

Polymerization
Quarterly, 2026
Volume 15, Number 4
Pages 51-70
ISSN: 2252-0449

Hydrogels as Promising Materials in 3D Printing Technology

Hajar Jamshidi*

Iran Polymer and Petrochemical Institute, P.O. Box 14975-112, Tehran, Iran

Received: 14 October 2025, Accepted: 17 December 2025

Abstract

Hydrogels are three-dimensional networks of molecules composed of highly hydrophilic polymer chains that can absorb water up to a thousand times their dry weight. Due to their high biocompatibility and processability, hydrogels have become a desirable choice for cell patterning using 3D bioprinting. 3D bioprinting is an innovative method that allows the fabrication of complex and pre-designed 3D architectures from biomaterials or living cells (bioinks). A key challenge in biomedical applications of 3D printing, unlike conventional industries, is the need for bioinks that are not only highly biocompatible but also closely mimic the natural extracellular matrix (ECM). This limitation significantly limits the range of materials suitable for bioengineered structures. Hydrogels play a vital role in cell-based 3D bioprinting by mimicking the physical and biochemical properties of the ECM. Also, in the past few years, due to the advances in crosslinking methods and gelation mechanisms, more controlled physical and chemical properties of hydrogels have been achieved. Therefore, hydrogels are one of the best choices for bioinks after appropriate functional and structural design and can be used in the production of living organs. Various technologies are used in bioprinting, of which inkjet, laser, and extrusion 3D printing systems are the most suitable for printing hydrogels. Each bioprinting method is usually differs based on the rheological properties, crosslinking chemistry, and biocompatibility of the ink. Therefore, in the present article, the most important and best 3D printing methods for hydrogels are introduced first. Then, the different properties of hydrogels and finally the different crosslinking methods and crosslinking hydrogels for 3D printing purposes are discussed. The research results show that there are different criteria for the suitability of hydrogels in 3D bioprinting, therefore a balance must be established between all parameters to create a suitable bioprintable material for various biomedical needs.

Key Words

3D bioprinting,
hydrogel,
bioink,
crosslinking,
biocompatibility

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: h.jamshidi@ippi.ac.ir

هیدروژل‌ها موادی نویدبخش در فناوری زیست چاپ سه بعدی

هاجر جمشیدی*

تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، صندوق پستی ۱۱۲-۱۴۹۷۵

دریافت: ۱۴۰۴/۷/۲۲، پذیرش: ۱۴۰۴/۹/۲۶

هیدروژل‌ها، شبکه سه بعدی از مولکول‌های متشکل از زنجیرهای پلیمری بسیار آب دوست هستند که قابلیت جذب آب را تا هزار برابر وزن خشک دارند. هیدروژل‌ها به دلیل زیست سازگاری و فراورپذیری زیاد، به گزینه مطلوبی برای الگودهی یاخته‌ها با زیست چاپ سه بعدی تبدیل شده‌اند. زیست چاپ سه بعدی روشی نوآورانه است که امکان ساخت معماری‌های سه بعدی پیچیده و از پیش طراحی شده را از زیست مواد یا یاخته‌های زنده (زیست جوهرها) فراهم می‌کند. چالش کلیدی در کاربردهای زیست پزشکی چاپ سه بعدی، برخلاف صنایع مرسوم، نیاز به زیست جوهرهاست که نه تنها به خوبی زیست سازگار باشند، بلکه از ماتریس برون یاخته‌ای (ECM) طبیعی نیز تقلید دقیقی داشته باشند. این محدودیت، طیف مواد مناسب برای ساختارهای زیست مهندسی شده را به طور درخور توجهی محدود می‌کند. هیدروژل‌ها با تقلید از ویژگی‌های فیزیکی و زیست شیمیایی ECM، نقش حیاتی را در زیست چاپ سه بعدی دارای یاخته ایفا می‌کنند. همچنین در چند سال گذشته، به دلیل پیشرفت در روش‌های شبکه‌ای کردن و سازوکارهای ژل شدن، خواص فیزیکی و شیمیایی کنترل شده‌تری برای هیدروژل‌ها به دست آمده است. بنابراین، هیدروژل‌ها پس از طراحی عملکردی و ساختاری مناسب از بهترین انتخاب‌ها برای زیست جوهرها هستند و می‌توان آن‌ها را در تولید اندام‌های زنده به کار گرفت. فناوری‌های مختلفی در زیست چاپ به کار گرفته می‌شوند که مناسب‌ترین آن‌ها برای چاپ هیدروژل‌ها، سامانه‌های چاپ سه بعدی جوهرافشان، لیزری و اکسترودی هستند. هریک از روش‌های زیست چاپ معمولاً براساس خواص رئولوژی، شیمی شبکه‌ای شدن و زیست سازگاری جوهر متفاوت است. از این رو در مقاله حاضر، ابتدا مهم‌ترین و بهترین روش‌های چاپ سه بعدی برای هیدروژل‌ها معرفی می‌شوند. سپس، ویژگی‌های مختلف هیدروژل‌ها و در نهایت روش‌های مختلف شبکه‌ای شدن در هیدروژل‌ها برای اهداف چاپ سه بعدی بحث می‌شوند. نتایج پژوهش‌ها نشان می‌دهد، معیارهای مختلفی برای مناسب بودن هیدروژل‌ها در زیست چاپ سه بعدی مطرح است، از این رو باید تعادلی بین تمام پارامترها برقرار شود تا ماده زیست چاپ پذیر مناسبی برای نیازهای مختلف زیست پزشکی ایجاد شود.

چکیده



هاجر جمشیدی

واژگان کلیدی

زیست چاپ سه بعدی،
هیدروژل،
زیست جوهر،
شبکه‌ای شدن،
زیست سازگاری

مقدمه

به طور کلی، براساس تعریف انجمن آزمون و مواد آمریکا (ASTM)، چاپ سه بعدی فرایند به هم پیوستن مواد برای ساخت اشیاء به کمک داده های مدل سه بعدی است. این فرایند به شکل لایه به لایه پیش می رود، به طوری که هر لایه چاپی به عنوان پایه عمل می کند و لایه چاپی بعدی روی آن قرار می گیرد. به چاپ سه بعدی، ساخت افزایشی (AM) یا نمونه سازی سریع (rapid prototyping, RP) نیز گفته می شود. از نظر مفهومی، چاپ سه بعدی فناوری ساخت لایه به لایه اشیاء سه بعدی با افزودن تدریجی مواد (جوهرها) روی زیرآیند است که به طور مستقیم به وسیله مدل های دیجیتالی از پیش تعریف شده به کمک رایانه هدایت می شود [۱،۲].

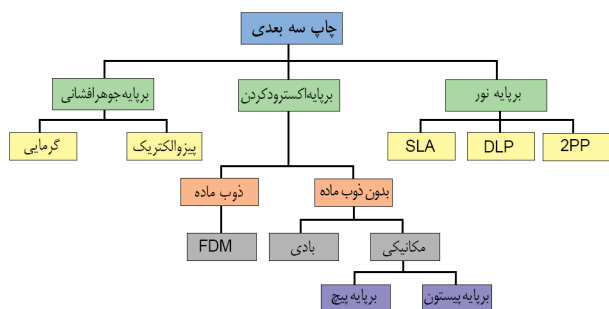
تاریخچه چاپ سه بعدی به کشف چاپگر سه بعدی در اوایل دهه ۱۹۸۰ میلادی بازمی گردد. زمانی که Charles Hull، اولین چاپگر سه بعدی را ساخت که قابلیت ایجاد اشیاء جامد را با طراحی به کمک رایانه داشت [۳،۴]. در مقایسه با فناوری های متداول ساخت کاهشی (subtractive) که معمولاً به قالب، ابزار و ماشین کاری نیاز دارند، چاپ سه بعدی بسیار انعطاف پذیرتر است، در مواد و فرایندها ضایعات کمتری دارد و از لحاظ اقتصادی و هزینه های زمانی و مالی نیز مطلوب است [۲]. از این رو طی دهه های گذشته، چاپ سه بعدی به عنوان انقلاب جهانی صنعتی و تولیدی، برای یافتن کاربردهای متنوع در گستره های از بخش های صنعتی مانند هوافضا، خودروسازی، رباتیک، الکترونیک، انرژی، آموزش، غذایی، شیمیایی، دارویی و زیست پزشکی و بسیاری از سایر زمینه ها مورد توجه قرار گرفته است [۵].

چاپ سه بعدی امکان تولید مستقیم قطعات پیچیده سفارشی از فلزات، سرامیک، پلیمرها و شیشه را با طراحی یا ساخت به کمک رایانه فراهم می کند. از میان این مواد، پلیمرها به دلیل تنوع و راحتی استفاده در فرایندهای چاپ 3D به عنوان متداول ترین ماده در این صنعت به شمار می آیند و برای تولید اجزای سفارشی بیشترین استفاده را دارند. پلیمرها در تولید افزایشی به شکل رشته های گرمانرم، مونومرهای واکنش پذیر، رزین یا پودر به کار گرفته می شوند [۳]. قابلیت استفاده از چاپ سه بعدی در پلیمرها و کامپوزیت ها برای چند سال در بسیاری از کاربردهای صنعتی بررسی شد تا به تدریج در اواخر دهه ۱۹۹۰ این چاپ در بهداشت و درمان ظاهر شد، جایی که جراحان چاپ سه بعدی کاشتنه های دندان و پروتزهای سفارشی را آغاز کردند. پس از آن، اصطلاح زیست چاپ سه بعدی پدیدار شد که در آن مواد چاپ شونده با نام زیست جوهرها را یاخته های زنده، زیست مواد یا زیست مولکول های

فعال تشکیل می دهند. بدین ترتیب، همگرایی فناوری چاپ 3D با علوم مواد و علوم زیستی به فن جدیدی در مهندسی بافت با نام چاپ زیستی یا زیست چاپ سه بعدی منجر شد. این روش ساخت، سازه های سه بعدی پیچیده را امکان پذیر می سازد و کاربردهای بالقوه ای در رفع نیاز به بازسازی بافت ها و اندام های عملکردی مناسب برای کاربردهای مختلف زیست پزشکی مانند پیوند اعضا دارد. امروزه زیست چاپ سه بعدی به طور گسترده در ساخت بافت های عملکردی مانند عروق، عضله، غضروف و استخوان استفاده می شود. ریسک رد پیوند اعضا در این روش کمتر از درمان سنتی پیوند است. تعداد افراد در فهرست انتظار دریافت عضو، کمبود گسترده اهداکنندگان و موفقیت پیوندها، نیاز روزافزون به زیست چاپ 3D را پررنگ تر می کند [۶]. این نکته مهم است که کاربردهای زیست چاپ سه بعدی محدود به چاپ اعضا و اندام های بدن نیست. این روش در زمینه هایی که کمتر کاوش شده اند، مانند استفاده از داربست ها برای دارورسانی، مطالعه سازوکارهای بیماری یا تولید داروهای شخصی سازی شده نیز نویدبخش است [۷].

اما کاربرد زیست چاپ سه بعدی با چالش های متعددی از جمله زیست سازگاری، زیست چاپ حجمی، یکپارچگی و استحکام زیست مواد مواجه است. بنابراین، جنبه حیاتی و نیز محدودکننده در طراحی و کاربرد چاپ سه بعدی، انتخاب مواد مناسب برای استفاده به عنوان زیست جوهر است. گستره ای از زیست مواد برای بازسازی بافت های آسیب دیده یا بیمار به کار گرفته شده اند، اما بیشتر آن ها با فناوری های موجود در زیست چاپ سازگار نیستند. به عنوان مثال، زیست موادی که در فرایند چاپ آن ها به حلال های آلی یا دمای زیاد نیاز باشد، برای چاپ یاخته زنده مناسب نیستند. برای استفاده کامل از قابلیت های چاپ سه بعدی، به جوهرهای چاپ پذیر جدید ساخته شده از مواد مختلف نیاز است و این موضوع نیازمند طراحی و توسعه ترکیب، ساختار و عملکرد جوهرهاست [۲،۸].

از میان مواد پلیمری، هیدروژل ها یکی از مناسب ترین زیست جوهرها در ایجاد داربست های متخلخل سه بعدی هستند. زیرا این مواد قابلیت تقلید بسیاری از ویژگی های ماتریس برون یاخته ای (extracellular matrix, ECM) را دارند [۴،۵]. یاخته ها در بدن به کمک ماتریس حمایت کننده از پروتئین ها، گلیکوزآمینوگلیکان ها و پروتئوگلیکان ها معروف به ECM به شکل آرایش های سه بعدی پیچیده قرار می گیرند. هیدروژل ها به دلیل ماهیت آب دوست و قابلیت کپسول دار کردن یاخته ها و مولکول های زیست فعال به عنوان محیط مناسبی برای تحویل یاخته ها ظاهر شده اند. افزون بر این، رفتار یاخته ها روی داربست های چاپ شده می تواند به کمک خواص



شکل ۱- طرحی از دسته‌بندی انواع فناوری‌های چاپ سه بعدی [۹].

مشخصه‌های ویژه‌ای دارد که زنده‌مانی یاخته و سایر فرایندهای کشت یاخته را در سازه زیست چاپی کنترل می‌کند. همه روش‌های چاپ سه بعدی برای فراوری مواد هیدروژل اجراپذیر نیستند. زیرا، مواد هیدروژلی به جای شرایط سخت (حلال آلی و دمای زیاد) در شرایط ملایم (مانند pH خنثی، دمای فیزیولوژیکی و محیط آبی) فراوری می‌شوند [۲، ۱۰]. روش‌های چاپ سه بعدی برای ساخت موفقیت‌آمیز هیدروژل‌های ساختاریافته سه بعدی به محدوده‌های مختلف گرانروی مواد نیاز دارند که این محدوده‌ها در جدول ۱ خلاصه شده است. بنابراین، هدف در اینجا تمرکز بر مهم‌ترین و بهترین روش‌های چاپ سه بعدی مناسب برای هیدروژل‌هاست.

زیست چاپ سه بعدی جوهرافشان

چاپ جوهرافشان به عنوان اولین روش زیست چاپ در دهه ۱۹۸۰ اختراع شد. در چاپگرهای جوهرافشان که به عنوان چاپگرهای قطره‌ای نیز شناخته می‌شوند، چاپ برپایه قطره، شامل تولید قطره‌های زیست جوهر به کمک تحریک گرمایی، صوتی یا الکتریکی است. در این نوع چاپگرها از دو شیوه پیوسته یا قطره‌ای برای خارج کردن قطره‌ها از افشانک استفاده می‌شود [۲]. چاپ سه بعدی جوهرافشان نوعی لایه‌نشانی بر بستر پودر است که به دو گروه گرمایی و پیزوالکتریک (شکل ۲ب) دسته‌بندی می‌شود. در نوع گرمایی از المان گرمایشی به عنوان مقاومت لایه نازک استفاده می‌شود. با اعمال پالس الکتریکی، جریان زیادی از این مقاومت

فیزیکی و شیمیایی شبکه‌های هیدروژلی تنظیم شود. همچنین، شبکه‌های هیدروژلی می‌توانند بازتندگی (remodeling) ماتریس، مهاجرت و چسبندگی یاخته را در محیط سه بعدی آسان کنند که برای رشد طبیعی بافت‌های عملکردی لازم است [۲].

سه جزء اصلی در فناوری زیست چاپ عبارت‌اند از:

- ۱- یاخته زنده؛
- ۲- زیست جوهر که به طور عمده از هیدروژل یا محیط کشت یاخته‌ای ساخته می‌شود؛
- ۳- زیست چاپگر.

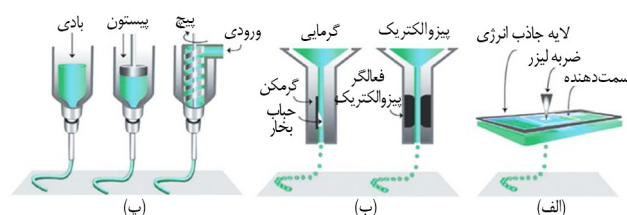
برای دستیابی به دقت و وضوح در چاپ، همان‌طور که در شکل ۱ نشان داده شده، راهکارهای مختلفی به کار گرفته شده است که سامانه‌های چاپ سه بعدی جوهرافشان، اکستروژدی و لیزری مناسب‌ترین آن‌ها برای چاپ هیدروژل‌ها و زیست جوهرها هستند. انتخاب زیست جوهرها نیز برای هر یک از روش‌های زیست چاپ معمولاً براساس خواص رئولوژی، شیمی شبکه‌ای شدن و زیست سازگاری جوهر متفاوت است [۳]. از این رو در مقاله حاضر، ابتدا مهم‌ترین و بهترین روش‌های چاپ هیدروژل‌ها معرفی می‌شوند. سپس، ویژگی‌های مختلف سامانه‌های هیدروژلی با هدف بررسی خواص زیستی، ساختاری و مکانیکی آن‌ها ارزیابی شده و در نهایت روش‌های مختلف شبکه‌ای شدن در هیدروژل‌ها برای اهداف چاپ سه بعدی بحث می‌شوند.

روش‌های زیست چاپ سه بعدی هیدروژل‌ها

زیست پلیمرهای زیست تخریب‌پذیر به طور گسترده در زمینه زیست چاپ سه بعدی بررسی شده‌اند. یاخته‌های زنده یا انبوه‌های یاخته‌ای (cell aggregates)، درون زیست پلیمرها کپسول‌دار شده و با روش ازپیش برنامه‌ریزی شده برای تقلید ساختار بافت طبیعی لایه‌نشانی می‌شوند. روش‌های مختلفی برای لایه‌نشانی و الگودهی زیست مواد با هدف کاربردهای زیست پزشکی به کار گرفته می‌شوند که در شکل ۲ نشان داده شده‌اند. دسته‌بندی روش‌ها براساس اصول کار و سازوکار آن‌هاست. هر یک از راهکارهای چاپ

جدول ۱- مقایسه روش‌های چاپ سه بعدی استفاده شده برای مواد نرم، نوع فناوری، مواد مصرفی و مشخصات فرایند [۱۱].

نوع فناوری چاپ سه بعدی	مواد استفاده شده	وضوح چاپ در جهت X و Y (μm)	گرانروی ماده (mPa.s)
اکستروژدی	رشته یا جوهر مایع	>100	$6-30 \times 10^7$
جوهرافشان	جوهر مایع	50-500	3/5-12
لیزری	جوهر مایع یا محلول پلیمری	10-100	1-300



شکل ۲- طرحی از فناوری‌های اصلی زیست چاپ سه‌بعدی: (الف) به کمک لیزر، (ب) جوهرافشان و (پ) اکسترودی [۱۰].

عبور کرده که جوهر را به شکل حباب تبخیر می‌کند. حباب‌های بخار در محفظه جوهر انبساط می‌یابند و فشار ایجاد می‌کنند. قطره‌های جوهر در اثر این فشار از افشانک خارج می‌شوند. در چاپ پیزوالکتریک، اعمال ولتاژ خارجی به مبدل پیزوالکتریک موجب تغییر ناگهانی در حجم محفظه جوهر می‌شود. این تغییر حجم باعث ایجاد موج فشاری درون جوهر شده و در نتیجه جوهر به شکل قطره از افشانک خارج می‌شود. برای تشکیل قطره باید زیست‌جوهر درون کارت‌ریج مایع باشد و به محض خروج از چاپگر جامد شود. این تبدیل مایع به جامد یا ژل شدن زیست‌جوهر به روش شیمیایی یا فیزیکی رخ می‌دهد. این موضوع ارتفاع سازه را محدود می‌کند و فقط غلظت کم زیست‌جوهر پلیمری با چگالی یاخته‌ای کم مانع از گرفتگی افشانک می‌شود و تنش برشی روی یاخته را کم می‌کند [۶]. چاپ جوهرافشان به دلیل داشتن قابلیت چاپ مواد چندتایی در ساختارهایی با همانندی زیاد و وضوح $50 \sim 500 \mu\text{m}$ برای ساخت داربست‌های پیچیده مناسب است. چاپ جوهرافشان پیزوالکتریک با محدوده گسترده‌تری از مواد سازگار است، زیرا در مقایسه با نوع گرمایی، جوهر در معرض گرما یا تنش نیست. از سوی دیگر، چاپ جوهرافشان گرمایی سرعت چاپ بیشتر و هزینه کمتری برای قطعات دارد. به طور کلی، از مزایای زیست‌چاپگرهای جوهرافشان سرعت چاپ زیاد، هزینه کم و بازده زیاد است [۹]. اما معایب اصلی این سامانه‌ها، شامل گرفتگی افشانک، چگالی یاخته‌ای کم، خشک شدن قطره‌ها حین چاپ، قابلیت ساخت سه‌بعدی محدود و خواص مکانیکی ضعیف است. محدودیت اصلی این نوع زیست‌چاپگرها گرانروی زیست‌جوهر حین فرایند چاپ است که باید کنترل شود [۱۲]. از این رو، چاپگرهای جوهرافشان هنوز در حال تکامل هستند.

زیست چاپ سه‌بعدی اکسترودی

زیست‌چاپگرهای اکسترودی نخستین بار در ۲۰۰۲ میلادی معرفی شدند. در زیست‌چاپ اکسترودی از سامانه‌های پراکنده‌ساز

مکانیکی، بادی یا برقی استفاده می‌شود تا زیست‌جوهرها را به شکل پیوسته از رشته‌ها لایه‌نشانی کند. فرایند زیست‌چاپ اکسترودی برپایه افشانک بوده و شامل فشار مکانیکی برای اکستروژن کردن زیست‌جوهر از راه افشانک به‌طور کنترل‌شده و پیوسته (شکل ۲پ) است [۱۲]. چاپ سه‌بعدی اکسترودی به‌طور عمده به دو زیرگروه فرایندهای برپایه ذوب مواد و بدون ذوب دسته‌بندی می‌شود. مدل‌سازی مذاب‌نشانی (fused deposition modeling, FDM)، کاربردی‌ترین چاپ سه‌بعدی اکسترودی برپایه ذوب مواد است. در این فرایند، ماده اولیه به شکل رشته جامد در افشانک دستگاه گرم می‌شود تا جریان‌پذیری یابد. سپس، این ماده از داخل روزنه افشانک به شکل قطره‌های مذاب یا جریان پیوسته خارج شده و روی صفحه ساخت، در محل‌ها و مسیرهای کنترل‌شده نشانده می‌شود. FDM فرایند کم‌هزینه و ساده‌ای است. با وجود این در روش FDM، به رشته‌های گرمانرم نیاز است و این روش در کاربردهای زیست‌پزشکی برای جادادن یاخته‌های کپسول‌دار شده و عوامل زیست‌فعال در مواد مذاب با محدودیت‌هایی مواجه است [۹]. معمولاً زیست‌چاپگرهای اکسترودی برای چاپ قطره‌های مملو از یاخته با وضوح زیاد در مقیاس میکرو ($10 \mu\text{m}$ تا $75 \mu\text{m}$) استفاده می‌شوند. در این روش، هیدروژل‌ها را می‌توان از گرانروی کم تا زیاد (از 30 mPa.s تا $6 \times 10^7 \text{ mPa.s}$) چاپ کرد. بنابراین، می‌توان از طیف گسترده‌ای از هیدروژل‌ها شامل هیدروژل‌های قابل نورشک‌ای شدن تا هیدروژل‌های حساس به گرما (مانند ژلاتین، پلورونیک و متیل سلولوز) استفاده کرد [۱۳، ۱۴].

روش‌های چاپ سه‌بعدی اکسترودی در فرایندهای بدون ذوب مواد را می‌توان براساس سازوکارهای لایه‌نشانی به دو گروه بادی و مکانیکی به‌ترتیب برپایه پیستون و پیچ دسته‌بندی کرد. در چاپ سه‌بعدی بادی از فشار هوا یا گاز برای خارج کردن جوهر از افشانک با سرعت جریان حجمی کنترل‌شده استفاده می‌شود. در این شیوه، به دلیل قابلیت تنظیم فشار هوا، می‌توان گستره‌ای از گرانروی‌های جوهر را به کار گرفت. با وجود این، در مقایسه با چاپ سه‌بعدی مکانیکی در نوع اکسترودی بادی به دلیل تأخیرهای مرتبط با حجم گاز فشرده، کنترل دقیق جرم لایه‌نشانی مشکل است. در چاپ سه‌بعدی پیستونی و پیچی به‌ترتیب از پیستون متحرک خطی و پیکربندی چرخان پیچ‌محور استفاده می‌شود تا جوهر از افشانک خارج شود. چاپ سه‌بعدی مکانیکی کنترل مکانی بهتری را برای جریان مواد فراهم می‌کند و به دلیل وجود نیروهای لایه‌نشانی بیشتر، حتی می‌توان جوهرهایی با گرانروی بیشتر را نیز چاپ کرد [۹]. زیست‌چاپ اکسترودی را بسته به خواص هیدروژل، ویژگی‌های

یاخته و فشار مکانیکی می‌توان با روش پیستون بادی یا پیچ به‌کار گرفت. فشار اکستروژن، قطر افشانک و سرعت چاپ زیست‌چاپگر اکستروژنی به‌شدت بر وضوح، دقت و همانندی (fidelity) کلی ساختار چاپی اثر می‌گذارند. پارامتر اصلی چاپگر در فرایند چاپ هیدروژل بهینه‌سازی قطر افشانک است. برای هیدروژل، گران‌رو، افشانک با قطر کم به فشار زیاد نیاز دارد و فشار زیاد اکستروژن موجب افزایش تنش برشی به یاخته‌ها می‌شود. در تنش برشی بیشتر، یاخته‌ها آسیب می‌بینند که موجب کاهش زنده‌مانی آن‌ها پس از چاپ می‌شود. روش بادی به‌دلیل برش کمتر موجب آسیب کمتری به یاخته هنگام چاپ می‌شود. به‌دلیل قابلیت کپسول‌دار کردن زیست‌مولکول‌ها و یاخته‌ها در محل، از هیدروژل‌ها برای ساخت داربست‌های مهندسی بافت استخوان به‌کمک چاپ سه‌بعدی اکستروژنی استفاده شده است. با تنظیم ترکیب هیدروژل، می‌توان داربست‌هایی با خواص مکانیکی و پاسخ‌های یاخته‌ای متنوع به‌دست آورد که برخی از آن‌ها قابلیت بازسازی استخوان را نشان داده‌اند. اگرچه این روش انعطاف‌پذیر است، اما وضوح آن در مقایسه با سایر روش‌ها کم است (چند صد میکرومتر تا میلی‌متر). افزون‌براین، وقتی هیدروژل گران‌روتر باشد، به نیروی بیشتری (تنش برشی) برای اکستروژن نیاز است. در نتیجه، زنده‌مانی یاخته در هیدروژل گران‌رو حاصل از زیست‌چاپگر اکستروژنی ممکن است، به‌دلیل اثر تنش برشی اعمال‌شده بر تعلیق یاخته، کمتر از سایر روش‌ها باشد. اما، به دلیل امکان چاپ سازه‌های بزرگ با تراکم یاخته‌ای و سرعت چاپ زیاد به کاربردی‌ترین چاپگر در مهندسی بافت تبدیل شده است [۱۶، ۱۵، ۶].

زیست‌چاپ سه‌بعدی لیزری

چاپ سه‌بعدی برپایه نور، برخلاف چاپ سه‌بعدی جوهرافشان و اکستروژنی، نوعی فناوری بدون افشانک است. در این زیست‌چاپ از یک منبع نور تابشی برای تأمین انرژی لازم برای القای نورپلیمرشدن، جامد کردن جوهر پلیمری حساس به نور و انجام چاپ لایه‌به‌لایه استفاده می‌شود. لیتوگرافی سه‌بعدی (SLA)، پلیمرشدن دوفوتونی (2PP) و فراوری نوری دیجیتال (digital light processing, DLP) از روش‌های معمول چاپ برپایه نور هستند. تفاوت اصلی فناوری‌های چاپ سه‌بعدی برپایه نور در منبع نور و سامانه تصویربرداری بوده، درحالی‌که سامانه کنترل و مراحل آن‌ها مشابه است. سازوکار هر دو روش پلیمرشدن دوفوتونی و فناوری SLA در چاپ ساختارهای پیچیده سه‌بعدی، استفاده از نور فرابنفش (UV) برای القای پلیمرشدن رادیکالی در مخزن مونومر یا ایجاد

اتصال‌های عرضی نورالقایی در پلیمر است. سامانه SLA فقط برای مواد نورپخت‌پذیر با گران‌روی کمتر از ۵ Pa.s استفاده می‌شود. قرارگیری طیف کوچکی از مواد زیست‌سازگار در این محدوده گران‌روی سبب محدودیت استفاده از SLA شده است [۹].

اولین بار، Odde و Renn [۱۷] در سال ۱۹۹۹ میلادی، زیست‌چاپگرهای لیزری را معرفی کردند. آن‌ها ابتدا این روش را در لایه‌نشانی دقیق زیست‌مواد و یاخته‌ها برای ساخت سازه سه‌بعدی به‌کار گرفتند. پس از آن، این فناوری به‌طور گسترده در لایه‌نشانی موادی از جمله DNA، پپتیدها و یاخته‌های زنده نیز به‌کار گرفته شد. در زیست‌چاپ لیزری، از انرژی لیزر برای تحریک یاخته‌ها و ایجاد الگوهای دقیق به‌منظور کنترل محیط یاخته‌ای استفاده می‌شود. زیست‌چاپ لیزری را می‌توان به دو نوع چاپ مستقیم یاخته هدایت‌شده با لیزر (laser-guided direct cell printing) و چاپ یاخته لیزرالقایی (laser-induced cell printing) طبقه‌بندی کرد. در چاپ مستقیم، لیزر یاخته‌ها را از منبع اصلی (تعلیق یاخته) با جمع کردن یاخته‌ها به‌کمک پالس لیزر منتقل می‌کند. لیزر بیشتر نقش هدایت‌کننده مسیر یاخته‌ها را ایفا می‌کند و زیست‌جوهر از کارتريج به زیرآیند منتقل می‌شود. در رویکرد دوم، پرتو لیزر به‌طور گزینشی ماده زیست‌جوهر پخت‌پذیر نوری را از راه پلیمرشدن، جامد می‌کند. در اینجا لیزر نقش محرک یا القاکننده را دارد [۱۸]. زیست‌چاپگرهای لیزری همان‌طور که در شکل ۲ الف نشان داده شده است، سه‌جزئی بوده و شامل منبع لیزر برای تولید باریکه لیزر پالسی، لایه جاذب انرژی لیزر و تیغه دهنده (donor slide) هستند. روش کار به‌طور خلاصه بدین ترتیب است که ابتدا لایه‌ای از زیست‌جوهر در زیر تیغه دهنده قرار می‌گیرد. سپس طی فرایند زیست‌چاپ، پالس لیزر روی لایه دهنده اعمال شده که موجب تولید حبابی پرفشار و میکرومقیاس می‌شود. حباب منبسط شده و قطره‌های زیست‌جوهر به روی زیرآیند رانده می‌شود [۱۹]. از برتری‌های این روش چاپ غیرتماسی، کاهش احتمال آلودگی بوده که به‌دلیل نبود هیچ‌گونه تماسی میان زیست‌جوهر و پراکنده‌ساز در مقایسه با روش‌های چاپ تماسی است. افزون‌براین، برتری اصلی سامانه‌های لیزری در این است که می‌توان زیست‌جوهرهای با گران‌روی و وضوح نسبتاً زیاد را لایه‌نشانی کرد، درحالی‌که هم‌زمان می‌توان قابلیت زنده‌ماندن یاخته‌ها را نیز افزایش داد. زیرا، هیچ نیروی مکانیکی به‌طور مستقیم روی یاخته‌ها اعمال نمی‌شود. همچنین، مسئله گرفتگی افشانک از بین می‌رود، زیرا این فرایند چاپ بدون افشانک است. اما، به‌دلیل پیچیدگی کنترل پالس لیزر و گرانی منابع لیزری، معمولاً کمتر به‌کار گرفته می‌شود [۲۰].

جدول ۲- خلاصه‌ای از فناوری‌های چاپ سه‌بعدی معرفی شده و مزایا و معایب هر یک [۱۸].

فناوری چاپ سه‌بعدی	مزایا	معایب
زیست چاپ لیزری		
چاپ مستقیم یاخته هدایت شده با لیزر	وضوح و زنده‌مانی زیاد یاخته و بدون گرفتگی	هزینه زیاد چاپگر، فرایند ساخت آهسته و مقیاس پذیری محدود
چاپ یاخته لیزرالقایی	وضوح و زنده‌مانی زیاد یاخته، ساخت چندماده‌ای و بدون گرفتگی	هزینه زیاد چاپگر، مقیاس پذیری محدود و آلودگی ناشی از باقی مانده فلزی
لیتوگرافی و پلیمرشدن دوفوتونی	وضوح و همانندی زیاد شکل در ساختار سه‌بعدی عمودی و بدون گرفتگی	اثر لیزر بر زنده‌مانی یاخته و هیدروژل با قابلیت نورشبکه‌ای شدن UV با
زیست چاپ جوهرافشان		
جوهرافشان پیزوالکتریک	وضوح زیاد، دسترس پذیری دستگاه و سریع	گرفتگی، چگالی یاخته‌ای کم، محدودیت گرانروی زیست‌جوهر، خشک شدن قطره‌ها، همانندی و پیچیدگی کم شکل در حالت سه‌بعدی
جوهرافشان گرمایی	وضوح و سرعت زیاد و هزینه کم	گرفتگی، چگالی یاخته‌ای و همانندی کم شکل در حالت سه‌بعدی، اثر گرما بر خواص هیدروژل، قطره‌های نایکنواخت و خشک شدن قطره‌ها
زیست چاپ اکسترودی		
اکسترودی بادی	تطبیق پذیر با طیف گستره‌ای از زیست‌جوهرها، همانندی زیاد شکل در ساختار سه‌بعدی و چگالی یاخته‌ای زیاد	وضوح کم، اثر تنش برشی بر زنده‌مانی یاخته و تأخیر زمانی
اکسترودی مکانیکی	تطبیق پذیر با گستره‌ای از زیست‌جوهرها، چگالی یاخته‌ای و همانندی زیاد شکل در ساختار سه‌بعدی، مقیاس پذیری خوب و کنترل مستقیم جریان مواد	وضوح کم و اثر تنش برشی بر زنده‌مانی یاخته

بدون داربست زیست چاپ می‌شوند و با فرایندهای خودگردایش شبیه جنین رشد می‌یابند. در اینجا خود یاخته‌ها واحدهای بافتی را تشکیل می‌دهند. یاخته‌ها ابتدا به نوبافت (neo-tissue) ساخته شده تبدیل می‌شوند که برای فرایندهای زیست چاپ مهندسی شده‌اند. سپس، این بافت‌های جدید پس از لایه‌نشانی با الگوهای ویژه با هم ترکیب شده و برای ساخت بافت‌های عملکردی در مقیاس بزرگ‌تر بالغ می‌شوند [۲۱].

در حال حاضر، هیدروژل‌ها مناسب‌ترین مواد برای تقلید ساختار بافت طبیعی با استفاده از روش زیست چاپ سه‌بعدی هستند. این مواد پلیمری شبکه‌ای شده حجم زیادی از آب را در مقیاسه با وزن خشک اصلی آن‌ها (تا ۱۰۰۰ برابر) بدون حل شدن در محیط جذب می‌کنند و موجب نفوذ کافی مواد مغذی و اضافی برای زنده‌مانی یاخته‌های گنجانده شده می‌شوند. گروه‌های عاملی آب دوست موجود در واحد مونومر هیدروژل‌ها قابلیت بازیابی آب جذب شده در شبکه سه‌بعدی را از راه پیوند هیدروژنی دارند. عامل‌های رشد و مواد مغذی را برای تقلید محیط‌های ماتریس برون‌یاخته‌ای بافت بدن می‌توان با آب به شبکه هیدروژل تحویل داد. هیدروژل‌ها بیشترین شباهت را به ECM بدن انسان دارند. خواص شیمیایی و مکانیکی هیدروژل‌های زیست سازگار را می‌توان به گونه‌ای تنظیم

خلاصه‌ای از فناوری‌های چاپ سه‌بعدی معرفی شده در این مقاله برای هیدروژل‌ها و مزایا و معایب هر یک در جدول ۲ خلاصه شده است.

هیدروژل‌ها به عنوان زیست جوهرهای نوآورانه

انتخاب زیست جوهر نیز به اندازه انتخاب روش در فرایند زیست چاپ سه‌بعدی مهم است. زیست جوهرها به عنوان مواد پلیمری سرشار از یاخته هستند که ممکن است، اجزای ECM یا عامل‌های رشد و عناصر ضروری برای یاخته نیز داشته باشند. به طور کلی، از دو نوع اصلی زیست جوهر در زیست چاپ ساختارهای بافت و اندام استفاده شده است. اولین و متداول‌ترین زیست جوهر برپایه داربست است که در آن یاخته‌ها درون هیدروژل‌ها یا مواد مشابه بارگذاری شده و برای ساختارهای سه‌بعدی زیست چاپ می‌شوند. هیدروژل‌های سرشار از یاخته موجب تکثیر و رشد یاخته می‌شوند و تشکیل بافت را آسان می‌کنند.

زیست جوهر در زیست چاپ سه‌بعدی برپایه داربست، باید خواص زیستی، فیزیکی-شیمیایی، رئولوژیکی و مکانیکی ایده‌آلی داشته باشد تا بتواند بافت یا اندام مصنوعی مشابه بافت طبیعی را بسازد. در نوع دوم، یاخته‌ها بدون استفاده از زیست ماده خارجی در یک فرایند

کرد که برهم کنش یاخته‌ای ویژه در یاخته‌های چاپ شده رخ دهد تا یاخته‌ها طی کشت بافت تکثیر یابند. افزون بر این، برای بهبود رفتار یاخته و توسعه بافت، هیدروژل‌ها معمولاً با زیست مولکول‌های فعال و عامل‌های رشد تغییر داده می‌شوند. زیست عامل دار کردن معمولاً با اتصال کووالانسی (پیوند کووالانسی میان مولکول‌های زیست فعال و ماتریس هیدروژل)، جذب فیزیکی (جذب فیزیکی مولکول‌های زیست فعال به سطح هیدروژل) و کپسول دار کردن (محصور شدن عوامل زیست فعال درون ماتریس هیدروژل) انجام می‌شود [۲۲]. بدین ترتیب، هیدروژل‌ها را می‌توان با شکل و اندازه‌های مختلف طراحی و چاپ کرد تا نیاز نهایی محصول را برآورده کنند.

ویژگی‌های جالب هیدروژل‌ها در تقلید محیط بافت برون یاخته‌ای، کاربرد پزشکی آن‌ها را در زیست حسگرها، داربست‌ها برای بازسازی بافت و دارورسانی امکان پذیر ساخته است. هیدروژل‌ها به دلیل پیشرفت‌های اخیر در زیست چاپ سه بعدی، به عنوان حامل یاخته در پژوهش‌های مهندسی بافت، یاخته‌های بنیادی و سرطان مورد توجه قرار گرفته‌اند. در دهه‌های گذشته نیز پیشرفت شایان توجهی در اصلاح خواص فیزیکی و شیمیایی از راه ژل شدن، شیمی کلیک و جادادن نانوذرات درون هیدروژل‌ها به دست آمده بود.

هیدروژل‌های متداول در زیست چاپ سه بعدی

پلیمرهای آب دوست به دلیل قابلیت تشکیل هیدروژل‌های مشابه با بافت طبیعی، اهمیت زیادی دارند. هیدروژل‌ها به دو گروه طبیعی و سنتزی دسته بندی می‌شوند. به طور کلی، هیدروژل‌های رایج در زیست چاپ سه بعدی از پروتئین‌های طبیعی یا سنتزی مانند کلاژن (نوع I)، فیبرین، هیالورونیک اسید، ژلاتین یا از

پلی ساکاریدهایی مانند آلژینات، کیتوسان، صمغ ژلان، آگاروز، K-کاراگینان و متیل سلولوز ساخته می‌شوند. مواد مشتق شده طبیعی، زیست مواد مناسبی هستند. زیرا، قابلیت ذاتی در حمایت از اتصال و تکثیر یاخته‌ای را دارند و می‌توانند به راحتی در بدن تخریب و وارد سوخت و ساز شوند. هیدروژل‌های طبیعی به دلیل زیست فعالی و توالی‌های مولکولی آن‌ها که شبیه به ECM بافت طبیعی است، متداول ترین مواد هیدروژلی هستند که در کاربردهای مهندسی بافت استفاده می‌شوند. از این میان، کلاژن، فیبرین و ژلاتین مولکول‌های با پیام دهی (signalling) ذاتی برای چسبندگی یاخته دارند. هیدروژل‌های سنتزی شناخته شده شامل پلی (اتیلن گلیکول)، پلورونیک، پلی انیدریدها، پلی (آلدید گلیکولرونات)، پلی (وینیل الکل) و پلی (پروپیلن فومارات) هستند. هیدروژل‌های پایه طبیعی با وجود برتری‌های زیستی، به دلیل استحکام مکانیکی محدود و زیست تخریب پذیری نسبتاً سریع، به تنهایی قابلیت تهیه سازه‌های چاپی را ندارند. بنابراین، زیست جوهرهای هیبریدی و ترکیبی از هیدروژل‌های طبیعی و سنتزی برای غلبه بر ناکافی بودن آن‌ها در زیست چاپ توسعه یافته‌اند [۹].

خواص هیدروژل‌ها را با ترکیب پلیمرهای طبیعی و سنتزی و انواع نانومواد فلزی، اکسید فلزی، غیرفلزی و پلیمری می‌توان افزایش داد. در جدول ۳، مقایسه‌ای از خواص هیدروژل‌های طبیعی، سنتزی و هیبریدی از نظر تهیه، چاپ پذیری، زیست سازگاری و خواص مکانیکی به طور خلاصه آمده است. انتخاب هیدروژل برای زیست جوهر باید با نوع بافت بازسازی شده نیز مطابقت داشته باشد. انتخاب ماده به کاربرد خاص و خواص مکانیکی و زیست شیمیایی مورد نیاز بستگی دارد. به عنوان مثال، هیدروژل‌های با زیست تخریب پذیری محدود یا آهسته و خواص مکانیکی قوی تر

جدول ۳- خلاصه مقایسه خواص هیدروژل‌های طبیعی، سنتزی و هیبریدی از نظر تهیه، چاپ پذیری، زیست سازگاری و خواص مکانیکی [۲۳].

خواص	هیدروژل طبیعی	هیدروژل سنتزی	هیدروژل هیبریدی
روش تهیه	مشتق شده از منابع طبیعی مانند آلژینات، کلاژن، آگاروز؛ نیازمند اصلاح شیمیایی	سنتز شیمیایی با کنترل دقیق بر ترکیب درصد و متناسب با نیازهای ویژه از راه سنتز شیمیایی	ترکیبی از اجزای طبیعی و سنتزی و بهره‌مندی از مزایای هر دو جزء طبیعی و سنتزی
چاپ پذیری	متفاوت بسته به منبع اولیه و نیازمند اصلاح بیشتر برای چاپ سه بعدی	چاپ پذیری خوب به دلیل ترکیب درصد کنترل شده و سازگار با روش‌های مختلف چاپ سه بعدی	چاپ پذیری بسته به ترکیب و نسبت اجزا و سفارشی کردن چاپ پذیری برای کاربردهای خاص
زیست سازگاری	زیست سازگار به دلیل منشأ طبیعی، مناسب برای کپسول دار کردن یاخته و مهندسی بافت	زیست سازگاری متفاوت بسته به پلیمر مصرفی و افزایش زیست سازگاری با انتخاب دقیق اجزای سنتزی	زیست سازگاری تحت تأثیر اجزای طبیعی و قابلیت بهبود زیست سازگاری با هیبرید کردن
خواص مکانیکی	خواص مکانیکی متفاوت بسته به منشأ و استحکام مکانیکی کمتر در مقایسه با مواد سنتزی	تنظیم دقیق برای کاربردهای ویژه و ارائه گستره‌ای از خواص مکانیکی (نرم تا سخت)	تنظیم خواص مکانیکی با سطوح دلخواه و متعادل سازی خواص طبیعی با ازدیاد اجزای سنتزی

۴- امکان تقویت مکانیکی از راه تابش پرتو UV و اتصال عرضی زیستی یا شیمیایی را داشته باشد؛

۵- سازوکار ژل شدن باید امکان کپسول دار کردن یاخته را طی فرایند فراهم کند و زمان ژل شدن باید در محدوده‌ای باشد که به یاخته‌ها آسیب نرساند، زیرا زمان طولانی می‌تواند باعث مرگ یاخته شود؛

۶- خواص مکانیکی سازه‌های چاپ سه بعدی باید تنظیم پذیر و با بافت‌های طبیعی مطابقت داشته باشد و می‌تواند با نوع ژل شدن، عامل دار کردن مناسب یا ساخت کامپوزیت‌ها با پلیمرهای سنتزی و عوامل تقویت کننده تنظیم شود؛

۷- عملکرد زیستی مطلوبی داشته باشد که اتصال، تکثیر و مهاجرت یاخته‌ای را در سازه‌های سه بعدی ارتقا دهد؛

۸- سازه‌های چاپ سه بعدی باید شکل ناهمگن طبیعی بافت‌ها را با معماری ماکرو و میکرو منافذ یکسان یا نزدیک به هم تقلید کنند؛

۹- تورم سازه‌های چاپ سه بعدی باید براساس کاربرد مدنظر تنظیم شود؛

۱۰- خواص رئولوژیکی مناسب باید براساس روش چاپ سه بعدی در نظر گرفته شود؛

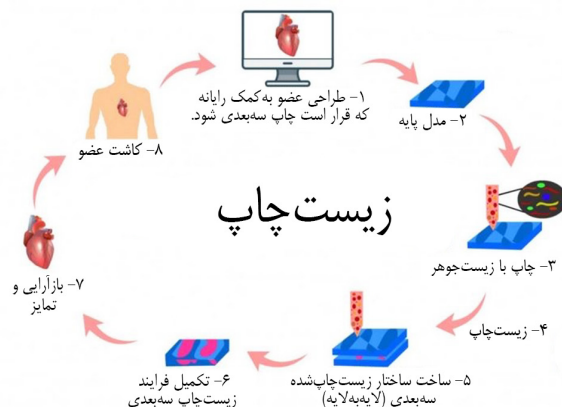
۱۱- تنش تسلیم و پیوند سطحی میان لایه‌ها باید برای حفظ شکل سازه چاپ سه بعدی طی مدت زمانی که اتصال عرضی فیزیکی یا شیمیایی ادامه یابد، کافی باشد؛

۱۲- سیتیک زیست تخریب پذیری مطلوبی داشته باشد و از قابلیت ذاتی یاخته‌ها برای تولید ماتریس برون یاخته‌ای ویژه بافت پشتیبانی کند؛

۱۳- درجه‌ای از زیست تقلیدی را نسبت به نوع بافت مدنظر نشان دهد، به طوری که ساختار کاشته شده بتواند برخی از عملکردهای موقت را انجام دهد تا اینکه یاخته‌های داخل آن به بافت کاملاً عملکردی تبدیل شوند.

۱۴- باید به راحتی تولید و فراوری شوند، مقرون به صرفه بوده و از نظر تجاری در دسترس باشند.

نحوه برآورده کردن هر یک از این الزام‌ها به روش چاپ و کاربرد نهایی بستگی دارد. از این رو، باید تعادلی میان تمام این پارامترها برقرار شود تا زیست مواد چاپ پذیر مناسب برای نیازهای مختلف کاربردهای زیست پزشکی ایجاد شود [۲۹، ۲۲]. گفتنی است، این ویژگی‌ها اغلب به هم وابسته‌اند و مهم ترین دلیلی که دستیابی به زیست جوهر با خواص تنظیم پذیر را دشوار می‌کند، تقابل میان خواص رئولوژیکی، مکانیکی و چاپ پذیری با زنده ماندن و تمایز یاخته‌ای درون جوهر است. به عنوان مثال، جوهرهایی که غلظت



شکل ۳- نمایی از مراحل زیست چاپ سه بعدی [۲۴].

مانند آلژینات، آگاروز و متیل سلولوز اغلب برای بافت غضروف به کار می‌روند. درحالی که هیدروژل‌های زیست فعال مانند ژلاتین، کلاژن، فیبرین و پپتید با قابلیت پشتیبانی از چسبندگی یاخته‌ای معمولاً برای بافت‌های قلبی و عروقی کاربرد دارند [۶]. هیدروژل‌ها در ساختار خود، قابلیت کپسول دار کردن یاخته را دارند و محیطی مساعد برای رشد، تقسیم و بلوغ یاخته فراهم می‌کنند. هیدروژل‌های رایج برای کپسول دار کردن یاخته‌ها شامل آلژینات، کلاژن، فیبرین، هیالورونیک اسید و ژلاتین هستند [۲۲].

به طور کلی، زیست چاپ سه بعدی هیدروژل‌ها از سه مرحله پیروی می‌کند:

- ۱- طراحی یا ایجاد مدل؛
 - ۲- چاپ با استفاده از زیست جوهرها؛
 - ۳- فرایند اتصال عرضی درجا برای تثبیت ساختارهای چاپ شده [۲۳].
- طرحی از مراحل زیست چاپ سه بعدی در شکل ۳ نشان داده شده است.

نیازمندی‌های لازم هیدروژل‌ها در زیست چاپ سه بعدی

معیارهای مختلفی برای مناسب بودن هیدروژل به عنوان زیست جوهر وجود دارد، از جمله:

۱- زیست سازگاری یاخته‌ای و بافتی داشته باشد و هر محصول جانبی نشت پذیر یا تخریب پذیر حاصل از زیست مواد یا سازه‌های چاپی نیز باید ایمن و غیرسمی باشد؛

۲- گرانروی کافی برای فراهم کردن امکان چاپ و پایداری ساختاری داشته باشد؛

۳- قابلیت تشکیل سریع ساختار سه بعدی را داشته باشد؛

پلیمر زیادی دارند، بهترین چاپ‌پذیری را نشان می‌دهند، درحالی‌که بیشترین پیشرفت زنده‌مانی یاخته در غلظت کم پلیمر دیده می‌شود [۶]. بنابراین، پیشرفت زیست‌چاپ به دلیل نبود زیست‌جوهرهایی که چاپ‌پذیری، قابلیت حفظ شکل و استحکام مکانیکی کافی داشته باشند، در تنگنا قرار دارد. از این رو، نیاز جدی به توسعه زیست‌جوهرهایی با خواص تنظیم‌پذیر وجود دارد [۴،۶]. در جدول ۴، خواص مختلف برخی هیدروژل‌های ویژه برای استفاده در زیست‌چاپ درج شده است. در ادامه درباره این خواص بیشتر بحث می‌شود.

خواص زیستی زیست‌سازگاری

زیست‌سازگاری، عامل تعیین‌کننده موفقیت هیدروژل‌های سه‌بعدی در کاربردهای مهندسی بافت، با توجه به برهم‌کنش مستقیم آن‌ها با بافت‌های زیستی است. پیش از استفاده از هر ماده برای اهداف زیست‌پزشکی، باید زیست‌سازگاری و ایمنی کلی آن مدنظر قرار گیرد. تعریف جهانی برای زیست‌سازگاری وجود ندارد. اما، زیست‌سازگاری به قابلیت یک زیست‌ماده برای انجام عملکرد مدنظر با توجه به درمان پزشکی اشاره دارد، بدون اینکه هیچ نوع اثر موضعی یا نظام‌مند نامطلوب را روی گیرنده یا ذی‌نفع آن درمان ایجاد کند. هیدروژل‌های چاپ‌پذیر به عنوان داربست‌های مهندسی بافت، باید یاخته‌سازگار (cytocompatible) با ایمنی‌زایی ضعیف باشند و محصولات جانبی حاصل از تخریب آن‌ها غیرسمی باشد

که بدون ایجاد اثرهای مخرب موضعی یا نظام‌مند وارد سوخت‌وساز شوند. در این شرایط، هیدروژل باید زیست‌سازگاری را از زمان ساخت و بلوغ برون‌تنی (in vitro maturation) (یاخته‌سازگاری) تا کاشت (ایمنی‌زایی) و اثرهای بلندمدت طی بازجذب داربست و پس از آن (محصولات جانبی تخریب) پوشش دهد [۴].

زنده‌مانی یاخته طی فرایند چاپ به روش به‌کارگرفته‌شده نیز بستگی زیادی دارد. مقدار زنده‌ماندنی یاخته با روش‌های زیست‌چاپ لیزری از ۹۰٪ تا ۱۰۰٪، جوهرافشان از ۷۵٪ تا ۹۰٪ و اکسترودی از ۴۰٪ تا ۹۸٪ متفاوت است. بسته به روش استفاده‌شده، برخی از خواص هیدروژل‌ها ممکن است بر یاخته‌ها طی فرایند چاپ اثر بگذارند. انتظار می‌رود، ساختارهای زیست‌چاپی پس از ساخت در شرایط برون‌تنی در محیط کاملاً متفاوت درون‌تنی (in vivo) قرار گیرند. افزون‌بر یاخته‌ها به‌عنوان منبع پادگنی بالقوه، واکنش ایمنی نسبت به هیدروژل‌ها نیز موضوع مهمی است و باید ایمنی‌زایی زیست‌مواد را درنظر گرفت. زیرا پاسخ ایمنی شدیدتر موجب تخریب سریع‌تر داربست، حمله احتمالی به یاخته‌های جاداده در آن شده و احتمال بافت‌مردگی (fibrosis) از بازسازی بافت بیشتر می‌شود. درنهایت، برای اینکه هیدروژل زیست‌سازگار باشد، باید به مونومرهای محلول در آب و غیرسمی تجزیه شود، به‌طوری که بتواند بیشتر به‌وسیله کبد متابولیسم شده یا از کلیه دفع شود. افزون‌براین، سازوکارهای تخریب و محصولات جانبی تشکیل‌شده نباید تغییرات احتمالی زیان‌آور خارج از دما و pH فیزیولوژی

جدول ۴- خواص مختلف برخی هیدروژل‌های ویژه برای استفاده در زیست‌چاپ [۴].

هیدروژل پایه	منشأ	روش زیست‌چاپ	سازوکار ژل‌شدن و شبکه‌ای‌شدن در زیست‌چاپ	سازوکار زیست‌تخریب‌پذیری	توضیحات
کلاژن نوع I	پپتید طبیعی (پستانداران)	جوهرافشان و اکسترودی	خنثی‌سازی pH + گرمایی و با فیبرین	آنزیمی (NMP)	زیست‌سازگاری عالی، خواص مکانیکی ضعیف، سینتیک ژل‌شدن و شبکه‌ای‌شدن ضعیف و تخریب آسان
ژلاتین	پپتید طبیعی (پستانداران)	اکسترودی	گرمایی، آنزیمی (گلو‌تارآلدئید)، نورپلیمرشدن (UV)، با آلژینات، با آلژینات-فیبرینوژن و با فیبرینوژن	حل‌شدن در ۳۷ °C و آنزیمی (NMP)	زیست‌سازگاری عالی و حل‌شدن سریع در محیط آبی در دمای فیزیولوژی
فیبرین	پپتید طبیعی (پستانداران)	جوهرافشان و اکسترودی	آنزیمی (ترومبین)	آنزیمی (پلاسمین)	زیست‌سازگاری عالی، ژل‌شدن- شبکه‌ای‌شدن سریع، تخریب سریع و خواص مکانیکی ضعیف
هیالورونیک اسید	کربوهیدرات طبیعی (پستانداران)	اکسترودی	نورپلیمرشدن (UV)، PEG و نانوذرات طلا	آنزیمی (هیالونیداز)	زیست‌سازگاری خوب
آلژینات	کربوهیدرات طبیعی (جلبک)	جوهرافشان، لیزری و اکسترودی	یونی دو ظرفیتی به بالا (Ce ³⁺)	جابه‌جایی یونی (سدیم برای کلسیم)	زیست‌سازگاری خوب و ژل‌شدن- شبکه‌ای‌شدن سریع
آگاروز	کربوهیدرات طبیعی (جلبک دریایی)	جوهرافشان و اکسترودی	گرمایی و زیست‌چاپی غوطه‌وری (submerge)	زیست‌تخریب‌ناپذیر	زیست‌سازگاری متوسط و مشکل در چاپ

طبیعی ایجاد کنند، زیرا نباید به بافت ترمیمی یا بافت‌های اطراف آسیب برساند [۴].

سینتیک زیست تخریب پذیری

زیست تخریب جنبه ضروری برای کاربردهای زیست پزشکی است که به جذب کنترل شده درون تنی نیاز دارد و تخریب به طور عمده به انحلال توده‌ای براساس سازوکارهای مختلفی مانند آب کافت (استری یا آنزیمی)، نورکافت، گره زدایی (disentanglement) و ترکیبی از این سازوکارها بستگی دارد [۲۵]. تخریب هیدروژل‌ها به طور عمده به وسیله آنزیم‌ها (بیشتر پلیمرهای طبیعی و سنتزی اصلاح شده با گروه عاملی)، واکنش‌های آب کافتی (پلیمرهای سنتزی) یا تبادل یون (به عنوان مثال آلزینات) اتفاق می افتد. نمودار سینتیکی هر یک از این سازوکارهای تخریب، متفاوت است. واکنش‌های آب کافتی و تبادل یون به صورت توده‌ای رخ می دهند و سرعت تخریب درون تنی و برون تنی ثابتی دارد. از سوی دیگر، واکنش‌های آنزیمی ویژه تر و کنترل پذیرتر هستند، زیرا سرعت تخریب آنزیمی به تعداد موقعیت‌های گسست (گروه‌های قطبی و آب دوست) در پلیمر و غلظت آنزیم‌ها در محیط اطراف بستگی دارد. برای اینکه هیدروژل با موفقیت در پزشکی ترمیمی به کار گرفته شود، سینتیک تخریب پلیمر باید با مقدار یاخته‌های جاداده در آن مطابقت داشته باشد که ماده نگه دارنده و ECM را تولید می کند. اگر تخریب خیلی کند باشد، شبکه پلیمری می تواند رشد طبیعی بافت را مختل کرده و نفوذ اکسیژن و مواد مغذی به یاخته‌ها را محدود کند. برخلاف آن، اگر تخریب هیدروژل خیلی سریع باشد، سازه از نظر مکانیکی ضعیف می شود، شکل خود را از دست می دهد و یاخته‌ها زیرآیند خود را از دست می دهند که مانع از رشد بافت می شود. بنابراین، تعادل ظرفیتی وجود دارد که باید میان تخریب هیدروژل و سنتز ECM به وسیله یاخته‌های کپسول دار شده حاصل شود.

افزون بر پلیمر استفاده شده و چگونگی گسست پیوندهای شیمیایی آن، سینتیک تخریب به غلظت پلیمر، درجه شبکه‌ای شدن، نوع و غلظت یاخته‌های جاداده درون هیدروژل و موقعیت نهایی در ساختار آن نیز بستگی دارد. روش‌های زیادی وجود دارد که می توان سینتیک تخریب پلیمر هیدروژلی را تغییر داد. وزن مولکولی، چگالی پیوند عرضی و ترکیب شیمیایی هیدروژل را می توان برای کنترل سرعت تخریب آن دست کاری کرد [۲۲]. از آنجاکه یاخته‌ها منبع پروتئازهای بازسازی ماتریس در شرایط برون تنی هستند، شاید ساده ترین روش برای کنترل، تخریب ماتریس با بهینه سازی نسبت یاخته-پلیمر باشد. با وجود این، اگرچه چگالی یاخته‌ای نسبتاً کم و غلظت‌های بیشتر

پلیمر ممکن است زمان تخریب را کند کنند، اما این موضوع به رشد ضعیف بافت منجر می شود که برای اهداف مهندسی، عملی نیست. روش دیگر برای تعدیل مقدار تخریب هیدروژل‌ها، کنترل درجه شبکه‌ای شدن (چگالی پیوند عرضی) است. افزایش مقدار پلیمر در محلول، غلظت عامل شبکه‌ای کننده و زمان قرارگیری در معرض عامل شبکه‌ای کننده از راه‌های دستیابی به شبکه‌ای شدن بیشتر میان زنجیرهای پلیمر است [۴]. زیست تخریب پذیری مواد زیست جوهر به هیدروژل‌های انتخاب شده یا آمیخته آن‌ها، غلظت، دما، شرایط (درون تنی یا برون تنی) و وجود افزودنی‌های بیرونی بستگی دارد. هیدروژل‌های حساس به دما که به شرایط بیرونی بسیار حساس اند، به راحتی حل می شوند و در صورت ثابت نبودن شرایط محیطی، شکل خود را از دست می دهند. همچنین، تخریب را می توان با اجزای ناپایدار هیدرولیتی یا آنزیمی و گروه‌های حساس به محرک در هیدروژل تغییر داد [۱۹].

سرعت تخریب سازه زیست چاپ یکی از عوامل مهم است که جدا از ویژگی‌های فیزیکی و زیستی مطلوب، می تواند بسته به حوزه کاربرد تنظیم شود. به طور کلی، با ترکیبی از روش‌ها می توان تخریب را تا سطح مطلوب کنترل کرد. مطالعه Chung و همکاران [۲۶] نشان دادند، آلزینات با اتصال عرضی با استفاده از یون‌های کلسیم، ظرف یک هفته در محیط کشت یاخته‌ای شروع به تخریب کرد. آن‌ها به دلیل تخریب سازه، کاهش ۵۰٪ مدول مکانیکی را در چهار روز گزارش کردند. برای غلبه بر این مشکل، قانعی زاده و همکاران [۲۷]، از یون‌های باریم به جای یون‌های کلسیم برای کنترل سرعت تخریب هیدروژل آلزینات چاپ سه بعدی استفاده کردند. مشاهده شد، استفاده از یون‌های باریم پایداری ساختار آلزینات را تا حد زیادی بهبود می بخشد. Sithole و همکاران [۲۸]، از راهکاری متفاوتی برای افزایش زمان تخریب آلزینات با استفاده از سیلیکای معدنی و ایجاد اتصال عرضی به کمک محلول پلی اتیلن ایمین کاتیونی (PEI) بهره گرفتند. استفاده از سیلیکا (به جای یون‌های دوز فیتی) و اتصال عرضی پلی یونی، افت جرم را کاهش داد و معماری سه بعدی آن را حتی پس از ۲۸ روز بررسی آزمایشگاهی حفظ کرد.

زیست تقلید

چهار نوع بافت اساسی در بدن انسان شامل اپیتلیال، عضلانی، عصبی و همبند وجود دارد. هریک از این انواع بافت‌ها تعادلی میان اجزای یاخته‌ای و محیط خارج یاخته‌ای دارند که مطابق با عملکرد اصلی آن بافت است. ساختار و عملکرد طبیعی یک بافت که به وسیله آرایش ECM آن تعریف می شود، نکته مهمی در

مهندسی بافت‌های زیست‌تقلیدی است. ECM محیطی بسیار پویا، متشکل از صدها پروتئین و کربوهیدرات بوده که به‌طور پیوسته در حال بازسازی خود، عوامل رشد، مهاجرت و تمایز است. همه این عوامل برای ایجاد محیط یاخته‌ای فعال به‌کار می‌روند که اثر زیادی بر چسبندگی یاخته، شکل و قابلیت تکثیر و تمایز به‌رخ‌نمود داشتن منشأ آلی، بسیاری از این پیچیدگی‌های ازپیش‌مهندسی‌شده را در ساختار خود دارند. بنابراین، پاسخ یاخته‌ای مطلوبی را ایجاد می‌کنند. درحالی‌که هیدروژل‌های سنتزی بدون تکه‌های مولکولی و ساختارهای طبیعی هستند. اما می‌توان آن‌ها را طوری اصلاح کرد که شامل اجزایی مانند مولکول‌های چسبندگی یاخته و توالی‌های ویژه آنزیم باشند و بدین‌ترتیب زیست‌تقلید را در آن‌ها افزایش داد [۴،۲۱]. کپسول‌دارشدن یاخته‌ها در هیدروژل‌ها امکان الگودهی یاخته‌ها را فراهم می‌کند. باوجوداین تشکیل ECM، تجزیه و تخریب ماتریس هیدروژل، برهم‌کنش‌ها و تکثیر یاخته‌های کپسول‌دارشده، مواردی هستند که به توجه دقیق نیاز دارند. محدودیت‌های ذاتی در زمینه کپسول‌دارشدن یاخته‌ای درون هیدروژل‌ها وجود دارد. ریزحامل‌های موجود در هیدروژل‌ها به‌دلیل چگالی ذاتی زیاد، امکان برهم‌کنش‌های بهتری را میان یاخته‌ها فراهم می‌کنند. ریزحامل‌ها ساختارهای پشتیبان برای رشد و گسترش یاخته هستند که از مواد سنتزی (مانند دکستران، پلیاستیک و شیشه) یا طبیعی (سلولوز، ژلاتین و کلاژن) با تخلخل‌های مهندسی‌شده خاص ساخته می‌شوند. معمولاً از ریزحامل‌ها به‌عنوان بلوک‌های تقویت‌کننده در زیست‌چاپ استفاده شده است. شکل ریزحامل‌ها (منافذ به‌هم پیوسته در یک معماری کروی) به یاخته‌ها اجازه می‌دهد تا به سطح متصل شده و رشد کنند [۲۱].

Fedorovich و همکاران [۲۹]، ساختار زیست‌چاپ متشکل از کندروسیت‌ها در هیدروژل آلژینات و یاخته‌های بنیادی مزانشیمی در هیدروژل آلژینات-هیدروکسی‌آپاتیت-تری‌کلسیم فسفات را برای ایجاد یک پیوند استخوان‌ناهمگن ساختند. این تغییرات در ترکیب ECM، نمونه خوبی از چگونگی سفارشی‌سازی هیدروژل‌ها برای تقلید محیط طبیعی است که سعی در بازسازی آن را دارند.

خواص ساختاری و مکانیکی

یکی دیگر از ملاحظات اصلی در توسعه سامانه هیدروژل، پایداری مکانیکی است. تشکیل بافت تا حد زیادی به خواص مکانیکی هیدروژل‌ها بستگی دارد. به‌طورکلی خواص مکانیکی هیدروژل، به‌ویژه سفتی، بر چسبندگی، تکثیر و تمایز یاخته‌ها اثر می‌گذارد.

بنابراین، خواص ساختاری و مکانیکی هیدروژل در بافت هدف و نیز پایداری آن به‌عنوان زیرآیند برای چاپ باید درنظر گرفته شود. همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، بافت‌ها گستره‌ای از خواص مکانیکی را از بافت‌های نرم مانند چربی، پوست و عضله گرفته تا بافت‌های سخت‌تر مانند غضروف و استخوان دارند. خواص مکانیکی لازمه عملکرد بافت بوده و توجه به آن‌ها هنگام انتخاب هیدروژل مهم است. هیدروژل‌ها از نظر ذاتی مواد گران‌روکشسان هستند و خواص مکانیکی ضعیفی دارند. ازاین‌رو به‌طور گسترده بیشتر در کاربردهای بافت نرم استفاده می‌شوند. ازطرف دیگر، هیدروژل‌هایی که از هیبریدشدن با نانومواد، اختلاط چند جزء یا اتصال عرضی سنتز می‌شوند، خواص مکانیکی خوبی دارند. چنین محدودیتی را نیز می‌توان با استفاده از هیدروژل‌های سنتزی مانند پلی‌(اتیلن گلیکول) (PEG) که خواص مکانیکی مناسب‌تری دارند و با ترکیب کردن هیدروژل‌ها با مواد گرمانرم برطرف کرد که اغلب خواص مکانیکی و زیستی هیدروژل‌ها را افزایش می‌دهد [۲۱،۲۲،۲۵]. هیدروژل‌ها افزون‌بر انطباق با خواص مکانیکی بافت هدف، باید ماده مناسبی برای ساخت باشند. از آنجاکه زیست‌چاپ شامل فرایند نشاندن لایه‌به‌لایه برای ساخت سازه حجمی است، هر لایه باید یکپارچگی ساختاری را برای لایه چاپی بعدی فراهم کند. این ویژگی به نوع پلیمر انتخاب‌شده، وزن مولکولی، غلظت و درجه ژل‌شدن-شبکه‌ای‌شدن آن ارتباط زیادی دارد. همچنین باید درنظر داشت، ساختار و خواص مکانیکی هیدروژل ثابت نیست. درواقع با تخریب، ساختار هیدروژل به‌تدریج به داربست ضعیف‌تری منجر می‌شود. همچنین، بسته به ترکیب هیدروژل و نوع یاخته و چگالی آن، تورم یا انقباض درخور توجهی وجود دارد [۴]. طبق نتایج مطالعه‌ای، ژل‌های کلاژن تا ۵۰٪ منقبض می‌شوند و ژل‌های پلی‌(اتیلن گلیکول) دی‌آکریلات تا ۲۰۰٪ در شرایط برون‌تنی متورم می‌شوند. مقدار تغییرشکل پارامتر مهمی هنگام درنظرگرفتن ساختار نهایی سازه زیست‌چاپ‌شده است [۳۰].

چاپ‌پذیری

پیش از بحث درباره چاپ‌پذیری هیدروژل‌ها، باید درباره چگونگی سه‌روش اصلی زیست‌چاپ این زیست‌مواد بحث کرد. در هر یک از این رویکردهای چاپ از هیدروژل با روشی کمی متفاوت استفاده می‌شود. بنابراین به خواص مختلفی نیاز است تا هیدروژل چاپ‌پذیر شود. به‌عنوان مثال، در سامانه‌های جوهرافشان و اکسترودی از افشانک برای لایه‌نشانی مواد هیدروژل استفاده می‌شود و گران‌روی و نیروهای برشی ملاحظات مهم آن‌ها هستند. اما چاپگرهای برپایه

لیزر، سامانه‌های بدون افشانک هستند و برای انتقال ماده هیدروژل از تیغه دهنده جاذب لیزر به تیغه گیرنده، خواص دیگری مهم هستند [۴]. اینکه آیا هیدروژلی برای روش چاپ سه‌بعدی ویژه‌ای مناسب است، به‌طور عمده به خواص فیزیکی و شیمیایی آن هنگام استفاده از چاپگر سه‌بعدی مربوط بستگی دارد. در چاپ‌پذیری هیدروژل، خواص رئولوژیکی (گران‌روی، روان‌شدگی برشی و تنش تسلیم) و سازوکارهای شبکه‌ای شدن (شبکه‌ای شدن فیزیکی یا شیمیایی) دو عامل تعیین‌کننده هستند [۲،۲۲]. در ادامه، درباره راهکارهای افزایش چاپ‌پذیری از لحاظ خواص رئولوژیکی و سازوکار شبکه‌ای شدن و ویژگی ساختاری که بر موفقیت چاپ مؤثرند، بحث شده است.

خواص رئولوژیکی

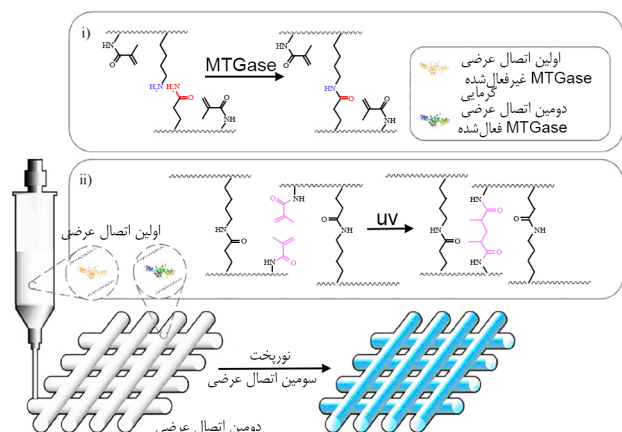
رئولوژی، مطالعه جریان مواد در پاسخ به نیروی اعمال شده است. این موضوع پیچیده بوده و شامل درک عمیقی از مکانیک سیالات و فیزیک غیریونی است. اما، دو مفهوم اساسی که باید هنگام استفاده از هیدروژل برای زیست‌چاپ به آن توجه شود، گران‌روی و روان‌شدگی برشی مواد است. این دو خاصیت به‌ویژه برای روش‌های چاپ جوهرافشان و اکسترودی برپایه افشانک اهمیت زیادی دارد. گران‌روی، مقاومت ماده در برابر جریان هنگام اعمال نیروست. این نیرو در فناوری‌های چاپ، فشار است. در چاپ جوهرافشان، با مقدار کمی فشار هوا از راه تبخیر (چاپ جوهرافشان گرمایی) یا تپشی صوتی (چاپ جوهرافشان پیزوالکتریک)، تعلیقی سرشار از یاخته داخل سرنگ چاپ ایجاد می‌شود. این تپش‌های گرمایی یا صوتی با بسامد زیاد، فشار هوای کافی را برای حرکت مایع به‌شکل قطره از راه افشانک چاپ ایجاد می‌کنند. چاپگرهای جوهرافشان حجم بسیار کمی ($< 100 \text{ pL}$) را می‌نشانند، بنابراین به هیدروژل‌هایی با گران‌روی کم (شبکه‌ای نشده) در پیش‌مواد (در حالت ایده‌آل کمتر از 0.1 Pa.s) نیاز است. سامانه‌های اکسترودی با اعمال فشار به روش بادی، پیستونی یا به‌کمک پیچ برای لایه‌نشانی رشته‌های پیوسته (و نه قطره‌ها) مواد هیدروژلی کار می‌کنند. این سامانه‌ها ده‌ها تا صدها میکرون مواد را به‌کمک افشانک اکسترود می‌کنند و نسبت به سامانه‌های جوهرافشان برای جلوگیری از نشت مواد، اغلب به هیدروژل‌هایی نیاز دارند که به‌طور شایان توجهی گران‌روتر باشند ($30-60 \times 10^6 \text{ mPa.s}$) [۳۱]. گرچه هیدروژل‌ها سیال‌های غیریونی هستند، معادله Poiseuille به‌عنوان راهنما هنگام بهینه‌سازی هیدروژل برای پراکنده‌سازی برپایه افشانک در نظر گرفته می‌شود:

(۱)

$$\Delta P = 8\mu LQ/\pi r^4$$

در این معادله، ΔP اختلاف فشار واردشده به سیال و فشار محیط، μ گران‌روی ماده، L طول نوک افشانک، Q سرعت جریان (یا سرعت پویش) و r شعاع نوک افشانک است. سامانه‌های برپایه لیزر به تزریق از راه افشانک نیاز ندارند و بنابراین هیدروژل‌ها را با محدوده گسترده‌ای از گران‌روی ($1-300 \text{ mPa.s}$) می‌توان استفاده کرد [۳۲]. امیدبخش‌ترین ویژگی چاپ اکسترودی انعطاف‌پذیری در انتخاب مواد برای گستره‌ای از زیست‌جوهرها و ساخت بافت یا اندام مرتبط با دقت زیاد است. معمولاً زیست‌جوهرهای اکسترودی از زیست‌پلیمرهای روان‌شونده برشی ساخته می‌شوند که به اکسترودر کردن زیست‌جوهر کمک می‌کنند. روان‌شدگی برشی، رفتار غیریونی برخی مایعات است که به رابطه معکوس میان سرعت برش و گران‌روی اشاره دارد. پلیمرها مواد روان‌شونده برشی هستند، زیرا هنگامی که در معرض تنش برشی قرار می‌گیرند، درهم‌تندگی آن‌ها گسترش می‌یابد و به موازات تنش اعمال‌شده به‌طور یکنواخت همسو می‌شوند، در نتیجه، گران‌روی کاهش می‌یابد. هنگام اکسترودر کردن در هیدروژل‌ها، فشار مکانیکی موجب درهم‌تندگی زنجیرهای پلیمری می‌شود. همچنین، گران‌روی زیست‌جوهر درون افشانک کاهش می‌یابد که به یاخته‌های زنده برای زنده‌مانی کمک می‌کند. با پیشرفت فناوری زیست‌چاپ، خواص رئولوژیکی به پارامتر مهم‌تری برای بهینه‌سازی هیدروژل‌ها تبدیل می‌شود. با درک دقیق‌تری از این خواص می‌توان هیدروژل‌هایی با قابلیت اطمینان چاپ بیشتر طراحی کرد، زمان ساخت کل را کاهش داد و تغییرات آگاهانه‌تری را در ترکیب هیدروژل ایجاد کرد [۴].

به‌طور کلی، فرایند چاپ سه‌بعدی نیازمند درک خواص رئولوژیکی جوهرها در مراحل مختلف است. چاپ‌پذیری ماده ویژگی واحدی است که به متغیرهای متعددی از جمله گران‌روی، رفتار روان‌شدگی برشی، روان‌وردی (thixotropy)، زمان ژل شدن و غیره بستگی دارد. از این میان، روان‌شدگی برشی مطلوب‌ترین عامل برای استفاده آسان و دقت در زیست‌چاپ است، زیرا سرعت اکسترودر کردن و غلظت زیست‌جوهر را تعیین می‌کنند و بر چاپ‌پذیری و یکپارچگی ساختاری یاخته‌های کپسول‌دار شده اثر می‌گذارد. زیست‌جوهرهای روان‌شونده برشی شامل آلزینات، صمغ ژلان، آگاروز و k-کاراگینان هستند. درحالی‌که، زیست‌جوهرهای مشتق‌شده طبیعی مانند کلاژن یا فیبرین، گران‌روی کمی دارند. این پلیمرها معمولاً با مواد پیش‌گفته ترکیب می‌شوند تا ویژگی‌های روان‌شدگی برشی داشته باشند [۳۳]. گزارش شده است، محلول

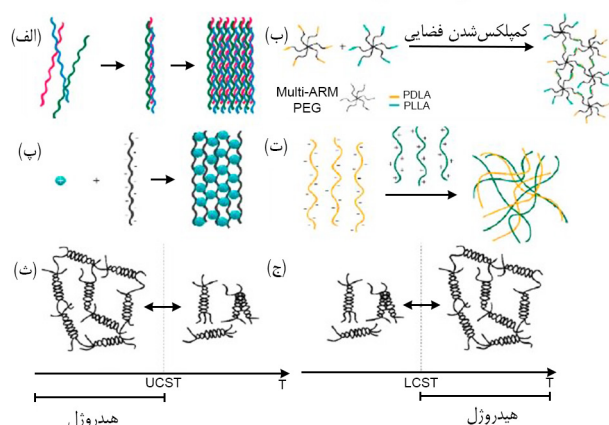


شکل ۴- نمایی از سامانه چاپ سه بعدی و سازوکار شبکه‌ای شدن دومرحله‌ای آنزیمی و نوری برای هیدروژل متاکریوئیل (GelMA) به منظور تشکیل ساختار سه بعدی پایدار مکانیکی پس از چاپ [۳۶].

روی زنده‌مانی یاخته اثر می‌گذارد. اگر زیست‌جوهر بسیار گران‌رو باشد، برای اکستروژن کردن آن به مقدار زیادی تنش برشی نیاز است که می‌تواند باعث مرگ یاخته شود. مطالعه تجربی درباره زیست‌جوهر آلژینات کپسول‌دار شده با یاخته نشان داد، زنده‌مانی کندروسیت‌ها تحت تأثیر نیروهایی است که یاخته‌ها طی فرایند اکستروژن متحمل می‌شوند [۳۳].

ژل شدن و شبکه‌ای شدن

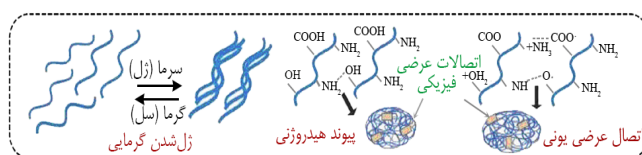
اتصال‌های عرضی در هیدروژل‌ها موجب ایجاد شبکه‌ای پلیمری درهم‌تنیده می‌شوند. اصطلاح شبکه به معنای وجود اتصال عرضی میان زنجیرهای پلیمری آب‌دوست است که در محیط آبی آب‌پوش می‌شوند. به پدیده شبکه‌ای شدن مولکول‌های هیدروژل، ژل شدن



شکل ۵- روش‌های شبکه‌ای شدن فیزیکی هیدروژل‌ها: (الف) خودگردایش، (ب) کمپلکس شدن فضایی، (پ) کی‌لیت شدن یونی، (ت) برهم‌کنش یونی-الکتروستاتیک، (ث) تراکم گرمایی UCST و (ج) تراکم گرمایی LCST [۳۷، ۳۸].

ژلاتین متاکریلات (GelMA) با گرانروی ناکافی، حباب‌هایی را در نوک سوزن تشکیل می‌دهد که به فرورفتگی ساختار نهایی روی زیرآیند منجر می‌شود. Schuurman و همکاران [۳۴] برای غلبه بر این مشکل، هیالورونیک اسید با وزن مولکولی زیاد را درون شبکه GelMA قرار دادند تا گرانروی کلی جوهر را بهبود بخشند و در نتیجه امکان تشکیل رشته را از راه سوزن فراهم کنند. در نتیجه، ساختار سه بعدی چاپ شده روی زیرآیند، شکل همانندی (shape fidelity) زیادی را نشان داد. به طور مشابه، از نانورس زیست‌سازگار برای بهبود گرانروی زیست‌جوهر آلژینات-PEG استفاده می‌شود تا قابلیت چاپ را بهبود بخشد [۳۳].

جدا از گرانروی، زیست‌جوهر باید گرانروکشسانی کافی (مدول ذخیره) برای پشتیبانی از رسوب لایه‌های بالایی داشته باشد. زیست‌جوهرهای با مدول ذخیره ناکافی پس از چاپ تمایل به فروپاشی دارند، زیرا نمی‌توانند وزن خود را تحمل کنند که گلوگاهی برای اکثر هیدروژل‌های نرم است. ترکیب آن‌ها با پلیمرهای مناسب، راهکار ایده‌آلی برای بهبود مدول به منظور دستیابی به کنترل چاپ‌پذیری و شکل‌همانندی است. ژلاتین مخلوط شده با آلژینات با افزایش مدول کشسانی، چاپ‌پذیری کامپوزیت را بهبود می‌بخشد [۳۳]. افزون بر خواص رئولوژیکی توده، برهم‌کنش‌های بین دو ماده در سطح مولکولی نیز به طور شایان توجهی بر چاپ‌پذیری اثر می‌گذارند. نشان داده شده است، چاپ‌پذیری آلژینات با افزایش غلظت گرافن اکسید (GO) بهبود می‌یابد، جایی که GO به شدت از راه پیوند هیدروژنی با آلژینات برهم‌کنش می‌کند و به بهبود بازیابی ساختاری و بهبود کیفیت چاپ کمک می‌کند [۳۵]. همچنین، خواص گرانروکشسانی به طور غیرمستقیم با اثرگذاری بر تنش برشی لازم برای اکستروژن کردن،



نیز گفته می‌شود. در نهایت، شبکه‌های پلیمری برای کپسول‌دار کردن یاخته‌ها و سایر ترکیبات زیستی به کار گرفته می‌شوند. بنابراین، سازوکارهای ژل‌شدن و شبکه‌ای‌شدن، مهم‌ترین ویژگی مؤثر بر عملکرد کلی هیدروژل‌هاست [۲]. سازوکار شبکه‌ای‌شدن باید غیرسمی باشد و اتصال‌های عرضی تشکیل‌شده باید در محیط آبی در دما و pH فیزیولوژی پایدار باشند. شبکه‌ای‌شدن ممکن است پیش، حین یا پس از چاپ سه‌بعدی انجام شود. ژل‌شدن در حالت ایده‌آل باید سریع و برای یاخته‌ها غیرسمی باشد. بنابراین، باید به زیست‌سازگاری و واکنش‌های شبکه‌ای‌شدن توجه ویژه‌ای داشت. سینتیک ژل‌شدن عامل کلیدی است که چاپ‌پذیری، وضوح و زنده‌مانی را کنترل می‌کند و در آن سرعت چاپ به کمک سرعت ژل‌شدن یا جامدشدن تعیین می‌شود. اگرچه در بیشتر مطالعات از سازوکارهای اتصال عرضی سریع مانند ژل‌شدن یونی، شیمیایی و گرمایی استفاده شده است، اما مطالعه نظام‌مند درباره سینتیک ژل‌شدن و رابطه مستقیم آن‌ها در تعیین سرعت چاپ و چاپ‌پذیری هنوز چندان واضح نیست. هیدروژل‌های چاپ‌پذیر باید خاصیت گرانروکشسانی و زمان ژل‌شدن سریع داشته باشند تا بتوان لایه‌های بعدی را بلافاصله روی آن نشانند. پس از زیست‌چاپ، باید لایه چاپ‌شده به‌طور جداگانه شبکه‌ای شود تا یکپارچگی ساختاری و مکانیکی در ساختار چاپی ایجاد شده و بین لایه‌ها نیز اتصال برقرار شود [۹،۲۵،۳۳].

همان‌طور که در شکل‌های ۴ و ۵ نشان داده شده است، روش‌های مختلفی برای شبکه‌ای‌شدن هیدروژل‌ها گزارش شده‌اند که در مقالات چاپ‌شده این روش‌ها به‌طور کامل بررسی شده‌اند [۳۹،۴۰]. به‌طور کلی، شبکه‌ای‌شدن به دو روش فیزیکی یا شیمیایی دسته‌بندی می‌شود. هیدروژل‌های شبکه‌ای‌شده فیزیکی با برهم‌کنش‌های برگشت‌پذیر ایجاد می‌شوند. اگرچه برگشت‌پذیری چاپ زیست‌جوهر را امکان‌پذیر می‌سازد، اما در کاربرد نهایی می‌تواند مشکل‌ساز باشد. به‌عنوان مثال، اتصال عرضی یونی در معرض حل‌پذیری در محیط کشت یا شرایط داخل بدن قرار دارد که در آن غلظت یون‌های دوظرفیتی موضعی می‌تواند کلسیم را از ژل خارج کند. شبکه‌ای‌شدن شیمیایی براساس برهم‌کنش‌های کووالانسی میان مولکول‌های پلیمر به شبکه اتصال عرضی برگشت‌ناپذیر منجر می‌شود. از آنجاکه پیوندهای کووالانسی در مقایسه با پیوندهای فیزیکی قوی‌ترند، این نوع اتصال عرضی، پایداری هیدروژل را فراهم می‌کند و استحکام مکانیکی ساختار چاپی را پس از چاپ حفظ می‌کند. به‌دلیل دائمی‌بودن اتصال عرضی شیمیایی، زیست‌جوهرها کاملاً شبکه‌ای‌شده چاپ‌پذیر

نیستند. زیرا، برای خارج‌شدن از قطر کم افشانک بسیار محکم هستند. برای غلبه بر این چالش‌ها، برخی پژوهشگران جوهرهای کم‌چگالی را چاپ می‌کنند و سپس خواص مکانیکی را پس از چاپ با یک مرحله شبکه‌ای‌شدن اضافی افزایش می‌دهند. در شکل ۴، طرحی از سامانه چاپ سه‌بعدی و سازوکار شبکه‌ای‌شدن دو مرحله‌ای آنزیمی و نوری برای هیدروژل ژلاتین متاکریوئیل (GelMA) به‌منظور تشکیل ساختار سه‌بعدی پایدار مکانیکی پس از چاپ نشان داده شده است. ژل‌شدن فیزیکی به‌طور عمده به خواص ذاتی پلیمرها بستگی دارد و فرایندهای ژل‌شدن به اصلاح شیمیایی پیچیده زنجیرها نیازی ندارد [۶،۳۵]. برخلاف رویکرد فیزیکی، رویکرد شیمیایی همیشه به شرایط فرایند کنترل‌شده نیاز دارد [۳۷]. در ادامه، سازوکارهای متعدد شبکه‌ای‌شدن فیزیکی و شیمیایی و چالش‌های هر روش در رابطه با چاپ سه‌بعدی بررسی شدند.

شبکه‌ای‌شدن فیزیکی

هیدروژل‌های شبکه‌ای‌شده فیزیکی با برهم‌کنش‌های برگشت‌پذیر، مانند پیوندهای هیدروژنی، نیروهای یونی و واندروالسی ایجاد می‌شوند. از آنجاکه شبکه‌ای‌شدن فیزیکی با برهم‌کنش‌های غیرشیمیایی و بدون استفاده از هیچ عامل برون‌زایی انجام می‌شود، سمیت یاخته‌ای در ساختار چاپی ایجاد نمی‌کند. عوامل ایجاد اتصال عرضی شیمیایی وجود ندارند و ژل‌شدن با دما، پرتو UV یا القایی با یون است. از این‌رو، هیدروژل‌های فیزیکی به‌راحتی با زیست‌مولکول‌ها و یاخته‌های زنده سازگار می‌شوند. از آنجاکه نقاط اتصال عرضی به‌وسیله برهم‌کنش‌های ضعیف تشکیل می‌شوند، این هیدروژل‌ها پایداری و خواص مکانیکی ضعیفی دارند. برگشت‌پذیری آن‌ها می‌تواند در مهندسی بافت مفید باشد، زیرا می‌توانند به تغییرات موضعی pH یا غلظت مواد در بدن واکنش نشان دهند. اگرچه برگشت‌پذیری امکان چاپ زیست‌جوهر را فراهم می‌کند، اما همان‌طور که پیش‌تر بیان شد، در کاربرد نهایی می‌تواند مشکل‌ساز باشد. [۳۵]. سازوکارهای متعددی برای اتصال عرضی فیزیکی [۹،۲۷]، مانند چگالش گرمایی، برهم‌کنش یونی، برهم‌کنش آب‌گریز و آب‌دوست، برهم‌کنش الکتروستاتیک، خودگردایش و کمپلکس‌شدن فضایی وجود دارد.

الف- خودگردایش

خودگردایش مولکولی براساس برهم‌کنش‌های غیرکووالانسی و نیروهای ضعیفی چون پیوندهای هیدروژنی، برهم‌کنش‌های آب‌گریز و آب‌دوست، نیروهای واندروالسی و انباشتگی π بوده

(شکل ۵الف) و به‌طور عمده به‌وسیله هیدروژل‌های پتیدی و پروتئینی است. پیشرفت‌های اخیر در شیمی ابرمولکولی، دریچه‌ای را برای توسعه تعداد فزاینده‌ای از سامانه‌های هیدروژلی الهام‌گرفته از زیست‌بوم گشوده است. این سامانه‌ها به‌دلیل خاصیت روان‌شدگی برشی و خودترمیمی برای زیست‌جوهرها و هیدروژل‌های تزریقی در نظر گرفته شده‌اند [۲۵].

ب- کمپلکس‌شدن فضایی

کمپلکس‌شدن فضایی زمانی رخ می‌دهد که اولیگومرهای با کایرالیته مخالف، مانند D- و L-لاکتیک اسید، در تماس با هم باشند. سازوکار اتصال عرضی براساس برهم‌کنش دو زنجیر پلیمری مختلف یکی پلی (L-لاکتیک اسید) (PLLA) و دیگری پلی (D-لاکتیک اسید) (PDLA) است. واکنش PLLA و PDLA، نقاط اتصال عرضی و ماتریس سه‌بعدی حاصل را ایجاد می‌کند (شکل ۵ب). بسیاری از نویسندگان پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) را به‌عنوان مناسب‌ترین پلیمر برای هیدروژل‌های کمپلکس‌شدن فضایی در نظر گرفته‌اند [۳۷].

پ- برهم‌کنش یونی

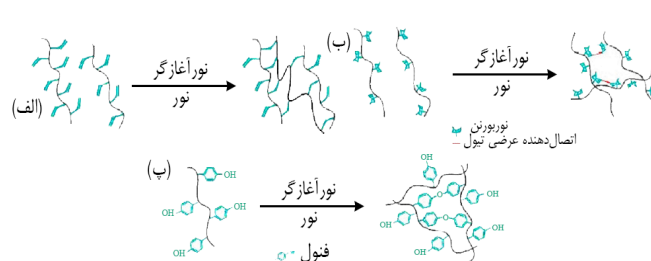
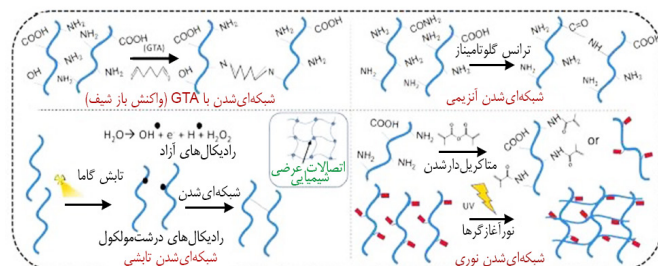
هیدروژل‌ها با بارهای پیوندی مخالف به دو روش کی‌لیت‌شدن (شکل ۵پ) و برهم‌کنش الکتروستاتیک (شکل ۵ت) سنتز می‌شوند. این رخداد هنگامی می‌تواند اتفاق افتد که زنجیرهای پلیمری دارای بار خالص باشند (در پیکره یا گروه‌های جانبی)، گونه‌های باردار با علامت مخالف را جذب کنند و کمپلکس‌های نامحلول تشکیل دهند. این هیدروژل‌ها به‌عنوان هیدروژل‌های فیزیکی یون‌گرا شناخته می‌شوند. کلسیم آلژینات نمونه بارزی از هیدروژل یون‌گراست. اکثر پلیمرهای طبیعی در محلول‌های آبی در pH فیزیولوژیکی، مانند هیالورونیک اسید کندرویتین سولفات، کاراگینان، دکستران و آلژینات، به‌دلیل وجود گروه‌های کربوکسیلات (COO^-) یا سولفات (SO_4^{2-}) دارای بار منفی هستند. از سوی دیگر، پلیمرهای دارای بار مثبت نیز وجود دارند، مانند کیتوسان و ژلاتین که در آن‌ها معمولاً در شرایط اسیدی، گروه‌های آمینه یا پیکره آن‌ها پروتون‌دار (NH_3^+) می‌شوند. در این حالت، پس از تهیه محلول در شرایط اسیدی، باید مراحل مختلف برای دستیابی به pH فیزیولوژیکی و امکان کپسول‌دار شدن یاخته انجام شود. به‌طور کلی، ژل‌شدن یونی به‌دلیل برهم‌کنش‌های برگشت‌پذیر، گرانروی ثابتی را در طول چاپ ایجاد می‌کند، اما ساختارهای نهایی از نظر مکانیکی ضعیف هستند (زیرا به‌کمک برهم‌کنش‌های غیرکووالانسی در کنار هم نگه داشته می‌شوند)، بنابراین به اتصال عرضی پس از فرایند نیاز است [۲۲].

تراکم گرمایی (شبکه‌ای‌شدن گرمایی)

برخی از پلیمرها با تغییر دما از حالت مایع به جامد تغییر می‌کنند. این نوع هیدروژل، هیدروژل حساس به دما نامیده می‌شود که در آن ژل‌شدن با افزایش یا کاهش دما رخ می‌دهد. دمای گذار می‌تواند دمای بحرانی بالایی انحلال (UCST) یا دمای بحرانی پایینی انحلال (LCST) باشد. برای پلیمرهای دارای UCST، ژل‌شدن در دمایی کمتر از UCST اتفاق می‌افتد، درحالی‌که برای پلیمرهای دارای LCST، ژل‌شدن در دمایی بیش از LCST رخ می‌دهد (شکل ۵ث و ج). در این روش، اغلب از پلیمرهایی مانند پلی (N-ایزوپروپیل آکریل‌آمید) استفاده می‌شود. اما، پلیمرهای مختلفی به‌عنوان هیدروژل‌های تزریقی و زیست‌جوهرهای براساس اتصال عرضی گرمایی استفاده شده‌اند، مانند بیشتر پلی‌ساکاریدهای طبیعی مشتق‌شده از جلبک دریایی از جمله آگاروز، کاراگینان و برخی پروتئین‌های مشتق‌شده از حیوانات از جمله ژلاتین، الاستین، کیتوسان، هیالورونان و کلاژن. مزیت اصلی این سامانه‌ها، برگشت‌پذیری آن‌ها در کاربردهای ویژه مانند دارورسانی است. هنگامی که هیدروژل درون بدن قرار دارد، ماتریس می‌تواند در اثر دمای بدن شکسته شود که دارو را آزاد می‌کند. ژل‌شدن گرمایی بسیار سازگار با سامانه‌های زیستی است، اما، از آنجاکه این فرایند شامل برهم‌کنش‌های غیرکووالانسی پویاست، ژل‌ها اغلب از نظر گرمایی برگشت‌پذیر هستند [۲۵، ۳۷].

شبکه‌ای‌شدن شیمیایی

شبکه‌ای‌شدن شیمیایی براساس برهم‌کنش‌های کووالانسی میان مولکول‌های پلیمر با نورآغازگر یا کاتالیزگر آنزیمی انجام شده و اتصال عرضی شیمیایی به ایجاد شبکه برگشت‌ناپذیر منجر می‌شود. از آنجاکه پیوندهای کووالانسی در مقایسه با پیوندهای فیزیکی قوی‌ترند، این نوع اتصال عرضی، پایداری هیدروژل را فراهم می‌کند و استحکام مکانیکی ساختار چاپی پس از چاپ حفظ می‌شود. درواقع، پایدارترین و تنظیم‌پذیرترین هیدروژل‌ها با ایجاد اتصال عرضی شیمیایی (پیوند کووالانسی) و نوری (شکل ۶) در مقایسه با نوع فیزیکی به‌دست می‌آیند. روش‌های اتصال عرضی کنترل‌پذیر و دقیق برای توسعه ریزمحیط‌های دقیق‌تر و سلسله مراتبی پیچیده‌تر مفیدند. با اتصال عرضی نوری، پلیمرشدن زیست‌جوهرها پس از اکستروژن اتفاق می‌افتد و بر گرانروی آن اثر نمی‌گذارد. با وجود امکان تنظیم دقیق خواص مکانیکی و سرعت تخریب، شبکه‌ای‌شدن شیمیایی معایبی مانند زمان طولانی ژل‌شدن و سمیت پیونددهنده‌های عرضی دارد که می‌تواند بر زنده‌مانی یاخته اثر



شکل ۶- شبکه‌ای شدن نورالقایی: (الف) زنجیری رادیکال آزاد، (ب) نورالقایی تیول-ان و (پ) واکنش اکسایش-کاهش با حدواسط نوری از روش‌های شبکه‌ای شدن شیمیایی هیدروژل‌ها [۳۷،۳۸].

استفاده با نور مرئی است. رایج‌ترین پلیمرهای استفاده شده PEG، ژلاتین و هیالورونان هستند [۳۷].

ب- شیمی کلیک

اتصال عرضی شیمیایی کلیک با واکنش دو گروه واکنش‌پذیر متقابل مختلف، مانند آلدهید و هیدرازید انجام می‌شود. بسته به جفت واکنش‌پذیر و غلظت آن، برای زیست‌جوهرها می‌توان به طیف گسترده‌ای از ریزمحیط‌های کاملاً تعریف‌شده برای یاخته‌ها دست یافت. افزون‌براین، واکنش‌ها باشتاب، خودبه‌خود و در شرایط ملایم رخ می‌دهند. در مهندسی بافت، از واکنش حلقه‌زایی آلکین-آزید استفاده نمی‌شود، زیرا در این واکنش مس شرکت می‌کند که برای یاخته‌ها سمی است. بنابراین، واکنش‌های کلیک بدون مس و واکنش‌های شبه‌کلیک برای سنتز هیدروژل در نظر گرفته می‌شوند. واکنش‌های دیلز-آلدِر حلقه‌زایی آزید آلکین پیش‌برده با کرنش (strain-promoted azide alkyne cycloaddition, SP-AAC) تیول-ان و اکسیم، سازوکارهای کلیک بدون مس هستند. درحالی‌که افزایش تیول-مایکل و آلدهید-هیدرازید، واکنش‌های شبه‌کلیک هستند [۳۷]. پیشرفت‌های اخیر در شیمی کلیک، واکنش‌های بسیار گزینشی را ارائه می‌دهد که با بازده زیاد و در شرایط ملایم متنوع پیش می‌روند و عملکردهای زیستی درون هیدروژل را طی فرایند امکان‌پذیر می‌کنند. در سال‌های اخیر، واکنش‌های برپایه شیمی کلیک به دلیل چالش‌های مرتبط با روش‌های شبکه‌ای شدن شیمیایی مرسوم (مانند شرایط واکنش شدید، زمان واکنش طولانی و بازده کم) که بر یاخته‌ها اثر منفی می‌گذارند، به‌طور گسترده برای تشکیل هیدروژل استفاده شده‌اند. واکنش‌های تیول-ان، پلیمر شدن رادیکالی هستند که به ایجاد رادیکال‌های اولیه به‌صورت گرمایی یا نورشیمیایی نیاز دارند. باوجوداین، تشکیل رادیکال‌های هدایت‌شده نورشیمیایی مزایایی را برای ساخت ماتریس‌های کپسول‌دار شده یاخته‌ای فراهم می‌کند [۲۵].

پ- آنزیمی

هیدروژل‌های برپایه آنزیم، براساس پلیمر استفاده‌شده با آنزیم‌های

بگذارد [۲۵]. در شبکه‌ای شدن شیمیایی، عوامل شیمیایی برون‌زا به‌عنوان نورآغازگر اضافه می‌شوند. طی پرتودهی، آغازگرها با گسست پیوند تک‌مولکولی، رادیکال‌های آزاد واکنش‌پذیر را تشکیل می‌دهند. باید در نظر داشت، قرار گرفتن در معرض رادیکال‌های آزاد بر زنده‌مانی یاخته اثر می‌گذارد. رادیکال‌های آزاد، پیوند کووالانسی را میان دو زنجیر پلیمری ایجاد می‌کنند. نورآغازگرها محصولات نامطلوبی را تولید می‌کنند که موجب سمیت یاخته‌ای و کاهش زنده‌مانی یاخته می‌شود. پژوهشگران برای توسعه نورآغازگرهای زیست‌سازگار در تلاش‌اند تا بدین ترتیب بتوان بر مسئله سمیت یاخته‌ای غلبه کرد [۲،۴۱]. اغلب از عوامل ایجاد اتصال عرضی مانند آکریلات‌های چندعاملی، جنیپین و گلوآرالدهید استفاده می‌شود. بسیاری از سازوکارهای شبکه‌ای شدن شیمیایی با زنده‌مانی یاخته سازگارند [۲۲]. در ادامه، خلاصه‌ای از سازوکارهای اصلی اعمال‌شده بر هیدروژل‌ها، ازجمله نورالقایی، شیمی کلیک و اتصال عرضی آنزیمی معرفی می‌شوند.

الف- نورالقایی

در شیمی مبتنی بر نور، دو زنجیر پلیمری پس از قرارگیری در معرض تابش نور در مجاورت نورآغازگرها، به‌صورت کووالانسی پیوند می‌یابند. سه واکنش اتصال‌های عرضی زنجیری رادیکال آزاد، نوری تیول-ان و اکسایش-کاهش با حدواسط نوری را می‌توان تشخیص داد (شکل ۶). شدت نور، زمان قرارگرفتن در معرض نور و غلظت نورآغازگر پارامترهای حیاتی هستند که می‌توانند به DNA یاخته‌ها آسیب برسانند. نور UV (۲۹۰ nm تا ۳۲۰ nm) برای جوهرهایی مناسب است که دارای یاخته نیستند. اما برای زیست‌جوهرها مناسب نیست، به‌طوری‌که نور مرئی مانند نور آبی (۴۰۵ nm) و نور سبز (۵۰۵ nm) به‌عنوان جایگزین بررسی شده‌اند، زیرا شدت آن‌ها کاملاً مشابه UV است و به یاخته‌ها آسیب نمی‌رسانند. نورآغازگر باید غیرسمی باشد و به‌طور مناسب با منبع نور برهم‌کنش داشته باشد. چند نورآغازگر به‌طور تجاری در دسترس هستند که ائوزین یکی از برجسته‌ترین گزینه‌ها برای

جدول ۵- خواص مختلف برخی هیدروژل‌های ویژه برای استفاده در زیست‌چاپ [۳۷].

شبکه‌ای شدن	سازوکار	مزایا	معایب
فیزیکی	خودگردایش	برگشت‌پذیر، سازگاری با سامانه‌های زیستی، نازک شدن برشی و خودترمیمی	نیاز به پس‌شبکه‌ای شدن اضافی ^۱ ، خواص مکانیکی ضعیف و خودترمیمی طولانی
	برهم‌کنش یونی	برگشت‌پذیر، سازگاری با سامانه‌های زیستی و کار در شرایط ملایم	نیاز به پس‌شبکه‌ای شدن اضافی و خواص مکانیکی ضعیف، تعداد یون اضافی و محاسبه دقیق تعداد یون‌ها
	شبکه‌ای شدن گرمایی	برگشت‌پذیر، سازگاری با سامانه‌های زیستی اتصال سریع به هیدروژل و کار در شرایط زیستی	نیاز به پس‌شبکه‌ای شدن اضافی و دمای دقیق برای زنده‌مانی یاخته‌ها
	کمپلکس شدن فضایی	برگشت‌پذیر و سازگاری با سامانه‌های زیستی	نیاز به پس‌شبکه‌ای شدن اضافی و خواص مکانیکی ضعیف
شیمیایی	نورالقایی	تثبیت هیدروژل‌های با اتصال عرضی ضعیف، ژل شدن سریع، کنترل مکانی-زمانی و واکنش در شرایط دمای محیط	اثر تابش نور بر یاخته‌ها، تعیین دقیق نورآغازگر، شدت نور و زمان نوردهی
	شیمی کلایک، دیلز-آلدِر، SP-AAC، تیول-ان، اکسیم و تیول-مایکل	ژل شدن سریع، شرایط ملایم، واکنش خودبه‌خود و خواص مکانیکی خوب (همه سازوکارها) و حساس نبودن به اکسیژن یا آب (تیول-ان)	ژل شدن طولانی بدون آغازگر (دیلز-آلدِر)، مراحل متعدد برای سنتز سیکلواکتین (SP-AAC)، استفاده از آغازگر (تیول-ان) و آسیب به یاخته‌ها در pH بازی (اکسیم)
	آنزیمی	بدون واکنشگرهای برون‌زاد ^۲ ، واکنش خودبه‌خود، کنترل بر واکنش، ویژگی، ژل شدن سریع و شرایط ملایم	نیاز به کاتالیزگر (آنزیم) و هزینه‌های اضافی آنزیم

^۱ additional post-cross-linking
^۲ exogenous reagents

آنزیمی با وجود گرانی و دشواری تولید، ریزمحیط مناسبی را برای یاخته‌ها فراهم می‌کند و برجسته‌ترین سازوکار برای توسعه هیدروژل‌ها و زیست‌جوهرهای تزریق‌پذیرند. ژل شدن سریع آن‌ها نسبت به سایر واکنش‌های اتصال عرضی یک مزیت است، زیرا از رسوب یاخته‌ها طی شبکه‌ای شدن جلوگیری کرده و حفظ شکل زیست‌جوهر تضمین را می‌کند [۳۷، ۳۸]. در جدول ۵، مقایسه سازوکارهای شبکه‌ای شدن عرضی فیزیکی و شیمیایی و مزایا و معایب هریک خلاصه شده است.

نتیجه‌گیری

زیست‌چاپ سه‌بعدی، رویکردی جدید و نوظهور برای ساخت سازه‌های پیچیده زیستی در زمینه مهندسی بافت و پزشکی ترمیمی است. هدف این فناوری کاهش موانع روش‌های مرسوم مهندسی بافت با روش دقیق و کنترل‌شده لایه‌به‌لایه زیست‌مواد در یک الگوی سه‌بعدی دلخواه است. در زیست‌پزشکی، از چاپ سه‌بعدی برای ساخت سازه‌های مهندسی‌شده معادل بافت‌ها و اندام‌های انسانی استفاده شده است تا در نهایت مشکل پیوند عضو حل شود. بدین منظور، هیدروژل‌ها به‌عنوان زیست‌جوهر می‌توانند برای

ویژه کاتالیز می‌شوند و به‌صورت کووالانسی پیوند می‌یابند. به‌عنوان مثال، برای اتصال عرضی پراکسیداز ترب کوهی ($\text{HRP}/\text{H}_2\text{O}_2$)، گروه‌های فنولی باید در ساختار پلیمر وجود داشته باشند تا شبکه سه‌بعدی ایجاد شود. اتصال عرضی آنزیمی، سازگارترین فرایند یاخته‌ای است، زیرا از هیچ واکنشگر برون‌زاد استفاده نمی‌شود. تمام آنزیم‌های استفاده‌شده برای هیدروژل‌های تزریقی و زیست‌جوهرها معمولاً در بدن انسان یافت می‌شوند. همچنین، فرایند شبکه‌ای شدن آنزیمی می‌تواند در شرایط ملایم مانند pH خنثی، دمای فیزیولوژیکی و محیط آبی انجام شود که با یاخته‌ها سازگار است و کاتالیزگر به‌طور عمده تحت تأثیر واکنش قرار نمی‌گیرد. از آنجاکه آنزیم‌های پروتئین‌های ساخته‌شده از اسیدهای آمینه هستند، در نظر گرفتن شرایط محیطی مانند pH، قدرت یونی و دما برای استفاده از آنزیم مهم است. زیرا، باز شدن پروتئین باعث کاهش یا از بین رفتن فعالیت آنزیمی می‌شود. اختصاصی بودن آنزیم نوعی مزیت است، زیرا می‌توان از سمیت جلوگیری کرد و آنزیم‌های ویژه بدون ایجاد سمیت یاخته‌ای با پلیمرهای خاص واکنش می‌دهند. به‌طور مشابه، مانند تمام اتصال‌های عرضی شیمیایی، پیوندهای عرضی آنزیمی به‌سرعت ژل می‌شوند و موجب ایجاد هیدروژل‌هایی با خواص مکانیکی خوب می‌شوند که می‌توان آن‌ها را با فعالیت و غلظت آنزیم کنترل کرد. هیدروژل‌های

تولید اندام‌های زنده به کار گرفته شوند. معیارهای مختلفی برای مناسب بودن هیدروژل‌ها در زیست‌چاپ سه‌بعدی مطرح است و باید تعادلی بین تمام پارامترها برقرار شود تا ماده زیست‌چاپ‌پذیر مناسبی برای نیازهای مختلف زیست‌پزشکی ایجاد شود. انتخاب ماده به کاربرد خاص و خواص فیزیکی و زیست‌شیمیایی مورد نیاز بستگی دارد. امروزه خواص فیزیکی و شیمیایی کنترل‌شده‌تری برای هیدروژل‌ها به دلیل پیشرفت در روش‌های شبکه‌ای کردن و سازوکارهای ژل‌شدن به دست آمده است. خواص مکانیکی هیدروژل‌ها را نیز می‌توان با هیبریدشدن با نانومواد، مخلوط کردن چند جزء یا شبکه‌ای کردن بهبود داد. با تنظیم ترکیب هیدروژل، می‌توان داربست‌هایی با خواص مکانیکی و پاسخ‌های یاخته‌ای متنوع به دست آورد. اما، پیشرفت زیست‌چاپ به دلیل نبود

زیست‌جوهرهایی با قابلیت حفظ شکل و استحکام مکانیکی کافی در تنگنا قرار دارد. زیست‌تخریب‌پذیری نیز جنبه ضروری دیگری برای کاربردهای زیست‌پزشکی است. روش‌های زیادی از جمله دست‌کاری وزن مولکولی، چگالی پیوند عرضی و ترکیب شیمیایی هیدروژل وجود دارد که می‌توان به کمک آن‌ها سینتیک تخریب پلیمر هیدروژلی را تغییر داد. اگرچه زیست‌چاپ هنوز در مراحل اولیه توسعه قرار دارد، اما پیشرفت پرشتابی برای آن پیش‌بینی می‌شود. این فناوری نوظهور در آینده نزدیک، صنعت زیست‌پزشکی را متحول خواهد کرد. از این رو، تهیه زیست‌جوهرهایی با قابلیت تنظیم خواص فیزیکی، مکانیکی، رئولوژیکی و زیستی گام مهمی در راستای دستیابی به این هدف به شمار می‌رود.

مراجع

- Xu W., Jambhulkar S., Zhu Y. et al., 3D Printing for Polymer/Particle-Based Processing: Review, *Compos., B: Eng.*, **223**, 109109, 2021.
- Li J., Wu C., Chu P.K., and Gelinsky M., 3D Printing of Hydrogels: Rational Design Strategies and Emerging Biomedical Applications, *Mater. Sci. Eng., R: Rep.*, **140**, 100543, 2020.
- Ngo T.D., Kashani A., Imbalzano G., Nguyen K.T.Q., and Hui D., Additive Manufacturing (3DPrinting): A Review of Materials, Methods, Applications and Challenges, *Compos., B: Eng.*, **143**, 172-196, 2018.
- Merceron T.K. and Murphy S.V., Hydrogels for 3D Bioprinting Applications, in: *Essentials of 3D Biofabrication and Translation*, Chap. 15, Elsevier, 2015.
- Farzanehfard N., Sheikhi M., and Rafiemanzelat F., A Review on 3D Bioprinting Techniques and Bioinks, *Polymerization (Persian)*, **12**, 14-26, 2022.
- Jalali Kandeloo A., Bastani S., and Mashayekhan Sh., 3D Bioprinting and Natural Bioinks: Principles and Applications, *J. Studies in Color World (Persian)*, **10**, 31-51, 2021.
- Mashak A., Ghasee A., and Mobedi H., Application of 3D Printing Technology in Novel Drug Delivery Systems: A Review, *Polymerization (Persian)*, **8**, 45-56, 2018.
- Mobaraki M., Ghaffari M., Yazdanpanah A., Luo Y., and Mills D.K., Bioinks and Bioprinting: A Focused Review, *Bioprinting*, **18**, e00080, 2020.
- Rajabi M., McConnell M., Cabral J., and Ali M.A., Chitosan Hydrogels in 3D Printing for Biomedical Applications, *Carbohydr. Polym.*, **260**, 117768, 2021.
- Das S. and Basu B., An Overview of Hydrogel Based Bioinks for 3D Bioprinting of Soft Tissues, *J. Indian Inst. Sci.*, **99**, 405-428, 2019.
- Puza F. and Lienkamp K., 3D Printing of Polymer Hydrogels: From Basic Techniques to Programmable Actuation, *Adv. Funct. Mater.*, **32**, 2205345, 2022.
- Landers R., Hübner U., Schmelzeisen R., and Mülhaupt R., Rapid Prototyping of Scaffolds Derived from Thermoreversible Hydrogels and Tailored for Applications in Tissue Engineering, *Biomaterials*, **23**, 4437-4447, 2002.
- Najafloo B., Razavi-Nouri M., and Rezadoust A.M., A Review on Fused Deposition Modeling Method, *Polymerization (Persian)*, **6**, 74-85, 2016.
- Kaliaraj G.S., Shanmugam D.K., Dasan A., Kirubakaran K., and Mosas A., Hydrogels- A Promising Materials for 3D Printing Technology, *Gels*, **9**, 260, 2023.
- Kang K., Hockaday L., and Butcher J., Quantitative Optimization of Solid Freeform Deposition of Aqueous Hydrogels, *Biofabrication*, **5**, 035001, 2013.
- Gungor-Ozkerim P.S., Inci I., Shrike Zhang Y., Khademhosseini A., and Remzi Dokmeci M., Bioinks for 3D Bioprinting: An Overview, *Biomater. Sci.*, **6**, 915-946, 2018.
- Odde D.J. and Renn M.J., Laser-Guided Direct Writing for Applications in Biotechnology, *Trends Biotechnol.*, **17**, 385-389, 1999.
- Suntornnond R., An J., and Chua C.K., Bioprinting of Thermoresponsive Hydrogels for Next Generation Tissue Engineering: A Review, *Macromol. Mater. Eng.*, **302**, 160026, 2017.
- Li H., Tan C., and Li L., Review of 3D Printable Hydrogels

- and Constructs, *Mater. Des.*, **159**, 20-38, 2018.
20. Yu J., Park S.A., Kim W.D. et al., Current Advances in 3D Bioprinting Technology and Its Applications for Tissue Engineering, *Polymers*, **12**, 2958, 2020.
21. Hospodiuk M., Dey M., Sosnoski D., and Ozbolat I.T., The Bioink: A Comprehensive Review on Bioprintable Materials, *Biotechnol. Adv.*, **35**, 217-239, 2017.
22. Qureshi M.A., Basree, Aziz R., Azim Y., and Ahmad M., Polymeric Hydrogels for Bioprinting: A Comprehensive Review, *Ann. 3D Print. Med.*, **18**, 100198, 2025.
23. Agrawal A. and Mustansar Hussain C., 3D-Printed Hydrogel for Diverse Applications: A Review, *Gels*, **9**, 960, 2023.
24. Bioprinting—The Medical Futurist and Key to Immortality, Available in <https://monomousumi.com>, June 16, 2021.
25. Unagolla J.M. and Jayasuriya A.C., Hydrogel-Based 3D Bioprinting: A Comprehensive Review on Cell-Laden Hydrogels, Bioink Formulations, and Future Perspectives, *Appl. Mater. Today*, **18**, 100479, 2020.
26. Chung J.H.Y., Naficy S., Yue Z., Kapsa R., Quigley A., and Moulton S.E., Bio-ink Properties and Printability for Extrusion Printing Living Cells, *Biomater. Sci.*, **1**, 763-773, 2013.
27. Ghanizadeh A.T., Miguel A.H., Nicholas R.L., and Wenmiao S., Three-Dimensional Bioprinting of Complex Cell Laden Alginate Hydrogel Structures, *Biofabrication*, **7**, 045012, 2015.
28. Sithole M.N., Kumar P., du Toit L.C., Marimuthu T., Choonara Y.E., and Pillay V., A 3D Bioprinted in Situ Conjugated-co-Fabricated Scaffold for Potential Bone Tissue Engineering Applications, *J. Biomed. Mater. Res.*, **106**, 1311-1321, 2018.
29. Fedorovich N.E., Schuurman W., Wijnberg H.M. et al., Bio-fabrication of Osteochondral Tissue Equivalents by Printing Topologically Defined, Cell-laden Hydrogel Scaffolds, *Tissue Eng., C: Methods*, **18**, 33-44, 2012.
30. Murphy S.V., Skardal A., and Atala A., Evaluation of Hydrogels for Bioprinting Applications, *J. Biomed. Mater. Res., Part A*, **101**, 272-84, 2013.
31. Chang C.C., Boland E.D., Williams S.K., and Hoying J.B., Direct-write Bioprinting Three-Dimensional Biohybrid Systems for Future Regenerative Therapies, *J. Biomed. Mater. Res., B: Appl. Biomater.*, **98**, 160-70, 2011.
32. Guillotin B. and Guillemot F., Cell Patterning Technologies for Organotypic Tissue Fabrication, *Trends Biotechnol.*, **29**, 183-190, 2011.
33. Dorishetty P., Dutta N.K., and Roy Choudhury N., Bioprintable Tough Hydrogels for Tissue Engineering Applications, *Adv. Colloid Interface Sci.*, **281**, 2163, 2020.
34. Schuurman W., Levett P.A., Pot M.W., van Weeren P.R., Dhert W.J.A., and Huttmacher D.W., Gelatin-Methacrylamide Hydrogels as Potential Biomaterials for Fabrication of Tissue-Engineered Cartilage Constructs, *Macromol. Biosci.*, **13**, 551-561, 2013.
35. Li H., Liu S., and Lin L., Rheological Study on 3D Printability of Alginate Hydrogel and Effect of Graphene Oxide, *Int. J. Biosci.*, **2**, 54-66, 2016.
36. Song M., Wang J., He J., Kan D., Chen K., and Lu J., Synthesis of Hydrogels and Their Progress in Environmental Remediation and Antimicrobial Application, *Gels*, **9**, 16, 2023.
37. Naranjo-Alcazar R., Bendix S., Groth T., and Ferrer G.G., Research Progress in Enzymatically Cross-Linked Hydrogels as Injectable Systems for Bioprinting and Tissue Engineering, *Gels*, **9**, 230, 2023.
38. Song W., Ko J., Choi Y.H., and Hwang N.S., Recent Advancements in Enzyme-Mediated Crosslinkable Hydrogels: In Vivo-Mimicking Strategies, *APL Bioeng.*, **5**, 2021, 021502.
39. Jamshidi H., A Review on Smart Hydrogels and Their Performance, *Iran Polym. Technol., Res. Develop. (Persian)*, **4**, 33-54, 2019.
40. Jamshidi H., A Review on Hydrogels: Types, Synthesis Methods and Applications, *Iran Polym. Technol., Res. Develop. (Persian)*, **2**, 37-54, 2017.
41. Zhou K., Sun Y., Yang J., Mao H., and Gu Z., Hydrogels for 3D Embedded Bioprinting: A Focused Review on Bioinks and Support Baths, *J. Mater. Chem. B*, **10**, 1897, 2022.