

ساخت افزایشی و چاپ سه بعدی زیستی

وحید عبدالهی^۱، ابوالفضل فورگی نژاد^{۱*} و^۲، خلیل خلیلی^۲

^۱ گروه مهندسی مکانیک، دانشکده مهندسی مکانیک و مواد، دانشگاه صنعتی بیرجند، بیرجند

^۲ گروه مهندسی مکانیک، دانشکده مهندسی، دانشگاه بیرجند، بیرجند

*مسئول مکاتبات: foorginejad@birjandut.ac.ir

چکیده

واژگان کلیدی

ساخت افزایشی
چاپ سه بعدی زیستی
مواد زیستی

تاریخچه مقاله

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۱/۲۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۳/۳۱

ساخت افزودنی که به عنوان چاپ سه بعدی شناخته شده است، در بسیاری از زمینه‌ها مانند صنایع هوافضا، خودروسازی، زیست پزشکی، هنر دیجیتال، طراحی معماری و غیره نوآوری‌های اساسی را به دنبال داشته است. پیشرفت‌های اخیر چاپ سه بعدی استفاده از مواد زیست سازگار، سلول‌ها و اجزای پشتیبان را برای ایجاد بافت‌های پیچیده عملکردی سه بعدی مجزا کرده است. تلاش‌های مهندسان بافت برای ایجاد ساختارهای با تقلید از ویژگی‌های بافت‌های بدن، باعث توسعه روشی نوین تحت عنوان چاپ سه بعدی زیستی شده است. در این روش به کمک رایانه و چاپگر سه بعدی توده‌های سلولی و همچنین بستر رشد در مکان دقیق از پیش طراحی شده به صورت لایه لایه روی هم قرار می‌گیرند. با توجه به پیشرفت‌های حاصل در این زمینه، این فناوری توانایی ساخت اعضای بدن و همچنین ساخت داربست‌های زیستی جهت کشت سلول زنده، را خواهد داشت. در این تحقیق مروری بر روش‌های ساخت افزایشی، روش‌های چاپ سه بعدی زیستی و مواد زیستی و انواع آن شده است.

۱ مقدمه

با پیشرفت فناوری‌های چاپ سه بعدی زیستی، تمرکز روی تکثیر سازه‌های بافتی پیچیده و ناهمگن ادامه یافته است. فرایند چاپ سه بعدی، می‌تواند با روش‌های از قبیل طراحی به کمک رایانه، روش المان محدود^۴ برای طراحی و ساخت معماری بافت سه بعدی با خصوصیات مکانیکی مشخص شده، ترکیب شود. از چاپ سه بعدی برای ترکیب سلول‌ها و مواد بیولوژیکی در بافتهای زیستی یا اندام‌ها، برای کاربردهای مهندسی بافت استفاده شده است [۴].

کادری و همکاران [۵]، امکان استفاده از چاپگرهای سه بعدی پردازش دیجیتالی نور را برای تولید فرم‌های جامد داروها مورد بررسی قرار دادند. آن‌ها توانستند با استفاده از این روش فرم‌های جامد دارویی (قرص‌ها) را تولید کنند. همچنین بیان کردند که این روش می‌تواند به عنوان یک روش ایده‌آل برای ساخت قرص‌های دارویی با اشکال مختلف، مورد استفاده قرار گیرد. تان و همکاران [۶]، یک بررسی جامع در مورد روش‌های اصلی چاپ سه بعدی مواد و توسعه آن‌ها انجام دادند. آن‌ها به طور خاص کاربرد چاپ سه بعدی را در زیست پزشکی، هوافضا، ساختمان‌ها و ساختارهای محافظ مورد بررسی قرار دادند. به طور کلی آن‌ها در کار خود مروری بر فرایند چاپ سه بعدی، از جمله بررسی مزایا و معایب آن به عنوان معیار تحقیق و توسعه آینده، داشتند. کانی و همکاران [۷]، در کار خود از روش چاپ دیجیتالی مبتنی بر پردازش دیجیتالی نور برای ساخت اجسام رسانای برقی از نانو کامپوزیت‌های پلیمری استفاده کردند. جوهر مورد استفاده آن‌ها رزینی از نانو لوله‌های کربنی چند دیواره ساخته شده بود. آن‌ها نشان دادند که می‌توان با این روش سازه‌های

ساخت افزایشی^۱ یا چاپ سه بعدی^۲، نوعی تولید دیجیتالی است که می‌تواند قطعات طراحی شده رایانه‌ای را به وسیله پرینترهای سه بعدی از دنیای مجازی به دنیای فیزیکی منتقل کند. در حالی که به روش‌های مختلفی انجام می‌گیرد، بسیاری از این روش‌ها از رسوب لایه لایه یک ماده برای ساختن قطعات سه بعدی استفاده می‌کنند [۱]. در سال‌های اخیر استفاده از فناوری چاپ سه بعدی در حوزه پزشکی با نام چاپ سه بعدی زیستی^۳ پیشرفت زیادی کرده است. چاپ سه بعدی زیستی چندین مزیت از قبیل ساخت آسان سازه‌های سه بعدی کاملاً کنترل شده را ارائه می‌دهد. استفاده از سیستم چاپ سه بعدی می‌تواند تا حد زیادی در طراحی و ساخت داربست‌های زیستی با شکل سفارشی و سازه‌های متخلخل کاملاً به هم پیوسته که به طور بالقوه تقلید از محیط‌های بافت‌های بومی هستند، تأثیر بگذارد. چاپ سه بعدی زیستی، محیط سه بعدی مورد نیاز برای زنده ماندن، تکثیر و تمایز سلول‌ها و همچنین اکسیژن کافی و مواد مغذی را برای رشد سلول‌ها فراهم می‌کند [۲]. تکنیک‌های ساخت افزایشی (چاپ سه بعدی)، ساخت داربست‌های آناتومی شکل با معماری داخلی پیچیده را امکان‌پذیر می‌سازد و امکان کنترل دقیق تخلخل (از جمله اندازه منافذ، شکل و اتصال) و خواص مکانیکی را فراهم می‌آورد [۳].

چاپ سه بعدی زیستی پتانسیل ایجاد ساختارهای بالینی قابل استفاده در بافت زیستی را دارد که می‌تواند بلافاصله در بدن کاشته شوند. تا به امروز

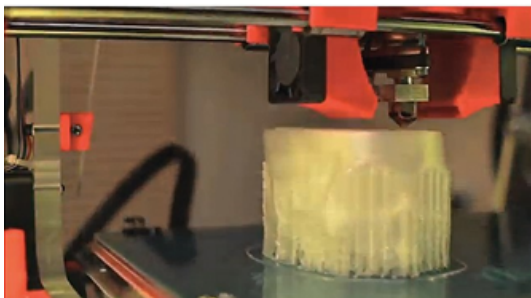
¹Additive Manufacturing ²3D Printing ³3D Bioprinting ⁴Finite Element Method (FEM)

چاپ سه‌بعدی، تکنولوژی ساخت جامد بدون شکل نیز نامگذاری شده است [۱۳].

در این روش قطعات سه‌بعدی با استفاده از دستورالعمل یک فایل طراحی شده به کمک کامپیوتر ساخته می‌شوند. اساس این روش به صورت لایه گذاری مطابق دستورالعمل مشخص شده است، به این ترتیب نازل چاپگر در صفحه xy مطابق برنامه حرکت می‌کند و لایه‌ای را به وجود می‌آورد، در مرحله بعد نازل در طول محور z جابجا شده و لایه بعدی بر روی لایه تشکیل شده قبلی ایجاد می‌شود که با تکرار این فرایند شکل سه‌بعدی مورد نظر ساخته می‌شود. سرعت، دقت، امکان به‌کارگیری دامنه وسیعی از مواد گوناگون و ماشین‌آلات چاپ با قابلیت‌های متفاوت و همچنین صرفه اقتصادی، کاربرد این روش را در زمینه‌های مختلف صنعتی، تحقیقاتی و آموزشی مورد توجه قرار داده است [۱۵].

تکنولوژی چاپ سه‌بعدی اولین بار توسط آقای چاک‌هال در دهه ۱۹۸۰ میلادی معرفی شده است. اولین نمونه آن استریولیتوگرافی نامیده شده است. که از فرمت فایل STL برای تفسیر اطلاعات در فایل CAD^۵ استفاده شده است. با استفاده از این تکنولوژی فرایند ساخت یک فرآورده، به دلیل حذف برخی از مراحل مانند ساخت قالب، قالبگیری مواد، پرس و عملیات اختلاط، آسان و کم هزینه‌تر می‌شود [۱۴]. چاپ سه‌بعدی امکان ساخت اجسام با پیچیدگی بالا به‌شیوه‌ای سریع و مقرون‌به‌صرفه را فراهم می‌کند [۱۶]. در ساخت افزایشی می‌توان قطعه مورد نظر را به صورت مستقیم از مدل سه‌بعدی ایجاد شده توسط نرم‌افزارهای طراحی به کمک کامپیوتر تولید کرد [۱۷].

همچنین ساخت افزایشی، به‌عنوان یک فرایند افزودن مواد برای ساخت اشیا از مدل‌های سه‌بعدی در لایه‌های متوالی تعریف شده است. فرایندهای ساخت افزایشی در صنایع هوافضا، خودرو، زیست‌پزشکی، هنر دیجیتال، طراحی معماری و غیره توسعه یافته است. در سال‌های اخیر افزایش چشمگیر در این فناوری‌های به‌وجود آمده است و همچنین با توجه به قابلیت انعطاف‌پذیری و هزینه کم برای برنامه‌های ساخت سریع و کاربردی استفاده شده است. تمام این ویژگی‌ها همراه با قابلیت سفارشی‌سازی فرایند ساخت افزایشی، برای ساخت ساختارهای یکپارچه با هندسه پیچیده با تفکیک میکرومتری، آن را به صنعتی چند میلیارد دلاری تبدیل می‌کند [۱۸]. شکل ۱ یک چاپگر سه‌بعدی را نشان می‌دهد که فرایند چاپ لایه‌لایه را انجام می‌دهد.



شکل ۱: یک چاپگر سه‌بعدی که از دستورالعمل‌های یک فایل دیجیتال برای ایجاد اجسام استفاده می‌کند [۱۸].

برای ساخت افزایشی یا چاپ سه‌بعدی چندین روش ارائه شده است که در ادامه به چند روش آن اشاره می‌شود.

پیچیده‌ای را تولید کرد. پاتریک و همکاران [۸]، رویکردهای توسعه تکنیک‌های چاپ سه‌بعدی زیستی برای ساخت بافت‌ها و اندام‌های مختلف را مورد بررسی قرار دادند. آن‌ها دریافتند چاپ سه‌بعدی زیستی ساخت داربست‌ها را با قرار دادن دقیق سلول‌ها، مواد زیستی، ملکول‌های زیستی در مکان‌های از پیش تعیین شده امکان‌پذیر می‌سازد. به طور کلی، انتخاب روش ساخت بستگی به کاربرد، نوع بافت و هندسه مورد نظر چاپ دارد. با این حال، تمام تکنیک‌های گذارش شده دارای پتانسیل زیادی برای تولید اندام‌ها می‌باشند.

جون‌سن و همکاران [۹]، روش چاپ سه‌بعدی زیستی را در مورد بازسازی غضروف گوش مورد بررسی قرار دادند. آن‌ها به‌طور ویژه، استفاده از روش چاپ زیستی را برای رفع نیازهای مکانیکی، بیولوژیکی و چاپ ساختار زیستی، بررسی کردند و همچنین محدوده چاپ مواد زیستی و منابع سلولی مربوط به بازسازی را مورد بررسی قرار دادند. منبع سلولی امیدوار کننده در زمینه تعمیر غضروف، سلول‌های بنیادی مزانشیمی است. برای پوشش دادن سلول‌ها در یک هیدروژل، پلیمرهای طبیعی مانند کلاژن، ژلاتین، آلژینات یا فیبرین به‌طور کلی بیشتر از پلیمرهای مصنوعی مناسب هستند. هیدروژل‌ها برای نگهداری از آب بالا شناخته شده‌اند که از خشک شدن سلول‌ها در طول فرایند چاپ محافظت می‌کند. به طور مثبت با سلول‌ها تعامل دارند و دارای سازگاری بالای زیستی هستند، اما با سختی و قدرت کم محدود می‌شوند. هیدروژل می‌تواند محیط مورد نیاز سلول‌ها را برای حفظ مهاجرت، تولید مولکول‌های خارج سلولی و تکثیر فراهم کند.

لی و همکاران [۱۰]، یک ساختار سه‌بعدی گوش را با استفاده ماده پلی‌کاپرولاکتون به‌عنوان داربست و دو هیدروژل، طراحی کردند. جان و همکاران [۱۱]، بررسی کردند که آیا استفاده از چاپ سه‌بعدی زیستی برای تولید داربست گوش مناسب است. آن‌ها به این نتیجه رسیدند، تکنولوژی چاپ سه‌بعدی برای درمان بیماری میکروتیا مناسب است. آن‌ها مدل سه‌بعدی گوش را تولید کردند و از آن برای درمان بیماری میکروتیا استفاده کردند. همچنین بیان کردند که در دسترس بودن مدل چاپ شده سه‌بعدی گوش در اتاق عمل می‌تواند زمان عمل را کاهش و کار پزشک و بیمار را راحت‌تر کند. دیوید و همکاران [۱۲]، در کار خود از روش پخت لیزر برای ساخت داربست‌های بینی و گوش استفاده کردند. آن‌ها بیان کردند که این فرایند می‌تواند اندازه‌های تا اندازه ۰/۷ میلی‌متر را تولید کند. آن‌ها داربست پلی‌کاپرولاکتون را با معماری کروی، با استفاده از فرایند چاپ سه‌بعدی مبتنی بر لیزر تولید کردند.

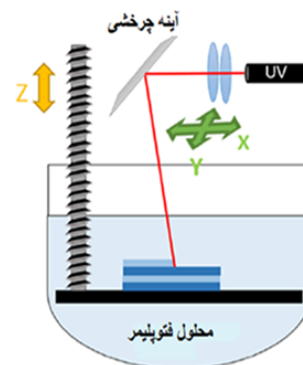
۲ ساخت افزایشی

ساخت افزایشی به تکنیکی گفته می‌شود که اجسام با استفاده از مدل دیجیتالی تحت فرایند لایه‌لایه ایجاد می‌شود [۱۳]. به عبارتی، ساخت افزایشی یک روشی است که قطعات به‌وسیله همجوشی یا رسوب مواد مانند پلاستیک، سرامیک، فلز، پودرها، مایعات، سلول‌های زنده به صورت لایه‌لایه ساخته می‌شوند [۱۴]. این فرایند به‌نام‌های ساخت افزایشی، نمونه‌سازی سریع،

^۵Computer Aided Design

۱.۲ استریولیتوگرافی (SLA)

استریولیتوگرافی یکی از روش‌های پرینت سه‌بعدی است که به‌طور گسترده‌ای در زمینه مهندسی بافت مورد استفاده قرار گرفته است. اگر بخواهیم طرز کار پرینتر سه‌بعدی استریولیتوگرافی را در یک جمله بیان کنیم، می‌توانیم بگوییم در این روش مواد اولیه که از جنس پلاستیک مایع فتوپلیمر (رزین) هستند، بر اثر تابش اشعه فرابنفش جامد می‌شوند و قطعه نهایی را به‌وجود می‌آورند. لیزر بر روی یک عمق خاص در یک مخزن رزین متمرکز شده است و باعث پلیمریزاسیون موضعی (و بنابراین جامدسازی) می‌شود. عمل جامد شدن به‌صورت لایه‌ای تکرار می‌شود تا زمانی که جسم سه‌بعدی تولید شود [۱۹].



شکل ۲: روش چاپ استریولیتوگرافی [۲۰].

فرایند چاپ در این روش به‌این صورت است که پرتوی نور لیزر بر سطح مخزن رزین متمرکز شده و یک لایه از سطح مخزن رزین را جامد می‌کند، سپس لایه جامدشده از سطح مخزن خارج شده و لایه زیر آن جامد می‌شود در حالی که به لایه بالایی (لایه جامدشده قبلی) متصل است. با تکرار این عمل جسم مورد نظر به‌صورت لایه‌لایه ایجاد می‌شود. شکل ۲ روش چاپ استریولیتوگرافی را نشان می‌دهد. نقاط ضعف اصلی تکنولوژی استریولیتوگرافی، تعداد محدودی از پلیمرهای قابل پیوند هستند، که در دسترس است [۱۹].

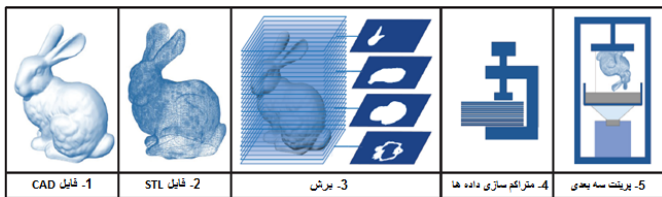
۲.۲ پردازش دیجیتال نور (DLP)

چاپگرهای پردازش دیجیتال نور در مقایسه با چاپگرهای استریولیتوگرافی، سریعتر و کارآمدتر عمل می‌کنند و اجازه می‌دهند که در طیف گسترده‌ای از طول موج‌ها مورد استفاده قرار گیرد [۵]. سیستم‌های پرینتر سه‌بعدی نوع دیجیتال یکی از انواع روش‌های ساخت افزایشی هستند که در یک زمان، یک لایه کامل از قطعه مورد نظر چاپی را تولید می‌کند. در حالی که در روش‌های مدل‌سازی رسوبی، اکستروژن لایه توسط مسیرهای خطی از مواد تولید می‌شود. در نتیجه چاپگرهای پردازش دیجیتال نور می‌توانند جسم را در زمان کوتاه‌تری تولید کنند. در حالت فعلی، تولید تصویر در این چاپگرها، عمدتاً توسط نرم‌افزارهای طراحی به کمک کامپیوتر انجام می‌شود.

همان‌طور که در شکل ۳ نشان داده شده است، این فرایند شامل پنج مرحله اصلی است. مدل در نرم‌افزارهای طراحی به کمک کامپیوتر طراحی

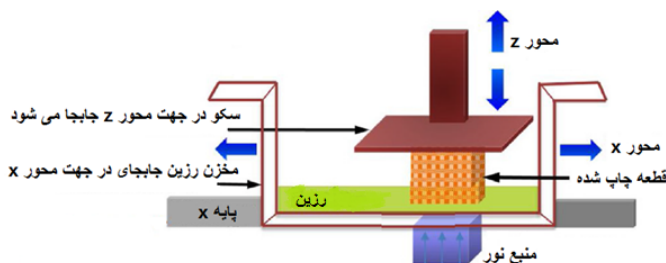
شده، سپس به فرمت STL تبدیل می‌شود (STL یک استاندارد فایل اصلی در صنعت ساخت افزایشی است). پس از تبدیل، مدل به چاپگر پردازش دیجیتال نور فراخوانی می‌شود، برش فایل به‌صورت لایه‌لایه با الگوریتم‌های معمولی انجام می‌شود. تصاویر سیاه و سفید از لایه‌ها با استفاده از نرم‌افزار CAM^۸ بر اساس پارامترهای (مانند ضخامت لایه و وضوح تصویر) تعیین شده توسط کاربر بدست می‌آیند. از آنجاییکه لایه‌های زیادی وجود دارد و اندازه خام تصاویر اصلی بالا است، این تصاویر (همراه با سایر تنظیمات ساختگی) باید در فرمت فایل خاص دستگاه در مرحله چهارم فشرده و ذخیره شوند تا بازیابی و ویرایش این لایه‌ها به راحتی انجام شود. در مرحله نهایی این بخش از طریق طراحی تصاویر همراه بر روی دیافراگم چاپگر و پالپ پلیمرهای خنثی شده با توجه به زمان‌های تعریف شده قطعه ساخته می‌شود. در حین ساخت، یک رایانه میزبان همیشه باید به پروژکتور متصل شود تا تصاویر باینری فشرده شده را رمزگشایی کند و آن‌ها را به‌صورت یک به یک با توجه به زمان خنک‌سازی لایه‌ها به پروژکتور انتقال دهد [۲۱].

ماده اولیه مورد استفاده در این روش رزین پلاستیک مایع می‌باشد که درون یک مخزن قرار دارد. رزین بر اثر قرار گرفتن مقابل نور UV^۹ در چند ثانیه سخت می‌شود. پس از اتمام هر لایه، صفحه چاپ حرکت کرده و لایه بعدی تشکیل می‌شود. و این کار تا زمان تشکیل شدن قطعه نهایی ادامه می‌یابد. و در آخر قطعه کامل شده از صفحه جدا می‌شود [۲۲].



شکل ۳: مراحل طراحی و ساخت روش پردازش دیجیتال نور [۲۱].

مزایای تکنولوژی پردازش دیجیتال نور در صنایع چاپ سه‌بعدی، توجه قابل ملاحظه‌ای را به‌خود جلب کرده است و برای ساخت قطعات با دقت و سرعت بسیار بالا مورد بررسی قرار گرفته است. شکل ۴ اجزای دستگاه پردازش دیجیتال نور را نشان می‌دهد [۲۳].



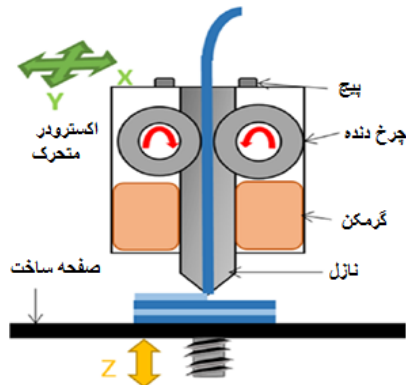
شکل ۴: تصویری مختصر از روش پردازش دیجیتال نور [۷].

۳.۲ مدل‌سازی رسوب ذوبی (FDM)

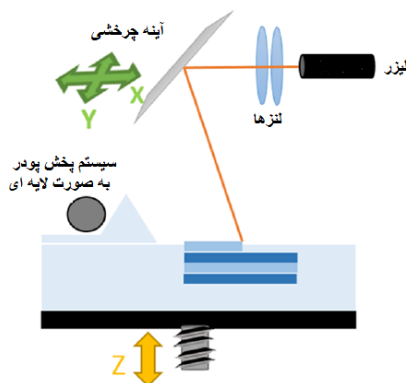
مدل‌سازی رسوب ذوبی، همچنین به‌عنوان ساخت به‌وسیله رشته ذوب شده شناخته شده است. اولین بار در سال ۱۹۹۱ به بازار عرضه شد، در حال حاضر

^۶Setereo Lithography Aparatus ^۷Digital Light Processing ^۸Computer Aided Manufacturing ^۹ultraviolet ^{۱۰}Fused Deposition Modeling

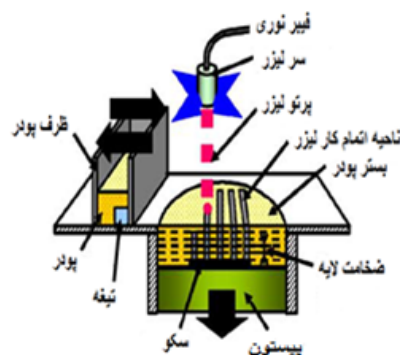
مواد اولیه، پارامترهای تولید، موقعیت ساخت و جهت‌گیری پس از پردازش، خواص فیزیکی و شیمیایی تعامل در فرایند تولید، از جمله تعامل منبع انرژی و مواد، بستگی دارد. یکی از مهمترین پارامترهای تولید، ضخامت قطعه است که ممکن است بر زمان تولید و زبری سطح آن تأثیر بگذارد. ضخامت کوچکتر زبری سطح را کاهش می‌دهد اما در عین حال منجر به افزایش زمان ساخت می‌شود. در حالیکه ضخامت بزرگتر می‌تواند اثر قابل توجهی از پله‌ها را ایجاد کند. در طول فرایند ذوب لیزر به صورت انتخابی، پارامترهای پردازش لیزری برای کیفیت قطعات ساخته شده بسیار مهم است [۲۳]. شکل ۷ سیستم این فرایند را در دانشگاه اوزاکا نشان می‌دهد.



شکل ۵: روش چاپ مدل‌سازی رسوب ذوبی [۲۰].



شکل ۶: روش چاپ پخت لیزر به صورت انتخابی [۲۰].



شکل ۷: فرایند ذوب لیزر به صورت انتخابی [۲۷].

یکی از روش‌های ارزان قیمت در ساخت افزایشی است [۲۰]. مدل‌سازی رسوب ذوبی یک تکنولوژی ساخت افزایشی است که برای تولید قطعات با هندسه‌های پیچیده مناسب است. در این فرایند، قطعات توسط اکسترودر رشته‌های مذاب از طریق یک نازل گرم و یک الگوی تعیین شده بر روی یک صفحه ساخته می‌شوند (شکل ۵). ماده بر روی صفحه اکسترود می‌شود و لایه اول را تشکیل می‌دهد، سپس صفحه‌ای که روی آن لایه اول چاپ شده به اندازه ضخامت که از قبل در نرم‌افزار تعیین شده به سمت پایین حرکت کرده (در بعضی از پرینترها نازل به سمت بالا حرکت می‌کند) و سپس لایه بعدی چاپ می‌شود و این عمل تا تشکیل کامل قطعه مورد نظر تکرار می‌شود [۲۴].

۴.۲ پخت لیزر به صورت انتخابی (SLS)

این روش اولین بار توسط دسکارد و بیمن پیشنهاد شد [۲۵]. یکی از تکنولوژی‌های ساخت افزایشی است که در آن از پودر برای ساخت قطعه مورد نظر استفاده شده است. در این روش به وسیله لیزر ذرات پودر به هم متصل می‌شوند. در طول فرایند، لیزر برای ساخت یک الگوی خاص بر روی سطح پودر هدایت می‌شود. هنگامی که لایه اول تکمیل شد، یک غلتک لایه جدیدی از پودر را روی لایه اول قرار می‌دهد و این عمل تا تکمیل شدن قطعه تکرار می‌شود، که در نهایت قطعه ساخته شده از زیر بستر پودر بازیابی می‌شود. با این حال، در این روش معمولاً پودرها از پلاستیک، سرامیک و آلیاژهای فلزی که نیاز به دمای بالا و انرژی لیزر بالا دارند، تولید می‌شوند. این شرایط چاپ سختگیرانه مانع وارد شدن این فناوری در زمینه دارویی شده است [۲۶]. استفاده از این روش در مهندسی بافت به خوبی شناخته شده است و همچنین به طور مؤثر در برخی صنایع غیر پزشکی کاربرد دارد. با وجود این، تاکنون در برنامه‌های کاربردی دارویی مورد استفاده قرار نگرفته است زیرا تولید انرژی بالا از پرتو لیزر، باعث افزایش نگرانی‌ها در مورد احتمال تخریب مواد دارویی می‌شود [۲۰]. شکل ۶ فرایند چاپ پخت لیزر به صورت انتخابی را نشان می‌دهد.

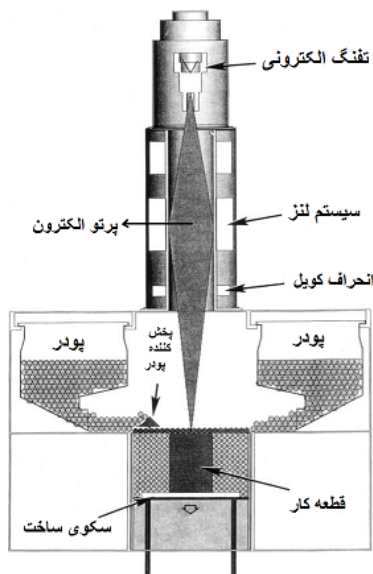
۵.۲ ذوب لیزر به صورت انتخابی (SLM)

در بسیاری از منابع این تکنولوژی به عنوان زیر مجموعه‌ای از روش پخت لیزر به صورت انتخابی محسوب می‌شود، فرایند ذوب لیزر به صورت انتخابی در سال ۱۹۹۶ در موسسه فناوری لیزر فران هوفر در آلمان آغاز شد. در این تکنولوژی پس از انتخاب فایل کامپیوتری پرینت آغاز می‌شود. پودر فلز به صورت یکنواخت بر روی صفحه پخش می‌شود، سپس تحت اشعه لیزر انرژی بالا قرار می‌گیرد و کاملاً ذوب می‌شود و یک لایه جامد را تشکیل می‌دهد. پس از اتمام تشکیل لایه، این فرایند برای تشکیل لایه بعدی تکرار می‌شود. فلزات مورد استفاده در این روش آلومینیوم، مس، فولاد ضد زنگ و غیره هستند. بسیاری از پروژه‌های این روش، تولید قطعات سبک وزن در صنعت هوافضا بوده است. ذوب لیزر به صورت انتخابی یکی از سریع‌ترین تکنیک‌های تولید افزودنی به خصوص در زمینه تشکیل فلز است. کیفیت کلی قطعات تولید شده توسط این روش تحت تأثیر عوامل متعددی مانند خواص

¹¹Selective Laser Sintering ¹²Selective Laser Melting

۶.۲ تولید لایه‌لایه قطعات (LOM^{۱۳})

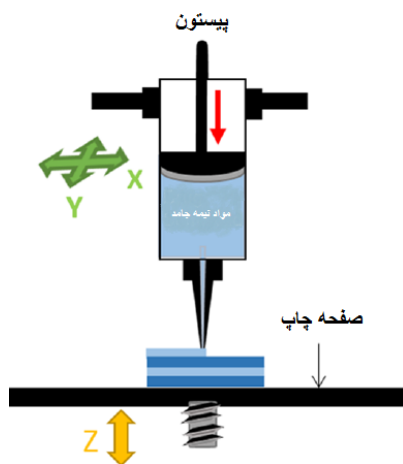
می‌کند. (۴) عایق حرارتی خوبی را ایجاد می‌کند [۲۹]. شکل ۹ فرایند ذوب به‌وسیله پرتوی الکترونی را نشان می‌دهد.



شکل ۹: سیستم ذوب به‌وسیله پرتوی الکترونی [۳۰].

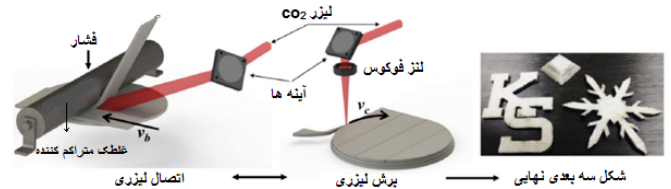
۸.۲ اکستروژن نیمه جامد (EXT^{۱۵})

یکی دیگر از روش‌های چاپ سه‌بعدی، رسوب نیمه‌جامد است که از طریق سر ابزار به‌وسیله سرنگ عمل چاپ انجام می‌شود (شکل ۱۰). مواد نیمه‌جامد (ژل) با مخلوط کردن نسبت بهینه پلیمرها و حلال‌های مناسب برای رسیدن به ویسکوزیته مناسب فراهم می‌شوند. چاپ سه‌بعدی با اکستروژن به دمای بالا نیاز ندارد. اکستروژن نیاز به موادی به شکل ژل دارد که در آن کاهش یا تغییر شکل محصول ممکن است پس از فرایند خشک شدن اتفاق بیفتد. همچنین اگر لایه ساخته‌شده به اندازه کافی سخت نباشد تا وزن لایه‌های متوالی را تحمل کند، ممکن است قطعه ساخته‌شده در این روش، سقوط کند [۲۰]. اگرچه تکنولوژی اکستروژن محدودیت‌هایی دارد، اما ساده و همه‌جانبه است و به طور گسترده‌ای برای چاپ سه‌بعدی محصولات دارویی استفاده شده است [۱۳]. در شکل ۱۰ فرایند اکستروژن نیمه‌جامد نشان داده شده است.



شکل ۱۰: روش اکستروژن نیمه‌جامد [۲۰].

این روش اولین بار توسط کانیدا در سال ۱۹۸۴ گزارش شده است، سپس توسط شرکت هلیزیس در سال ۱۹۸۶ توسعه داده شد و در سال ۱۹۹۱ به بازار عرضه شد. در اصل برای تولید قطعات کاغذی، پلاستیکی و فلزی طراحی شده بود. در طول این فرایند، لایه‌های کاغذ چسبناک، ورقه‌های پلاستیکی یا فلزی با استفاده از گرما و فشار ذوب شده، سپس تحت اثر لیزر کنترل شده توسط کامپیوتر به شکل دلخواه در می‌آیند. در این روش از ورقه‌های پوشش داده‌شده با چسب استفاده می‌شود که در صفحه کار و غلتک گرم قرار داده شده‌است. غلتک گرم با عبور از روی ورقه، آن را به لایه زیرین می‌چسباند و با لیزر اندازه‌های دلخواهی از قطعه برش زده می‌شود. سپس صفحه به سمت پایین حرکت کرده و ورق جدیدی از مواد در طول بستر کشیده می‌شود. این روند بارها و بارها تکرار می‌شود تا زمانی که قطعه به‌طور کامل تولید شود. بعد از تکمیل شدن قطعه مواد اضافی از آن جدا می‌شود [۲۳]. در شکل ۸ می‌توان اجزای روش تولید لایه‌لایه قطعات را مشاهده کرد.



شکل ۸: روش چاپ تولید لایه‌لایه قطعات [۱۸].

۷.۲ ذوب به‌وسیله پرتوی الکترونی (EBM^{۱۴})

این روش نوع دیگری از تکنولوژی ساخت افزایشی است که برای قطعات فلزی کاربرد دارد. در این روش مثل روش ذوب لیزر به‌صورت انتخابی مواد اولیه به‌صورت پودر هستند. تفاوت اصلی این دو روش در این است که در روش ذوب لیزر به‌صورت انتخابی از پرتوی لیزر قدرتمند به‌عنوان منبع انرژی استفاده می‌شود اما در این روش از یک پرتو الکترون برای ذوب پودر فلز استفاده می‌شود. ماده اولیه در این روش پودر فلزی است که در اثر تابش پرتو الکترونی ذوب شده و به‌صورت لایه‌لایه شکل نهایی را تشکیل می‌دهد [۲۸]. در مقایسه با روش ذوب لیزر به‌صورت انتخابی این روش کند و گران است. دسترسی محدود به مواد از دیگر معایب این روش است. کاربرد این روش عمدتاً در ایمپلنت‌های پزشکی و صنعت هوافضا است.

فرایند ذوب به‌وسیله پرتوی الکترونی دارای توانایی کار با بسیاری از کلاس‌های مواد، از جمله فولاد ضدزنگ، فولاد ابزار، سوپرلیویل‌های مبتنی بر نیکل، سوپرآلیاژهای جامد، آلیاژهای کم توسعه، فلزات سخت، ترکیبات بین فلزات، آلومینیوم، مس، بریلیم و نیوبیم را دارا است. علاوه بر این، فرایند در خلأ اجرا می‌شود، که باعث می‌شود این روش برای مواد با اشباع بالا نسبت به اکسیژن مانند ترکیبات تیتانیوم مناسب باشد. خلأ بالا به‌دلایل بسیاری ضروری است: (۱) پرتو الکترونی کیفیت بالا را حفظ می‌کند، زیرا برخورد بین الکترون‌ها و مولکول‌های گاز اجتناب‌ناپذیر است. (۲) محیط زیست تمیز و ایمن برای فلزات مذاب، به‌ویژه فلزات بسیار واکنشی مانند تیتانیوم ایجاد می‌کند. (۳) به جداسازی ناخالصی‌های از پودر فلزی کمک

¹³Laminated Object Manufacturing

¹⁴Electronic Bean Melting

¹⁵Extrusion

۳ چاپ سه بعدی زیستی

در بیوراكتور است. در شکل ۱۱ این مراحل نشان داده شده است.

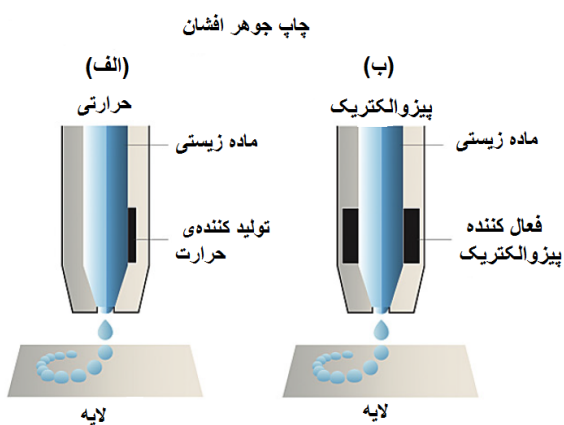


شکل ۱۱: طرح کلی مراحل فرایند چاپ سه بعدی زیستی [۳۳].

در اینجا چهار روش رایج جوهرافشان، اکستروژن، تخلیه قطره‌ای، چاپ مبتنی بر لیزر برای چاپ زیستی ارائه شده است.

۱.۳ چاپ جوهرافشان

یک استراتژی غیر تماس است که براساس رسوب مواد زیستی به صورت لایه لایه که طرح آن از قبل طراحی شده است کار می‌کند. در این روش دستگاه از یک مخزن تشکیل شده که سلول‌ها در داخل آن قرار می‌گیرند و معمولاً به آن جوهر زیستی می‌گویند. در این روش سلول‌ها با دو مکانیزم مختلف پیژوالکتریک و حرارت می‌توانند تحریک شوند و از داخل دستگاه به بیرون حرکت نمایند. شکل ۱۲ فرایندهای چاپ جوهرافشان را نشان می‌دهد.



شکل ۱۲: روش های چاپ جوهرافشان [۳۳].

۱.۱.۳ جوهرافشانی به وسیله حرارت

در این روش پرینتر حرارتی تجاری از یک سیستم استفاده می‌کند که در آن عنصر گرما در تماس با جوهر برای چند میکرو ثانیه (تا حدود ۳۰۰ درجه سانتی‌گراد) جوهر را گرم می‌کند، تا موجب ایجاد حباب بخار و تخلیه قطرات جوهر شود. چاپ جوهرافشان باعث تولید سریع داربست با هزینه کم می‌شود، هرچند رزولوشن چاپ نسبتاً کم است. همچنین در این روش

مهندسی بافت زیر مجموعه پزشکی احیاءکننده، با هدف تعمیر یا جایگزین کردن بافت‌های آسیب دیده است. چاپ سه بعدی یا ساخت افزایشی، شرایط تولید داربست‌های طراحی شده با شرایط خاص بیمار را فراهم می‌سازد. چاپ زیستی با استفاده از روش ساخت افزایشی برای تولید سه بعدی سلول‌های زنده، مواد زیستی، بیوملکول‌های زیستی مورد استفاده قرار می‌گیرد. یکی از مزایای این روش توزیع همگن سلول‌ها است. اولین تلاش برای ثبت اختراع چاپگر زیستی با پرکردن کارت‌تریچ پرینترهای جوهرافشان رو میزی با مواد زیستی شروع شد، که عمدتاً شامل هیדרورژهای سلولی هستند [۲].

چاپ اندام به‌عنوان یک راهکار بالقوه برای کمبود جهانی اندام‌های اهدایی، مطرح و بکارگرفته شده است. هدف پزشکی سنتی و نوین همواره تأمین سلامت افراد بوده است. پیشرفت بیماری معمولاً منجر به از دست رفتن بافت یا اندام یا عملکرد آن می‌شود. از این رو همواره دانشمندان در تلاش جهت تأمین بافت و اندام مورد نیاز برای درمان بیماران هستند. یکی از ایده‌های علمی برای رسیدن به این هدف، چاپگرهای سه بعدی هستند که در موقع نیاز بافت یا اندام مورد نیاز را تولید کنند و در اختیار اتاق جراحی قرار دهند. در این فصل تلاش می‌شود تا روش‌های جدید چاپ زیستی به‌عنوان یک راهکار جدید برای ساخت اندام انسانی مورد مطالعه گردد و مراحل اصلی این روش بیان شود. زمینه چاپ زیست‌سازگار نتیجه پیشرفت‌های عمده‌ای در بسیاری از زمینه‌های مختلف از علوم زیست‌شناختی، طبیعی و توسعه مهندسی و فناوری است [۳۱].

چاپ زیستی در واقع مجموعه‌ای از فرایندهای پیوسته و منظم، جهت انتقال مولکول‌ها، زیست‌مواد و سلول‌ها، برای شکل‌دهی و ساخت سازه‌های مصنوعی یک بافت یا ارگان زنده دارای عملکرد است. فناوری حاضر به روش‌های مرسوم ساخت داربست در مهندسی بافت برتری داشته و با توجه به قابلیت‌های که دارد به‌عنوان منبع آتی جهت کاشت ایمپلنت، پیوند و ارگان خواهد بود [۳۲].

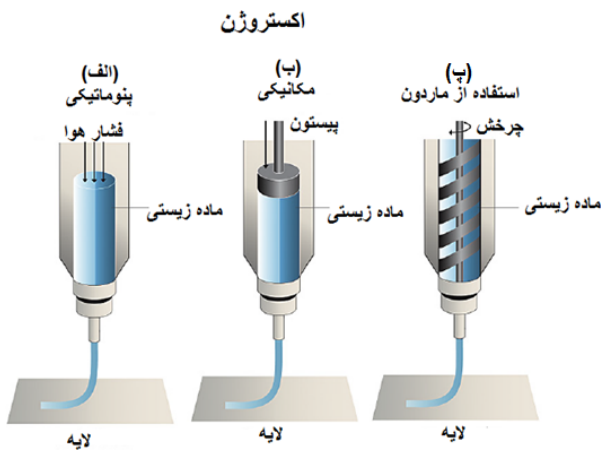
چاپگرهای اکستروژن، چاپگرهای مؤثر برای چاپ میکروسیستم‌ها و سیستم‌های چند سلولی برای ساخت بافت‌ها و ساختارهای بیولوژیکی مانند رگ‌های خونی هستند. با این حال، چاپ جوهرافشان به‌عنوان ابزار قدرتمند برای رسوب دقیق مواد مختلف معرفی شده است. بنابراین، چاپ جوهرافشان عمدتاً برای اهداف مرتبط با پزشکی در ساخت دارو، الگوی سلولی و ارائه لایه‌های سلولی در بسترهای مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرد.

از سال ۲۰۱۰، چاپ زیستی تبدیل به یک میدان شناخته شده علم و فناوری در هر دو نهاد دانشگاهی و صنعتی شده است. چاپ سه بعدی در مهندسی بافت در مقیاسه با سایر زمینه‌های پزشکی به علت تأثیر کنترل کامپیوتر بر تولید و دقت قطعات مهندسی شده پیشرفت بیشتری داشته است. همچنین در زمینه‌های چاپ سه بعدی داربست، مواد بیولوژیکی سلولز و زیست‌شناسی سلولی موفقیت خوبی به دست آمده است.

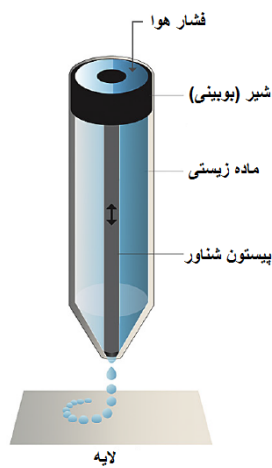
توسعه و ساخت مواد براساس نسخه‌برداری دیجیتال معمولاً شامل مراحل متوالی، طراحی و تهیه جوهر زیستی، طراحی ساختار داربست، خواندن فایل توسط نرم‌افزار، قرار دادن مواد به صورت نهایی، آزمایش مواد و کشت

تحویل در واحد سطح، کشش سطح، مرطوب بودن بستر، فاصله هوای بین نوار و بستر، ضخامت و ویسکوزیته است. از آنجا که در این روش نازلی وجود ندارد که با سلول در تماس باشد احتمال زنده ماندن سلول نسبت به روش‌های دیگر بیشتر است. به طوری که در این روش سلول‌ها تا ۹۵ درصد زنده می‌مانند و لیزر تماس مستقیم با سلول‌ها ندارد و همچنین مشکل گرفتگی نازل در این روش وجود ندارد [۳۴].

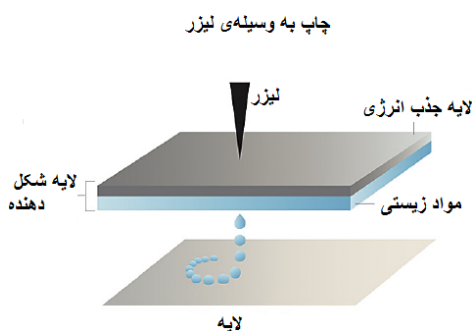
این روش برای چاپ مواد با غلظت بالا و تراکم سلولی بالا در وضوح بسیار خوبی مناسب است، اما با هزینه‌های بالا و عدم مناسب بودن برای چاپ سازه‌های بزرگ محدود می‌شود [۳۳].



شکل ۱۳: روش‌های چاپ اکستروژن [۳۳].



شکل ۱۴: روش چاپ تخلیه قطره بر اساس میکروکانال [۳۳].



شکل ۱۵: فرایند چاپ به وسیله لیزر [۳۳].

برای جلوگیری از گرفتگی نازل، مواد با غلظت کم لازم است. شکل ۱۲ الف سیستم فرایند جوهرافشان به وسیله حرارت را نشان می‌دهد.

۲.۱.۳ جوهرافشانی به وسیله پیزوالکتریک

در این روش یک پیزوالکتریک جریان مستقیم برق وصل می‌شود، با وصل شدن جریان طول پیزوالکتریک زیاد می‌شود و با ضربه‌ای که به دیافراگم وارد می‌کند باعث پرت شدن قطره زیستی به بیرون می‌شود (شکل ۱۲ ب).

۲.۲ اکستروژن

در این روش می‌توان با استفاده از سه تکنیک پنوماتیکی (استفاده از فشار هوا)، مکانیکی (استفاده از پیستون) و استفاده از ماریچ (ماردون) مواد مورد نظر را چاپ کرد. در این روش مواد به وسیله یک فشار یا نیروی مکانیکی به صورت رشته‌ای به وسیله سه محور پرینتر بر روی کاغذ زیستی چاپ می‌شوند. این روش چاپ معمولاً برای رسوب جوهر با تراکم سلول بالا و ویسکوزیته بالا مناسب است. خطر گرفتگی نازل در این روش از روش جوهرافشان کمتر است. شکل ۱۳ روش‌های فرایند اکستروژن را نمایش می‌دهد. که در آن الف) اکستروژن به وسیله فشار هوا، ب) اکستروژن به وسیله پیستون و پ) استفاده از یک ماردون صورت می‌گیرد.

۳.۳ تخلیه قطره بر اساس میکروکانال

این روش را می‌توان به عنوان یک روش بین جوهرافشان و اکستروژن در نظر گرفت. اگر چه همانند روش اکستروژن، از فشار استفاده شده است ولی جوهر به دلیل وجود یک شیر که به وسیله جریان مغناطیسی عمل می‌کند، به شکل قطره‌ای از نازل خارج می‌شود. ادغام این قطرات اجازه می‌دهد تا شکل یا داربست مورد نظر شکل گیرد. اندازه قطرات با تغییر فشار و زمان باز یا بسته شدن شیر کنترل می‌شود. معمولاً اندازه قطرات در این روش از روش جوهرافشان بزرگ‌تر است. شکل ۱۴ این فرایند را به خوبی نشان می‌دهد.

۴.۳ چاپ به وسیله لیزر

چاپ زیستی با لیزر بر مبنای اصول انتقال مستقیم القا شده توسط لیزر است. این روش در ابتدا برای فلزات استفاده می‌شد، ولی امروزه از آن برای چاپ سلول‌ها هم استفاده می‌شود که پیشرفت موفقیت آمیزی در این زمینه داشته است. این روش برای چاپ بافت و اعصاب مناسب است.

دستگاه چاپ زیستی با لیزر شامل یک پرتوی لیزر، یک سیستم متمرکز کننده و یک نوار با قابلیت جابجاشونده که معمولاً از شیشه است و دارای یک لایه جذب‌کننده انرژی لیزر (مانند طلا یا تیتانیوم) و یک لایه از مواد زیستی (سلول یا هیدروژل) است. همانطور که در شکل ۱۵ نشان داده شده است. اساس کار این روش به این صورت است که با استفاده از پالس‌های لیزری متمرکز شده بر روی نوار، یک حباب فشار بالا را ایجاد می‌کند که مواد سلولی را به سمت بستر مورد نظر (سطحی که قرار است سلول روی آن چاپ شود) هدایت می‌کند. وضوح این روش تحت تأثیر بسیاری از عوامل از قبیل انرژی

۴ چاپ سه‌بعدی در حوزه پزشکی

برای حفظ خواص مکانیکی اولیه و همچنین اطمینان حاصل شدن از عدم سقوط ساختارهای بافت مانند منافذ، کانال‌ها و شبکه‌ها است. مهمتر از همه، مواد باید از پیوستگی سلولی، تکثیر و تمایز پشتیبانی کند [۳۷، ۳۸].

۱.۵ کلاژن

کلاژن فراوان‌ترین پروتئین ساختاری موجود در ماتریکس خارج سلولی بومی (ECM) است.

کلاژن به دلیل زیست‌سازگاری عالی، تجزیه‌پذیری و زیست فعال بودن بسیار عالی به‌عنوان یک ماده زیستی مورد بهره‌برداری قرار گرفته است. با این حال، خواص مکانیکی ضعیف و تجزیه بیولوژیکی سریع هیدروژل‌های کلاژن بازسازی شده همیشه مشکلی برای توسعه بیشتر آن‌ها به‌ویژه برای مهندسی بافت عروقی بوده است [۳۹].

۲.۵ کیتوسان

کیتوسان، پلی ساکاریدی طبیعی، مشابه ساختار سلولز است و از استیل زدایی کیتین به‌دست می‌آید. کیتین از مهم‌ترین پلی ساکاریدهای طبیعی است که اولین بار در سال ۱۸۸۴ شناخته شد. کیتین، دومین زیست پلیمر از نظر فراوانی در طبیعت پس از سلولز است که به‌وسیله بسیاری از موجودات زنده ساخته می‌شود. این ماده، سازنده اصلی دیواره سلولی قارچ‌ها، اسکلت خارجی بندپایانی چون خرچنگ، میگو و حشرات است. از اوایل دهه ۱۹۹۰ که کیتوسان وارد عرصه‌های دارویی شده است، تیم‌های تحقیقاتی علمی و صنعتی برای ایجاد سامانه جدید درمانی مؤثرتر بر پایه آن‌ها شکل گرفته است. کیتوسان ویژگی امیدوارکننده‌ای به‌عنوان حامل دارورسانی نشان می‌دهد. در مقایسه با تمام پلیمرهای زیست تخریب‌پذیر دیگر، تنها کیتوسان ویژگی کاتیونی دارد که آن را منحصر به فرد می‌کند. این خاصیت کاتیونی از حضور گروه آمین نوع اول در پیکره پلیمر کیتوسان ناشی می‌شود که باعث ایجاد خواص مختلفی در سامانه‌های دارورسانی می‌شود. از جمله خواص کیتوسان، غیرسمیت، زیست‌سازگاری، زیست تخریب‌پذیری، قابلیت جذب سطحی روی سطوح باردار منفی به‌دلیل ماهیت پلی الکترولیتی کیتوسان در محیط‌های اسیدی، قابلیت تشکیل ژل، خون‌سازگاری، سازگاری با سلول و بافت، پایداری حرارتی و شیمیایی و اثرات ضدقارچی و ضدباکتریایی و همچنین هزینه کم است که آن را برای انواع فرایندهای علمی و مهندسی مناسب می‌سازد [۴۰].

۳.۵ پلی لاکتیک اسید

پلی لاکتیک اسید به‌دلیل خواص مکانیکی، زیستی و زیست تخریب‌پذیری خوب، از پلیمرهای زیست تخریب‌پذیر با قابلیت‌های زیاد به‌شمار می‌آید. این پلیمر سنتزی بر پایه لاکتیک اسید است و از تخمیر منابع کشاورزی مانند ذرت به‌دست می‌آید. همچنین تولید پلی لاکتیک اسید از راه استخراج نشاسته از گیاهانی مانند ذرت و استخراج قند از گیاهانی مانند چغندر قند آغاز می‌شود [۴۱].

هر ساله، چاپ سه‌بعدی برنامه‌های کاربردی بیشتری را در زمینه مراقبت‌های بهداشتی ارائه می‌دهد که به نجات و بهبود زندگی به روش‌هایی که تاکنون تصور نشده است کمک می‌کند. در حقیقت، از چاپ سه‌بعدی در طیف گسترده‌ای از مراقبت‌های بهداشتی استفاده شده است. همچنین چاپ سه‌بعدی یکی از مهم‌ترین فناوری‌های است که می‌تواند در زمینه‌های کلینیکی، بهبود دارو و مراقبت‌های بهداشتی، ایجاد مراقبت مناسب، در دسترس و شخصی‌سازی کمک کند [۳۵]. چاپ سه‌بعدی در حوزه پزشکی به دو دسته مهندسی بافت با داربست و مهندسی بافت بدون داربست تقسیم بندی می‌شود. در گروه با داربست‌ها، داربستی از بافت مورد نظر ساخته می‌شود و سپس داربست با سلول‌های زنده مربوط به بافت پر می‌شود. داربست‌ها را متخلخل طراحی می‌کنند تا بتوانند سلول‌ها، مواد مغذی و اکسیژن را دریافت نمایند و عموماً به دو صورت طراحی می‌شوند. گاهی سلول و داربست بطور همزمان ساخته می‌شوند و گاهی سلول بر روی داربست‌های از پیش ساخته شده قرار می‌گیرد، در گروه دوم بی‌داربست‌ها، سلول‌ها مستقیماً روی یکدیگر قرار می‌گیرند و فعالیت‌های طبیعی سلول مانند نفوذ باعث تولید ساختار می‌شود. در این گروه ساخت رگ و رساندن مواد مغذی یک چالش بسیار بزرگ محسوب می‌شود. چرا که در صورت رساندن مواد مغذی و اکسیژن و عدم دفع مواد ضایعات سلول خواهد مرد [۳۶].

۵ مواد زیستی

در ابتدا فناوری‌های چاپ سه‌بعدی برای کاربردهای غیربیولوژیکی مانند رسوب فلزات، سرامیک و پلیمرهای گرمانرم ساخته شد و به‌طور کلی شامل استفاده از حلال‌های آلی با دماهای بالا یا عوامل متقابل است که با سلول‌های زنده و مواد زیستی سازگار نیستند. بنابراین، یکی از چالش‌های اصلی در زمینه چاپ سه‌بعدی زیستی، انتخاب موادی است که نه تنها با خواص بیولوژیکی و فرایند چاپ سازگار باشد، بلکه توانایی فراهم کردن خواص مکانیکی و عملکردی مورد نیاز برای ساختارهای بافت را داشته باشد. مواد مورد استفاده برای داربست را می‌توان به دو گروه زیستی (طبیعی) و مصنوعی تقسیم کرد. مواد زیستی مانند فیبرین، آلژینات، سلولز، ژلاتین و کلاژن که اغلب از بافت‌های حیوانی یا انسان جدا شده‌اند و دارای خواص بیولوژیکی خوبی مانند تجزیه زیستی آسان و چسبندگی بالا با کندروسیت‌ها هستند. با این حال، خواص مکانیکی بد آن‌ها مانع استفاده موثر آن‌ها می‌شود. علاوه بر این، مواد زیستی مصنوعی مانند پلی کاپرولاکتون، پلی اسید لاکتیک، گلیکولیک اسید و پلی لاکتیک اسید دارای ویژگی‌های مؤثر مکانیکی برای داربست‌ها هستند، اما خواص بیولوژیکی آن‌ها در مقابل مواد زیستی ضعیف است. همانطور که انواع مواد بیولوژیکی برای برنامه‌های پزشکی افزایش می‌یابد، لیست ویژگی‌های مطلوب برای مواد قابل چاپ پیچیده شده است. مواد باید مکانیسم مناسب برای اتصال به یکدیگر را برای تسهیل رسوب زیست محیطی داشته باشند، باید برای پیوند در طولانی مدت با یکدیگر سازگار باشند و باید ویژگی‌های تورم مناسب و ثبات کوتاه مدت داشته باشند. ثبات کوتاه مدت

۶ خصوصیات هیدروژل‌ها در تولید زیستی

مراجع

- [1] Shafraneck, Ryan T, Millik, Siyami C, Smith, Patrick T, Lee, Chang-Uk, Boydston, Andrew J, and Nelson, Alshakim. Stimuli-responsive materials in additive manufacturing. *Progress in Polymer Science*, 2019.
- [2] Park, Jisun, Lee, Sang Jin, Chung, Solchan, Lee, Jun Hee, Kim, Wan Doo, Lee, Jae Young, and Park, Su A. Cell-laden 3d bioprinting hydrogel matrix depending on different compositions for soft tissue engineering: characterization and evaluation. *Materials Science and Engineering: C*, 71:678-684, 2017.
- [3] Sercombe, Timothy B, Xu, Xiaoxue, Challis, VJ, Green, Richard, Yue, Sheng, Zhang, Ziyu, and Lee, Peter D. Failure modes in high strength and stiffness to weight scaffolds produced by selective laser melting. *Materials & Design*, 67:501-508, 2015.
- [4] Soufivand, Anahita Ahmadi, Abolfathi, Nabiollah, Hashemi, Seyyed Ataollah, and Lee, Sang Jin. Prediction of mechanical behavior of 3d bioprinted tissue-engineered scaffolds using finite element method (fem) analysis. *Available at SSRN 3431851*, 2019.
- [5] Kadry, Hossam, Wadnap, Soham, Xu, Changxue, and Ahsan, Fakhrul. Digital light processing (dlp) 3d-printing technology and photoreactive polymers in fabrication of modified-release tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 135:60-67, 2019.
- [6] Ngo, Tuan D, Kashani, Alireza, Imbalzano, Gabriele, Nguyen, Kate TQ, and Hui, David. Additive manufacturing (3d printing): A review of materials, methods, applications and challenges. *Composites Part B: Engineering*, 143:172-196, 2018.
- [7] Mu, Quanyi, Wang, Lei, Dunn, Conner K, Kuang, Xiao, Duan, Feng, Zhang, Zhong, Qi, H Jerry, and Wang, Tiejun. Digital light processing 3d printing of conductive complex structures. *Additive Manufacturing*, 18:74-83, 2017.
- [8] Rider, Patrick, Kačarević, Željka Perić, Alkildani, Said, Retnasingh, Sujith, and Barbeck, Mike. Bioprinting of tissue engineering scaffolds. *Journal of tissue engineering*, 9:2041731418802090, 2018.
- [9] Chung, Johnson HY, Kade, Juliane, Jeiranikhameneh, Ali, Yue, Zhilian, Mukherjee, Payal, and Wallace, Gordon G. A bioprinting printing approach to regenerate cartilage for microtia treatment. *Bioprinting*, p. e00031, 2018.
- [10] Lee, Jung-Seob, Kim, Byoung Soo, Seo, Donghwan, Park, Jeong Hun, and Cho, Dong-Woo. Three-dimensional cell printing of large-volume tissues: Application to ear regeneration. *Tissue Engineering Part C: Methods*, 23(3):136-145, 2017.
- [11] Jeon, Byoungjun, Lee, Chiwon, Kim, Myungjoon, Choi, Tae Hyun, Kim, Sungwan, and Kim, Sukwha. Fabrication of three-dimensional scan-to-print ear model for microtia reconstruction. *Journal of surgical research*, 206(2):490-497, 2016.
- [12] Zopf, David A, Mitsak, Anna G, Flanagan, Colleen L, Wheeler, Matthew, Green, Glenn E, and Hollister, Scott J. Computer aided-designed, 3-dimensionally printed porous

هیدروژل‌ها موادی با شبکه ملکولی سه‌بعدی هستند که مصرف آب بالای دارند. محتوای بالا آب آن‌ها را قادر می‌سازد تا سلول‌ها را جذب و غوطه‌ور کنند بدون اینکه به سلول آسیبی برسانند. بنابراین هیدروژل به‌عنوان مواد پایه برای چاپگرهای زیستی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۸]. هیدروژل به‌عنوان یک جوهر زیستی برای چاپ سه‌بعدی، به‌علت خواص زیستی عالی، ویژگی آبدوستی هیدروژل، خواص مکانیکی نرم که تقلیدی از ماتریس طبیعی خارج از سلول است، مناسب است. و همچنین خواص مکانیکی کم هیدروژل‌ها به‌عنوان یک محدودیت به‌ویژه در بافت‌های استخوانی به‌شمار می‌رود [۴۲]. استفاده از هیدروژل‌ها به‌عنوان یک حامل برای سلول‌ها و یا ترکیبات زیستی برای بسیاری از رویکردهای بیوفیزیکی مبتنی بر رسوب توصیف شده است. مناسب بودن یک هیدروژل برای یک فرایند تولید زیستی خاص به‌طور عمده به خواص فیزیکی و شیمیایی آن بستگی دارد. توسعه سیستم‌های قوی هیدروژل برای تولید زیستی، به‌عنوان مثال، هیدروژل‌هایی که برای تولید و کشت سلولی مناسب هستند، همچنان یک چالش هستند. ویژگی‌های تورم یا انقباض هیدروژل نیز باید در هنگام طراحی ساختار بافت زیستی با اندازه خاص مورد توجه قرار گیرد [۴۳]. هیدروژل‌هایی مانند آلژینات، کلاژن و آگارز بیشترین توجه را به‌عنوان ماتریس امیدوار کننده برای چاپ زیستی به‌دلیل سازگاری زیستی خوب، سمیت کم، محتوای آب بالا و تقلید ECM^{۱۶} طبیعی، جذب کرده‌اند [۴۴].

۷ جمع‌بندی

در این تحقیق ابتدا فرایند ساخت افزایشی و سپس انواع روش‌های ساخت افزایشی از جمله استریولیتوگرافی، پردازش دیجیتال نور، مدل‌سازی رسوب ذوبی، پخت لیزر به‌صورت انتخابی، ذوب لیزر به‌صورت انتخابی، تولید لایه‌لایه قطعات، ذوب به‌وسیله پرتوی الکترونی و اکستروژن نیمه‌جامد شرح داده شد. در تکنولوژی ساخت افزایشی، به دلیل حذف برخی از مراحل مانند ساخت قالب، قالب‌گیری مواد، پرس و عملیات اختلاط، فرایند ساخت آسان و کم‌هزینه‌تر است. چاپ سه‌بعدی امکان ساخت اجسام با پیچیدگی بالا به شیوه‌ای سریع و مقرون به‌صرفه را فراهم می‌کند. این تکنولوژی امروزه در حوزه‌های زیادی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

همان‌طور که اشاره شد چاپ سه‌بعدی در حوزه پزشکی پیشرفت خوبی داشته است که آن را چاپ سه‌بعدی زیستی می‌نامند. انواع روش‌های چاپ سه‌بعدی زیستی، روش چاپ جوهرافشان، اکستروژن، تخلیه قطره براساس میکروکانال و چاپ به وسیله لیزر است. از جمله کاربردهای این فرایند در حوزه پزشکی، می‌توان به ساخت بافت‌های زیستی و داربست‌های زیستی اشاره کرد. با استفاده از چاپ سه‌بعدی زیستی برای ساخت داربست‌ها، می‌توان داربست‌های متخلخل با خواص مکانیکی مطلوب و هندسه‌های پیچیده‌ای با مواد مختلفی تولید کرد.

¹⁶Extracellular Matrix

- [25] Kruth, J-P, Mercelis, Peter, Van Vaerenbergh, J, Froyen, Ludo, and Rombouts, Marleen. Binding mechanisms in selective laser sintering and selective laser melting. *Rapid prototyping journal*, 2005.
- [26] Fina, Fabrizio, Goyanes, Alvaro, Gaisford, Simon, and Basit, Abdul W. Selective laser sintering (sls) 3d printing of medicines. *International journal of pharmaceutics*, 529(1-2):285-293, 2017.
- [27] Santos, Edson Costa, Shiomi, Masanari, Osakada, Kozo, and Laoui, Tahar. Rapid manufacturing of metal components by laser forming. *International Journal of Machine Tools and Manufacture*, 46(12-13):1459-1468, 2006.
- [28] Ahmed, Naveed. Direct metal fabrication in rapid prototyping: A review. *Journal of Manufacturing Processes*, 42:167-191, 2019.
- [29] Biamino, Sara, Penna, A., Ackelid, Ulf, Sabbadini, S., Tassa, Oriana, Fino, Paolo, Pavese, Matteo, Genaro, P., and Badini, C. Electron beam melting of Ti-48 Al-2 C-2 Nb alloy: Microstructure and mechanical properties investigation. *Intermetallics*, 19:776-781, 06 2011.
- [30] Murr, Lawrence E, Gaytan, SM, Ceylan, A, Martinez, E, Martinez, JL, Hernandez, DH, Machado, BI, Ramirez, DA, Medina, F, Collins, S, et al. Characterization of titanium aluminide alloy components fabricated by additive manufacturing using electron beam melting. *Acta materialia*, 58(5):1887-1894, 2010.
- [31] Nguyen, Alexander K and Narayan, Roger J. 3d printing in the biomedical field. *Encyclopedia of Biomedical Engineering*, 90(6):3.99875-1, 2018.
- [32] Lee, Jungwoo, Cuddihy, Meghan J, and Kotov, Nicholas A. Three-dimensional cell culture matrices: state of the art. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 14(1):61-86, 2008.
- [33] Włodarczyk-Biegun, Małgorzata K and del Campo, Aránzazu. 3d bioprinting of structural proteins. *Biomaterials*, 134:180-201, 2017.
- [34] Murphy, Sean V and Atala, Anthony. 3d bioprinting of tissues and organs. *Nature biotechnology*, 32(8):773, 2014.
- [35] Aimar, Anna, Palermo, Augusto, and Innocenti, Bernardo. The role of 3d printing in medical applications: A state of the art. *Journal of healthcare engineering*, 2019, 2019.
- [36] Bakhshinejad, Ali and D'souza, Roshan M. A brief comparison between available bio-printing methods. in *2015 IEEE Great Lakes biomedical conference (GLBC)*, pp. 1-3. IEEE, 2015.
- [37] Murphy, Sean V and Atala, Anthony. 3d bioprinting of tissues and organs. *Nature biotechnology*, 32(8):773, 2014.
- [38] Zineh, Babak Roushangar, Shabgard, Mohammad Reza, and Roshangar, Leila. Mechanical and biological performance of printed alginate/methylcellulose/halloysite nanotube/polyvinylidene fluoride bio-scaffolds. *Materials Science and Engineering: C*, 92:779-789, 2018.
- [39] Chen, Jinlin, Cai, Zhongyuan, Wei, Qingrong, Wang, Dan, Wu, Jun, Tan, Yanfei, Lu, Jian, and Ai, Hua. Proanthocyanidin-crosslinked collagen/konjac glucomannan hydrogel with improved mechanical properties and mri tissue bioscaffolds for craniofacial soft tissue reconstruction. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 152(1):57-62, 2015.
- [13] Norman, James, Madurawe, Rapti D, Moore, Christine MV, Khan, Mansoor A, and Khairuzzaman, Akm. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3d-printed drug products. *Advanced drug delivery reviews*, 108:39-50, 2017.
- [14] Ventola, C Lee. Medical applications for 3d printing: current and projected uses. *Pharmacy and Therapeutics*, 39(10):704, 2014.
- [15] Maulvi, Furqan A, Shah, Manthali J, Solanki, Bosky S, Patel, Akanksha S, Soni, Tejal G, and Shah, Dinesh O. Application of 3d printing technology in the development of novel drug delivery systems. *Int J Drug Dev & Res*, 9(1):44-9, 2017.
- [16] Economidou, Sophia N, Pere, Cristiane Patricia Pissinato, Reid, Andrew, Uddin, Md Jasim, Windmill, James FC, Lamprou, Dimitrios A, and Douroumis, Dennis. 3d printed microneedle patches using stereolithography (sla) for intradermal insulin delivery. *Materials Science and Engineering: C*, 102:743-755, 2019.
- [17] Javidrad, F and Pourmoayed, AR. Contour curve reconstruction from cloud data for rapid prototyping. *Robotics and Computer-Integrated Manufacturing*, 27(2):397-404, 2011.
- [18] Parandoush, Pedram and Lin, Dong. A review on additive manufacturing of polymer-fiber composites. *Composite Structures*, 182:36-53, 2017.
- [19] Wang, Jie, Goyanes, Alvaro, Gaisford, Simon, and Basit, Abdul W. Stereolithographic (sla) 3d printing of oral modified-release dosage forms. *International journal of pharmaceutics*, 503(1-2):207-212, 2016.
- [20] Alhnan, Mohamed A, Okwuosa, Tochukwu C, Sadia, Muzna, Wan, Ka-Wai, Ahmed, Waqar, and Arafat, Basel. Emergence of 3d printed dosage forms: opportunities and challenges. *Pharmaceutical research*, 33(8):1817-1832, 2016.
- [21] Yaman, Ulas, Dolen, Melik, Dilberoglu, Ugur M, and Gharehpapagh, Bahar. A new method for generating image projections in dlp-type 3d printer systems. *Procedia Manufacturing*, 11:490-500, 2017.
- [22] Varghese, Giftymol, Moral, Mónica, Castro-García, Miguel, López-López, Juan José, Marín-Rueda, Juan Ramón, Yagüe-Alcaraz, Vicente, Hernández-Afonso, Lorena, Ruiz-Morales, Juan Carlos, and Canales-Vázquez, Jesus. Fabrication and characterisation of ceramics via low-cost dlp 3d printing. *Boletín de la Sociedad Española de Cerámica y Vidrio*, 57(1):9-18, 2018.
- [23] Chen, Zhangwei, Li, Ziyong, Li, Junjie, Liu, Chengbo, Lao, Changshi, Fu, Yuelong, Liu, Changyong, Li, Yang, Wang, Pei, and He, Yi. 3d printing of ceramics: A review. *Journal of the European Ceramic Society*, 39(4):661-687, 2019.
- [24] Sun, Q, Rizvi, GM, Bellehumeur, CT, and Gu, P. Effect of processing conditions on the bonding quality of fdm polymer filaments. *Rapid Prototyping Journal*, 14(2):72-80, 2008.

- laden scaffolds for intervertebral disc regeneration. *Materials Letters*, 223:219–222, 2018.
- [43] Malda, Jos, Visser, Jetze, Melchels, Ferry P, Jüngst, Tomasz, Hennink, Wim E, Dhert, Wouter JA, Groll, Jürgen, and Hutmacher, Dietmar W. 25th anniversary article: engineering hydrogels for biofabrication. *Advanced materials*, 25(36):5011–5028, 2013.
- [44] Yang, Xingchen, Lu, Zhenhui, Wu, Huayu, Li, Wei, Zheng, Li, and Zhao, Jinmin. Collagen-alginate as bioink for three-dimensional (3d) cell printing based cartilage tissue engineering. *Materials Science and Engineering: C*, 83:195–201, 2018.
- trackable biodegradation for potential tissue engineering scaffolds. *Journal of Materials Chemistry B*, 2020.
- [40] Sahar goneh Farahani, Mohammad Reza Naimi Jamal, Seyed Morteza Naqib. Overview of chitosan-based nanocomposite fabrication in drug delivery. *Iran Polymer Technology*, 2(13):67–76, 2017.
- [41] Farnah sadat Fatahi, Akbar Khodami, Hossein Izdan. Review on production, properties, and applications of poly(lactic acid) fibers. *Textile Science and Technology*, 91(8):11–17, 2016.
- [42] Hu, Duo, Wu, Dongwei, Huang, Lin, Jiao, Yanpeng, Li, Lihua, Lu, Lu, and Zhou, Changren. 3d bioprinting of cell-