

# Physicomechanical Properties, Release Behavior and Cell Proliferation of PVA/Agar/PEG Hydrogel Containing Aloe Vera

Hanieh Daneshian<sup>1</sup>, Mahdi Entezam<sup>2\*</sup>, and Navid Nasisrizadeh<sup>1</sup>

1. Department of Textile and Polymer Engineering, Yazd Branch, Islamic Azad University,  
P.O. Box 89158-13135, Yazd, Iran

2. Department of Chemical and Polymer Engineering, Faculty of Engineering, Yazd University,  
P.O. Box 89195-741, Yazd, Iran

Received: 25 September 2020, accepted: 25 January 2021

## ABSTRACT

**Hypothesis:** Loading of herbal drugs within the polymer hydrogel matrix significantly improves its performance as wound dressing. In this way, the drug amount loaded into the hydrogel plays a key role and can influence the physicomechanical properties, drug release behavior, and cell proliferation of hydrogel.

**Methods:** Hydrogels based on poly(vinyl alcohol) (PVA)/agar/poly(ethylene glycol) (PEG) containing various amounts (0, 0.2, 0.5, 1 and 2% by wt) of aloe vera were prepared by electron beam irradiation method at a dose of 25 kGy and keeping their water solution under the ambient atmosphere. The effect of aloe vera amount on the gel content, equilibrium swelling degree, dehydration and tensile mechanical properties of hydrogel along with aloe vera release behavior from the hydrogel and fibroblast cell proliferation was investigated.

**Findings:** The results obtained from the measurements indicated that with increasing aloe vera content from 0.2 wt% to 1 wt%, the gel content decreased from 55 to 47%, and the swelling degree increased from 195 to 294%. Unexpectedly, the incorporation of aloe vera to 1 wt% into the hydrogel enhanced its tensile strength by 30%, and its elongation-at-break by 119%. The dehydration phenomenon of the hydrogel was notably accelerated in the presence of aloe vera. The release kinetics of aloe vera from the hydrogel showed linear behavior and the highest release rate and amount (about 70%) was obtained for the hydrogel containing 1 wt% aloe vera. The proliferation of fibroblast cells was also the most for the hydrogel with 1 wt% aloe vera. Finally, based on the results of studies, the optimal amount of aloe vera in hydrogel was determined to be 1 wt%.

### Keywords:

hydrogel,  
poly(vinyl alcohol),  
aloe vera,  
physicomechanical properties,  
cell proliferation

(\*To whom correspondence should be addressed.

E-mail: M.Entezam@yazd.ac.ir

### Please cite this article using:

Daneshian H., Entezam M., and Nasisrizadeh N., Physicomechanical Properties, Release Behavior and Cell Proliferation of PVA/Agar/PEG Hydrogel Containing Aloe Vera, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **34**, 69-80, 2021.

# خواص فیزیکی-مکانیکی، رفتار رهایش و تکثیر سلولی هیدروژل پلی(وینیل الکل)-آگار-پلی(اتیلن گلیکول) دارای آلوئه‌ورا

دسترس پذیر در نشانی: <http://jips.ippi.ac.ir>

مجله علوم و تکنولوژی پلیمر،

سال سی و چهارم، شماره ۱

صفحه ۸۰-۶۹، ۱۴۰۰

ISSN: 1016-3255

Online ISSN: 2008-0883

DOI: 10.22063/JIPST.2021.1794

حانیه دانشیان<sup>۱</sup>، مهدی انتظام<sup>۲\*</sup>، نوید نصیری‌زاده<sup>۱</sup>

۱- یزد، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد یزد، دانشکده مهندسی نساجی و پلیمر، صندوق پستی ۸۹۱۵۸-۱۳۱۳۵

۲- یزد، دانشگاه یزد، پردیس فنی و مهندسی، گروه مهندسی شیمی و پلیمر، صندوق پستی ۸۹۱۹۵-۷۴۱

دریافت: ۱۳۹۹/۷/۴، پذیرش: ۱۳۹۹/۱۱/۶

## چکیده

**فرضیه:** بارگذاری داروهای گیاهی در ماتریس هیدروژل‌های پلیمری، کارایی آن‌ها را برای کاربرد در زخم‌پوش به‌طور مؤثری بهبود می‌بخشد. در این راستا، مقدار داروی بارگذاری‌شده در هیدروژل نقش اساسی ایفا می‌کند و بر خواص فیزیکی-مکانیکی هیدروژل، رفتار رهایش دارو و تکثیر سلولی بر هیدروژل اثرگذار است.

**روش‌ها:** در این پژوهش، هیدروژل‌های بر پایه پلی(وینیل الکل)-آگار-پلی(اتیلن گلیکول) (PVA-Agar-PEG) دارای مقدارهای مختلف آلوئه‌ورا (۰، ۰/۲، ۰/۵، ۱ و ۲ wt%) با پرتودهی الکترونی محلول آبی آن‌ها در شرایط جو محیط و دز ۲۵ kGy تهیه شدند و اثر ترکیب درصد آلوئه‌ورا بر مقدار ژل، تورم تعادلی، مقدار آب‌زدایی و خواص مکانیکی کششی هیدروژل در کنار رفتار رهایش آلوئه‌ورا از هیدروژل و تکثیر سلولی فیبروبلاست بر آن بررسی شد.

**یافته‌ها:** نتایج ارزیابی‌ها نشان داد، با افزایش مقدار آلوئه‌ورا در هیدروژل از ۰/۲٪ به ۱٪ وزنی مقدار ژل آن از ۵۵٪ به ۴۷٪ کاهش و مقدار تورم آن از ۱۹۵٪ به ۲۹۴٪ افزایش یافت. برخلاف انتظار، افزایش آلوئه‌ورا تا مقدار ۱٪ وزنی به هیدروژل موجب افزایش ۳۰٪ استحکام کششی و افزایش ۱۱۹٪ ازدیاد طول تا پارگی شد. پدیده آب‌زدایی هیدروژل در مجاورت آلوئه‌ورا تا حدی سرعت یافت. سینتیک رهایش آلوئه‌ورا از هیدروژل رفتار خطی نشان داد و بیشترین سرعت و مقدار رهایش (حدود ۷۰٪) با هیدروژل دارای ۱٪ وزنی آلوئه‌ورا به‌دست آمد. تکثیر سلول‌های فیبروبلاست نیز برای نمونه هیدروژل دارای ۱٪ وزنی آلوئه‌ورا بیشینه بود. در نهایت، بر اساس نتایج مطالعات، مقدار بهینه آلوئه‌ورا در هیدروژل ۱٪ وزنی تعیین شد.

## واژه‌های کلیدی

هیدروژل،  
پلی(وینیل الکل)،  
آلوئه‌ورا،  
خواص فیزیکی-مکانیکی،  
تکثیر سلولی

\* مسئول مکاتبات، پیام‌نگار:

M.Entezam@yazd.ac.ir

## مقدمه

در سال‌های اخیر هیدروژل‌ها با ساختار شبکه‌ای شامل بیش از ۹۰٪ آب، با قابلیت متورم شدن به مقدار شایان توجه در آب و بدون حل‌پذیری در آن، به‌عنوان ماده زیستی به‌عنوان زخم‌پوش در درمان انواع زخم‌های ناشی از سوختگی، تاول‌های عفونی، عمل جراحی و نیز هیدروژل‌های پلیمری انتقال‌دهنده دارو کاربرد روزافزونی پیدا کرده‌اند [۱-۳]. زخم‌پوش‌های هیدروژلی با ایجاد محیطی مرطوب و خنک برای زخم، جذب ترشح‌های آن و کمک به رشد سلول‌های بافت پوششی (epithelium) روی زخم موجب سرعت‌بخشیدن درمان آن می‌شوند [۴،۵].

از میان پلیمرهای سنتزی، پلی(وینیل الکل) (PVA) با داشتن خواصی نظیر زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، نداشتن سمیت و سرطان‌زایی، حل‌پذیری در آب و به‌ویژه قیمت نسبتاً ارزان در مقایسه با اکثر پلیمرهای سنتزی، توجه ویژه‌ای را از دیدگاه علمی و تجاری در ساخت هیدروژل‌ها به خود اختصاص داده است [۶-۸]. از طرفی خواص مکانیکی نسبتاً کم و پایداری گرمایی ضعیف از ضعف‌های هیدروژل‌ها بر پایه PVA هستند [۹-۱۱]. نتایج مطالعات پژوهشگران نشان داد، اضافه‌شدن برخی از پلیمرهای طبیعی مانند آگار [۱۲]، کیتوسان [۱۳] و کاراگینان [۱۴] به PVA امکان تهیه هیدروژل‌ها با خواص مکانیکی و ژل‌شدن بهتر را فراهم می‌کند. استفاده از آگار به‌عنوان عاملی برای افزایش استحکام مکانیکی در سنتز هیدروژل ممکن است، باعث نفوذ آسان‌تر میکروارگانیسم‌ها به داخل هیدروژل به‌ویژه در محیط‌های گرم‌سیر و با رطوبت زیاد شود [۱۵]. به‌عنوان راه‌حلی برای مشکل اخیر، استفاده از پلی(اتیلن گلیکول) (PEG) در تهیه هیدروژل‌ها با کاربرد در زخم‌پوش‌ها توصیه شده است. در حقیقت، قابلیت ایفای نقش سدی در برابر باکتری‌ها را برای نفوذ به هیدروژل دارد [۱۶،۱۷].

بارگذاری دارو در ماتریس هیدروژل‌ها، کارایی آن‌ها در درمان موضعی زخم را به‌صورت هدفمند و به‌طور شایان توجهی بهبود می‌بخشد. در این راه، معمولاً از آنتی‌بیوتیک‌ها مانند جنتامایسین، فلوکساسین و مینوسیلین در درمان عفونت زخم استفاده می‌شود. اما، استفاده مداوم این داروها به ایجاد مقاومت میکروارگانیسم‌ها در برابر آن‌ها منجر می‌شود که چالش بزرگی برای علم پزشکی است [۱۸]. برای غلبه بر حل این مشکل توسعه زخم‌پوش‌های ضد میکروبی بر پایه مواد طبیعی با خواص درمانی، بسیار مورد توجه قرار گرفته است [۱۹-۲۴]. ژل آلئوئورا به‌عنوان ماده گیاهی دارای خواص درمانی مانند ضد التهابی و ضد عفونی و فعالیت ضد میکروبی است. همچنین، به رشد و تکثیر سلول‌های پوستی، فیبروبلاست‌ها و

تشکیل ماتریس خارج سلولی در محل بافت آسیب‌دیده کمک می‌کند [۲۵،۲۶]. این ویژگی‌های آلئوئورا موجب شده است که کاربرد آن به‌عنوان زخم‌پوش مطلوب باشد و اعتقاد بر این است که آلئوئورا می‌تواند عامل مؤثری در سرعت‌بخشیدن به بهبود زخم و جایگزین مناسبی برای داروهای شیمیایی باشد و معمولاً برای از بین بردن عفونت‌های باکتریایی در زخم نیز استفاده می‌شود [۵،۲۰]. بر این اساس کارهای پژوهشی متعددی در زمینه استفاده از آلئوئورا به‌عنوان دارو در سامانه‌های پلیمری از جمله هیدروژل‌های پلیمری انجام شده است [۳۲-۲۷،۲۰،۵].

Park و Nho [۲۷] خواص فیزیکی-مکانیکی هیدروژل‌های بر پایه آمیخته PVA-پلی(وینیل پیرولیدون) (PVP) دارای آلئوئورا تهیه‌شده با تلفیق روش‌های انجماد-ذوب و پرتودهی گاما را مطالعه کردند. بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، با افزایش دز پرتودهی و تعداد چرخه انجماد-ذوب مقدار ژل و استحکام هیدروژل افزایش و مقدار تورم آن کاهش یافت. افزایش مقدار آلئوئورا در هیدروژل اثر معکوسی نسبت به اثر دز پرتودهی و چرخه انجماد-ذوب نشان داد. هیدروژل تهیه‌شده در فرایند پرتودهی با دز ۲۵ kGy و دو بار چرخه انجماد-ذوب برای بهبود درمان زخم حیوانی استفاده شد که عملکرد مناسبی در سرعت‌بخشیدن درمان داشت. Periera و همکاران [۲۰] خواص فیزیکی فیلم‌های هیدروژلی آلژینات دارای آلئوئورا را بررسی کردند. آن‌ها گزارش کردند، وجود آلئوئورا و افزایش مقدار آن در فیلم آلژینات موجب افزایش شفافیت، درجه تورم و مقدار تخریب برون‌تنی فیلم می‌شود و فیلم‌های آلژینات دارای آلئوئورا را برای کاربرد زخم‌پوش مناسب دانستند. نتایج مطالعات Hajian و همکاران [۲۹] در زمینه فیلم‌های PVA دارای آلئوئورا حاکی از آن است که افزایش مقدار آلئوئورا تا ۳۰٪ وزنی در فرمول‌بندی فیلم، به افزایش خواص مکانیکی کششی و مقدار جذب آب آن منجر می‌شود و افزایش بیشتر مقدار آلئوئورا در فرمول‌بندی موجب تضعیف این خواص فیلم می‌شود. فیلم‌ها با مقدار زیادی آلئوئورا سطوح متخلخل‌تری داشتند. وجود آلئوئورا در فیلم PVA بدون هیچ سمیتی به تقویت رشد و تکثیر سلول‌های پوستی فیبروبلاست بر سطح فیلم منجر شد. Dadashzadeh و همکاران [۵] با بررسی خواص هیدروژل‌های آلژینات-ژلاتین بارگذاری‌شده با نیوزم (niosome) دارای آلئوئورا گزارش کردند، بارگذاری آلئوئورا در نیوزم موجب رهایش کنترل‌شده‌تر آن از هیدروژل می‌شود و خواص فیزیکی-مکانیکی نمونه‌های هیدروژل دارای نیوزم بارگذاری‌شده با آلئوئورا نیز برای کاربرد زخم‌پوش مناسب هستند.

در جمع‌بندی کلی نتایج مطالعات می‌توان گفت، آلئوئورا اثرهای

نوزادان انسانی (human fore skin fibroblast, HFF) تهیه شده از پژوهشکده علوم تولید مثل دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد به کار گرفته شدند.

### دستگاه‌ها و روش‌ها

#### تهیه نمونه‌های هیدروژل

بر اساس فرمول‌بندی بهینه از پژوهش پیشین [۳۳]، محلول آبی یکنواخت و همگنی دارای ۷٪ وزنی PVA، ۲٪ وزنی آگار و ۱٪ وزنی PEG در دمای ۹۰°C به همراه همزدن مداوم به مدت ۵ h تهیه شد. در ۹۰°C در محدوده دمایی است که در آن اجزای هیدروژل، به‌ویژه PVA به‌خوبی و طی زمان مناسب (حدود ۵ h) و بدون تخریب در آب مقطر حل می‌شوند [۹،۲۹]. همچنین، محلول آبی از پودر آلئوئورا در دمای محیط تهیه شد و با مقدارهای مدنظر در دمای مناسب (حدود ۴۰°C)، بیش از دمای محیط و کمتر از دمای تخریب احتمالی آلئوئورا، به محلول آبی PVA-PEG-آگار اضافه شد. ترکیب درصد وزنی اجزا در محلول‌های آبی و در نتیجه نمونه‌های هیدروژل به همراه کد نمونه‌ها در جدول ۱ آمده است. برای حذف حباب از محلول‌ها، ظروف دارای آن‌ها به مدت ۲۰ min درون حمام آب فراصوت قرار گرفتند. در ادامه، محلول‌های بدون حباب هوا تا ضخامت ۲ mm در قالب‌هایی از جنس پلی(اتیلن ترفتالات) (PET) ریخته شدند و پس از سردشدن، با پوشش پلاستیکی مناسب و نفوذناپذیر در برابر هوا و میکروارگانیسم‌ها بسته‌بندی شدند. در نهایت، نمونه‌های تهیه شده برای شبکه‌ای شدن، در معرض تابش پرتو الکترونی با دز ۲۵ kGy در شرایط محیطی قرار گرفتند. فرایند پرتو دهی با دستگاه شتاب‌دهنده الکترونی مدل TT200 ساخت شرکت IBA با انرژی باریکه ۱۰ MeV و توان ۸۰ kW در مجتمع پژوهشی ایران مرکزی یزد انجام شد.

به‌منظور تعیین دز جذبی نمونه‌های هیدروژل پرتو دهی شده، روش دزسنجی با استفاده از فیلم‌های سلولوز تری‌استات (CTA) به کار گرفته شد. بر اساس این روش که مطابق استاندارد ISO/ASTM 51650 است، پس از فیلم‌گذاری نمونه‌های هیدروژل و پرتو دهی آن‌ها، دز جذبی نمونه‌ها با طیف‌نورسنج و تغییرات خواص جذب نوری فیلم CTA تعیین می‌شود. دز جذبی نمونه‌های هیدروژل پرتو دهی شده ۲۵/۷ kGy بود. در مرحله پرتو دهی الکترونی نمونه‌ها ضمن تشکیل ساختار ژل نهایی، سترون کردن آن‌ها نیز انجام شد. شکل ۱ طرح‌واره مراحل تهیه نمونه‌های هیدروژل را به همراه تصویری از نمونه هیدروژل تهیه شده نشان می‌دهد.

درمانی مطلوبی بر زخم‌پوش‌های نوین دارد و مانند اکثر داروهای گیاهی، افزودن آلئوئورا به سامانه‌های پلیمری از جمله هیدروژل‌ها، خواص فیزیکی-مکانیکی آن‌ها را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد و چگونگی این اثر، به مقدار آلئوئورا و نوع پلیمر نیز بستگی دارد [۲۷،۲۹،۳۰]. بنابراین، با به‌کارگیری آن در سامانه‌های پلیمری با کاربرد پانسمان زخم‌پوش، در کنار بررسی‌های اثر آلئوئورا بر تکثیر و رشد سلول‌های پوستی بر آن‌ها، بررسی اثر وجود و مقدار آن بر کارایی‌های فیزیکی-مکانیکی و سینتیک رهش آن‌ها نیز ضروری است. در راستای پژوهش‌های انجام شده در زمینه هیدروژل‌های بر پایه پایه PVA با کاربرد زخم‌پوش، در پژوهشی هیدروژل‌های بر پایه PVA-PEG-آگار با روش پرتو دهی الکترونی تهیه شدند و اثر مقدار PEG و آگار در هیدروژل بر خواص فیزیکی-مکانیکی آن بررسی و بهینه شد [۳۳]. نتایج حاکی از آن است، این هیدروژل با مقدار مناسب از اجزا، بستر مطلوبی برای استفاده به‌عنوان زخم‌پوش است [۳۳]. بنابراین در ادامه پژوهش پیشین، در این مطالعه با هدف افزایش کارایی درمانی، هیدروژل PVA-PEG-آگار دارای آلئوئورا با روش پرتو دهی الکترونی تهیه شد و اثر مقدار بارگذاری آلئوئورا در هیدروژل بر خواص فیزیکی-مکانیکی و سینتیک رهایش دارو از آن، همچنین امکان رشد سلول‌های پوستی روی آن بررسی شد. بر اساس بررسی‌های انجام شده، به‌کارگیری آلئوئورا در هیدروژل‌های هیبریدی PVA-PEG-آگار و بررسی خواص آن تاکنون گزارش نشده است. دز پرتو دهی بر اساس مطالعات پیشین انجام شده درباره هیدروژل‌های بر پایه PVA، ۲۵ kGy انتخاب شد [۲۷،۳۳،۳۴].

### تجربی

#### مواد

در این پژوهش از پلی(وینیل الکل) (PVA) با وزن مولکولی ۷۲۰۰۰ g/mol و درجه آب‌کافت ۹۸٪ ساخت شرکت Merck، آگار ساخت شرکت BD Bacto، پلی(اتیلن گلیکول) (PEG, LUTROL E400) با وزن مولکولی ۴۰۰ g/mol ساخت شرکت BASF و پودر خشک شده فیله آلئوئورا تهیه شده از شرکت باریج اسانس استفاده شد. همچنین، در آزمون‌های زیستی محیط کشت (DMEM, BI-1004) Dulbecco's Modified Eagle Medium محصول شرکت Bio-Idea، ۳-(۴-دی‌متیل‌تيازول-۲-یل)-(۵،۲-دی‌فنیل‌تترازولیوم برمید) (MTT) محصول شرکت Aldrich، دی‌متیل‌سولفوکسید (DMSO) محصول شرکت Sigma-Aldrich و سلول‌های فیبروبلاست از پوست ختنه

جدول ۱- فرمول‌بندی و کد نمونه‌های هیدروژل.

Table 1. Formulation and code of hydrogel samples.

Sample code	PVA (wt%)	Agar (wt%)	PEG (wt%)	Aloe vera (wt%)	Water (wt%)
PAPAI-0	7	2	1	0	90
PAPAI-0.2	7	2	1	0.2	89.8
PAPAI-0.5	7	2	1	0.5	89.5
PAPAI-1	7	2	1	1	89
PAPAI-2	7	2	1	2	88

$$\text{Degree of swelling (\%)} = \frac{W_s - W_i}{W_i} \times 100 \quad (2)$$

در این معادله،  $W_s$  و  $W_i$  به ترتیب وزن اولیه و متورم هیدروژل است. برای هر نمونه، آزمون تورم سه مرتبه انجام شد.

#### آزمون آب‌زدایی

یکی از اهداف انجام آزمون آب‌زدایی به وسیله هیدروژل، بررسی فاصله زمانی مناسب آن به عنوان زخم‌پوش است. برای انجام این آزمون [۲۷،۳۳]، نمونه‌ها داخل گرم‌خانه در دمای ثابت  $37^\circ\text{C}$  معادل دمای بدن قرار گرفتند و در فاصله‌های زمانی مشخص از گرم‌خانه خارج و وزن آن‌ها اندازه‌گیری شد. وزن کردن نمونه‌ها تا خشک شدن کامل و ثابت شدن وزن آن‌ها ادامه یافت. درصد کاهش وزن نمونه‌های هیدروژل در اثر از دست دادن آب از معادله (۳) به دست آمد [۳۳]:

$$\text{Weight loss (\%)} = \frac{W_i - W_f}{W_i} \times 100 \quad (3)$$

در این معادله،  $W_f$  و  $W_i$  به ترتیب وزن اولیه و کاهش وزن هیدروژل پس از دست دادن آب در هر زمان است.

#### آزمون خواص مکانیکی کشش

آزمون کشش برای بررسی رفتار خواص مکانیکی نمونه‌های هیدروژل تر با دستگاه HIWA 200 ساخت ایران و طبق استاندارد ASTM D638 انجام شد. برای انجام این آزمون از نمونه‌هایی با ضخامت ۲ mm استفاده شد و آزمون در دمای محیط، با سرعت کشش ۵ mm/min و سه مرتبه تکرار انجام شد.

#### آزمون رهایش

برای بررسی رفتار رهایش آلوئه‌ورا از سامانه هیدروژل، آزمون

#### آزمون مقدار ژل

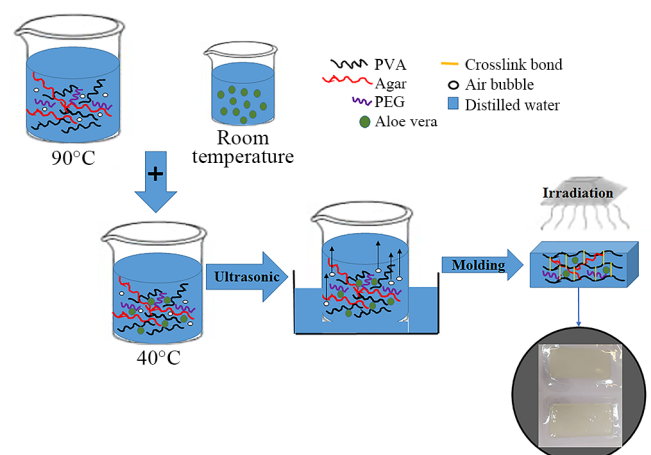
یکی از معیارهای مهم برای ارزیابی شبکه‌ای شدن نمونه‌های هیدروژل آزمون ژل است. برای تعیین مقدار ژل تشکیل شده در نمونه‌های هیدروژل، نمونه‌های پرتوده‌ی شده پس از خشک شدن در خلأ در دمای  $60^\circ\text{C}$  وزن شدند، در پارچه‌های توری قرار گرفتند و در آب مقطر با دمای  $60^\circ\text{C}$  به مدت ۴۸ h غوطه‌ور شدند. سپس، نمونه‌ها درون گرم‌خانه خلأ در دمای  $60^\circ\text{C}$  خشک شدند تا به وزن ثابت برسند. درصد ژل نمونه‌ها از معادله (۱) به دست آمد [۲۷،۳۳]:

$$\text{Gel content (\%)} = \frac{W_d}{W_i} \times 100 \quad (1)$$

در این معادله،  $W_i$  و  $W_d$  به ترتیب وزن ژل خشک نهایی و اولیه (پیش از غوطه‌ور شدن در آب مقطر) است. آزمون ژل برای هر نمونه سه مرتبه انجام شد.

#### آزمون درجه تورم

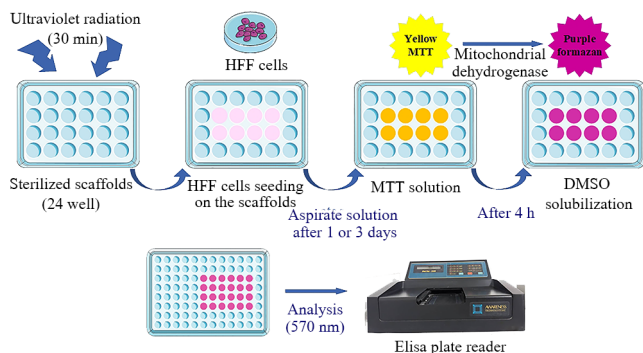
با توجه به اینکه یکی از خواص هیدروژل‌ها جذب آب یا مایعات زیستی بدن و سپس متورم شدن آن‌هاست، تغییرات مقدار درجه تورم هیدروژل‌ها بررسی شد. برای تعیین مقدار تورم [۲۷،۳۳]، نمونه‌های هیدروژل پس از وزن شدن، در آب مقطر در دمای معمولی به مدت ۴۸ h غوطه‌ور شدند تا ژل‌ها کاملاً متورم شوند و وزن آن‌ها ثابت شود. سپس، هیدروژل‌ها از آب خارج شدند و آب‌های سطحی آن‌ها با پارچه مناسب گرفته شد و نمونه‌ها وزن شدند. درجه تورم نمونه‌های هیدروژل از معادله (۲) تعیین شد [۳۳]:



شکل ۱- طرح‌واره روش تهیه نمونه‌های هیدروژل.

Fig. 1. Scheme of hydrogel samples preparation method.





شکل ۲- طرح‌واره مراحل آزمون MTT.

Fig. 2. Scheme of MTT test steps.

روی هر داربست کشت داده شد. پس از ۱ و ۳ روز کشت سلول روی داربست‌های هیدروژلی، محیط کشت با  $400 \mu\text{L}$  از محیط جدید جایگزین شد. سپس،  $40 \mu\text{L}$  محلول MTT به هر چاهک پلیت اضافه شد. چاهک دارای سلول‌های فیروبلاست بدون داربست به‌عنوان عامل کنترل منفی در نظر گرفته شد. پس از مدت ۴ h انکوبه‌شدن، محلول MTT با دقت برداشته شد و با  $100 \mu\text{L}$  از DMSO جایگزین شد تا بلورهای فورمازون حل شود. در نهایت، محلول به‌دست‌آمده به پلیت منتقل شد و مقدار شدت جذب نوری سلول-داربست در طول موج  $570 \text{ nm}$  با دستگاه خوانشگر ELISA سلول-داربست در طول موج  $570 \text{ nm}$  با دستگاه خوانشگر ELISA (Awareness Technologies Stat Fax 2100) برای روزهای ۱ و ۳ اندازه‌گیری شد. شکل ۲ طرح‌واره مراحل انجام آزمون MTT را نشان می‌دهد.

### تحلیل آماری

تحلیل آماری نتایج با نرم‌افزار SPSS (v 25.0; IBM Corp., USA) انجام شد. نتایج به‌وسیله آزمون ANOVA یک‌طرفی D با مقدار معنی‌داری P کمتر از  $0.05$  ( $P < 0.05$ ) ارزیابی و میانگین نتایج به‌همراه انحراف معیار ( $\pm\text{SD}$ ) گزارش شدند.

### نتایج و بحث

#### اثر آلوده‌ورا بر مقدار ژل و درصد تورم هیدروژل

نتایج مربوط به آزمون ژل برای نمونه‌های هیدروژل PVA-PEG-آگار دارای درصد‌های وزنی مختلف آلوده‌ورا در جدول ۲ آمده است. این نتایج حاکی از آن است که پرتودهی محلول‌های آبی با دز  $25 \text{ kGy}$  موجب شبکه‌ای شدن ساختار آن‌ها و تشکیل نمونه‌های هیدروژل می‌شود. در توافق با پژوهش‌های سایر پژوهشگران [۱۴]، نتایج

طیف‌سنجی فرابنفش (UV) با دستگاه جذب UV-Vis ساخت شرکت Shimadzu انجام شد. اندازه‌گیری‌ها در آب مقطر و دمای  $37^\circ\text{C}$  انجام شدند. بدین منظور، در بازه‌های زمانی مشخص، مقدار داروی آلوده‌ورای رهایش‌یافته از نمونه‌های هیدروژل بر اساس شدت جذب UV در طول موج  $255 \text{ nm}$  (به‌عنوان شاخص‌ترین پیک مشاهده‌شده برای آلوده‌ورا در طیف‌سنجی UV) و با منحنی کالیبره‌کردن مشخص شد. گفتنی است، در بررسی رهایش آلوده‌ورا با استفاده از UV، از طول موج‌های مختلفی در محدوده  $200 \text{ nm}$  تا  $400 \text{ nm}$  استفاده شد [۵،۳۲]. مقدار جرم تجمعی آلوده‌ورای آزادشده از نمونه‌های هیدروژل در هر زمان از معادله (۴) محاسبه شد [۱۱]:

$$\text{Cumulative release percentage} = \frac{[C_i V_t + \sum C_{i-1} V_s]}{m_0} \times 100 \quad (4)$$

در این معادله،  $V_s$  حجم نمونه‌گیری،  $V_t$  حجم کل محیط رهایش،  $C_i$  غلظت نمونه در هر زمان و  $m_0$  مقدار داروی بارگذاری‌شده است. از حاصل ضرب مقدار آزمون به‌کارگرفته‌شده در آزمون رهایش در جزء وزنی آلوده‌ورا در هر فرمول‌بندی محاسبه شد. آزمون رهایش برای هر نمونه سه مرتبه تکرار شد.

#### آزمون برون‌تنی به روش MTT

برای بررسی فعالیت و تکثیر سلول‌های پوستی روی داربست‌های هیدروژلی PVA-PEG-آگار دارای درصد‌های وزنی مختلف آلوده‌ورا، آزمون برون‌تنی MTT (۳-۵،۴-دی‌متیل‌تيازول-۲-یل)-۵،۲-دی‌فنیل‌تترازولیوم برمید) که روش رنگ‌سنجی به‌شمار می‌آید به شرح زیر انجام شد [۲۹،۳۱]:

ابتدا سلول‌های فیروبلاست از پوست ختنه نوزادان انسانی (HFF) در فلاسک دارای محیط کشت DMEM با  $10\%$  سرم جنین گاوی (fetal bovine serum, FBS) و  $100 \text{ mg/mL}$  استرپتومایسین کشت داده شدند. سلول‌ها در انکوباتور با  $5\% \text{ CO}_2$  در دمای  $37^\circ\text{C}$  به مدت ۱ و ۳ روز انکوبه شدند. داربست‌های هیدروژلی روی لام‌های دایره‌ای گذاشته شدند و در پلیت‌های ۲۴‌خانه‌ای (چاهکی) قرار داده شدند. سپس نمونه‌ها برای سترون‌شدن، به مدت  $30 \text{ min}$  در معرض تابش فرابنفش (UV) قرار گرفتند. سلول‌های فیروبلاست با مخلوط  $25\%/10\%$  تریپسین جدا شدند و سلول‌های جداشده با سرعت  $1000 \text{ rpm}$  به مدت  $5 \text{ min}$  درون دستگاه مرکزگریز قرار گرفتند. سلول‌ها با حجم اندکی از محیط کشت به‌حالت تعلیق درآمدند و با لام نئوبار، شمارش سلولی در  $10 \mu\text{L}$  تعلیق انجام شد. برای ارزیابی زنده‌مانی، رشد و تکثیر سلول‌ها، تعداد سلول یکسان ( $10^4 \text{ cells/well}$ )

باشد که موجب کاهش برهم‌کنش میان رادیکال‌های PVA و در نتیجه مقدار شبکه‌ای و ژل شدن ساختار آن‌ها شود.

نتایج مربوط به مقدار تورم تعادلی نمونه‌های هیدروژل PVA-PEG-آگار دارای درصدهای وزنی مختلف آلوئه‌ورا نیز در جدول ۲ آمده است. گفتنی است، به دلیل مقدار ژل کم نمونه هیدروژل دارای ۲٪ وزنی آلوئه‌ورا امکان ارزیابی دقیق مقدار تورم آن وجود نداشت و با توجه به خواص ضعیف، این نمونه در ادامه پژوهش کنار گذاشته شد.

نتایج جدول ۲ نشان می‌دهد، وجود آلوئه‌ورا در ترکیب هیدروژل موجب افزایش مقدار تورم نهایی می‌شود که در توافق با نتایج آزمون ژل هستند. سه مرحله شامل خیس شدن پلیمر با حلال (آب) و نفوذ آن در میان زنجیره‌های پلیمر، رهایش زنجیره‌های پلیمر و حرکت زنجیره‌های پلیمر به سمت محیط حلال بیرونی طی فرایند تورم هیدروژل‌ها، همانند انجام این فرایند برای سایر پلیمرها با حلال، انجام می‌شود [۳۵]. مقدار تورم نهایی هیدروژل با این سه مرحله کنترل می‌شود. به‌طور مشخص با توجه به آب‌دوستی آلوئه‌ورا، وجود آن در ترکیب هیدروژل اثر منفی بر مرحله نخست پدیده تورم یعنی خیس شدن هیدروژل به‌وسیله حلال (آب) و نفوذ آن در میان زنجیره‌های پلیمری آن ندارد. اما، از طرفی کاهش مقدار ساختار شبکه‌ای هیدروژل در مجاورت آلوئه‌ورا موجب تقویت پدیده نفوذ حلال به داخل هیدروژل، آسانی رهایش زنجیره‌های پلیمر و نیز افزایش قابلیت تحرک آن‌ها به سمت محیط حلال بیرونی می‌شود. در نتیجه، مقدار تورم هیدروژل در مجاورت آلوئه‌ورا افزایش می‌یابد. گفتنی است، مشابه نتایج پژوهش حاضر، اثرهای مثبت و منفی آلوئه‌ورا، به‌ترتیب بر مقدار ژل و تورم نمونه‌های هیدروژل را Park و همکاران درباره هیدروژل‌ها بر پایه PVA/PVP گزارش کردند [۲۷].

#### آب‌زدایی نمونه‌های هیدروژل دارای آلوئه‌ورا

نتایج مقدار آب‌زدایی برحسب زمان برای نمونه‌های هیدروژل دارای درصدهای وزنی مختلف آلوئه‌ورا در شکل ۳ نشان داده شده است. این نتایج حاکی از آن است که سرعت آب‌زدایی با وجود آلوئه‌ورا در ترکیب هیدروژل سریع می‌شود. اثر مشابهی از آلوئه‌ورا بر آب‌زدایی ماتریس‌های پلیمری از جمله PVA را سایر پژوهشگران نیز گزارش کرده‌اند [۲۷، ۲۹، ۳۱]. پدیده آب‌زدایی هیدروژل طی نفوذ مولکول‌های آب از توده به سطح آن و خروج از سطح رخ می‌دهد. از مهم‌ترین پارامترهای اثرگذار بر این پدیده مقدار اتصال‌های عرضی شیمیایی و فیزیکی میان زنجیره‌های پلیمری هیدروژل است و با افزایش این اتصال‌ها سرعت آب‌زدایی هیدروژل کاهش می‌یابد. بر این اساس افزایش سرعت آب‌زدایی نمونه‌های هیدروژل دارای آلوئه‌ورا به

جدول ۲- مقدار ژل و درجه تورم تعادلی نمونه‌های هیدروژل دارای مقدارهای مختلف آلوئه‌ورا.

Table 2. Gel content and equilibrium swelling degree of the hydrogel samples with different amounts of aloe vera.

Sample code	Gel content (%)	Swelling degree (%)
PAPAI-0	61±0.2	100±1.5
PAPAI-0.2	55±0.3	195±1.1
PAPAI-0.5	51±0.5	212±2.1
PAPAI-1	47±0.6	294±2
PAPAI-2	31±0.8	-

مطالعات پیشین [۳۳] نیز حاکی از آن است که پدیده اصلی که حین فرایند پرتودهی PVA رخ می‌دهد، اتصال‌های عرضی میان زنجیره‌های آن است، در حالی که پدیده اصلی برای آگار و PEG تخریب زنجیره‌های آن‌هاست. بنابراین، شبکه‌ای شدن ساختار نمونه‌های هیدروژل به ایجاد اتصال‌های عرضی میان زنجیره‌های PVA مربوط می‌شود. سازوکار ایجاد اتصال‌های عرضی میان زنجیره‌های PVA و تخریب زنجیره‌های آگار و PEG با ایجاد ترکیبات فعال (رادیکال‌های هیدروژن و هیدروکسیل) حاصل از یونش مولکول‌های آب حین فرایند پرتودهی در کار پژوهشی پیشین تبیین شده است [۳۳]. اما، مطلب حائز اهمیت دیگر بر اساس نتایج مقدار ژل (جدول ۲)، این است که وجود آلوئه‌ورا در ترکیب هیدروژل موجب کاهش مقدار ژل می‌شود و این کاهش با افزایش مقدار آلوئه‌ورا در هیدروژل بیشتر می‌شود.

دلیل اصلی این کاهش آن است که مواد طبیعی مانند آلوئه‌ورا حین فرایند پرتودهی تمایل به تخریب دارند [۲۷]. توضیح بیشتر اینکه، با توجه به ثابت بودن دز پرتودهی محلول‌های دارای آلوئه‌ورا نسبت به محلول‌ها بدون آن و از طرفی مقدار ترکیبات فعال ایجادشده حاصل از یونش آب در محیط، این محلول‌ها نسبت به محلول‌های بدون آلوئه‌ورا تغییری نمی‌کنند. از سوی دیگر، بخشی از این ترکیبات فعال در برهم‌کنش با مولکول‌های آلوئه‌ورا مصرف و موجب تخریب آن‌ها می‌شوند. بدین ترتیب پیش‌بینی می‌شود، تعداد عامل‌های فعال کمتری حاصل از یونش مولکول‌های آب در مجاورت آلوئه‌ورا با مولکول‌های PVA و آگار برهم‌کنش کنند که این می‌تواند شبکه‌ای شدن PVA، همچنین تخریب آن و زنجیره‌های آگار در نمونه‌های هیدروژل دارای آلوئه‌ورا را کاهش دهد. البته عامل احتمالی مؤثر دیگر بر کاهش مقدار شبکه‌ای شدن نمونه‌های هیدروژل دارای آلوئه‌ورا می‌تواند وجود مولکول‌های آلوئه‌ورا میان زنجیره‌های PVA در این نمونه‌ها

افزایش ازدیاد طول تا پارگی هیدروژل زیاد می‌شود. این نتایج با نتایج Park و همکاران درباره اثر آلوئه‌ورا بر خواص مکانیکی کششی هیدروژل‌های PVA/PVP تهیه‌شده با تلفیق روش‌های انجماد-ذوب و پرتودهی [۲۷] متضاد است. در حقیقت، با توجه به اینکه نتایج آزمون ژل نشان داد، وجود آلوئه‌ورا در ترکیب هیدروژل موجب کاهش اتصال‌های عرضی شیمیایی آن می‌شود (جدول ۲). انتظار می‌رود، مقدار استحکام کششی و ازدیاد طول تا پارگی نمونه‌های هیدروژل دارای آلوئه‌ورا نسبت به نمونه بدون آلوئه‌ورا به ترتیب کاهش و افزایش یابند [۳۶]. از طرفی برخی پژوهشگران نیز گزارش کردند، افزودن آلوئه‌ورا تا مقدار مشخصی به فیلم‌های هیدروژلی PVA شبکه‌ای نشده، موجب تقویت خواص مکانیکی آن‌ها می‌شود که البته تحلیل مشخصی در این زمینه ارائه نشده است [۲۹]. با توجه به این تضادها، تحلیل دقیق اثر آلوئه‌ورا بر استحکام کششی نمونه‌های هیدروژل به مطالعات بیشتری نیاز دارد. با وجود این، تحلیل محتمل برای افزایش پیش‌بینی‌ناپذیر استحکام کششی نمونه‌های هیدروژل دارای آلوئه‌ورا می‌تواند از مسیر اثر مثبت آن بر کاهش تخریب PVA و آگار ناشی از فرایند پرتودهی و در نتیجه بر استحکام کششی این نمونه‌ها باشد. احتمال کاهش تخریب زنجیرهای PVA و آگار در مجاورت آلوئه‌ورا در بخش نتایج ژل و تورم تفسیر شد. بدین ترتیب، با افزودن آلوئه‌ورا تا مقدار معینی (حدود ۱٪ وزنی) به هیدروژل، اثر مثبت بیان‌شده برای آن بر استحکام کششی هیدروژل می‌تواند بر اثر منفی کاهش مقدار اتصال‌های عرضی هیدروژل ناشی از وجود آلوئه‌ورا غالب باشد و تا حدی استحکام کششی هیدروژل را افزایش دهد.

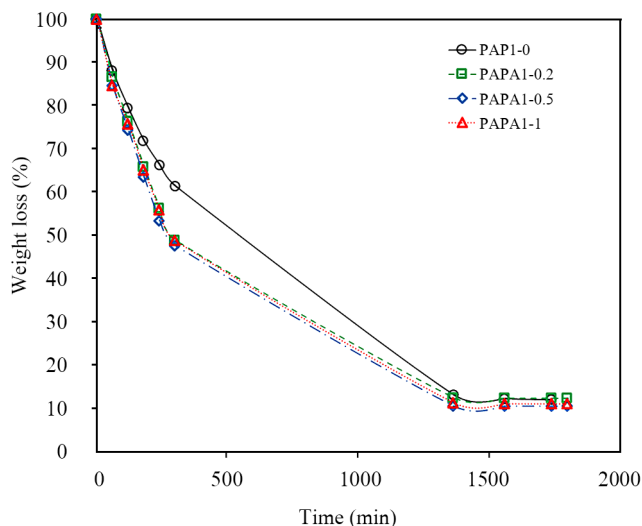
### رفتار رهایش آلوئه‌ورا از هیدروژل

در انتقال دارو از زخم‌پوش، رهایش انفجاری بخش زیادی از دارو

جدول ۳- خواص مکانیکی نمونه‌های هیدروژل دارای مقدارهای مختلف آلوئه‌ورا.

Table 3. Mechanical properties of the hydrogel samples with different amounts of aloe vera.

Sample code	Elongation at break (%)	Tensile strength (MPa)
PAPAI-0	665±2	0.03±0.02
PAPAI-0.2	734±2.7	0.033±0.001
PAPAI-0.5	934±3.1	0.038±0.004
PAPAI-1	1433±3	0.043±0.002



شکل ۳- آب‌زدایی برحسب زمان برای نمونه‌های هیدروژل دارای مقدارهای مختلف آلوئه‌ورا.

Fig. 3. Dehydration versus time for the hydrogel samples with various amounts of aloe vera.

کاهش مقدار اتصال‌های عرضی شیمیایی مربوط می‌شود، همان‌طور که بر اساس نتایج آزمون ژل تأیید می‌شود (جدول ۲). اما، نتایج آزمون آب‌زدایی نمونه‌های هیدروژل نشان می‌دهد، تفاوت چندانی میان سرعت آب‌زدایی هیدروژل‌ها با درصدهای وزنی مختلف آلوئه‌ورا وجود ندارد (شکل ۳). مهم‌ترین دلیل این نبود تفاوت، اثرهای متقابل آلوئه‌ورا بر پدیده آب‌زدایی هیدروژل است. توضیح بیشتر آنکه از طرفی افزایش مقدار آلوئه‌ورا در نمونه‌های هیدروژل کاهش بیشتر اتصال‌های عرضی شیمیایی آن را باعث می‌شود که در نتیجه موجب سریع‌شدن پدیده آب‌زدایی هیدروژل می‌شود. از سوی دیگر، افزایش مقدار آلوئه‌ورا در ترکیب هیدروژل تخریب کمتر زنجیرهای PVA و آگار را نیز باعث می‌شود که مورد اخیر موجب برهم‌کنش‌های فیزیکی بیشتر میان زنجیرهای آن‌ها با طول بیشتر می‌شود و در نتیجه سرعت آب‌زدایی هیدروژل کاهش می‌یابد. بدین ترتیب اثر متضاد آلوئه‌ورا بر سرعت آب‌زدایی هیدروژل موجب می‌شود که با افزایش مقدار آن در هیدروژل اثر شایان توجهی بر سرعت آب‌زدایی از آن دیده نشود.

### اثر آلوئه‌ورا بر خواص مکانیکی هیدروژل

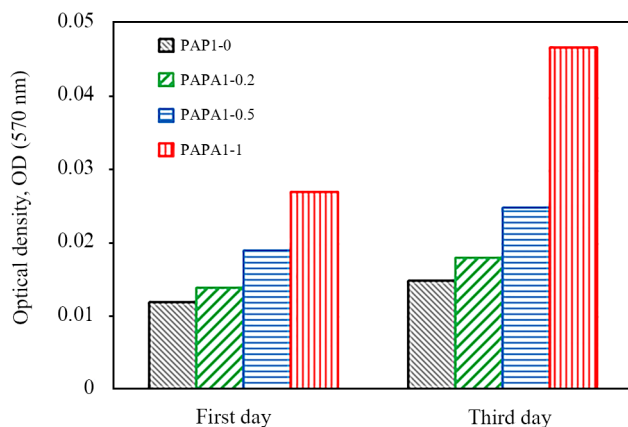
نتایج آزمون خواص مکانیکی کششی نمونه‌های هیدروژل دارای درصدهای وزنی مختلف آلوئه‌ورا در جدول ۳ آمده است. نتایج خواص مکانیکی نشان داد، با وجود آلوئه‌ورا در ترکیب هیدروژل PVA-PEG-آگار و افزایش مقدار آن تا ۱٪ وزنی، استحکام کششی و



آزمون تورم (جدول ۲)، افزایش مقدار آلوئه‌ورا در هیدروژل به درصد تورم بیشتر آن منجر می‌شود که در نتیجه سرعت رهایش آلوئه‌ورا از هیدروژل را نیز افزایش می‌دهد.

#### اثر آلوئه‌ورا بر فعالیت و تکثیر سلول‌های پوستی

با هدف بررسی اثر هیدروژل‌های دارای مقدارهای مختلف آلوئه‌ورا، با سینتیک رهایش شناخته‌شده در بخش قبل، بر رشد و تکثیر سلول‌های پوستی آزمون MTT انجام شد. البته برای بررسی دقیق‌تر خواص درمانی آن‌ها بر بهبود زخم و مقایسه اثر و کارایی آن‌ها با زخم‌پوش‌های سنتی و حتی حالتی که آلوئه‌ورا به‌وسیله زخم‌پوش سنتی به‌طور مستقیم روی زخم قرار می‌گیرد، به آزمون‌های برون‌تنی حیوانی نیاز است [۲۷]. شکل ۵ مقدار فعالیت و تکثیر سلول‌های پوستی، حاصل از آزمون MTT، در روزهای نخست و سوم را برای هیدروژل‌های دارای درصدهای وزنی مختلف آلوئه‌ورا نشان می‌دهد. طبق نتایج، با افزایش غلظت آلوئه‌ورا در ماتریس هیدروژل، فعالیت و تکثیر سلولی به‌طور شایان توجهی افزایش می‌یابد. همچنین، فعالیت و تکثیر سلول‌ها در روز سوم بیشتر از روز نخست است. نتایج مشابهی را سایر پژوهشگران از اثر مثبت آلوئه‌ورا بر رشد و تکثیر سلول‌های پوستی گزارش کرده‌اند [۵، ۲۹، ۳۱]. اگرچه آلوئه‌ورا دارای ترکیبات متفاوتی شامل آنزیم‌ها، ویتامین‌ها و مواد معدنی است که امکان دارد، بر رشد و تکثیر سلول‌های پوستی اثر مثبت داشته باشند. اما آنچه به‌خوبی شناخته و بر آن تأکید است، اینکه ترکیبات از خانواده

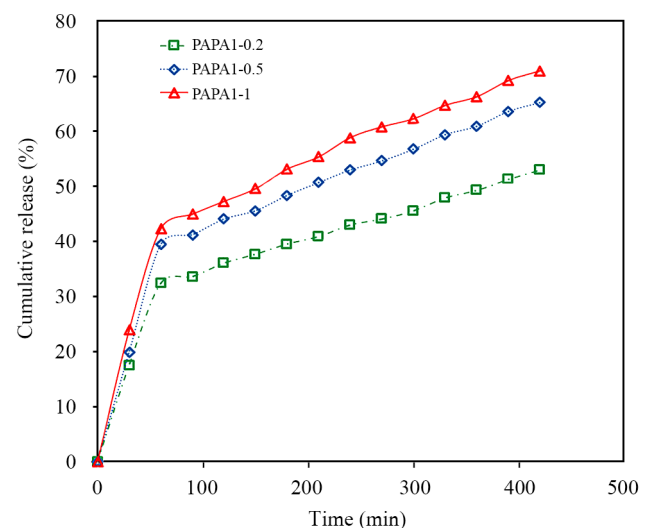


شکل ۵- فعالیت و تکثیر سلول‌های فیبروبلاست روی نمونه‌های هیدروژل دارای مقدارهای مختلف آلوئه‌ورا پس از ۱ و ۳ روز.

Fig. 5. Activity and proliferation of the fibroblast cells on the hydrogel samples containing different amounts of aloe vera after 1 and 3 days.

در زمان‌های ابتدایی و نیز رهایش خیلی کند دارو مطلوب نیستند و دارورسانی کنترل‌شده با سرعت مناسب طی زمان استفاده از زخم‌پوش مدنظر است [۴].

شکل ۴ درصد رهایش تجمعی آلوئه‌ورا برحسب زمان را برای نمونه‌های هیدروژل دارای مقدارهای مختلف آلوئه‌ورا نشان می‌دهد. بر اساس این نتایج، سینتیک رهایش آلوئه‌ورا (ارتباط میان غلظت تجمعی رهایش با زمان) در محدوده زمانی بررسی‌شده، به جزء در زمان‌های اولیه، برای تمام نمونه‌های هیدروژل روندی خطی دارد. روند مزبور از این دیدگاه که مقدار رهایش آلوئه‌ورا از هیدروژل را برحسب زمان قابل پیش‌بینی می‌کند، حائز اهمیت است. با مقایسه نمونه‌های هیدروژل دارای درصدهای وزنی آلوئه‌ورا مشخص می‌شود، سرعت رهایش آلوئه‌ورا از نمونه هیدروژل، با افزایش مقدار آن بیشتر می‌شود، به‌نحوی که نمونه هیدروژل دارای ۰/۲٪ وزنی آلوئه‌ورا کمترین سرعت رهایش و نمونه دارای ۱٪ وزنی از آن بیشترین سرعت رهایش را دارد. به‌طور کلی مشخص شده است، تورم یکی از عوامل مهم اثرگذار بر رهایش دارو از هیدروژل‌هاست، جای که امکان تخریب آن‌ها وجود ندارد [۳۷، ۳۸]. بنابراین، سرعت رهایش دارو از داخل شبکه هیدروژل در ارتباط مستقیم با سرعت نفوذ آب به درون شبکه هیدروژل و قابلیت تورم آن است. هر چقدر سرعت نفوذ آب به درون شبکه هیدروژل و قابلیت تورم آن بیشتر باشد، سرعت رهایش دارو از آن نیز بیشتر است [۳۹]. بر اساس نتایج



شکل ۴- درصد رهایش تجمعی آلوئه‌ورا برحسب زمان برای نمونه‌های هیدروژل دارای مقدارهای مختلف آلوئه‌ورا.

Fig. 4. Cumulative release percentage of aloe vera against time for the hydrogel samples with various amounts of aloe vera.

است. بر اساس نتایج حاصل از مطالعات، افزایش مقدار آلوئه‌ورا در هیدروژل موجب کاهش هرچه بیشتر مقدار ژل آن می‌شود، در حالی که مقدار تورم آن نیز افزایش می‌یابد. مقدار آب‌زدایی با افزایش آلوئه‌ورا به هیدروژل سرعت یافت. اما چندان تحت تأثیر مقدار آلوئه‌ورا در هیدروژل نبود. افزایش آلوئه‌ورا تا مقدار ۱٪ وزنی به ترکیب هیدروژل موجب تقویت خواص مکانیکی کششی آن شد. پیروی سینتیک رهایش آلوئه‌ورا از هیدروژل خطی بود و با افزایش مقدار آلوئه‌ورا در آن، سرعت رهایش افزایش نشان داد. رشد و تکثیر سلول‌های پوستی روی هیدروژل در مجاورت آلوئه‌ورا زیاد شد، به نحوی که نمونه هیدروژل دارای ۱٪ وزنی آلوئه‌ورا نسبت به نمونه بدون آلوئه‌ورا، رشد و افزایش تکثیر سلولی شایان توجهی نشان داد.

### قدردانی

از مسئولان پژوهشگاه علوم تولید مثل دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد به دلیل همکاری در انجام آزمون‌های کشت سلولی پژوهش حاضر تشکر و قدردانی می‌شود.

### مراجع

- Chen S.H., Tsao C.T., Chang C.H., Lai Y.T., Wu M.F., Liu Z.W., Chuang C.N., Chou H.C., Wang C.K., and Hsieh K.H., Synthesis and Characterization of Reinforced Poly(ethylene glycol)/Chitosan Hydrogel as Wound Dressing Materials, *Macromol. Mater. Eng.*, **298**, 429-438, 2013.
- Li Z., Yuan B., Dong X., Duan L., Tian H., He C., and Chen X., Injectable Polysaccharide Hybrid Hydrogels as Scaffolds for Burn Wound Healing, *RSC Adv.*, **5**, 94248-94256, 2015.
- Baljit S. and Abhishek D., Designing Bio-mimetic Moxifloxacin Loaded Hydrogel Wound Dressing to Improve Antioxidant and Pharmacology Properties, *RSC Adv.*, **2**, 44666-44678, 2015.
- Boateng J.S., Matthews K.H., Stevens H.N., and Eccleston G.M., Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems: A Review, *J. Pharm. Sci.*, **97**, 2892-2923, 2008.
- Dadashzadeh, A., Imani, R., Moghassemi, S., Omidfar K., and Abolfathi N., Study of Hybrid Alginate/Gelatin Hydrogel-Incorporated Niosomal Aloe Vera Capable of Sustained Release of Aloe Vera as Potential Skin Wound Dressing, *Polym. Bull.*, **77**, 387-403, 2020.
- Kamoun E.A., Chen X., Mohy Eldin M.S., and Kenawy E.S., Crosslinked Poly(vinyl alcohol) Hydrogels for Wound Dressing Applications: A Review of Remarkably Blended Polymers, *Arab. J. Chem.*, **8**, 1-14, 2015.
- Kamoun E.A., Kenawy E.S., and Chen X., A Review on Polymeric Hydrogel Membranes for Wound Dressing Applications: PVA-Based Hydrogel Dressings, *J. Adv. Res.*, **8**, 217-233, 2017.
- Firouzabadi V.J. and Kokabi M., Triple Stimuli Responsive Poly(vinyl alcohol) Chitosan/Nanoclay/Nanosilver Nanocomposite Hydrogel, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **32**, 3-14, 2019.
- Sirousazar M., Kokabi M., and Zuhari M.H., Investigation of the Mechanical Properties of Polyvinyl Alcohol Nanocomposite Hydrogels, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **17**, 273-280, 2004.
- Fang H., Wang J., Li L., Xu L., Wu Y., Wang Y., Fei X., Tian J., and Li Y., A Novel High Strength Poly(ionic liquid)/PVA Hydrogel Dressing for Antibacterial Applications, *Chem. Eng. J.*, **365**, 153-164, 2019.
- Ghanaatian E. and Entezam M., Mechanical Properties and

- Drug Release Rate of Poly(vinyl alcohol)/Poly(ethylene glycol)/Clay Nanocomposite Hydrogels: Correlation with Structure and Physical Properties, *J. Appl. Polym. Sci.*, **136**, 47843-47850, 2019.
12. Lyons J.G., Geever L.M., Nugent M.J.D., Kennedy J.E., and Higginbotham C.L., Development and Characterisation of an Agar-Poly(vinyl alcohol) Blend Hydrogel, *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, **2**, 485-493, 2009.
  13. Kumar A., Behl T., and Chadha S., Synthesis of Physically Crosslinked PVA/Chitosan Loaded Silver Nanoparticles Hydrogels with Tunable Mechanical Properties and Antibacterial Effects, *Int. J. Biol. Macromol.*, **149**, 1262-1274, 2020.
  14. Varshney L., Role of Natural Polysaccharides in Radiation Formation of PVA-Hydrogel Wound Dressing, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., B*, **255**, 343-349, 2007.
  15. Aji Z., Othman I., and Rosiak J.M., Production of Hydrogel Wound Dressings Using Gamma Radiation, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., B*, **229**, 375-380, 2005.
  16. Himly N., Darwis D., and Hardiningsih L., Poly(N-vinylpyrrolidone) Hydrogels: 2. Hydrogel Composites as Wound Dressing for Tropical Environment, *Radiat. Phys. Chem.*, **42**, 911-914, 1993.
  17. Dutta J., Synthesis and Characterization of  $\gamma$ -Irradiated PVA/PEG/CaCl<sub>2</sub> Hydrogel for Wound Dressing, *Am. J. Chem.*, **2**, 6-11, 2012.
  18. Punjataewakupt A., Napavichayanun S., and Aramwit P., The Downside of Antimicrobial Agents for Wound Healing, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **38**, 39-54, 2019.
  19. Majewska I. and Darmach E.G., Proangiogenic Activity of Plant Extracts in Accelerating Wound Healing-A New Face of Old Phytomedicines, *Acta Biochim. Pol.*, **58**, 449-460, 2011.
  20. Pereira R., Mendes A., and Bartolo P., Alginate/Aloe Vera Hydrogel Films for Biomedical Applications, *Procedia CIRP*, **5**, 210-215, 2013.
  21. Radhika P.V. and Kumar K.V.A., Herbal Hydrogel for Wound Healing: A Review, *Int. J. Pharma., Res. Health. Sci.*, **5**, 1616-1622, 2017.
  22. El-Kased R.F., Amer R.I., Attia D., and Elmazar M.M., Honey-Based Hydrogel: In Vitro and Comparative In Vivo Evaluation for Burn Wound Healing, *Sci. Rep.*, **7**, 9692-9692, 2017.
  23. Singh S., Anjum S., Joy J., and Gupta B., Polysaccharide-Aloe Vera Bioactive Hydrogels as Wound Care System, *Cellulose-Based Superabsorbent Hydrogels*, Mondal M.I.H. (Ed.), Springer International, 1473-1490, 2019.
  24. Ternullo S., Schulte W., Laura V., Holseter A.M., and Skalko B.N., Curcumin-In-Deformable Liposomes-In-Chitosan-Hydrogel as a Novel Wound Dressing, *Pharmaceutics*, **12**, 1-14, 2020.
  25. Choi S.W., Son B.W., Son Y.S., Park Y.I., Lee S.K., and Chung M.H., The Wound-Healing Effect of a Glycoprotein Fraction Isolated from Aloe Vera, *Br. J. Dermatol.*, **145**, 535-545, 2001.
  26. Atiba A., Nishimura M., Kakinuma S., Hiraoka T., Goryo M., Shimada Y., Ueno H., and Uzuka Y., Aloe Vera Oral Administration Accelerates Acute Radiation-Delayed Wound Healing by Stimulating Transforming Growth Factor- $\beta$  and Fibroblast Growth Factor Production, *Am. J. Surg.*, **201**, 809-818, 2011.
  27. Park K.R. and Nho Y.C., Preparation and Characterization by Radiation of Hydrogels of PVA and PVP Containing Aloe Vera, *J. Appl. Polym. Sci.*, **91**, 1612-1618, 2004.
  28. Suganya S., Venugopal J., Agnes Mary S., Ramakrishna S., Lakshmi B.S., and Giri Dev V.R., Aloe Vera Incorporated Biomimetic Nanofibrous Scaffold: A Regenerative Approach for Skin Tissue Engineering, *Iran. Polym. J.*, **23**, 237-248, 2014.
  29. Hajian M., Mahmoodi M., and Imani R., In Vitro Assessment of Poly(vinyl alcohol) Film Incorporating Aloe Vera for Potential Application as a Wound Dressing, *J. Macromol. Sci. B*, **56**, 435-450, 2017.
  30. Drabczyk A., Kudłacik-Kramarczyk S., Glab M., Kedzierska M., Jaromin A., Mierzwinski D., and Tyliczszak B., Physicochemical Investigations of Chitosan-Based Hydrogels Containing Aloe Vera Designed for Biomedical Use, *Materials*, **13**, 3073-3092, 2020.
  31. Salehi M., Zamiri S., Samadian H., Ai J., Foroutani L., Ai A., and Khanmohammadi M., Chitosan Hydrogel Loaded with Aloe Vera Gel and Tetrasodium Ethylenediaminetetraacetic Acid (EDTA) as the Wound Healing Material: In Vitro and In Vivo Study, *J. Appl. Polym. Sci.*, **138**, 50255, 2020.
  32. Bialik-Wąs K., Pluta K., Malina D., Barczewski M., Malarz K., and Mrozek-Wilczkiewicz A., Advanced SA/PVA-Based Hydrogel Matrices with Prolonged Release of Aloe Vera as Promising Wound Dressings, *Mater. Sci. Eng. C*, **120**, 111667, 2011.
  33. Entezam M., Daneshian H., Nasirizadeh N., Khonakdar

- H.A., and Jafari S.H., Hybrid Hydrogels Based on Poly(vinyl alcohol) (PVA)/Agar/Poly(ethylene glycol) (PEG) Prepared by High Energy Electron Beam Irradiation: Investigation of Physico-Mechanical and Rheological Properties, *Macromol. Mater. Eng.*, **302**, 1600397-1600405, 2017.
34. Entezam M., Daneshian H., Parsaian M.R., and Ahmadian V., Study of High Energy Electron Beam Irradiation Dose Effects on Physical and Thermal Properties of PVA-Based Hydrogels, *J. Nucl. Sci. Technol.*, **78**, 77-85, 2017.
35. Yoshida R., Okuyama Y., Sakai K., Okano T., and Sakurai Y., Sigmoidal Swelling Profiles for Temperature-Responsive Poly(N-isopropylacrylamide-co-butylmethacrylate)Hydrogels, *J. Membr. Sci.*, **89**, 267-277, 1994.
36. Yang X., Zhu Z., Liu Q., Chen X., and Ma M., Effects of PVA, Agar Contents, and Irradiation Doses on Properties of PVA/Ws-Chitosan/Glycerol Hydrogels Made by  $\gamma$ -Irradiation Followed by Freeze-Thawing, *Radiat. Phys. Chem.*, **77**, 954-960, 2008.
37. Uhrich K.E., Cannizzaro S.M., Langer R.S., and Shakesheff K.M., Polymeric Systems for Controlled Drug Release, *Chem. Rev.*, **99**, 3181-3198, 1999.
38. Varshosaz J. and Koopaie N., Cross-linked Poly(vinyl alcohol) Hydrogel: Study of Swelling and Drug Release Behaviour, *Iran. Polym. J.*, **11**, 123-131, 2002.
39. Mahkam M., Doostie L., and Siadat S.O.R., Synthesis and Characterization of Acrylic Type Hydrogels Containing Azo Derivatives of 5-Amino Salicylic Acid for Colon-Specific Drug Delivery, *Inflammopharmacology*, **14**, 72-75, 2006.
40. Teplicki E., Ma Q., Castillo D.E., Zarei M., Hustad A.P., Chen J., and Li J., The Effects of Aloe Vera on Wound Healing in Cell Proliferation, Migration, and Viability, *Wounds*, **30**, 263-268, 2018.
41. Hekmatpou D., Mehrabi F., Rahzani K., and Aminiyan A., The Effect of Aloe Vera Clinical Trials on Prevention and Healing of Skin Wound: A Systematic Review, *Iran. J. Med. Sci.*, **44**, 1-9, 2019.
42. Hashemi S.A., Madani S.A., and Abediankenari S., The Review on Properties of Aloe Vera in Healing of Cutaneous Wounds, *Biomed. Res. Int.*, **2015**, 714216-714221, 2015.