

PENUTUP LUKA HYDROGEL BERBASIS POLIVINIL ALKOHOL (PVA), KITOSAN, PATI DENGAN PENAMBAHAN ASAP CAIR DAN VITAMIN K

Wound Dressing of Hydrogel Based on Polyvinyl-Alcohol (PVA)/Chitosan/Starch Combined Liquid Smoke and Vitamin K

A.A. Sutadi Saputra¹, Turmala Dewi², Eti Kusuma Ramadhani³, Nabhani Ibrahim⁴,
Gunawan Wibisono⁵

¹Departemen Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³Departemen Kimia, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro

⁴Departemen Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

⁵Departemen Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Korespondensi: sutadisaputra3@gmail.com

ABSTRAK

Hydrogel merupakan penutup luka yang terbuat dari polimer alami atau sintesis dengan penggunaan global mencapai 43%. Membran hydrogel telah dikembangkan dengan menggunakan PVA/kitosan/pati. Penelitian ini bertujuan untuk membuat membran hydrogel berbasis PVA/kitosan/pati penambahan asap cair tempurung kelapa dan vitamin K dari ekstrak daun cuciwis yang bersifat antibakteri dan mempercepat penyembuhan luka. Penelitian ini merupakan penelitian true experimental designs dengan post-test only control groups design. Daun cuciwis diekstraksi menggunakan metode Direct Solvent Extraction tipe II. Uji karakteristik membran menggunakan uji SEM. Uji hewan coba pada 28 tikus jantan Rattus norvegicus strain wistar berat 120-170 gram diberi luka insisi berukuran 15x10 mm² yang dibagi menjadi 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Penutup luka diganti setiap 2 hari sekali dan ditutup dengan plaster non-woven. Pengamatan dilakukan pada hari ke-4, 7, 11 dan 14. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dengan nilai p sebesar 0,002 (<0,05) pada pengamatan hari ke-4 dan nilai p sebesar 0,040 (<0,05) pada pengamatan hari ke-7. Kesimpulan penelitian ini adalah membran penutup luka hydrogel yang mengandung asap cair tempurung kelapa dan vitamin K memiliki efek yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok kontrol dalam proses penyembuhan luka.

Kata kunci : Asap Cair, Kitosan, Pati, PVA, dan Vitamin K

ABSTRACT

Hydrogel are wound dressing made from synthetic or natural polymers with the highest global use reaching 43%. Hydrogel membranes were developed from PVA/chitosan/starch. The purpose of this study is to produce the hydrogel membranes by using PVA/chitosan/starch combined coconut shell liquid smoke and vitamin K from collards green which are antibacterial and accelerate wound healing. This study is true experimental designs with post-test only control groups design. Collard greens were extracted using the Direct Solvent Extraction II method. Membrane characteristic tests were SEM test. The sample application was carried out on 28 male Rattus norvegicus strain wistar rats weighing 120-170 grams. They were given incisions 15x10 mm² in size and treated by 1 control group and 3 experimental groups. Wound dressing is applied once in two days and coated by non-woven plaster to keep it steady. The observation was done on day 4,7,11 and 14. The result showed that significant difference between the control group and the experimental 3 group with the value of p = 0.002 (p<0,05) on the observation of the 4th day and the value of p = 0.040 (p<0,05) on the 7th day observation. In conclusion, this research showed that hydrogel membranes containing coconut shell liquid smoke and vitamin K from collard green extract displayed superior healing properties compared to control membranes.

Keywords : Chitosan, Liquid Smoke, PVA, Starch, and Vitamin K

PENDAHULUAN

Aktivitas dalam kehidupan sehari-hari dapat menimbulkan risiko terjadinya luka pada tubuh. Luka merupakan diskontinuitas atau rusaknya sebagian jaringan tubuh yang terjadi akibat luka bakar, pembedahan, diabetes, trauma atau sebab yang lain (Dewi, 2010; Liana *et al.*, 2018). Saat ini, perawatan luka menggunakan penutup luka (*wound dressing*) sudah berkembang pesat. Berdasarkan cara penggunaannya, penutup luka dibagi menjadi *primary dressing* (yang kontak dengan luka) dan *secondary dressing* (digunakan setelah penutup luka utama) (Mutia, *et al.* 2011). Penutup luka primer yang biasa digunakan adalah kasa, plester, perban alami atau sintetis dan kapas yang memiliki karakteristik kering, tidak memberikan lingkungan lembab dan cenderung melekat pada luka sehingga terasa sakit dan menyebabkan perdarahan saat dilepas serta merusak epitel yang baru (Kamoun, *et al.*, 2017).

Perawatan luka menggunakan prinsip *moisture balance* dikenal sebagai *modern wound dressing*. Penutup luka ini berkembang dari bahan alami atau sintetis dalam berbagai bentuk fisik yang saat ini tersedia dalam bentuk hydrogel, film, hidrokoloid, kalsium alginat,

foam, *dressing* antibakteri dan *hydrophobic antimicrobial* (Boateng *et al.*, 2008; Kamoun *et al.*, 2017).

Hydrogel merupakan penutup luka polimer dengan penggunaan global tertinggi mencapai 43% yang memiliki karakteristik transparan, lembut, fleksibel dan tidak mengiritasi. Hydrogel memiliki sifat pelepasan senyawa (media transport) sehingga dapat diterapkan dalam manajemen penyembuhan luka (Jagur-grodzinski, 2010; Singh *et al.*, 2014). Hydrogel dapat diproduksi dari polimer alami atau sintesis atau penambahan keduanya untuk menghasilkan sifat terbaik (Ahmed, 2015).

Saat ini telah dikembangkan penutup luka hydrogel berbahan dasar PVA, kitosan dan pati (Baghaie, *et al.*, 2017). PVA adalah polimer sintetis yang paling sering digunakan sebagai bahan hydrogel (Kamoun, *et al.*, 2017). Kitosan merupakan polisakarida alami dengan karakteristik *biodegradable*, biokompatibel, nontoksik dan mampu membentuk film (Celebi *et al.*, 2015). Pati merupakan polimer alami yang memiliki kemampuan ikatan silang yang besar melalui gugus hidroksil (OH) (Zhang *et al.*, 2004).

Hydrogel sedang dikembangkan sebagai media transpor antibakteri agar bisa digunakan untuk luka infeksi (Kamoun, *et al*, 2017; Vowden, 2017). Kandungan fenol, asam, dan karbonil dalam asap cair tempurung kelapa tingkat I berperan sebagai antibakteri dan antioksidan. Senyawa ini dapat menurunkan pH sehingga dapat memperlambat pertumbuhan mikroorganisme (Singla, 2011). Kandungan vitamin K1 atau filokuinon daun cuciwis (*Brassica oleracea* var. *Acephala*) dapat dijadikan sebagai agen mempercepat penyembuhan luka karena diperlukan untuk sintesis faktor pembekuan II, VII, IX dan X. Daun cuciwis mengandung filokuinon terbesar mencapai 440 mg/100 g (Booth, 2012).

Berdasarkan uraian tersebut, peneliti termotivasi melakukan penelitian pengembangan membran penutup luka asap cair dan vitamin K sebagai *primary wound dressing* yang mampu mencegah kontaminasi bakteri serta menyembuhkan luka lebih cepat. Penelitian merupakan pengembangan penutup luka artifisial dalam bidang tekstil medis.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental designs* dengan rancangan

Post Test Only Control Groups Design.

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Mei-Agustus 2019 yang dilaksanakan di lima laboratorium, yakni Laboratorium Terpadu (CENURE) UNDIP, Laboratorium Hewan Coba FK UNDIP dan Laboratorium SEM Teknik Mesin FTI ITS. *Ethical clearance* diperoleh dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) FK UNDIP dengan No.52/EC/H/KEPK/FK-UNDIP/V/2019.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah *beaker glass*, *stirrer* dan *magnetic bar*, oven, kandang tikus, timbangan digital, blender, *autoclave*, cawan petri, spatula, pipet ukur, jangka sorong digital, lampu spiritus, oase steril, pinset dan pisau steril, gelas ukur, pengaduk, inkubator suhu 35°C, gunting bedah, *handle* dan *blade*, plastik wrapping, mikroskop dan kamera. Bahan yang digunakan adalah daun cuciwis, PVA, kitosan, pati tapioka, asap cair tempurung kelapa tingkat I, asam asetat, aquades, n-heksana, NaCl 0,9%, ketamine 0,1%, larutan eter, alkohol 70%, pakan dan minum tikus, dan sekam tikus.

Ekstraksi Vitamin K Daun Cuciwis

Ekstrak vitamin K daun cuciwis diperoleh melalui *Direct Solvent Extraction* tipe II. Sebanyak 1 mL ekstrak pekat daun cuciwis diukur dalam *beaker glass* lalu ditambahkan pelarut ekstraksi (diklorometana : metanol = 20 mL : 10 mL) kedalam sampel dan dicampur menggunakan *homogenizer*. Campuran yang homogen disaring melalui natrium sulfat dehidrasi dan dipindahkan ke labu ukur 50 mL, kemudian diencerkan dengan metanol. Sebanyak 2 mL sampel diambil kemudian diuapkan. Residu dilarutkan kembali dengan heksana dan dimurnikan lalu ditambahkan larutan campuran (metanol: air = 9:1, v/v, 8 mL) ke ekstrak heksana dan disentrifugasi selama 5 menit pada 40rpm. Lapisan heksana dihilangkan dan diuapkan sampai kering.

Pembuatan Penutup Luka Hydrogel

Penutup luka dibuat dari basis hydrogel PVA, kitosan dan pati. Asam asetat 1 mL dicampurkan aquades 100 mL untuk menghasilkan larutan asam asetat 1%. Kitosan 3 gr dicampurkan larutan asam asetat 1% sebanyak 100mL menghasilkan kitosan konsentrasi 3%. Pati 5 gr dicampurkan aquades 100 mL menghasilkan pati konsentrasi 5%.

PVA 3 gr dicampurkan aquades 100 mL sehingga menghasilkan PVA konsentrasi 3%. Masing-masing bahan dihomogenkan secara terpisah menggunakan *stirer* suhu 70°C dengan kecepatan 400 rpm selama 2-3 jam (hingga larut sempurna). Asap cair diencerkan dalam labu ukur 10mL menggunakan pelarut aquades untuk menghasilkan asap cair konsentrasi 25%, 50%, dan 75%. Semua larutan disatukan dengan kadar kitosan; PVA: kitosan: pati: asap cair : vitamin K (3:2:3:1:1) sesuai dengan formulasi perlakuan. Bahan membran yang sudah homogen dituang pada cawan petri dan dioven pada suhu 60°C selama 6 jam. Lalu di-*thawing* selama 2 jam pada suhu 25°C. Membran dikeringkan pada suhu ruang lalu dipotong berbentuk persegi sesuai bentuk dan jumlah sampel. Membran diaplikasikan dengan pinset steril.

Subjek Penelitian

Subjek penelitian dibagi menjadi 4 kelompok, yakni kelompok 1 (kontrol, tanpa perlakuan), kelompok 2 (perlakuan dengan penutup luka basis hydrogel dengan asap cair), kelompok 3 (perlakuan dengan penutup luka basis hydrogel dengan vitamin K), kelompok 4 (perlakuan dengan penutup luka basis hydrogel dengan asap cair dan vitamin K).

Uji Morfologi Permukaan

Pengujian morfologi permukaan penutup luka hydrogel menggunakan uji *Scanning Electron Microscope* (SEM). Karakterisasi SEM digunakan untuk melihat topografi permukaan dari suatu material. Sampel kontrol (kelompok 1) dan sampel kelompok terbaik hasil dari uji hewan coba (kelompok 4) dilakukan uji SEM untuk mengetahui morfologi permukaan dan struktur pori yang terdapat pada membran.

Uji Hewan Coba

Pengujian pada hewan coba menggunakan tikus jantan *Rattus norvegicus strain wistar* yang berumur 3-4 bulan berat 120-170 gr. Kriteria tikus sehat ditandai dengan gerak aktif, bulu bersih, mata jernih dan belum pernah mendapat pengobatan sebelumnya. Sebelum dilakukan percobaan, setiap tikus diaklimatisasi selama 7 hari pada kandang individu untuk mencegah adanya infeksi akibat gigitan tikus lain. Pembuatan luka insisi dengan ukuran luka 15x10 mm² menggunakan gunting bedah steril yang dianestesi terlebih dahulu menggunakan ketamine 0,1/110grBB.

Pemberian penutup luka hydrogel dilakukan setiap dua hari sekali yang dilapisi

dengan plaster *non-woven* agar penutup luka hydrogel tidak lepas. Pengamatan dilakukan pada hari ke 4,7, 11 dan 14. Luka insisi hewan coba diukur menggunakan penggaris dan diamati oleh tiga pengamat yang berbeda lalu dihitung rata-ratanya. Pada hari ke-14 semua tikus diterminasi menggunakan eter dan diambil jaringan kulitnya lalu dibuat sediaan preparat histologis dengan pewarnaan Hematoksilin-Eosin untuk menganalisis jumlah sebaran sel fibroblas.

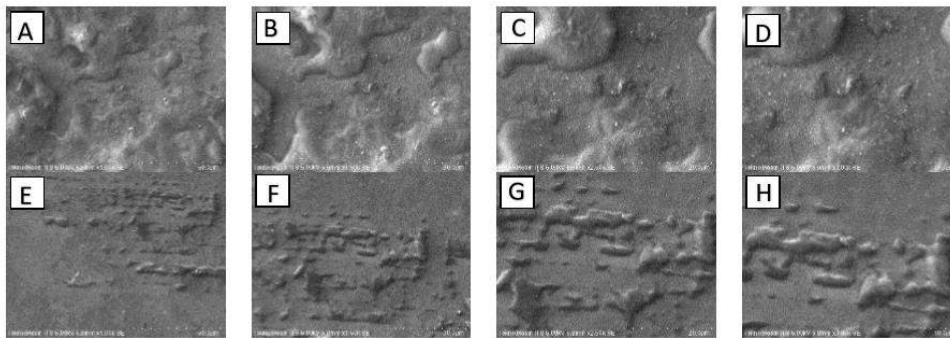
HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji *Scanning Electron Microscopic* (SEM)

Pengujian SEM dilakukan untuk menganalisa permukaan, tekstur, bentuk dan ukuran membran penutup luka hydrogel. Hasil uji SEM pada gambar 1 (A-D) terlihat morfologi permukaan kelompok kontrol (basis hydrogel) tidak rata dan tidak terdapat pori. Gambar 1 (E-H) pada kelompok perlakuan 3 (basis hydrogel dengan penambahan asap cair dan vitamin K), morfologi permukaan terlihat hampir rata, mulus, dan berpori. Adanya pori ini menunjukkan bahwa penambahan asap cair dan vitamin K menghasilkan luas permukaan menjadi lebih besar dibandingkan kelompok kontrol.

Selain itu, adanya pori menunjukkan bahwa membran penutup luka hydrogel mengandung senyawa aktif dari asap cair dan vitamin K yang akan ditranspor oleh hydrogel ke jaringan luka. Penutup luka hydrogel yang

berpori juga mampu menyerap kelebihan eksudat pada luka. Namun, diperlukan perbesaran lebih dari 3000x untuk mendapatkan morfologi permukaan yang lebih jelas dan detail.



Gambar 1. Hasil Uji SEM penutup luka hydrogel kelompok kontrol PVA/kitosan/pati pembesaran 1000x (A) 1500x (B) 2500x (C) 3000x (D), kelompok perlakuan 3 PVA/kitosan/pati/asap cair/vitamin K pembesaran 1000x (E) 1500x (F) 2500x (G) 3000x (H).

Uji Hewan Coba

Uji normalitas data dilakukan menggunakan Uji *Saphiro-Wilk* karena jumlah sampel kurang dari 50 sampel. Data yang terdistribusi normal dianalisis menggunakan Uji *One-way ANOVA* dan Uji *Post-Hoc Tukey HSD* sedangkan data yang tidak terdistribusi normal dianalisis menggunakan Uji *Kruskal Wallis* dan Uji *Mann-Whitney*. Hasil menunjukkan pada tabel 3 terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan pada pengamatan hari ke-4 dan 7 sehingga dapat diketahui bahwa

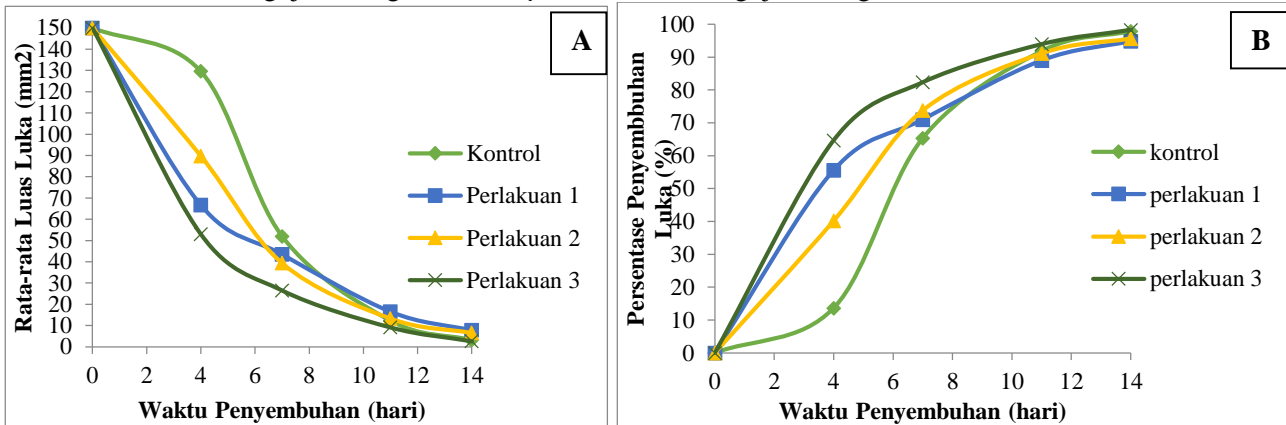
membran hydrogel efektif diberikan pada 10 hari pertama setelah terjadinya luka. Hasil pengamatan makroskopis dikalkulasi untuk mengetahui rata-rata luka dan persentase penyembuhan pada gambar 2 A dan B. Hasil menunjukkan kelompok perlakuan terbaik adalah kelompok perlakuan 3 (perlakuan dengan basis hydrogel PVA, kitosan, pati dengan penambahan asap cair dan vitamin K) dengan rata-rata luas luka pada hari ke-14 sebesar 2,6 mm² dan persentase penyembuhan luka sebesar 98,3%. Luka hewan coba yang pada kelompok perlakuan 3 sembuh pada hari pengamatan ke-10.

Tabel 3. Hasil Analisis Data Pengamatan Makroskopis Luka Hewan Coba

Jenis Kelompok	Rerata ± SB			
	Hari Ke- 4	Hari Ke- 7	Hari Ke- 11	Hari Ke- 14
Kontrol	130 ± 42,85 ^a	54,4 ± 19,7 ^a	13,2 ± 5,9	3,7 ± 2,13
Perlakuan 1	64,8 ± 26,75 ^b	37 ± 12,95 ^{ab}	9,9 ± 3,95	3 ± 2,58
Perlakuan 2	81,75 ± 41,19 ^{abc}	37,97 ± 16,24 ^{abc}	10 ± 6,28	3,01 ± 3,68
Perlakuan 3	48,66 ± 14,3 ^{bc}	24,55 ± 18,52 ^{bc}	6,9 ± 8,25	0,96 ± 1,9
<i>P value</i>	0,002*	0,040**	0,409*	0,196**

Keterangan: Angka yang diikuti huruf *superscript* berbeda (a,b,c,d) menunjukkan beda nyata.

*Pengujian dengan *One-way ANOVA*; **Pengujian dengan *Kruskal-Wallis*



Gambar 2. Rata-rata Luas Luka (A) dan Persentasi Penyembuhan Luka (B)

Penutup luka hydrogel dengan penambahan asap cair tempurung kelapa tingkat I dan vitamin K ekstrak daun cuciwis mampu mempercepat penyembuhan luka insisi hewan coba karena adanya senyawa aktif didalamnya. Asap cair mengandung fenol serta turunannya, tannin dan flavonoid yang bertindak sebagai antioksidan, antimikroba dan anti-inflamasi (Soldera, *et al.*, 2008). Sifat antioksidan fenol asap cair berperan dalam menghambat oksidasi lemak, mencegah oksidasi lipid dengan menstabilkan radikal bebas, serta meningkatkan aliran darah ke

jaringan parut dan meminimalkan bekas luka (Sherwood, 2012). Asap cair mempunyai sistem untuk mendetoksifikasi *reactive oxygen species* (ROS) dalam melindungi dari stres oksidatif (Farida, *et al.*, 2019). Kandungan tannin asap cair berperan dalam peningkatan kecepatan epitelisasi, sedangkan kandungan flavonoid asap cair berfungsi untuk menurunkan lipid peroksidase yang akan mencegah nekrosis, memperbaiki vaskularisasi, dan meningkatkan kekuatan serat serabut kolagen (Bigliardi *et al.*, 2017).

Selain senyawa aktif dari asap cair, kandungan vitamin K daun cuciwis juga berperan penting dalam penyembuhan luka. Vitamin K berperan sebagai koenzim dan terlibat dalam sintesis sejumlah protein pembekuan darah (Allison, *et al.*, 2001). Vitamin K merupakan kofaktor karboksilasi residu glutamat pada modifikasi pasca-sintesis protein untuk membentuk asam amino γ -karboksiglutamat. Pada awalnya, vitamin K hidrokuinon dioksidasi menjadi epoksida, yang mengaktifkan sebuah residu glutamat di substrat protein menjadi karbanion, kemudian bereaksi secara non-enzimatis dengan CO₂. Asam amino γ -karboksiglutamat dapat mengikat ion kalsium sehingga protein-protein pembentukan darah dapat berikatan dengan membran (Murray, *et al.*, 2006).

Bentuk sediaan penutup luka membran hydrogel juga berpengaruh terhadap penyembuhan luka. Film hidrogel dapat mengabsorpsi dan menahan sejumlah volume air ketika kontak dengan luka basah (Boateng *et al.*, 2008). Hydrogel secara efektif menjaga luka tetap lembab agar tidak terjadi infeksi luka dan menstimulus regenerasi sel kulit. Hydrogel dengan morfologi permukaan yang berpori memungkinkan terjadinya transport sel

perancah untuk membentuk jaringan yang baru (Baghaie, *et al.*, 2017).

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa penutup luka hydrogel berbahan PVA, kitosan dan pati dengan penambahan asap cair tempurung kelapa tingkat I dan vitamin K ekstrak daun cuciwis memiliki morfologi permukaan yang terlihat rata, mulus, dan berpori. Penutup luka ini juga terbukti mampu mempercepat penyembuhan luka. Luka insisi hewan coba dapat sembuh pada hari ke-10.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui karakteristik penutup luka hydrogel yang dihasilkan melalui hasil uji kuat tarik, pengukuran fluks, tingkat rejeksi dan resistensi membran.
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui potensi penyembuhan luka penutup luka hydrogel pada hewan coba dalam kondisi patologis seperti diabetes mellitus atau terinfeksi bakteri MRSA.

PERSANTUNAN

Ucapan terimakasih kami sampaikan kepada Ristekdikti yang telah membiayai penelitian ini melalui Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) 5 Bidang pendanaan tahun 2019.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ahmed, E. M. (2015) 'Hydrogel : Preparation, Characterization and Applications : A Review', *Journal of Advanced Research*. Cairo University, 6(2), pp. 105–121.
2. Allison, A, Sandra, S. (2001) 'Dietary Reference Intakes : Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc', *Journal of American Dietetic Association*, 101(3), pp. 294–301.
3. Anisah, K. (2014) *Analisa Komponen Kimia dan Uji Antibakteri Asap Cair Tempurung Kelapa Sawit (Elaeis guineensis Jacq.) pada Bakteri Staphylococcus aureus Dan Pseudomonas aeruginosa*.
4. Baghaie, S., Khorasani, M. T. and Zarrabi, A. (2017) 'Wound Healing Properties of PVA/Starch/Chitosan Hydrogel Membranes with Nano Zinc Oxide as Antibacterial Wound Dressing Material', *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. Taylor & Francis, 5063, pp. 3–41.
5. Bigliardi, P. L. *et al.* (2017) 'Povidone Iodine in Wound Healing: A Review of Current Concepts and Practices', *International Journal of Surgery*. IJS Publishing Group Ltd.
6. Boateng, J. S. *et al.* (2008) 'Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems : A Review', *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Elsevier Masson SAS, 97(8), pp. 2892–2923.
7. Booth, S. L. (2012) 'Vitamin K: Food Composition and Dietary Intakes', *Food and Nutrition Research*, 1, pp. 1–6.
8. Budijanto, S. and Hasbullah, R. (2008) 'Identification and Safety Test on Liquid Smoke Made From Coconut Shell for Food Product', *Jurnal Pascapanen*, 5, pp. 32–40.
9. Celebi, H. and Kurt, A. (2015) *Effect of Processing on the Properties of Chitosan/Cellulose Nanocrystal Films, Carbohydrate Polymers*. Elsevier Ltd.
10. Dewi, S. P. (2010) *Perbedaan Efek Pemberian Lendir Bekicot (Achatina Fulica) dan Gel Bioplacenton™ Terhadap Penyembuhan Luka Bersih Pada Tikus Putih*. Universitas Sebelas Maret Surakarta.
11. Fachraniah, Fona, Z. and Rahmi, Z. (2009) 'Peningkatan Kualitas Asap Cair Dengan Distilasi', *Jurnal Reaksi (Journal of Science and Technology)*, 7(14), pp. 1–11.
12. Farida, C., Purnawati, R. D. and Wijayahadi, N. (2019) 'Pengaruh Pemberian Asap Cair (Liquid Smoke) Dosis Bertingkat Terhadap Proses Penyembuhan Luka Sayat Pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*)', *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 8(1), pp. 69–79.
13. Jagur-grodzinski, J. (2010) 'Polymeric Gels and Hydrogels for Biomedical and Pharmaceutical Applications', *Polymer Advanced Technologies*, pp. 27–47.
14. Kailaku, S. *et al.* (2017) 'Antimicrobial Activity of Coconut Shell Liquid Smoke', *IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering*, pp. 1–6.
15. Kamoun, E. A., Kenawy, E. S. and Chen, X. (2017) 'A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications : PVA-based hydrogel dressings', *Journal of Advanced Research*. Cairo University, 8(3), pp. 217–233.
16. Liana, Y. and Utama, Y. A. (2018) 'Efektifitas Pemberian Ekstrak Daun Betadine (*Jatropha multifida* linn) Terhadap Ketebalan Jaringan Granulasi dan Jarak Tepi Luka Pada Penyembuhan Luka Sayat Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)', 5(3), pp. 114–123.
17. Linn, N. (2011) 'Antioxidant and Antimicrobial Activities of Cocos Nucifera Linn. (Arecaceae) Endocarp Extracts.
18. Milly, P. J. (2003) *Antimicrobial Properties of Liquid Smoke Fractions*. University of Georgia.
19. Murray, R. K., Granner, D. K. and Rodwell, V. W. (2006) *Biokimia Harper Edisi 27*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
20. Mutia, T., Eriningsih, R. and Safitri, R. (2011) 'Membran Alginat Sebagai Pembalut Luka Primer dan Media Penyampaian Obat Topikal Untuk Luka yang Terinfeksi', *Jurnal Riset Industri*, 5(2), pp. 161–174.
21. Pellisari, F. *et al.* (2009) 'Antimicrobial, Mechanical, and Barrier Properties of Cassava Starch - Chitosan Films Incorporated with Oregano Essential Oil', *Journal of Ag*, 57, pp. 7499–7504.
22. Sherwood, L. (2012) *Fisiologi Manusia*

- Edisi 6*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
23. Singh, A. and Peppas, N. A. (2014) 'Hydrogels and Scaffolds for Immunomodulation', *Advanced Materials*, pp. 1–12.
 24. Soldera, S., Sebastianutto, N. and Bortolomeazzi, R. (2008) 'Composition of Phenolic Compounds and Antioxidant Activity of Commercial Aqueous Smoke Flavorings', *Agricultural and Food Chemistry*, pp. 2727–2734.
 25. Sumpono (2018) 'Uji Aktivitas Antioksidan dan Antibakteri Asap Cair Tempurung Kelapa Sawit', *Seminar Nasional Pendidikan Sains*, pp. 171–178.
 26. Tarawan, V. M., Mantilidewi, K. I. and Sutedja, E. (2017) 'Coconut Shell Liquid Smoke Promotes Burn Wound Healing', *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 22(38), pp. 436–440.
 27. Teli, M. D. and Sheikh, J. (2012) 'Extraction of chitosan from shrimp shells waste and application in antibacterial finishing of bamboo rayon', *International Journal of Biological Macromolecules*. Elsevier B.V., 50(5), pp. 1195–1200.
 28. Vowden, K. (2017) 'Wound Dressings : Principles and Practice', *Surgery*. Elsevier Ltd, pp. 1–6.
 29. Zhang, J. and Sun, X. (2004) 'Mechanical Properties of Poly (Lactic acid)/Starch Composites Compatibilized by Maleic Anhydride', pp. 1446–1451.