

Sintesis Hidrogel Campuran Poli (Vinil Alkohol) (PVA)- Natrium Alginat dengan Kombinasi Beku-Leleh dan Radiasi Gamma untuk Bahan Pembalut Luka

Synthesis Of Hydrogel Poly (Vinyl Alcohol) (PVA)-Sodium Alginate Blend by Freeze-Thawing Followed by Gamma Irradiation for Wound Dressing Materials

Erizal dan Zainal Abidin

Pusat Aplikasi Teknologi Isotop dan Radiasi, BATAN
Jl. Lebak Bulus No. 49 Jakarta Selatan 12440
e-mail : izza3035@yahoo.com

Diterima 14 Februari 2011; Disetujui 19 April 2011

ABSTRAK

Sintesis Hidrogel Campuran Poli (Vinil Alkohol) (Pva)-Natrium Alginat dengan Kombinasi Beku-Leleh dan Radiasi Gamma untuk Bahan Pembalut Luka. Penelitian ini bertujuan menaikkan sifat mekanik hidrogel campuran poli (vinil alkohol) (PVA) - natrium alginat (NaAlg) untuk aplikasi pembalut luka yang diproses dengan kombinasi beku-leleh dan iradiasi gamma serta dikarakterisasi menggunakan *Fourier Transform Infra Red (FT-IR)*. Fraksi gel, rasio *swelling* dan persentase penguapan air hidrogel diuji secara gravimetri, perpanjangan putus hidrogel diuji dengan *Instron meter*. Spektra FT-IR secara jelas menunjukkan terjadinya ikatan silang antara PVA dengan NaAlg melalui ikatan hidrogen. Kombinasi proses beku-leleh dan iradiasi dapat meningkatkan fraksi gel dan perpanjangan putus hidrogel secara signifikan dibandingkan hanya proses beku-leleh. Hidrogel PVA-NaAlg hasil kombinasi beku-leleh dan iradiasi selanjutnya dapat dimanfaatkan untuk pembalut luka.

Kata kunci : Poli (vinil alkohol), Natrium Alginat, Iradiasi gamma, Hidrogel, Pembalut luka.

ABSTRACT

Synthesis of Hydrogel Poly (Vinyl Alcohol) (Pva)-Sodium Alginate Blend by Freeze-Thawing Followed by Gamma Irradiation for Wound Dressing Materials. In order to enhance the mechanical properties of hydrogel poly (vinyl alcohol)/sodium alginate (PVA/SA) for the preparation wound dressing hydrogels, a combination of repeated freeze-thawing and irradiation processes and their characterization by Fourier Transform Infra Red Spectroscopy (FTIR) have been carried out. Gel fraction, swelling ratio and water evaporation were examined by gravimetry, while elongation at break was measured by Instron meter. The FTIR spectra clearly reveal that a combination of freeze-thawing and irradiation of PVA/SA hydrogels are bonded through hydrogen bonding. Freeze-thawing followed by irradiation can improve the gel fraction and elongation at break of PVA/SA hydrogels significantly compared to the freeze-thawing processing alone. Swelling ratio and water evaporation of hydrogels was influenced by the number of freeze-thawing cycles. The PVA/S hydrogels can be considered as candidate for wound dressings.

Key words : Poly (vinyl alcohol), Sodium Alginate, Gamma irradiation, Hydrogel, Wound dressing.

PENDAHULUAN

Pengembangan hidrogel dewasa ini merupakan subyek komersial yang penting

karena pemanfaatannya sebagai pembalut luka dengan cakupan yang relatif luas. Cakupan tersebut antara lain untuk penyembuhan luka, luka bakar, dan luka

berat (*trauma*) umumnya digunakan sebagai pembalut basah (*wet dressing*) menjaga lingkungan luka tetap lembab dalam jangka waktu yang relatif lama atau menutupi luka untuk sementara waktu. Hidrogel yang pertama kali diproduksi dengan kualitas yang tidak jauh dari standar yaitu melalui reaksi polimerisasi kimia dan reaksi *crosslinking* akrilamida dengan metilen bis-akrilamida dalam larutan menggunakan beberapa jenis aditif [1].

Pemanfaatan polimer hidrofilik seperti poli (vinil alkohol) (PVA) dan poli (vinil pirrolidon) (PVP) sebagai bahan biomaterial menarik perhatian yang sangat penting dikarenakan tidak toksik, non-karsinogenik dan dengan biokompatibilitas yang tinggi [2,3]. Namun demikian, sifat mekanik PVA dan PVP hidrogel tidaklah memadai (rapuh). Oleh karena itu, perlu dimodifikasi dengan menggabungkannya dengan polimer sintetik atau alami yang tidak hanya berfungsi menaikkan sifat mekaniknya, tetapi juga dapat mempercepat penyembuhan luka.

Natrium alginat (NaAlg) merupakan bahan alam polianionik berbentuk makromolekul yang terdiri dari poli-1,4-D-asam manuronat (satuan unit M) dan α -1,4,-L-asm glukoronat (satuan unit G) yang bervariasi dalam rantai ikatan kimianya. NaAlg dapat diekstraksi dari rumput laut dan diproduksi oleh bakteri, jumlahnya berlimpah, dapat diperbarui, tidak toksik, larut air, *biodegradable*, dan biokompatibel [4]. Berdasarkan keunggulan tersebut, NaAlg sangat menarik perhatian untuk dikembangkan di bidang industri dan medis [5,6]. Oleh karena hal tersebut, maka telah banyak penelitian yang dilakukan untuk memodifikasi NaAlg melalui metode kimia dan fisika seperti misalnya kopolimerisasi tempel (*grafting*) dengan monomer vinil hidrofilik, polimer *blending*, pembentukan *compound* dengan fungsional lainnya, dan khususnya perlakuan *freeze-thawing* (beku-leleh) [7,8].

Proses beku-leleh relatif lebih aman dibandingkan metode lainnya karena tidak dibutuhkan katalisator, inisiator yang sama halnya dengan proses iradiasi. Namun

demikian, penggunaan proses beku-leleh tersebut menghasilkan sifat fisika yang tidak maksimal antara lain fraksi gel dan sifat mekanik dari hidrogel, karena hanya terjadi ikatan silang secara fisika dalam struktur makromolekulnya [9]. Sedangkan proses iradiasi dapat dengan mudah membentuk ikatan silang secara kimia dari polimer. Namun demikian, penggunaan iradiasi dalam sintesis hidrogel yang mengandung NaAlg sebagai turunan polisakarida pada umumnya mudah mengalami reaksi degradasi. Proses beku-leleh dalam penelitian ini dimanfaatkan untuk membentuk struktur mikrokristal dalam hidrogel dan membekukan air yang akan mengalami hidrolisis jika proses ini dilanjutkan dengan iradiasi dan juga berfungsi mencegah kemungkinan terjadinya degradasi dari NaAlg. Oleh karena itu, kombinasi beku-leleh dan iradiasi diharapkan dapat meningkatkan kerapatan ikatan silang hidrogel mengandung NaAlg yang sekaligus menaikkan sifat mekanik hidrogel akan lebih besar jika hidrogel hasil beku-leleh dilanjutkan dengan proses iradiasi.

Berdasarkan deskripsi hal-hal tersebut diatas, maka dalam penelitian ini disintesis PVA-NaAlg hidrogel yang ditujukan untuk aplikasi pembalut luka dengan proses kombinasi beku-leleh dan iradiasi gamma. Rasio *swelling*, fraksi gel dan persen penguapan air hidrogel diukur secara gravimetri. Sifat mekanik hidrogel diukur dengan *Instron meter*. Struktur kimia hidrogel dikarakterisasi dengan spektrofotometer *Fourier Transform Infra Red* (FTIR).

BAHAN DAN METODE

Bahan

Poli (vinil alkohol) buatan merk dengan bobot molekul rata-rata 72.000, Na-Alginat buatan Kimitsu, Jepang. Pereaksi lainnya yang dipakai dalam penelitian ini adalah kualitas p.a. dan dipakai tanpa dilakukan proses pemurnian.

Alat

Shaker incubator Kottermann buatan Jerman digunakan untuk mengukur fraksi gel, timbangan analitis, kawat kasa *stainless steel* ukuran 300 mesh. Sumber iradiasi gamma, iradiator IRKA, PATIR-BATAN.

Sintesis hidrogel

Disiapkan satu seri larutan PVA 10 % dalam 100 mL air, kemudian ke dalam masing-masing larutan dimasukkan NaAlg dengan bobot 0,5 g; 1 g; 1,5 g; dan 2 g. Campuran diaduk hingga homogen dalam *shaker incubator* pada suhu kamar. Masing-masing campuran PVA-NaAlg dikemas dalam plastik polipropilen (PP) dengan ukuran 20 cm x 10 cm dan ditutup hingga kedap udara menggunakan *sealing machine*, selanjutnya dibekukan (*freezing*) dalam freezer pada suhu -45 °C selama 1 jam. Matriks hidrogel kemudian dilelehkan (*thawing*) selama 2 jam. Proses beku-leleh dilakukan hingga 3 siklus, lalu matriks hidrogel diiradiasi dengan sinar gamma pada dosis 30 kGy (laju dosis 10 kGy/jam). Hidrogel hasil iradiasi selanjutnya dikarakterisasi sifat fisko-kimianya.

Pengukuran fraksi gel

Disiapkan 3 cuplikan hidrogel dengan ukuran 2 cm x 2 cm x 0,5 cm, lalu dikeringkan dalam oven pada suhu 60 °C hingga berat konstan dan ditimbang (W_0). Hidrogel kering selanjutnya dikemas dalam kawat kasa *stainless steel* ukuran 300 mesh, kemudian hidrogel direndam dalam air suling dan digoyang pada suhu 70 °C dalam *shaker incubator* dengan kecepatan 100 rpm selama 72 jam untuk mengekstraksi polimer dan sisa zat-zat yang tidak bereaksi. Akhirnya, hidrogel dikeluarkan dari *shaker incubator* dan dikeringkan dalam oven pada suhu 60 °C hingga bobot konstan. Hidrogel ditimbang kembali (W_1) dan fraksi gel dihitung dengan persamaan

$$\text{Fraksi gel} = (W_1 / W_0) \times 100 \% \dots\dots\dots (1)$$

W_0 = bobot kering hidrogel awal (g)

W_1 = bobot kering hidrogel setelah ekstraksi (g)

Pengukuran rasio *swelling* hidrogel

Disiapkan 3 cuplikan hidrogel dengan ukuran 2 cm x 2 cm x 0,5 cm, lalu dikeringkan dalam oven pada suhu 60 °C hingga bobot konstan. Selanjutnya hidrogel direndam dalam air suling pada suhu kamar. Setiap interval waktu 1 jam, hidrogel dikeluarkan dari bejana pengujian, dan bobotnya ditentukan (W_b) setelah air permukaan dikeringkan dengan kertas saring. Akhirnya hidrogel dikeringkan dalam oven pada suhu 60 °C hingga berat konstan dan hidrogel kering ditimbang (W_k). Rasio *swelling* dihitung dengan persamaan

$$\text{Rasio swelling} = W_b / W_k \dots\dots\dots (2)$$

W_b = bobot hidrogel setelah *swelling* (g), dan
 W_k = bobot hidrogel kering (g)

Pengukuran penguapan air hidrogel

Disiapkan 3 cuplikan hidrogel ukuran 2 cm x 2 cm x 0,5 cm, ditimbang. Kemudian diletakkan pada alas plastik PP dengan salah satu sisinya dalam posisi terbuka ke udara pada suhu kamar. Setelah 1 jam, hidrogel ditimbang dan dibiarkan kembali terbuka ke udara. Penimbangan bobot hidrogel ini diulang kembali setiap selang 1 jam (W_b). Akhirnya hidrogel dikeringkan dalam oven pada suhu 60 °C hingga bobot konstan. Air yang menguap dari hidrogel dihitung sebagai persen air yang menguap dengan persamaan

$$\text{Air yang menguap} = (W_b - W_k) / W_k \dots\dots\dots (3)$$

W_b = bobot hidrogel basah (g), dan
 W_k = bobot hidrogel kering (g).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengaruh konsentrasi NaAlg dan siklus beku-leleh terhadap fraksi gel

Pengaruh konsentrasi NaAlg dan jumlah proses siklus beku leleh pada sintesis hidrogel PVA-NaAlg hasil iradiasi 30 kGy disajikan pada Tabel 1. Terlihat bahwa dengan meningkatnya konsentrasi NaAlg dan jumlah siklus beku-leleh tidak

menyebabkan perubahan yang signifikan pada fraksi gel yang hampir mencapai 100 % dengan nilai yang berkisar pada rentang 97,70-99,79. Nilai tersebut relatif lebih besar dibandingkan fraksi gel PVA-NaAlg dengan kandungan PVA dan konsentrasi NaAlg yang sama hasil proses iradiasi 30,40, dan 50 kGy tanpa proses siklus beku-leleh yang berkisar 75-85 % pada penelitian sebelumnya [10]. STASKO dkk. [9] melaporkan bahwa fraksi gel dari hidrogel PVA dipengaruhi oleh berat molekulnya. Meningkatnya berat molekul PVA dan jumlah proses beku-leleh akan meningkatkan fraksi gel yang diperoleh berkisar 68,8-87,7 % dengan proses siklus 3 kali pada suhu beku -25 °C dan dilelehkan pada suhu 25 °C dengan variasi berat molekul PVA 88.000 hingga 145.000. Hal ini menunjukkan bahwa proses beku-leleh yang dikombinasikan dengan iradiasi dapat meningkatkan fraksi gel dari hidrogel secara signifikan dibandingkan proses beku-leleh tanpa dilanjutkan dengan proses iradiasi.

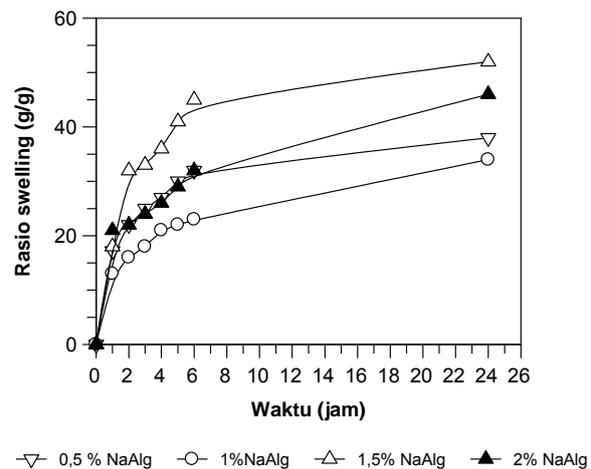
Tabel 1. Rerata fraksi gel PVA-NaAlg hasil beku-leleh hingga 3 siklus dan masing-masing diiradiasi pada dosis 30 kGy.

(NaAlg, %)	Fraksi gel (%)		
	Siklus ke-1	Siklus ke-2	Siklus ke-3
0,5	99,79	98,76	98,70
1,0	99,67	98,37	98,67
1,5	99,39	98,22	98,50
2,0	98,73	97,80	97,70

Pengaruh konsentrasi NaAlg terhadap rasio swelling

Pengaruh konsentrasi NaAlg terhadap rasio swelling hidrogel disajikan pada Gambar 1. Terlihat bahwa dengan meningkatnya konsentrasi NaAlg, rasio swelling hidrogel meningkat dan mencapai nilai maksimum pada konsentrasi NaAlg 1,5 %. Maksimum laju swelling hidrogel dicapai pada waktu 6 jam, dan selanjutnya terjadi

kenaikan yang tidak signifikan dengan meningkatnya waktu perendaman khususnya pada hidrogel yang mengandung NaAlg 1,5 %. Tingginya rasio swelling hidrogel yang mencapai nilai 50 g/g, hal ini disebabkan terjadinya ionisasi NaAlg dalam matriks polimer yang meningkat dengan naiknya konsentrasi NaAlg.

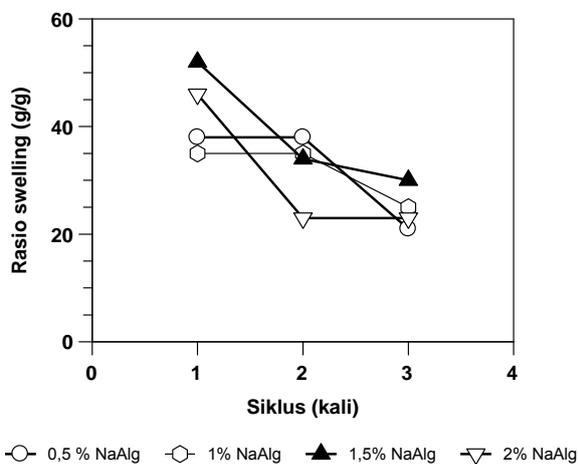


Gambar 1. Hubungan antara rasio swelling hidrogel hasil proses beku-leleh 1 siklus dan diiradiasi pada dosis 30 kGy vs. waktu perendaman.

Pada Gambar 2 disajikan pengaruh jumlah siklus beku-leleh dengan beragam konsentrasi NaAlg dalam matriks hidrogel terhadap rasio swelling hidrogel. Terlihat bahwa dengan meningkatnya siklus proses beku-leleh hingga 3 siklus, rasio swelling hidrogel menurun. HASSAN dkk. [11] melaporkan bahwa dengan meningkatnya proses siklus beku-leleh akan menyebabkan densitas dari makromolekul hidrogel meningkat. Hal ini disebabkan terbentuknya mikrokristalin dalam matriks hidrogel. Oleh karena hal tersebut, maka difusi air ke dalam hidrogel akan semakin sukar, dan mengakibatkan rasio swelling hidrogel menurun. Penurunan rasio swelling disebabkan meningkatnya siklus beku-leleh.

Rasio swelling merupakan salah satu kriteria utama agar hidrogel dapat dipakai sebagai pembalut luka (*wound dressing*). Hal ini berkaitan erat dengan jenis kondisi luka

yang akan disembuhkan seperti luka bakar atau luka basah (*exudate*). Pada hidrogel sebagai peralut luka bakar, faktor rasio *swelling* tidak terlalu penting karena untuk mempercepat penyembuhan yang diperlukan adalah kelembaban dari hidrogel serta tidak lengket pada kulit [12,13]. Pada pemakaian untuk luka basah, faktor rasio *swelling* sangatlah penting karena hidrogel ini akan berfungsi mengadsorpsi cairan yang terdapat pada luka. SOEREN dkk. [14] melaporkan perkiraan nilai rasio *swelling* yang layak bagi hidrogel untuk dapat dipakai sebagai peralut luka basah yaitu dengan nilai rasio *swelling* sekitar 30 g/g berat keringnya untuk sekali pakai selama 24 jam. Berdasarkan hal tersebut, maka hidrogel PVA-NaAlg hasil iradiasi 30 kGy dengan rasio *swelling* yang berkisar 35-50 g/g pada konsentrasi NaAlg 0,5-2 % pada proses beku-leleh 1 siklus layak untuk dapat dipakai sebagai peralut luka bakar khususnya sebagai peralut luka basah dengan pemakaian pada luka selang waktu ± 2 hari.

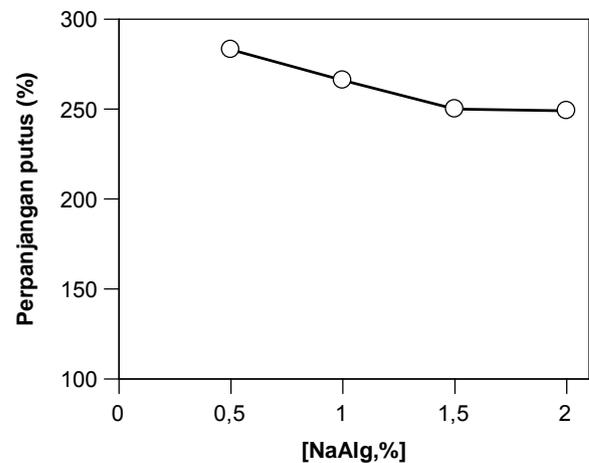


Gambar 2. Pengaruh siklus beku-leleh terhadap rasio swelling hidrogel pada beragam konsentrasi NaAlg.

Pengaruh konsentrasi NaAlg dan beku-leleh pada perpanjangan putus (elongation at break) hidrogel

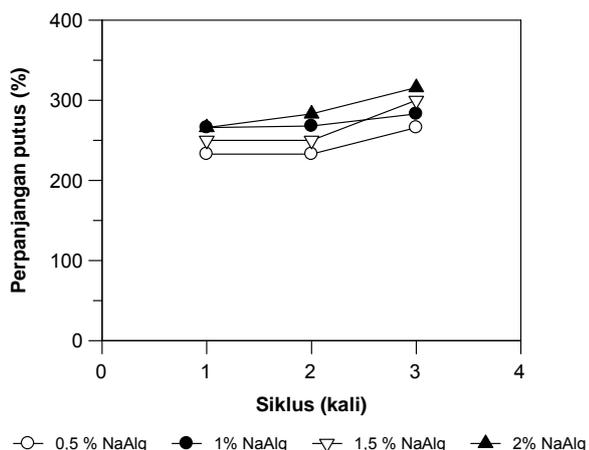
Pengaruh konsentrasi NaAlg terhadap perpanjangan putus hidrogel hasil proses 1

kali beku-leleh yang selanjutnya diiradiasi pada dosis 30 kGy disajikan pada Gambar 3.

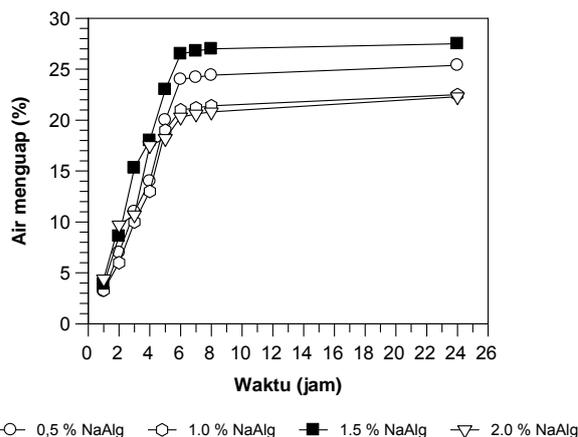


Gambar 3. Pengaruh konsentrasi NaAlg terhadap perpanjangan putus hidrogel hasil proses 1 kali beku-leleh.

Terlihat bahwa dengan meningkatnya konsentrasi NaAlg, menyebabkan perpanjangan putus hidrogel menurun hingga mencapai kondisi minimum pada konsentrasi NaAlg 1,5 %. Selanjutnya pengaruh pengaruh jumlah siklus beku-leleh terhadap perpanjangan putus hidrogel hasil iradiasi 30 kGy disajikan pada Gambar 4. Terlihat bahwa dengan meningkatnya jumlah proses siklus beku-leleh dan konsentrasi NaAlg yang selanjutnya diiradiasi pada dosis 30 kGy, perpanjangan putus hidrogel relatif meningkat dan mencapai kondisi maksimum hingga 300 % pada konsentrasi NaAlg 2 %. Jika dibandingkan dengan hasil penelitian kami sebelumnya dengan bahan yang sama tanpa menggunakan proses beku-leleh dan hanya menggunakan iradiasi gamma hingga dosis 50 kGy, menghasilkan hidrogel yang perpanjangan putusnya tidak dapat diukur (terlalu rendah) [10]. Hal ni menunjukkan bahwa kombinasi beku-leleh yang selanjutnya dilakukan proses iradiasi gamma dapat meningkatkan kelenturan hidrogel hingga 3 kali (300 %) dari kondisi awalnya.



Gambar 4. Pengaruh siklus beku-leleh dengan beragam konsentrasi NaAlg terhadap perpanjangan putus hidrogel.



Gambar 5. Persen air menguap dari hidrogel hasil 1 kali beku-leleh diiradiasi pada dosis 30 kGy sebagai fungsi waktu pada variasi bobot NaAlg.

Pengaruh konsentrasi NaAlg terhadap persen air yang menguap

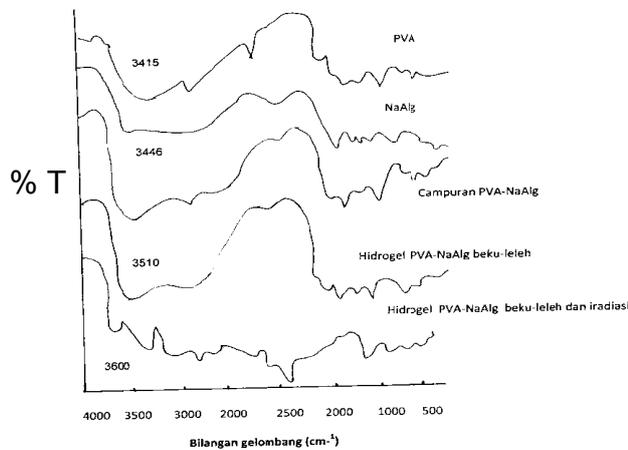
Pengukuran laju penguapan air dimaksudkan untuk mengetahui lamanya air yang dapat tertahan di dalam hidrogel PVA-NaAlg, sejak mulai penggunaannya dalam kondisi basah hingga akhir penggunaannya dalam kondisi kering atau tidak dapat melekat lagi pada kulit jika hidrogel tersebut digunakan sebagai pembalut luka. Hasil pengukuran persen air yang menguap dari hidrogel disajikan pada Gambar 5. Terlihat bahwa pada setiap hidrogel hasil beku-leleh selanjutnya diiradiasi pada dosis 30 kGy dengan konsentrasi NaAlg 1-2 % menunjukkan laju penguapan air makin meningkat seiring dengan meningkatnya waktu penguapan. Pada konsentrasi NaAlg 1,5 % dan waktu penguapan selama 8 jam, persen penguapan air mencapai 27 % dan selanjutnya hampir konstan.

Persentase penguapan air \pm 27 % hasil beku-leleh ini relatif lebih rendah jika dibandingkan persentase penguapan air yang sama dengan tanpa proses beku-leleh yaitu hanya diiradiasi hingga 50 kGy menghasilkan persentase penguapan \pm 50 % pada penelitian terdahulu [10]. Hal ini menunjukkan bahwa kombinasi proses beku-leleh dan iradiasi dapat menurunkan laju penguapan air dari hidrogel PVA-NaAlg.

Analisis spektra FT-IR

Spektra FT-IR PVA, NaAlg, campuran PVA-NaAlg, campuran PVA-NaAlg hasil beku-leleh, serta hidrogel PVA-NaAlg hasil beku-leleh dan iradiasi disajikan pada Gambar 6. Terlihat bahwa spektrum PVA terdiri dari pita-pita puncak pada daerah panjang gelombang 3415 cm^{-1} (OH-ulur), 2927 cm^{-1} (-CH- ulur), dan 1099 cm^{-1} (-C-O-ulur). Spektrum FT-IR NaAlg terdiri dari pita-pita puncak pada daerah bilangan gelombang $3446, 1665, 1428$ dan 1129 cm^{-1} yang masing-masing menunjukkan gugus fungsional -OH ulur, -COO- asimtris, -COO simetris dan C-O-C. Spektrum FT-IR campuran PVA-NaAlg yang tanpa diproses dan diproses beku-leleh hanya terlihat sedikit terjadi pergeseran gugus -OH ke bilangan gelombang yang lebih tinggi (3510 cm^{-1}). Hal ini mungkin disebabkan terjadinya ikatan silang antara PVA dengan NaAlg melalui ikatan hidrogen. Pada spektrum PVA-NaAlg hasil beku-leleh yang dilanjutkan dengan iradiasi, terlihat secara jelas pergeseran gugus OH yang relatif sangat besar ke bilangan gelombang yang lebih tinggi (3600 cm^{-1}) disertai mengecilnya luas pita puncaknya dibandingkan posisi gugus OH pada spektrum PVA-NaAlg hasil beku-leleh. Hal ini diduga kuat karena terjadinya ikatan silang antara PVA dengan

NaAlg melalui gugus OH. akibat proses iradiasi.



Gambar 6. Spektra FT-IR PVA, NaAlg, campuran PVA-NaAlg, hidrogel PVA-NaAlg, hidrogel PVA-NaAlg beku-leleh, hidrogel PVA-NaAlg beku-leleh dan iradiasi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada staff di iradiator, PATIR-BATAN yang telah membantu iradiasi sampel serta Dr. Fumio Yoshii, JAERI, Takasaki, Jepang yang telah memberikan saran dan bantuan beberapa jenis bahan kimia hingga penelitian ini selesai.

KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi beku-leleh yang dilanjutkan dengan iradiasi gamma dapat meningkatkan fraksi gel dan perpanjangan putus pada sintesis hidrogel PVA-NaAlg dibandingkan proses iradiasi. Fraksi gel dapat mencapai hampir 100 % dengan kisaran 97,70-99,79 % dan perpanjangan putus maksimal hingga 300 %. Meningkatnya konsentrasi NaAlg menyebabkan rasio *swelling* hidrogel meningkat dan mencapai kondisi optimum pada konsentrasi NaAlg 1,5 % yang disertai

persen penguapan air yang menurun. Meningkatnya proses siklus beku-leleh menyebabkan rasio *swelling* hidrogel menurun, dan meningkatkan perpanjangan putus dari hidrogel. Hidrogel PVA-NaAlg dengan rasio *swelling* 50 g/g pada konsentrasi NaAlg 1,5 % hasil iradiasi 30 kGy selayaknya dapat dimanfaatkan sebagai peralut luka.

DAFTAR PUSTAKA

1. WOKALEK, H. and RU, H., Proceeding of Wound Dressing. John Radcliffe Hospital, Oxford, 125-132 (1983).
2. YANG, Z., RAO, Z., YUE, L., YANG, S. and ZU, N., Hydrogel Wound Dressing and Its Method Preparation, PATENT 20090297587 (USA).
3. WAN, W.K. and MILLON, L., Anisotropic Nanocomposite Hydrogel, PATENT 20090252800 (USA).
4. GEORGE, M. and ABRAHAM, T.E., Polyionic hydrocolloid for the intestinal delivery of protein drugs: alginate and chitosan- a review, *J. Control Release*, **11**, 114 (2006).
5. KIM, Y.S., KIM, H.W., LEE, K.S., SHIN, H.W. and HUR, Y.H., Preparation of alginate quaternary ammonium complex beads and evaluation of their antimicrobial activity, *Int. J. Biol. Macromol.*, **41**, 36-41 (2007).
6. SRIAMORNSAK, P., NUNTHANID, J., LUANGTANA-ANAM, M. and PUTTIPIPAT, K, Alginate based pellets prepared by extrusion/spheronization : a preliminary study on the effect of additive in granulating liquid, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **67**, 227-235 (2007).

-
7. HUA, S., MA, H., LI, X., YANG, H. and WANG, A., pH-sensitive sodium alginate/poly(vinyl alcohol) hydrogel beads by combined Ca²⁺ crosslinking and freeze-thawing cycles for controlled release of diclofenac sodium, *Int. J. Biological Macromol.*, **46**, 517-523 (2010).
 8. AMITA, C., BAJPAJ, J., A.K., SHANDU, S.S., NITIKA, J., and BISWAS, J., Cryogenic fabrication of savlon loaded macroporous blends of alginate and poly(vinyl alcohol) (PVA), swelling, deswelling and antibacterial behaviours, carbohydrate, *Polymers*, **83**, 876-882 (2011).
 9. STASKO, J., KALNINS, M., DZENE, A., and TUPUREINA, V., Poly(vinyl alcohol) hydrogels, *Proceedings of the Estonian Academy of Sciences*, **58**, 63-66 (2009).
 10. ERIZAL and TAHMRIN, W., Sintesis hidrogel poli (vinil alkohol) (PVA)-NaAlg blend dengan teknik radiasi gamma sebagai bahan pembalut luka, *Jurnal Sains Materi Indonesia*, **xx**, 30 (2011).
 11. HASSAN, M., WARD, J.H., and PEPPAS, N.A., Modelling of crystal dissolution of PVA gels produced by freezing-thawing processes, *Polymer*, **41**, 6729-6739 (2006).
 12. VINCENT FALANGA, M.D., *Bound Healing*, Diakses tgl. 17 Januari 2011, Diunduh dari: <http://www.aad.org/professionals/residents/medStudcereurs/bcwoundhealing.htm>.
 13. THOMAS, S.R., *Wound Healing*, Diakses tgl. 17 Januari 2011, Diunduh dari : http://emedicine.com/ent/TOPIC_13.htm.
 14. SOERENS, D.A. and MALIK, S., PATENT 6967261 (USA).
-