

واژه‌های کلیدی:

چاپ چهاربعدی،
مهندسی بافت،
پزشکی بازساختی،
مواد پاسخ‌گو به محرک،
داربست‌های پویا

چاپ چهاربعدی در مهندسی بافت و پزشکی بازساختی: رویکردی تحول‌آفرین در طراحی سازه‌های زیستی هوشمند

عزیزه رحمانی دل بخشایش^{۱*}، فریبا علیزاده اقتدار^۲، مهدیه رحمانی دل بخشایش^۳
 ۱. تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده علوم نوین پزشکی، گروه مهندسی بافت
 ۲. مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده علوم نوین پزشکی، گروه مهندسی بافت
 ۳. تبریز، دانشکده فنی و حرفه‌ای الزهرا

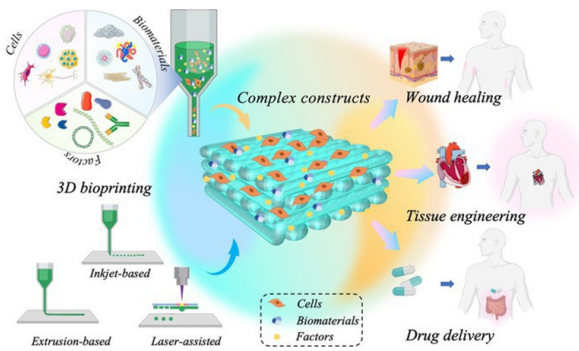
چکیده ...

فناوری چاپ چهاربعدی به‌عنوان نسل پیشرفته چاپ سه‌بعدی، افق‌های تازه‌ای را در مهندسی بافت و پزشکی بازساختی گشوده است. این فناوری با ترکیب ساخت افزایشی و مواد هوشمند پاسخ‌گو به محرک‌ها، زمان را به‌عنوان بُعد چهارم وارد فرایند چاپ کرده و امکان ایجاد ساختارهای پویا و تطبیق‌پذیر را فراهم کرده است. در حالی که چاپ سه‌بعدی در بازتولید ساختارهای پیچیده بافتی با محدودیت‌هایی مواجه است، چاپ چهاربعدی با استفاده از مواد حساس به محرک‌هایی مانند دما، pH، نور و رطوبت، امکان تغییر شکل یا عملکرد کنترل‌شده پس از چاپ را فراهم می‌سازد. در این رویکرد، داربست‌های چاپ‌شده سه‌بعدی در طی فرایندی که امکان شبیه‌سازی دقیق‌تر رفتارهای پویا و پیچیده بافت‌های زنده را مهیا می‌سازد، در پاسخ به یک یا چند محرک خارجی، به حالتی جدید، متمایز و پایدار گذار می‌کنند. این نوآوری نه تنها محدودیت‌های فناوری‌های پیشین را برطرف کرده، بلکه فرصت‌های بی‌سابقه‌ای برای بازسازی ساختارهای زیستی پیچیده و توسعه راهکارهای درمانی نوین ایجاد کرده است. مقاله حاضر به بررسی مبانی نظری، مواد مورد استفاده، فناوری‌های ساخت، کاربردهای زیست‌پزشکی، چالش‌های فنی و زیستی و نیز چشم‌اندازهای آینده چاپ چهاربعدی در مهندسی بافت و پزشکی بازساختی می‌پردازد و جایگاه آن را به‌عنوان یکی از تحول‌آفرین‌ترین فناوری‌های نوین در علوم زیستی تبیین می‌کند.

*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

rahmanidela@tbzmed.ac.ir

۱ مقدمه



شکل ۱. طرح‌واره چاپ زیستی سه‌بعدی و کاربرد آن در حوزه‌های

زیست‌پزشکی. بازنشر از مرجع [۸]. مقاله با دسترسی آزاد، تحت شرایط مجوز Creative Commons Attribution (CC BY) توزیع شده است.

همراه داشته است (شکل ۱).

با این حال، فناوری چاپ سه‌بعدی، علی‌رغم پیشرفت‌های قابل توجه در ساخت سازه‌های پیچیده و چندماده‌ای، همچنان با محدودیت‌هایی مواجه است. یکی از چالش‌های اصلی آن، طراحی‌های ایستاست که مانع از ایجاد تغییرات زمانی در خواص مکانیکی، شیمیایی یا عملکردی مواد می‌شود. این محدودیت باعث می‌شود چنین سازه‌هایی توانایی بازتولید یا تقلید دقیق رفتارهای دینامیک، پاسخ‌های تطبیقی و ماهیت پویا و تغییرپذیر بافت‌های زیستی، مانند بافت‌های انسانی را نداشته باشند. در نتیجه، تقلید واقعی از عملکرد پیچیده و زنده‌ی سامانه‌های زیستی با استفاده از این روش‌ها هنوز دست‌نیافتنی باقی مانده است. این محدودیت‌ها به‌ویژه در ساخت سازه‌های زیستی با اشکال لوله‌ای، منحنی یا پیچیده‌تر، که در بسیاری از بافت‌ها و اندام‌های زنده دیده می‌شوند، به‌وضوح نمایان می‌شود. چنین ساختارهایی معمولاً نیازمند استفاده از مواد پشتیبان یا تکیه‌گاه‌های قربانی (Sacrificial Supports) هستند تا شکل‌دهی دقیق هندسه ممکن شود. با این حال، این راهکارها اغلب مراحل پردازش پس از چاپ را افزایش می‌دهند، از جمله حذف تکیه‌گاه‌ها و بهینه‌سازی سازه، که نه تنها فرایند ساخت را پیچیده‌تر می‌کند، بلکه زمان کلی تولید را نیز به‌طور قابل توجهی افزایش می‌دهد.

برای رفع محدودیت‌های ذاتی چاپ سه‌بعدی در ایجاد سازه‌های دینامیک و تطبیق‌پذیر، فناوری چاپ چهاربعدی (4D Printing) به‌عنوان رویکردی نوآورانه و تحول‌آفرین مطرح شده است. از زمان معرفی در سال ۲۰۱۳، حوزه نوظهور چاپ چهاربعدی به واسطه تفاوت‌هایی که نسبت به چاپ سه‌بعدی داشته است (جدول ۱)، توجه گسترده‌ای را از سوی دانشگاه‌ها و صنعت به خود جلب کرده است [۹]. این فناوری مفهومی انقلابی را معرفی می‌کند که امکان یکپارچه‌سازی مواد

مهندسی بافت و پزشکی بازساختی به‌عنوان رویکردی امیدبخش مدت‌هاست که در پی خلق جایگزین‌های زیستی برای ترمیم بافت‌ها و اندام‌های آسیب‌دیده بوده‌اند. اکثر رویکردهای مهندسی بافت از داربست‌ها به‌عنوان ماتریس‌های پشتیبانی‌کننده از اتصال سلولی، تکثیر و رسوب ماتریس خارج سلولی استفاده می‌کنند [۱،۲]. از جمله رایج‌ترین فنون مرسوم برای ساخت داربست شامل ریخته‌گری حلال و فروشویی ذرات (Solvent Casting/Particulate Leaching)، اسفنج‌سازی گازی (Foaming Thermally Induced)، تفکیک فاز القاشده با حرارت (Phase Separation (TIPS))، و امولسیون‌سازی-خشک‌کردن انجمادی (Emulsification/Freeze-drying) است که امکان کنترل دقیق معماری داربست داخلی یا ساخت معماری‌های پیچیده را نمی‌دهند. همچنین، این فنون فاقد کنترل کافی بر هندسه داخلی داربست، توزیع مناسب منافذ و اتصال متقابل آن‌ها در داربست‌ها هستند [۳-۶].

در دو دهه گذشته، فناوری چاپ سه‌بعدی به‌عنوان یکی از ابزارهای کلیدی در حوزه مهندسی بافت و پزشکی بازساختی مطرح شده است. این فناوری، علاوه بر پاسخ‌گویی به محدودیت‌های روش‌های سنتی ساخت، امکان طراحی و تولید ساختارهای پیچیده، سفارشی‌شده و منطبق با نیازهای خاص هر بیمار را فراهم کرده است. یکی از مزایای برجسته چاپ سه‌بعدی، توانایی کنترل فضایی دقیق بر توزیع مواد تشکیل‌دهنده داربست‌ها به‌صورت لایه‌به‌لایه و با قابلیت تکرار بالا است، که نقش بسزایی در بهبود عملکرد زیستی و مکانیکی سازه‌ها ایفا می‌کند [۷]. از میان روش‌های مختلف چاپ سه‌بعدی، رویکردهایی مانند جت مواد (Material Jetting)، اکستروژن مواد (Material Extrusion)، همجوشی بستر پودر (Powder Bed Fusion)، و پلیمری‌شدن نوری خمیره ای (Vat Photo-polymerization) کاربرد گسترده‌ای یافته‌اند؛ هر یک از این روش‌ها بسته به نوع ماده، دقت مورد نیاز و کاربرد نهایی، ویژگی‌ها و مزایای خاص خود را دارند.

علاوه بر توسعه کاشتنه‌ها و داربست‌های زیستی مبتنی بر چاپ سه‌بعدی، در سال‌های اخیر رویکرد نوینی به نام چاپ زیستی (Bioprinting) با استفاده از جوهرهای زیستی حاوی سلول زنده مطرح شده است. این روش، افق‌های تازه‌ای را در بازتولید بافت‌های زنده در شرایط آزمایشگاهی گشوده و تاکنون در ساخت انواع بافت‌ها، از جمله استخوان، پوست، عضله، غضروف، رگ‌های خونی و بافت عصبی، و زمینه‌های مختلف زیست‌پزشکی و دارورسانی نتایج امیدوارکننده‌ای به

این توانایی‌ها نه تنها می‌توانند بازده درمانی را افزایش دهند، بلکه مسیر را برای توسعه سامانه‌های زیستی تعاملی و هوشمند هموار می‌سازند که تا پیش از این تنها در زیست‌شناسی طبیعی قابل مشاهده بودند [۱۱-۱۳].

این مقاله به بررسی اصول بنیادین و فناوری‌های نوظهور مرتبط با چاپ چهاربعدی، از جمله مواد پیشرفته‌ای که در این فرایند مورد استفاده قرار می‌گیرند و نقش آن‌ها در توسعه سازه‌های تطبیق‌پذیر و واکنش‌پذیر، می‌پردازد. همچنین، کاربردهای گسترده این فناوری در حوزه‌های مهندسی بافت و پزشکی بازساختی مورد تحلیل قرار گرفته، در کنار آن، چالش‌های فنی، زیستی و نظارتی پیش رو نیز مورد ارزیابی واقع می‌شوند. در پایان، چشم‌اندازهای آینده و مسیرهای تحقیقاتی پیش‌رو برای گسترش و به‌کارگیری مؤثرتر این فناوری مورد بحث قرار خواهد گرفت.

۲ اصول چاپ چهاربعدی برای طراحی سازه‌های زیستی هوشمند

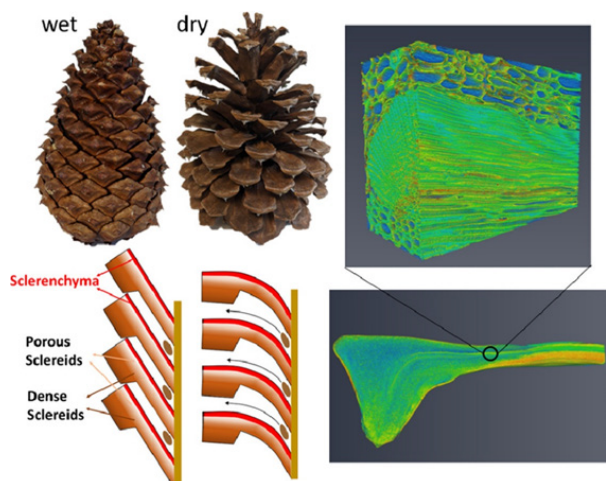
چاپ چهاربعدی بر اساس فرایندهای پایه‌ای چاپ سه‌بعدی بنا

واکنش‌پذیر نسبت به محرک‌های محیطی را فراهم می‌سازد. در چاپ چهاربعدی، پس از چاپ ساختار، بُعد چهارم (زمان) به فرایند اضافه می‌شود، به گونه‌ای که سازه‌ها قادرند در پاسخ به محرک‌های خاص مانند دما، pH، رطوبت، نور، میدان مغناطیسی یا الکتریکی، رفتار یا شکل خود را به صورت کنترل‌شده تغییر دهند. در این راستا، بهره‌گیری از مواد هوشمند نظیر پلیمرهای حافظه‌شکلی (SMPs) (Shape-memory Polymers)، هیدروژل‌های هوشمند و نانوکامپوزیت‌های مهندسی‌شده، امکان توسعه ساختارهایی را فراهم کرده است که توانایی خودتنظیمی، تطبیق‌پذیری و حتی خودآرایی (Self-assembly) را دارند. این ویژگی‌ها، چاپ چهاربعدی را به ابزاری قدرتمند در ساخت سامانه‌های زیست‌پزشکی پیشرفته تبدیل کرده‌اند [۱۰].

کاربردهای چاپ چهاربعدی در حوزه پزشکی و مهندسی بافت بسیار گسترده است و شامل طراحی و ساخت داربست‌های خودجمع‌شونده برای کاشت‌های غیرتهاجمی، سامانه‌های هوشمند دارورسانی با قابلیت رهایش هدفمند و زمان‌بندی‌شده و جایگزین‌های بافتی پویا می‌شود که قادرند ویژگی‌های خود را در طول زمان یا در مواجهه با تغییرات محیطی تنظیم کنند.

جدول ۱. مقایسه‌ی مفهومی و عملکردی چاپ سه‌بعدی و چهاربعدی در زیست‌فناوری و مهندسی بافت.

ویژگی/معیار	چاپ چهاربعدی (4D Printing)	چاپ سه‌بعدی (3D Printing)
تعریف	تولید اشیایی که پس از چاپ می‌توانند در طول زمان یا با تحریک‌های محیطی تغییر شکل دهند	تولید لایه‌به‌لایه‌ی اشیای فیزیکی با هندسه‌ی ثابت
تعداد ابعاد	سه بُعد + زمان (تغییرات پویا در پاسخ به محرک)	سه بُعد (طول، عرض، ارتفاع)
نوع مواد	مواد هوشمند مانند پلیمرهای حافظه‌دار، هیدروژل‌ها، کامپوزیت‌های پاسخ‌گو	مواد سخت یا نیمه‌سخت (پلاستیک، فلز، رزین، زیست‌مواد)
پاسخ به محرک‌ها	پاسخ‌گو به دما، رطوبت، pH، نور، میدان مغناطیسی و غیره	غیرپاسخ‌گو، ساختار پس از چاپ ثابت باقی می‌ماند
سطح تطبیق‌پذیری	بالا، قابلیت خودتغییرپذیری، خودجمع‌شدن یا بازآرایی	پایین، نیاز به طراحی از پیش تعریف‌شده
کاربردهای کلیدی	داربست‌های خودجمع‌شونده، سامانه‌های هوشمند دارورسانی، جایگزین‌های بافتی پویا	داربست‌های بافتی، کاشتینه‌های سفارشی، مدل‌های کالبدشناختی
پردازش پس از چاپ	رفتار پس از چاپ می‌تواند به صورت خودکار و بدون مداخله انجام شود	اغلب نیازمند حذف تکیه‌گاه یا مراحل دستی
سطح پیچیدگی عملکردی	ساختارهای پویا با عملکرد پیشرفته و قابل کنترل	ساختارهای ایستا با عملکرد محدود



شکل ۲ تغییر شکل برگشت پذیر ناشی از آب پوشی در مخروط کاج، الهام بخش طراحی ساختارهای هوشمند در چاپ چهاربعدی. باز نشر از مرجع [۱۵]. مقاله با دسترسی آزاد، تحت شرایط مجوز Creative Commons Attribution (CC BY) توزیع شده است.

باز و بسته شدن مخروط‌های کاج ناشی از ساختار دوقشری آن‌هاست که لایه‌های سلولزی با مقادیر مختلف جذب رطوبت دارند و در اثر تورم نامتقارن، خمیدگی ایجاد می‌شود. از این رو اخیراً مطالعه و توسعه مواد پاسخگو به رطوبت مانند جوهرهای چاپ چهاربعدی برای ساخت سازه‌های تغییر شکل دهنده با استفاده از هیدروژل‌ها رو به افزایش بوده است. هیدروژل‌ها شبکه‌های پلیمری آب دوست هستند که می‌توانند مقدار زیادی آب جذب کرده در حالی که نامحلول باقی می‌مانند و در پاسخ به محرک‌های محیطی مانند دما یا pH نیز می‌توانند تغییر حجم دهند. ویژگی‌های مکانیکی قابل تنظیم و توانایی تقلید از ماتریس برون سلولی، آن‌ها را به گزینه‌ای ایده‌آل برای ایجاد داربست‌های پویا در مهندسی بافت تبدیل کرده است. به‌عنوان مثال، هیدروژل‌های حساس به دما می‌توانند بر اساس شرایط فیزیولوژیکی منبسط یا منقبض شوند و رشد و تمایز سلولی را تقویت کنند.

هیدروژل‌هایی که بیشترین استفاده را برای تهیه جوهر برای چاپ چهاربعدی ساختارهای تغییر شکل دهنده (Shape-shift-ing structures) استفاده شده‌اند شامل ژلاتین، فیبروئین ابریشم، هیالورونیک اسید، اسید آلژینیک یا آلژینات و یا پلیمرهای سنتزی مانند پلی اتیلن گلیکول هستند [۱۶]. سازه‌های هیدروژلی چاپ شده از طریق غوطه‌ور شدن در محیط‌های مختلف مثل PBS (Phosphate-buffered Saline) یا محیط کشت دچار تغییر شکل به واسطه تورم می‌شوند. از این رو رطوبت به‌عنوان محرک بسیار مناسب برای تغییر شکل سازه‌های هیدروژلی چاپ شده

شده اما توانایی تغییر در طول زمان را در پاسخ به محرک‌های خارجی اضافه می‌کند. این تغییرات شامل تغییر شکل، انبساط، انقباض یا تطبیق عملکردی است. اصول کلیدی چاپ چهاربعدی عبارتند از استفاده از مواد هوشمند، رفتار پیش برنامه‌ریزی شده، و کارکرد پویا است که همگی بر تغییر شکل در داربست‌های چاپ زیستی چهاربعدی با اعمال یک یا چند محرک، پس از ساخت، تاکید دارند.

پایه چاپ چهاربعدی بر استفاده از مواد واکنش پذیر به محرک‌ها، که اغلب «مواد هوشمند» نامیده می‌شوند، استوار است. این مواد در مواجهه با محرک‌هایی مانند دما، رطوبت، pH یا نور دچار تغییرات فیزیکی یا شیمیایی می‌شوند. به عبارتی ساختارها به گونه‌ای طراحی و ساخته می‌شوند که دستورات عمل‌هایی در آن‌ها تعبیه می‌شود تا نحوه واکنش آن‌ها به محرک‌های خاص محیطی را تعیین کنند. این برنامه‌ریزی از طریق کنترل دقیق ترکیب مواد و چیدمان فضایی آن‌ها در فرایند چاپ انجام می‌شود. از این رو، برخلاف اشیای چاپ شده سه‌بعدی که ایستا هستند، سازه‌های چهاربعدی رفتار پویایی از خود نشان می‌دهند که امکان تطبیق با محیط‌های زیستی یا مکانیکی در حال تغییر را فراهم می‌کند. این تغییرات در چاپ چهاربعدی اغلب به صورت سامانه‌های خودجمع‌شونده (Self-assembling Systems)، خودترمیم‌کننده (Self-healing Systems) یا قابل پیکربندی مجدد (Reconfigurable Systems) ظاهر می‌شوند و رفتارهای انطباق‌پذیر و عملکردی بافت‌های زنده را تقلید می‌کنند [۱۴]. موادی که عمدتاً در مهندسی بافت برای ساخت سازه‌های ۴ بعدی مورد استفاده قرار می‌گیرند پلیمرهای حافظه‌دار شکلی (SMP) هستند. پلیمرهای حافظه‌دار قابلیت «یادآوری» شکل اولیه خود و بازگشت به آن را در هنگام مواجهه با محرک‌هایی مانند گرما، رطوبت، میدان مغناطیسی یا نور دارند. این مواد برای ساخت سازه‌های خودجمع‌شونده که فرایندهای تاخوردگی طبیعی بافت‌ها (مانند تاخوردگی روده) را تقلید می‌کنند، استفاده می‌شوند [۱۰].

۲-۱ چاپ چهاربعدی و آب پوشی

یکی از محبوب‌ترین محرک‌های مورد بررسی در رویکردهای فعلی چاپ زیستی چهاربعدی برای تغییر شکل آب پوشی (Hydration) است که از بسیاری از بافت‌های طبیعی موجود در طبیعت که به تغییرات رطوبت محیط خود واکنش نشان می‌دهند، الهام گرفته شده است. به‌عنوان مثال، مخروط‌های کاج که رطوبت‌زاهای طبیعی هستند و در حضور محیط مرطوب بسته و هنگام خشک شدن باز می‌شوند [۱۵] (شکل ۲). سازوکار

سانتی گراد)، به عنوان یکی از گزینه‌های برجسته در کاربردهای چاپ چهاربعدی در پزشکی بازساختی و مهندسی بافت مطرح شده است [۱۸]. در چاپ چهاربعدی با استفاده از PNIPA-Am، ساختارهای چاپ‌شده توانایی دارند در پاسخ به محرک دما، تغییر شکل یا عملکرد دهند. بنابراین، زیست‌مواد پایه PNIPA-Am می‌توانند به گونه‌ای طراحی شوند که در پاسخ به تغییرات حرارتی دچار تغییر حجم برگشت پذیر شوند؛ ویژگی‌ای که امکان ساخت داربست‌هایی پویا را فراهم می‌کند که بهتر از سازه‌های ایستا در چاپ سه‌بعدی، ماتریس خارج سلولی (ECM) طبیعی را شبیه‌سازی می‌کنند.

این داربست‌های تغییرپذیر می‌توانند فرایندهایی نظیر کپسوله‌سازی کنترل‌شده سلول، تکثیر و تمایز سلولی را تسهیل کرده، پس از چاپ، ویژگی‌های مکانیکی یا ساختاری خود را تغییر دهند که این امر در بازسازی بافت‌ها بسیار سودمند است. همچنین استفاده از PNIPA-Am در این فناوری به پژوهشگران اجازه می‌دهد داربست‌هایی طراحی کنند که پس از کاشت در بدن یا قرارگیری در شرایط فیزیولوژیک، شکل یا عملکرد خود را به‌طور خودکار تنظیم کنند. این ویژگی به‌ویژه در حوزه‌های پیچیده مانند بازسازی بافت‌های نرم (مانند پوست و عروق)، بافت استخوانی و مهندسی غضروف بسیار حائز اهمیت است. با این حال، چالش‌هایی نیز وجود دارد. PNIPA-Am به‌تنهایی زیست‌تخریب‌پذیر نیست و ممکن است در محیط بدن در طول زمان باقی بماند، که این امر استفاده بلندمدت آن را محدود می‌کند. برای رفع این مسئله، پژوهش‌ها بر اصلاح شیمیایی PNI-PAAm یا ترکیب آن با پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر متمرکز شده‌اند. همچنین، خواص مکانیکی پایین در حالت آب‌پوش از دیگر محدودیت‌های این پلیمر است که می‌توان با طراحی‌های چندلایه یا ترکیب با مواد پرکننده آن را تقویت کرد. ترکیب یا اصلاح شیمیایی PNIPA-Am با سایر زیست‌مواد به‌منظور بهبود زیست‌سازگاری، نرخ تخریب و ویژگی‌های چسبندگی سلولی موضوعی است که دامنه کاربرد آن را در تولید کاشتینه‌های هوشمند، سامانه‌های کنترل‌شده رهایش دارو و سکوه‌های اندام روی تراشه گسترش می‌دهد [۱۹،۲۰].

۲-۳ چاپ چهاربعدی و pH

علاوه بر رطوبت و دما، بسیاری از هیدروژل‌ها به تغییرات شیمیایی محیط مانند غلظت یون یا pH حساس هستند مانند هیدروژل‌های برپایه آلژینات‌ها، PAAm و پلی (اکریلیک اسید) (PAA). این دسته از هیدروژل‌ها به هنگام مواجهه با محرک‌های شیمیایی به دلیل اتصال عرضی و تفکیک زنجیره‌های پلیمری

حاوی سلول مطرح می‌شود که در دمای فیزیولوژیکی ۳۷ درجه سانتی‌گراد به‌عنوان دمای تورم در نظر گرفته می‌شود. Díaz-Payno و همکاران با بهره‌گیری از زیست‌چاپ چهاربعدی، روشی نوآورانه برای ساخت سازه‌های منحنی در مهندسی غضروف ارائه کردند. آن‌ها از دو هیدروژل با رفتار تورمی متفاوت، هیالورونان-تیرامین (Tyramine-function-) (HAT) (alised Hyaluronan) با تورم بالا و آلژینات-HAT (AHAT) با تورم پایین، استفاده کردند [۱۷]. این جوهرهای زیستی، با ویژگی‌های رئولوژیکی مشابه، به‌صورت دولایه چاپ شدند و پس از غوطه‌وری در مایع، در طول زمان دچار خم‌شدگی خودبه‌خودی شدند. همچنین با تغییر طراحی، امکان تنظیم شعاع خمیدگی و شکل نهایی فراهم شد. در این مطالعه، محققان نشان دادند جوهر زیستی حاوی AHAT و سلول‌های بنیادی مغز استخوان انسان، زیست‌سازگاری بالایی داشته و پس از ۲۸ روز، تولید ماتریس شبه‌غضروفی و حفظ شکل منحنی در کشت مشاهده شد. این مطالعه، اثبات مفهومی موفق از زیست‌چاپ چهاربعدی برای ساخت سازه‌های منحنی و چندلایه مشابه غضروف طبیعی را نشان می‌دهد [۱۷].

هیدروژل‌های متنوعی تاکنون برای تولید ساختارهای تورم‌پذیر و تغییرشکل‌دهنده استفاده شده‌اند. این هیدروژل‌ها از جمله ژلاتین، فیبروئین ابریشم، هیالورونیک‌اسید و آلژینات، بسته به ترکیب شیمیایی و قابلیت تنظیم شبکه، می‌توانند به‌صورت هدفمند در پاسخ به محرک‌های خاص عمل کرده و در طراحی داربست‌های پویا، ریزسازه‌های زیستی، سامانه‌های دارورسانی و ربات‌های نرم به‌کار روند. ترکیب این ویژگی‌ها با قابلیت چاپ‌پذیری، این مواد را به گزینه‌هایی مناسب برای توسعه ساختارهای زیست‌سازگار و هوشمند در مهندسی بافت تبدیل کرده است.

۲-۲ چاپ چهاربعدی و دما

در کنار رطوبت، دما نیز به‌عنوان محرک استاندارد برای تغییر شکل هیدروژل‌ها شناخته می‌شود. این نوع هیدروژل‌هایی که حساس به دما هستند در دماهای بحرانی، دچار تغییر حجم برگشت‌پذیر می‌شوند. پلی (ان‌ایزوپروپیل‌اکریل‌امید) یا PNI-PAAm یکی از مهم‌ترین پلیمرهای هوشمند با پاسخ‌دهی به دما است که در دهه‌های اخیر توجه گسترده‌ای در حوزه‌های نوین فناوری، به‌ویژه چاپ چهاربعدی در پزشکی بازساختی و مهندسی بافت به خود جلب کرده است. PNIPA-Am هیدروژل حساس به دمایی است که به دلیل رفتار تغییر فاز در نزدیکی دمای فیزیولوژیک (دمای بحرانی پایین در حدود ۳۲ درجه

می‌کند. در یک مطالعه کاربردی هیدروژل‌های حافظه شکلی شبکه‌ای دوگانه پاسخگو به NIR از Pluronic F127 diacry- (Poly(lactide-co-glycolide) و (F127DA) Late Macromer (PLGA) به صورت سه‌بعدی چاپ شدند و برای تبدیل NIR به حرارتی از GO استفاده شد [۲۲]. در این مطالعه GO حافظه شکلی را بهبود بخشید و PLGA باعث افزایش مکانیک سازه شد. در نهایت عدم سمیت، چقرمگی بالا (متورم ۳/۴۵ مگاپاسکال) و ایمنی زیستی در بازیابی ناشی از NIR (36±1) درجه سانتی‌گراد) نشان‌دهنده استفاده ایمن از زیست‌پزشکی است. تثبیت شکل بالا و بازیابی سریع توانایی استفاده به عنوان حامل دارو و داربست‌های ضدباکتری را نشان می‌دهند [۲۲]. در مطالعه‌ای دیگر، محققان هیدروژل‌های حافظه شکلی را با بیش از ۷۶ درصد وزنی آب، با ترکیب شبکه‌های ژلاتین و پلی‌اکریل‌امید (PAM) تقویت شده با اکسیدگرافن (GO)، سنتز کردند [۲۳]. این هیدروژل‌ها می‌توانند هنگام خنک شدن به سرعت شکل موقت را تثبیت کرده، شکل اصلی خود را تحت تابش نزدیک به فروسرخ (NIR) بازیابی کنند. جزء GO برای جذب انرژی NIR ضروری بود و امکان بازیابی را فراهم می‌کرد. برخلاف هیدروژل‌های بدون GO که به NIR پاسخ نمی‌دادند، هیدروژل‌های تقویت شده با GO، چقرمگی مکانیکی قابل توجه و حافظه شکلی پایدار را نشان دادند. این کار قابلیت هیدروژل‌های بهینه شده را برای کاربرد در محرک‌های نرم برجسته می‌کند [۲۳].

۲-۵ چاپ چهاربعدی و هیدروژل‌های چندپاسخ‌گو

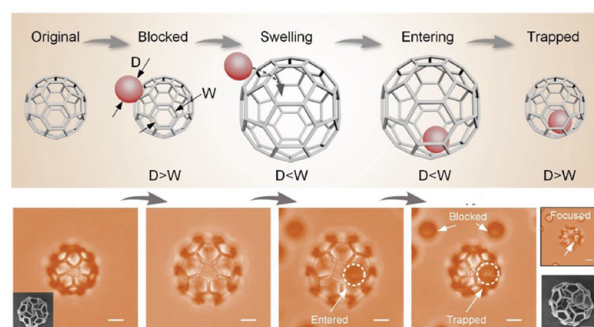
در نهایت اخیراً محققان بر روی دسته‌ای از سازه‌های منحصر به فرد تحت عنوان هیدروژل‌های چندپاسخ‌گو (Multiresponsive Hydrogels) متمرکز شده‌اند که دسته‌ای از مواد هوشمند بوده و قادرند به چندین محرک محیطی یا زیستی به طور هم‌زمان پاسخ دهند. این محرک‌ها شامل دما، pH، میدان مغناطیسی، نور، غلظت گلوکز و گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive Oxygen Species) (ROS) هستند که بسیاری از آن‌ها در محیط‌های فیزیولوژیک، به ویژه در شرایط بیماری‌زا یا التهابی، حضور دارند. چنین توانایی تطبیقی باعث شده این هیدروژل‌ها به عنوان گزینه‌هایی برجسته برای کاربرد در مهندسی بافت، دارورسانی هوشمند و پزشکی بازساختی شناخته شوند. استفاده از هیدروژل‌های چندپاسخ‌گو فناوری چاپ چهاربعدی، این امکان را فراهم می‌کند که داربست‌های زیستی و ابزارهای میکروپزشکی پویا و قابل برنامه‌ریزی طراحی شوند؛ به طوری که این ساختارها پس از کاشت در بدن یا قرارگیری در شرایط فیزیولوژیک، به صورت

هنگام تعامل با یون‌ها واکنش نشان داده، تغییر غلظت یون به موجب اختلال در قدرت تعامل الکترواستاتیک بر خواص هیدروژل‌ها تأثیر می‌گذارد.

در این راستا، هیدروژل‌های ساخته شده برای جذب ریزذرات با کنترل مقدار pH طراحی شدند (شکل ۳). طراحی به گونه‌ای بود که پس از غوطه‌ور شدن در محلول قلیایی ($pH > 9$)، ساختار قفس مانند هیدروژل متورم شده، به ذرات اجازه ورود به قفس را داد. متعاقباً، با کاهش pH محلول، هیدروژل قفس مانند منقبض می‌شود تا با موفقیت ذرات را درون قفس به دام بیندازد. این دسته از هیدروژل‌ها از طریق اصلاح سامانه پلیمری به طوری که آستانه pH یونیزه شدن به pH فیزیولوژیکی کاهش یابد، می‌توانند در زمینه‌های مختلف مهندسی زیست‌پزشکی مانند دارورسانی مورد استفاده قرار گیرد. بنابراین، کاربرد این ساختارهای میکروسکوپی در به دام انداختن و آزادسازی انتخابی اجسام کوچک نشان‌دهنده قابلیت‌های بالقوه آن‌ها در زمینه‌هایی مانند ریزدستکاری (Micromanipulation)، آزمون تک‌سلولی و دارورسانی است [۲۱].

۲-۴ چاپ چهاربعدی و نور

یکی دیگر از محرک‌های جذاب مورد استفاده برای تغییر شکل در چاپ چهاربعدی، نور است. در این راستا، در مطالعات مربوط به تحقیقات پزشکی بازساختی، نور Near Infrared Radiation (NIR) مورد استفاده قرار گرفته است. ماهیت موضعی نور به عنوان یک محرک از جمله مزایای آن است که امکان تمرکز دقیق و همچنین تغییر سریع را فراهم



شکل ۳ گیراندازی میکروذرات بر اساس تقاضا. این طرح کلی فرایند گیراندازی ذرات را نشان می‌دهد. تصویر داخل کادر، SEM مربوط به میکرو قفس منقبض شده را نشان می‌دهد، در حالی که تصویر نوری در بالا سمت راست، میکروکره را در حالت تمرکز ثبت می‌کند. SEM در پایین سمت راست، میکرو قفس را با یک میکروکره به دام افتاده نشان می‌دهد. مقیاس: ۱۰ میکرومتر. بازنشر با کسب اجازه از مرجع [۲۱]. حق نشر (۲۰۲۵)، با اجازه از John Wiley and Sons.

دارورسانی هوشمند گزارش شده است.

۳-۱- داربست‌های پویا و سازه‌های خودجمع‌شونده

چاپ چهاربعدی امکان طراحی داربست شخصی‌سازی‌شده را برای اهداف مختلف فراهم می‌کند، اما کاشت با حداقل تهاجم همچنان دشوار است. با استفاده از مواد هوشمند از پیش برنامه‌ریزی‌شده، محققان سازه‌هایی ایجاد کرده‌اند که به صورت خودکار به اشکال پیچیده سه‌بعدی جمع می‌شوند. این ساختارها نیاز به جراحی‌های تهاجمی را کاهش داده، می‌توانند برای ترمیم نقص‌های بافت نرم یا سخت استفاده شوند. در این راستا با تقلید از رفتارهای پویا در بافت‌های طبیعی مانند انقباض عضلات یا تاخوردگی دستگاه گوارش، چاپ چهاربعدی سازه‌های زیست‌الهام‌گرفته‌ای با عملکرد بهبودیافته توسعه داده است.

گروهی از محققان نشان دادند که پلی‌یورتان‌ها با حافظه شکلی، تغییرشکل‌پذیری و تورم-سخت‌شدن، برای تهیه داربست‌های پرکننده حفره قابل استفاده به روش کم‌تهاجمی امیدوارکننده هستند [۲۵] (شکل ۴). در این راستا مطالعات آزمایشگاهی (in vitro) قابلیت این سازه‌ها را به‌عنوان داربست‌های قابل کاشت با حداقل تهاجم نشان داده‌اند. شکل ۴(a) ساختار مارپیچی دوبعدی (با قطر ۱۵ میلی‌متر) را نشان می‌دهد که حلقه لیفی دیسک بین مهره‌ای را تقلید می‌کند. شکل ۴(b) داربست کروی توخالی سه‌بعدی (با قطر ۱۸ میلی‌متر) را نشان می‌دهد که از طریق اتصال و آبرسانی صلیب دوتایی دولایه ایجاد شده و برای پر کردن نقص بافت نرم مناسب است. شکل ۴(c) ورق‌های دوبعدی را نشان می‌دهد که به‌عنوان داربست عروقی مستقر شده است. این ورق به شکل استوانه درمی‌آید، با خون گرم منبسط می‌شود و از رگ پشتیبانی می‌کند و به‌طور بالقوه از تنگی مجدد جلوگیری می‌کند. شکل ۴(d) داربست پیچیده سه‌بعدی تا شده را برای نقص‌های غضروفی نشان می‌دهد که نیاز به خم شدن در محل اتصال لایه‌ها دارد. همه داربست‌ها بازیابی شکل ناشی از دمای بدن و تغییر شکل واکنشی به آب را در عرض ۱۰ دقیقه نشان دادند [۲۵].

بنابراین، داربست‌های خودآراشونده پس از کاشت، با تحریک دمای بدن و مایعات، به شکل سه‌بعدی دلخواه درآمد، ضمن پرکردن حفره و ایجاد پشتیبانی مکانیکی، از محرک‌های مضر جلوگیری می‌کنند. از این رو، قابلیت تغییر شکل چندبعدی و خواص تورم-سفت‌شوندگی، داربست‌های چاپ‌شده چهاربعدی را برای درمان کم‌تهاجمی نقص‌های بافتی و دارورسانی هم‌زمان ایده‌آل می‌سازد.

زمان‌مند یا محیط‌پذیر تغییر وضعیت دهند. این ویژگی‌ها در کاربردهایی مانند بازسازی بافت‌های پیچیده، ترمیم زخم، کنترل التهاب و رهایش هدفمند دارو بسیار حیاتی هستند.

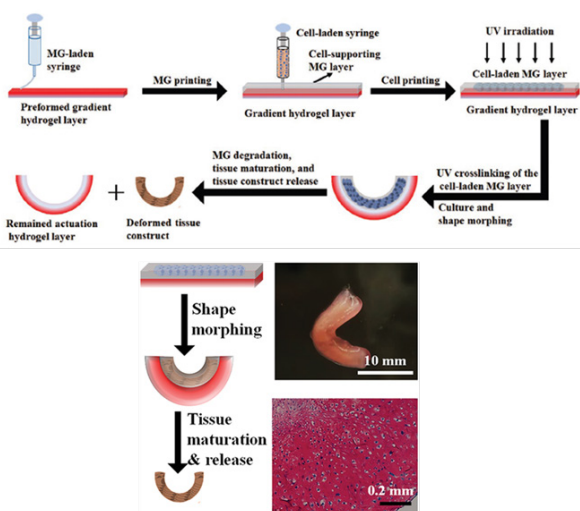
در مطالعه‌ای نوآورانه، M. Regato-Herbella و همکاران موفق به طراحی و سنتز هیدروژلی چندپاسخ‌گو شدند که قادر است به سه محرک زیستی شامل دما، pH و گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) پاسخ دهد [۲۴]. این هیدروژل از طریق پلیمری‌شدن نوری با اشعه فرابنفش (UV) تولید شده، ترکیبی از سه مونومر اصلی را شامل می‌شود. NIPAM به‌عنوان مونومر حساس به دما، متاکریلیک‌اسید (Methacrylic Acid) (MAA) به‌عنوان مونومر پاسخ‌گو به pH و EG3SA (مونومر مهندسی‌شده‌ای با پاسخ‌گویی اختصاصی به ROS). ترکیب این سه مؤلفه در چارچوب شیمیایی $[P[NIPAM_x-co-MAA_y-co-(EG3SA)_z]]$ منجر به تولید هیدروژلی شد که قابلیت چاپ چهاربعدی به روش نوری دیجیتال (Digital Light Processing) را داشت. در ادامه برای بررسی کاربرد بالینی، از این هیدروژل برای کپسوله‌سازی داروی ضدالتهاب کتوپروفن (KET) استفاده شد. نتایج نشان دادند که میزان رهایش دارو وابسته به ترکیب شیمیایی هیدروژل و نوع محرک‌های اعمال‌شده بوده و قابل تنظیم است. جالب توجه آن‌که، یکی از ترکیبات به‌خصوص یعنی $P[NIPAM_{80}-co-MAA_{15}-co-(EG3SA)_5]$ داروی ضدالتهاب، توانست حدود ۷۰٪ از تولید نیتریک‌اکسید در سلول‌های التهابی RAW کاهش دهد. این یافته نشان‌دهنده‌ی ظرفیت ذاتی ضدالتهابی این هیدروژل است [۲۴].

در مجموع، مطالعات اخیر مسیر جدیدی را برای توسعه داربست‌های چاپ‌شده‌ی چندپاسخ‌گو با قابلیت درمان هدفمند التهابات و سازگاری با شرایط پیچیده‌ی بدن انسان فراهم کرده است و می‌تواند در آینده‌ی نزدیک نقش مؤثری در پزشکی شخصی‌شده و مهندسی بافت ایفا کنند.

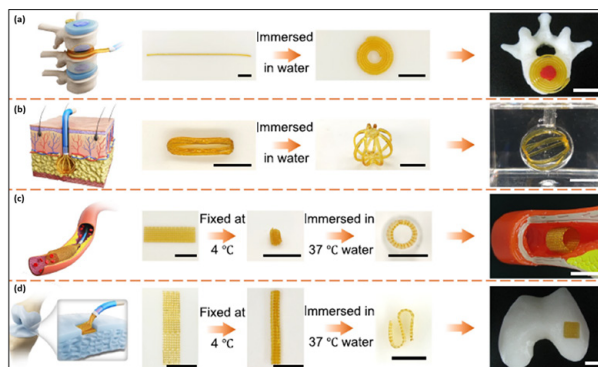
۳ کاربرد‌های چاپ چهاربعدی در مهندسی بافت و پزشکی بازساختی

چاپ چهاربعدی افق جدیدی در مهندسی بافت و پزشکی بازساختی باز کرده و از قابلیت آن برای ساخت سازه‌هایی که با گذر زمان تغییر کرده و تکامل می‌یابند، بهره‌برداری می‌کند. این فناوری می‌تواند به راه‌حلی پیشرفته در درمان بیماری‌ها و ترمیم بافت‌ها و اندام‌ها منجر شود. برخی از کاربردهای کلیدی چاپ چهاربعدی در ساخت داربست‌های پویا و سازه‌های خودجمع‌شونده، سازه‌های عروقی‌شده، کاشتینه‌های خودتغییرشکل‌دهنده و اندام‌های مصنوعی پویا و سامانه‌های

راهکارهای مختلفی در این راستا گسترش یافته است. در بسیاری از مطالعات، سلول‌ها یا روی سطح هیدروژل کاشته می‌شوند یا درون هیدروژل‌های تشکیل شده کپسوله می‌شوند. کاشت سلول‌ها روی سطح هیدروژل برای شبیه‌سازی ریز محیط سلولی سه‌بعدی ساختارهایی که دیواره آن‌ها متشکل از یک یا تعداد محدودی لایه سلولی است به کار رفته است [۲۷] و کپسوله کردن سلول‌ها درون هیدروژل‌ها می‌تواند موجب تداخل در تعاملات حیاتی سلول به سلول می‌شود. در یکی از راهبردها چاپ زیستی چهاربعدی برای تشکیل سازه‌های متراکم سلولی سه‌بعدی بدون داربست با هندسه پیچیده که قادر به تحمل تغییرات معماری از پیش تعریف شده و قابل کنترل زمانی هستند، پیشنهاد شده است. این راهبرد چاپ زیستی شامل چاپ دولایه است، لایه محرک که تغییر شکل را هدایت می‌کند و در ادامه می‌تواند جدا شود و لایه میکروژل حاوی سلول که با گذشت زمان تخریب شده و تراکامات سلولی و بافت بالغ را تشکیل می‌دهد (شکل ۵). شکل سازه زیستی را می‌توان با تنظیم زمان UV برای لایه پایینی یا لایه بالایی تنظیم کرد که امکان تحولات مورفولوژیکی قابل کنترل و آزادسازی تراکامات سلولی تغییر شکل یافته را در صورت نیاز فراهم می‌کند. این سامانه، سازه‌های بزرگ مملو از تراکامات سلولی با اشکال پیچیده مختلف به دست می‌آیند. در اینجا طراحی سامانه چاپ زیستی چهاربعدی چگالش سلولی که نیروی انقباضی سلولی را به‌عنوان محرک مشترک، اصلی یا حتی تنها محرک درگیر کند، می‌تواند ارزشمند باشد [۲۸].



شکل ۵ طرح‌واره چاپ زیستی چهاربعدی تعلیقی سلولی، بلوغ بافت و آزادسازی بافت. بازنشر از مرجع [۲۸]. مقاله با دسترسی آزاد، تحت شرایط مجوز Creative Commons CC-BY-NC-ND توزیع شده است.

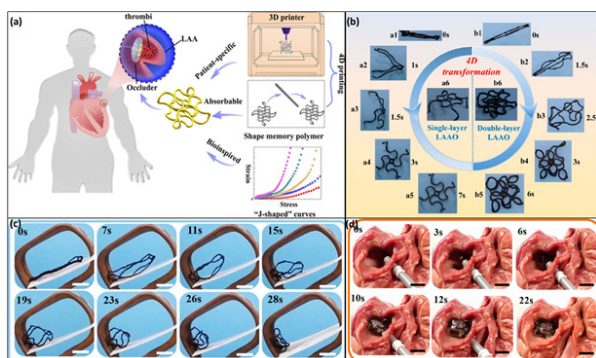


شکل ۴ طرح‌واره ساختارهای چاپ شده که در ابعاد مختلف برای کاربردهایی مانند جایگزینی حلقه لیفی (a)، پشتیبانی از بافت نرم (b)، داربست‌های عروقی (c) و داربست‌های غضروفی (d) تغییر شکل می‌دهند. تغییر شکل در (a، b) واکنش پذیر به آب است، در حالی که (c، d) از حافظه شکلی ناشی از دمای بدن و تغییر شکل واکنش پذیر به آب استفاده می‌کند. مقیاس‌ها: ۱۰ میلی‌متر. بازنشر از مرجع [۲۵]. مقاله با دسترسی آزاد، تحت شرایط مجوز Creative Commons Attribution (CC BY) توزیع شده است.

۲-۳ سازه‌های عروقی شده

در زمینه مهندسی بافت‌های عملکردی تأمین مؤثر مواد مغذی و اکسیژن و حذف محصولات متابولیک در فاصله ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی‌متر از طریق رگ‌رایی امری ضروری است. از این رو، یکی از چالش‌های بزرگ در مهندسی بافت ایجاد شبکه‌های عروقی در داخل داربست‌هاست. چاپ چهاربعدی امکان ساخت داربست‌هایی را فراهم می‌کند که با استفاده از سازوکارهای خودجمع‌شونده، مجاری متصل به هم ایجاد کرده، مبادله مواد مغذی و اکسیژن را برای بقای سلولی تسهیل می‌کنند. در این راستا تولید ساختارهای رگ‌های خونی و مجاری ریزسیال چاپ زیستی چهاربعدی به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است. ساختارهای استوانه‌ای مشابه عروق را می‌توان از طریق جاسازی و حذف جوهرهای موقت یا از طریق استریولیتوگرافی [۲۶، ۲۷]. یا با استفاده از پلیمرهای تاشونده [۲۸، ۲۹]. و همراه‌سازی سلول‌ها با این ساختارها تولید کرد. پلیمرهای موقت می‌توانند به‌عنوان الگوی قالب‌گیری یا تکیه‌گاه موقت ساختارها برای ساخت مجاری ریزسیال که امکان ایجاد بافت‌های عروقی را فراهم می‌کنند، استفاده شوند. در این روش حفره مجرای مورد نظر در ماده با این پلیمرهای موقت در طول فرایند چاپ پر می‌شود و متعاقباً با استفاده از روشی مانند حرارت دادن حذف می‌شود [۲۶، ۳۰].

در ادامه و با پیشرفت فنون چاپ زیستی چهاربعدی از پلیمرهای تاشونده به همراه سلول‌ها به‌منظور عروق‌زایی استفاده شد و



شکل ۶ (a) چاپ چهاربعدی مسدودکننده‌های زائده دهلیز چپ قابل جذب با الهام از طبیعت (LAAO) (Left atrial appendage occluder). (b) تغییر چهاربعدی LAAOهای تک‌لایه (a1) و دو لایه (b1)، با فرایندهای تبدیل نشان داده شده (a1-a5, b1-b5) و نماهای جانبی پس از تبدیل (c). (d) تغییر شکل LAAO دولا لایه ناشی از مغناطیس. (d) نمایش بسته شدن LAA از طریق کاتتر. مقیاس: ۱۰ میلی‌متر. بازنشر با کسب اجازه از مرجع [۳۲]. حق نشر (۲۰۲۵)، با اجازه از American Chemical Society.

۳-۴ سامانه‌های دارورسانی هوشمند

امروزه توجه زیادی در قابلیت چاپ چهاربعدی برای ایجاد سامانه‌های دارورسانی با قابلیت احتباس و استقرار طولانی مدت در اندام هدف به منظور آزادسازی تدریجی داروها و عوامل درمانی برای تأمین غلظت‌های درمانی موثر متمرکز شده است. سامانه‌های دارورسانی با رویکردهای تغییر شکل یا انبساط برای استقرار در اندام هدف طراحی شده‌اند که انبساط اندازه آن‌ها نیز می‌تواند در اثر تورم یا تغییر شکل موقت سامانه باشد. تغییر پیکربندی چنین سامانه‌هایی می‌تواند در پاسخ به محرک خاص یا حذف محدودیت مکانیکی رخ دهد [۳۴].

مواد هوشمند می‌توانند برای ساخت چنین سکوهایی استفاده شوند که قادر به آزادسازی دارو سلول یا سایر عوامل درمانی در پاسخ به محرک‌های خاص مانند تغییرات pH یا دما هستند. این سامانه‌ها درمان هدفمند و کنترل‌شده‌ای را ارائه می‌دهند که منجر به اثربخشی بیشتر عامل درمانی و کاهش عوارض جانبی می‌شود. در این راستا مطالعات گسترده‌ای در حال انجام است. در مطالعه‌ای محققان از طرح ساخت گیره‌های درمانی (Theragripper) به منظور دارورسانی موضعی معده استفاده کردند [۳۵]. در طرح گیره‌های درمانی سامانه پلیمری با انگشت‌های چندمنظوره می‌توانند در اثر تغییر شکل بافت‌ها را گرفته و محکم بچسبند و رهش تدریجی داروی بارگذاری شده را در محل نشان دهند (شکل ۷). گیره‌های درمانی دارای بخش‌های سفت و سخت پلی(پروپیلن فومارات) و لولاهای

۳-۳ کاشتینه‌های خودتغییرشکل‌دهنده و اندام‌های مصنوعی پویا

کاشتینه‌های چاپ‌شده با قابلیت تغییر شکل یا عملکرد پس از کاشت در بدن می‌توانند خود را با کالبدشناسی بیمار تطبیق دهند. دستاوردها در چاپ چهاربعدی نشان‌دهنده توانایی این فناوری در ایجاد کاشتینه‌های هوشمند، بیمار-محور و زیست‌فعال است که نه تنها با بدن سازگار می‌شوند، بلکه به طور فعال در بازسازی و عملکرد بافت مشارکت می‌کنند و آینده‌ای روشن برای جراحی‌های حداقل‌تهاجمی و پزشکی بازساختی ترسیم می‌کنند. به عنوان مثال، کاشتینه‌ی طراحی شده برای حمایت از استخوان آسیب‌دیده می‌تواند گسترش یابد و به طور دقیق با ساختار بدن بیمار سازگار شود، در نتیجه یکپارچگی و کارایی بهتری فراهم می‌کند. به عبارتی چاپ چهاربعدی امکان تولید اندام‌های مصنوعی پیچیده با رفتارهای پویا را فراهم کرده است. این اندام‌ها می‌توانند به محرک‌های محیطی پاسخ دهند، عملکرد خود را بهینه کرده، سازگاری بیشتری با بدن بیمار نشان دهند. در این راستا مطالعات مختلفی برای بافت‌های گوناگون و با اهداف متنوع انجام شده است. به عنوان مثال، در جراحی جوش دادن ستون مهره‌ها برای متوقف کردن حرکتی که ممکن است باعث درد شود دو یا چند مهره را به هم جوش می‌دهند. برای انجام این کار می‌توان از سازه‌های مهندسی بافت با حداقل تهاجم که ساختار و عملکرد استخوان را تقلید می‌کنند استفاده کرد. پژوهشگران کاشتینه کلاژن/هیدروکسی آپاتیت با استفاده از فناوری چاپ چهار بعدی ساختند که به شکل مسطح چاپ شده و پس از آب‌پوشی منحنی می‌شود [۳۱]. این امر باعث می‌شود کاشتینه با انحناى ستون فقرات مطابقت داشته باشد و بهتر با آن ادغام شود.

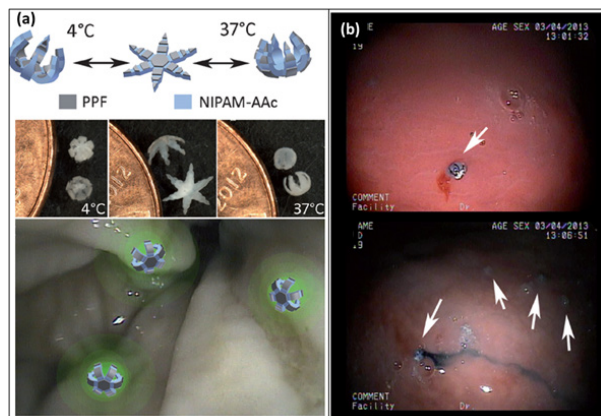
در مطالعه‌ای، لین و همکارانش از طریق چاپ چهاربعدی مسدودکننده‌های قابل جذب زائده دهلیز چپ از جنس کامپوزیت چند محرکه را با ترکیب PLA و Fe_3O_4 تهیه کردند (شکل ۶) [۳۲]. این مسدودکننده‌های مخصوص بیمار قابلیت فعال شدن و تغییر شکل تحت تأثیر گرما و محرک میدان مغناطیسی را دارند و می‌توانند با تغییر شکل بافت زائده دهلیز چپ مطابقت داشته باشد تا عوارض را کاهش دهد [۳۲]. در مطالعه‌ای دیگر، زارک و همکارانش با استفاده از فناوری چاپ چهاربعدی توانستند داربست نای به‌عنوان دستگاه اندولومینال حافظه‌شکلی بسازند که توانایی بازیابی شکل دائمی از شکل موقت را تحت شرایط مورد نیاز داشت. آن‌ها بر اساس داده‌های کالبدشناسی، داربست نای را با استفاده از رویکرد چاپ سه‌بعدی SLA ساختند [۳۳].

کلونی‌های سلولی یا ریزبافت‌ها را کپسوله می‌کنند. پس از انتقال به میوکارد آسیب‌دیده توسط کاتتر، حامل‌های انتقال هوشمند در پاسخ به افزایش دما تا ۳۷ درجه سانتی‌گراد باز شده و ریزبافت بارگذاری شده را در معرض بافت دچار کم‌خونی قرار می‌دهند. بنابراین، چاپ چهاربعدی با استفاده از مواد هوشمند، سامانه‌های دارورسانی و سلولی مستقرشونده‌ای را ممکن ساخته که پس از ورود به بدن (کاتتر، کپسول یا آندوسکوپ) به‌طور خودکار تغییر شکل می‌دهند، در محل هدف تثبیت می‌شوند و دارو یا سلول را به‌صورت کنترل‌شده و طولانی‌مدت آزاد می‌کنند. مثال‌های موفق شامل سامانه معده‌ای، گیره‌های درمانی، داربست مری، دستگاه‌های درون‌ممانه‌ای و حامل‌های دولایه حساس به دما برای ترمیم میوکارد است. این رویکرد اثربخشی درمان را افزایش داده، عوارض جانبی را کاهش می‌دهد و نویدبخش تحول در درمان‌های هدفمند و حداقل تهاجمی در آینده نزدیک است.

۴ چالش‌های پیش روی چاپ چهاربعدی در کاربردهای زیست‌پزشکی

با وجود قابلیت‌های عظیم، پیاده‌سازی چاپ چهاربعدی در مهندسی بافت و پزشکی بازساختی با چالش‌های متعددی مواجه است. از جمله مهم‌ترین این چالش‌ها محدودیت‌های مربوط به مواد است. توسعه موادی که به‌طور هم‌زمان زیست‌سازگار، زیست‌تجزیه‌پذیر و واکنش‌پذیر به محرک‌ها باشند، همچنان چالشی اساسی است. بسیاری از مواد واکنش‌پذیر فعلی، مانند برخی از پلیمرهای حافظه‌دار، هنوز به سطح لازم برای استفاده مستقیم در کاربردهای زیست‌پزشکی نرسیده‌اند. از سوی دیگر، چاپ چهاربعدی نیازمند فنون پیشرفته‌ای برای برنامه‌ریزی مواد با رفتارهای واکنشی مشخص است. این شامل ترکیب چندین ماده با خواص مختلف در یک سازه است، که فرایند ساخت را پیچیده و زمان‌بر می‌کند. از این رو پیچیدگی فرایند ساخت از دیگر چالش‌های پیش روی محققان است که باید به آن پرداخته شود.

همچنین، در کنار چالش‌های عنوان‌شده، سازگاری با سامانه‌های زیستی مورد دیگری است که نیاز به تحقیقات گسترده دارد، چراکه سازگار کردن ساختارهای چاپ‌شده با محیط پویا و پیچیده بدن انسان چالشی بزرگ است. برای مثال، اطمینان از این‌که داربست‌های خودتغییرشکل‌دهنده یا سامانه‌های دارورسانی هوشمند در شرایط واقعی بدن پاسخ مناسب نشان می‌دهند، نیازمند تنظیم دقیق مواد و طراحی است. از طرفی، هزینه بالای مواد پیشرفته و تجهیزات تخصصی مورد نیاز



شکل ۷ (a) طراحی گیره‌های درمانی با صفحات poly(propylene) PPF و لولاهای انعطاف‌پذیر pNIPAM-AAc ((fumarate)) سفت و سخت و ولولاهای انعطاف‌پذیر pNIPAM-AAc (poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid)) در پاسخ حرارتی pNIPAM-AAc، در محدوده دمای بدن باز و بسته می‌شوند و بین ۴ تا ۳۷ درجه سانتی‌گراد عمل می‌کنند. تصویر، گیره‌های درمانی را روی دیواره روده بزرگ نشان می‌دهد که داروهای فلورسنت آزاد می‌کنند. (b) انتقال آندوسکوپ گیره‌های درمانی به معده خوک. گیره‌ها که با رنگ خوراکی آبی پر شده بودند، از طریق آندوسکوپ منتقل شده و رنگ را آزاد کردند، همان‌طور که با پیکان که گیره‌ها را در معده نشان می‌دهند، نمایش داده شده است. بازنشر با کسب اجازه از مرجع [۳۵]. حق نشر (۲۰۲۵)، با اجازه از John Wiley and Sons

پلی (N-ایزوپروپیل‌آکریل‌آمید-کو-اکریلیک اسید) حساس به محرک با استفاده از الگوی طرح‌نگاری نوری شکل داده شدند. دوکسوروبیسین در تخلخل‌های موجود در گیرنده‌ها بارگذاری شد و برای درمان سرطان معده با روش آندوسکوپ در معده قرار داده شدند. نتایج اثر چسبندگی آن‌ها به بافت مخاطی معده خوک، تحت تأثیر دمای بدن را نشان دادند. انتظار می‌رود دفع این گیره‌ها از طریق گردش طبیعی مخاط در دستگاه گوارش، که هر ۱ تا ۲ هفته یک‌بار اتفاق می‌افتد، رخ دهد [۳۵]. سامانه‌های هوشمند پاسخگو به محرک‌های محیطی نه تنها برای اهداف دارورسانی، بلکه به‌منظور رساندن سلول‌ها به بافت‌های هدف نیز طراحی می‌شوند. در یکی از مطالعات حامل انتقال هوشمند برای ارائه سلول‌ها و ریزبافت‌ها برای ترمیم میوکارد آسیب‌دیده در درمان نارسایی قلبی طراحی شده است تا ماندگاری، بقا و ادغام سلول‌های تحویل‌شده بهبود یابد (۳۶). این حامل‌های زیست‌جذب‌پذیر دو لایه از یک لایه غیرپاسخگو برای چسبندگی سلول‌ها و یک لایه زیرین از شبکه هیدروژل پلیمری با رفتار تورمی حساس به دما تشکیل شده است. حامل‌ها در دماهای پایین متورم و متعاقباً جمع شده و

به بافت‌ها و اندام‌های طبیعی هستند. به‌طور خاص، این ترکیب می‌تواند منجر به ساخت اندام‌ها و بافت‌های زنده‌ای شود که به‌طور خودکار و به تدریج در پاسخ به محیط خود بازسازی یا ترمیم شوند.

در سوی دیگر، پیشرفت‌های فناوری در مینیاتوری‌سازی و نانوفناوری می‌توانند به ایجاد سازه‌های چاپ‌شده با دقت بالا و مقیاس میکرو کمک کنند. این پیشرفت‌ها می‌توانند امکان ساخت شبکه‌های عروقی پیچیده، سامانه‌های دارورسانی میکروسکوپی و سایر دستگاه‌های پزشکی پیشرفته را فراهم کنند. از آنجا که بسیاری از فرایندهای زیستی در مقیاس میکروسکوپی رخ می‌دهند، توانایی ساخت ساختارهای دقیق و کوچک با ویژگی‌های دینامیک و سازگار می‌تواند به پیشرفت‌های بزرگ در مهندسی بافت کمک کند.

از طرفی، چاپ چهاربعدی این قابلیت را دارد که به سمت پزشکی شخصی‌سازی‌شده پیش برود، جایی که داده‌های بیمار برای طراحی داربست‌ها، کاشتنه‌ها یا سامانه‌های دارورسانی سفارشی استفاده می‌شوند. این روش می‌تواند باعث بهبود تطابق با ویژگی‌های خاص بیمار و نتایج درمانی بهتری شود. به‌ویژه در درمان‌های بازسازی و ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده، طراحی و ساخت بافت‌ها و اندام‌های شخصی‌سازی‌شده می‌تواند گزینه‌های درمانی جدیدی فراهم کند. درنهایت، برای این‌که چاپ چهاربعدی به‌طور گسترده در حوزه‌های پزشکی کاربرد داشته باشد، نیاز به تسهیل روند تصویب و مقررات بالینی است. همکاری بین محققان، صنعت و سازمان‌های نظارتی برای تسریع فرایند تأسیس چارچوب‌های نظارتی مناسب و همچنین کاهش هزینه‌های تولید می‌تواند به تجاری‌سازی سریع‌تر و استفاده بالینی از این فناوری کمک کند.

نتیجه‌گیری

چاپ چهاربعدی پیشرفتی نوآورانه در مهندسی بافت و پزشکی بازساختی است که با ترکیب مواد هوشمند و فناوری‌های پیشرفته چاپ سه‌بعدی، قادر به ایجاد ساختارهای پویا و انطباق‌پذیر است. این فناوری می‌تواند در زمینه‌هایی مانند ترمیم بافت‌ها، درمان‌های دارویی هدفمند، و ساخت اندام‌های مصنوعی هوشمند کاربردهای وسیعی داشته باشد. با این حال، هنوز چالش‌هایی در زمینه توسعه مواد مناسب، فرایندهای ساخت پیچیده و مشکلات نظارتی وجود دارد که باید برطرف شوند. از سوی دیگر، تحقیقات در حال انجام بر روی مواد جدید، ترکیب چاپ چهاربعدی با زیست‌چاپگری و پیشرفت‌ها در مینیاتوری‌سازی و دقت بالای ساخت، افق‌های جدیدی برای

برای چاپ چهاربعدی، پذیرش گسترده این فناوری را محدود می‌کند. علاوه بر این، استفاده بالینی از این فناوری نیازمند آموزش نیروی متخصص و ایجاد زیرساخت‌های مناسب است. در نهایت، تبدیل محصولات چاپ‌شده چهاربعدی به کاربردهای بالینی نیازمند آزمایش‌های گسترده‌ای برای اطمینان از ایمنی، اثربخشی و قابلیت بازتولید آن‌هاست. چارچوب‌های نظارتی برای این سازه‌های پویا و انطباق‌پذیر همچنان در حال توسعه است. علاوه بر این، ملاحظات اخلاقی در مورد طراحی سازه‌هایی که با سامانه‌های زیستی تعامل یا تغییراتی در آن‌ها ایجاد می‌کنند، مطرح می‌شود. توجه به چالش‌های پیش روی چاپ چهاربعدی می‌تواند به پذیرش گسترده این فناوری برای استفاده بالینی بیشتر در آینده کمک بسیار زیادی کند.

۵ چشم‌اندازهای آینده چاپ چهاربعدی در مهندسی بافت و پزشکی بازساختی

با توجه به نوآوری‌های اخیر، چاپ چهاربعدی در مهندسی بافت و پزشکی بازساختی دارای قابلیت عظیمی است که می‌تواند تحولی شگرف در این حوزه ایجاد کند. البته برخی از جهت‌گیری‌های تحقیقاتی و توسعه‌ای می‌تواند چالش‌های فعلی را برطرف کرده و کاربردهای بیشتری را برای این فناوری فراهم کند. از جمله این جهت‌گیری‌ها می‌توان به توسعه مواد پیشرفته، ترکیب چاپ چهاربعدی با زیست‌چاپی، مینیاتوری‌سازی و دقت بالا، پزشکی شخصی‌سازی‌شده و کاربرد بالینی و تجاری‌سازی اشاره کرد که پیشرفت در هر کدام از آن‌ها می‌تواند سهم بزرگی در پیشرفت چاپ چهاربعدی در مهندسی بافت و پزشکی بازساختی داشته باشد.

در این راستا، تحقیقات بر روی توسعه مواد جدید و پیشرفته همچنان یکی از اولویت‌های اصلی در چاپ چهاربعدی است. مواد ترکیبی که هم‌زمان ویژگی‌های زیست‌سازگاری، زیست‌تجزیه‌پذیری و واکنش‌پذیری به محرک‌ها را دارند، در حال توسعه هستند. پژوهشگران در حال بررسی استفاده از مواد الهام‌گرفته از طبیعت هستند که قابلیت تقلید رفتارهای بافت‌های طبیعی مانند کلاژن و الاستین را دارند. این پیشرفت‌ها می‌تواند عملکرد بهتری در ساختارهای چاپ‌شده چهاربعدی فراهم کند و تطبیق‌پذیری آن‌ها را در کاربردهای زیستی بهبود بخشد. همچنین، از دیگر جهت‌گیری‌های مهم، ترکیب چاپ چهاربعدی با زیست‌چاپگری است. زیست‌چاپگری امکان چاپ بافت‌های زنده و سلول‌ها را فراهم می‌کند و اگر این فناوری با چاپ چهاربعدی ترکیب شود، می‌تواند سازه‌های پیچیده‌ای را ایجاد کند که هم از لحاظ عملکردی و هم از لحاظ زیستی، شبیه

چالش‌های موجود و پیشرفت در تحقیقات، این فناوری می‌تواند در دهه‌های آینده نقش حیاتی در بهبود مراقبت‌های بهداشتی و درمان بیماران ایفا کند.

این فناوری باز می‌کنند. در نهایت، چاپ چهاربعدی می‌تواند انقلابی در روش‌های درمانی و بازسازی بافت‌ها ایجاد کند و آینده‌ای را در پیش دارد که در آن درمان‌های شخصی‌سازی شده و سازگاری بیشتر با بدن انسان ممکن خواهد بود. با غلبه بر

مراجع

- Rahmani Del Bakhshayesh, A., et al., High Efficiency Biomimetic Electrospun Fibers for Use in Regenerative Medicine and Drug Delivery: A Review. *Materials Chemistry and Physics*, 279, 125785, **2022**.
- Rahmani Del Bakhshayesh, A., et al., Recent Advances in Nano-Scaffolds for Tissue Engineering Applications: Toward Natural Therapeutics. *Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 15, e1882, **2023**.
- Adel, I.M., ElMeligy M.F., and Elkasabgy N.A. , Conventional and Recent Trends of Scaffolds Fabrication: A Superior Mode for Tissue Engineering. *Pharmaceutics*, 14, 306, **2022**.
- Rahmani Del Bakhshayesh, A., et al., Recent Advances on Biomedical Applications of Scaffolds in Wound Healing and Dermal Tissue Engineering. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 46, 691-70, **2018**.
- Rahmani Del Bakhshayesh, A., et al., An overview of Advanced Biocompatible and Biomimetic Materials for Creation of Replacement Structures in the Musculoskeletal Systems: Focusing on Cartilage Tissue Engineering. *Journal of Biological Engineering*, 13, 85, **2019**.
- Rahmani Del Bakhshayesh, A., et al., Fabrication of Three-dimensional Scaffolds Based on Nano-Biomimetic Collagen Hybrid Constructs for Skin Tissue Engineering. *ACS Omega*, 3, 8605-8611, **2018**.
- Saghati, S., et al., Electrospinning and 3D Printing: Prospects for Market Opportunity, *Soft Matter Series No. 7, The Royal Society of Chemistry*, **2018**.
- Kong, B. and Zhao Y., 3D Bioprinting for Biomedical Applications. *BME Frontiers*, 4, 0010, **2023**.
- Dong, Y., et al., 4D Printed Hydrogels: Fabrication, Materials, and Applications. *Advanced Materials Technologies*, 5, 2000034, **2020**.
- Li, Y., et al., 4D Printed Shape Memory Polymers and Their Structures for Biomedical Applications. *Science China Technological Sciences*, 63, 545-560, **2020**.
- Abolhassani, S., et al., Advances in 4D Bioprinting: The Next Frontier in Regenerative Medicine and Tissue Engineering Applications. *Advanced Healthcare Materials*, 14, 2403065, **2025**.
- Zeenat, L., et al., 4D Printing for Vascular Tissue Engineering: Progress and Challenges. *Advanced Materials Technologies*, 8, 2300200, **2023**.
- Cui, C., et al., 4D printing of Self-Folding and Cell-Encapsulating 3D Microstructures as Scaffolds for Tissue-Engineering Applications. *Biofabrication*, 12, 045018, **2020**.
- Pugliese, R. and Regondi S., Artificial Intelligence-Empowered 3D and 4D Printing Technologies Toward Smarter Biomedical Materials and Approaches. *Polymers*, 14, 2794, **2022**.
- Quan, H., et al., Hydration-Induced Reversible Deformation of the Pine Cone. *Acta Biomaterialia*, 128, 370-383, **2021**.
- Kalogeropoulou, M., et al., 4D Printed Shape-Shifting Biomaterials for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Applications. *Biofabrication*, 16, 022002, **2024**.
- Díaz-Payno, P.J., et al., Swelling-Dependent Shape-Based Transformation of a Human Mesenchymal Stromal Cells-Laden 4D Bioprinted Construct for Cartilage Tissue Engineering. *Advanced Healthcare Materials*, 12, 2201891, **2023**.
- Solis, D.M. and Czekanski A., The Effect of the Printing Temperature on 4D DLP Printed pNIPAM Hydrogels. *Soft Matter*, 18, 3422-3429, **2022**.
- Gheysoori, P., et al., Thermoresponsive Nanocomposite Hydrogels Based on Gelatin/Poly (N-Isopropylacrylamide) (PNIPAM) for Controlled Drug Delivery. *European Polymer Journal*, 186, 111846, **2023**.
- Huang, Y.-C., et al., A Biomimetic Bilayer Hydrogel Actuator Based on Thermoresponsive Gelatin Methacryloyl-Poly (N-Isopropylacrylamide) Hydrogel with Three-Dimensional Printability. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 15, 5798-5810, **2023**.
- Hu, Y., et al., Botanical-Inspired 4D Printing of Hydrogel at the Microscale. *Advanced Functional Materials*, 30, 1907377, **2020**.
- Dai, W., et al., Double Network Shape Memory Hydrogels Activated by Near-Infrared with High Mechanical Toughness, Nontoxicity, and 3D Printability. *Chemical Engineering Journal*, 356, 934-949, **2019**.
- Huang, J., et al., NIR-Triggered Rapid Shape Memory PAM-GO-Gelatin Hydrogels with High Mechanical Strength. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 8, 12384-12392, **2016**.
- Liu, B., et al., 4D printed Hydrogel Scaffold with Swelling-Stiffening Properties and Programmable Deformation for Minimally Invasive Implantation. *Nature Communications*, 15, 158, **2024**.
- Norotte, C., et al., Scaffold-Free Vascular Tissue Engineering Using Bioprinting. *Biomaterials*, 30, 5910-5917, **2009**.
- Song, K.H., et al., Complex 3D-Printed Microchannels Within Cell-Degradable Hydrogels. *Advanced Functional Materials*, 28, 1801331, **2018**.
- Ding, A., et al., 4D Cell-Condensate Bioprinting. *Small*, 18,

2202196, **2022**.

29. Kuribayashi-Shigetomi, K., Onoe H., and Takeuchi S., Cell origami: Self-folding of Three-Dimensional Cell-Laden Aicro-structures Driven by Cell Traction Force. *PloS One*, 7, e5108, **2012**.

30. Saska, S., et al., Bioresorbable Polymers: Advanced Materials and 4D Printing for Tissue Engineering. *Polymers*, 13, 563, **2021**.

31. Hwangbo, H., et al., Bone Tissue Engineering via Application of a Collagen/Hydroxyapatite 4D-Printed Biomimetic Scaffold for Spinal Fusion. *Applied Physics Reviews*, 8, 02140, **2021**.

32. Lin, C., et al., 4D Printing of Bioinspired Absorbable Left Atrial Appendage Acluders: A Proof-of-Concept Study. *ACS*

Applied Materials & Interfaces, 13, 12668-1267, **2021**.

33. Zarek, M., et al., 4D Printing of Shape Memory-Based Personalized Endoluminal Medical Devices. *Macromolecular Rapid Communications*, 38, 1600628, **2017**.

34. Mahmoud, D.B. and Schulz-Siegmund M., Utilizing 4D Printing to Design Smart Gastroretentive, Esophageal, and Intra-vesical Drug Delivery Systems. *Advanced Healthcare Materials*, 12, 2202631, **2023**.

35. Malachowski, K., et al., Stimuli-Responsive Theragrippers for Chemomechanical Controlled Release. *Angewandte Chemie International Edition*, 53, 8045-8049, **2014**.

36. Pedron, S., et al., Stimuli Responsive Delivery Vehicles for Cardiac Microtissue Transplantation. *Advanced Functional Materials*, 21, 1624-163, **2011**.