic scaffold for tissue engineering" in Tissue Engineering, 1st ed, Academic Press. pp. 121–143, 2008.



- in oxygen tension inhibit osteogenic differentiation and runx2 expression in osteoblasts,” J. Biol. Chem., vol. 279, no. 38, pp. 40007–40016, Jul. 2004.
- [16] T. Arnett, D. Gibbons, J. Utting, I. Orriss, A. Hoebertz, M. Rosendaal and S. Meghji, “Hypoxia is a major stimulator of osteoclast formation and bone resorption”, J. Cell. Physiol, vol. 196, pp. 2–8, Mar. 2003.
- Biomech. Eng. Vol. 135, No. 8, 084501, Aug. 2013.
- [14] Pierre J, Oddou C. “Engineered bone culture in a perfusion bioreactor: a 2D computational study of stationary mass and momentum transport” Comput Methods Biomech Biomed Engin, vol. 10, no. 6, pp. 429-38, Dec. 2007
- [15] Salim, R.P. Nacamuli, E.F. Morgan, A.J. Giaccia and M.T. Longaker “Transient changes