

Activity Testing of Collagen-Chitosan Scaffolds in Artificial Wound Healing on Rat Skin (*Rattus norvegicus*)

Uji Aktivitas *Scaffold* Kolagen-Kitosan Terhadap Penyembuhan Luka Buatan pada Kulit Tikus (*Rattus norvegicus*)

**Alfrit Rahmatu Retra, Muhammad Gunawan,
Muhammad Bagas Fahriansyah, Cut Fatimah**
Faculty of Pharmacy, Indah Medan College of Health Sciences

ABSTRACT

This study aimed to develop a collagen-chitosan-based scaffold as a medium for wound healing. Collagen-chitosan scaffolds combined with glycerol were tested on artificial wounds in rat skin (*Rattus norvegicus*) to evaluate their effectiveness. Collagen was selected for its biocompatibility, biodegradability, and low antigenicity, while chitosan is known to accelerate skin cell regeneration. The study used various collagen-chitosan combinations (60:40, 70:30, 80:20) and assessed them through swelling tests, degradation tests, and wound healing effectiveness. The results showed that the 80:20:20 scaffold combination accelerated wound healing to 100% by day 17, comparable to the control group treated with binasol ointment. The hydrophilic properties of collagen and the compatibility of chitosan contributed to the effectiveness of tissue regeneration. Thus, collagen-chitosan scaffolds show potential as an alternative therapy for wound healing.

Keywords: Scaffold, collagen-chitosan, wound healing, cell regeneration

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan scaffold berbasis kolagen-kitosan sebagai media penyembuhan luka. Scaffold kolagen-kitosan yang dikombinasikan dengan gliserol diuji pada luka buatan pada kulit tikus (*Rattus norvegicus*) untuk mengevaluasi efektivitasnya. Kolagen dipilih karena sifat biokompatibilitas, biodegradabilitas, dan antigenitasnya yang rendah, sedangkan kitosan diketahui mampu mempercepat regenerasi sel kulit. Penelitian ini menggunakan berbagai kombinasi kolagen-kitosan (60:40, 70:30, 80:20) yang kemudian diuji melalui uji swelling, degradasi, dan efektivitas penyembuhan luka. Hasil menunjukkan bahwa kombinasi scaffold 80:20 mempercepat penyembuhan luka hingga mencapai 100% pada hari ke-17, sebanding dengan kelompok kontrol menggunakan salep binasol. Sifat hidrofilik kolagen dan kompatibilitas kitosan berkontribusi pada efektivitas regenerasi jaringan. Dengan demikian, scaffold kolagen-kitosan potensial digunakan sebagai alternatif dalam terapi penyembuhan luka.

Kata kunci: Scaffold, kolagen-kitosan, penyembuhan luka, regenerasi sel

Pendahuluan

Proses penyembuhan luka merupakan fenomena biologis yang kompleks dan melibatkan interaksi antara berbagai jenis sel, matriks ekstraseluler, dan faktor pertumbuhan. Dalam konteks ini, penggunaan biomaterial yang biokompatibel dan efektif untuk mendukung penyembuhan luka menjadi sangat penting (Oliveira et al., 2023). Salah satu biomaterial yang menjanjikan adalah kolagen-kitosan, yang menggabungkan sifat-sifat unggul dari kedua komponen tersebut. Kitosan, yang merupakan turunan dari kitin, dikenal memiliki sifat antimikroba, biokompatibilitas, dan kemampuan untuk meningkatkan

*Corresponding Author: Alfrit Rahmatu Retra

Faculty of Pharmacy, Indah Medan College of Health Sciences, Medan, Indonesia

Email: alfrit1203rahmatu@ gmail.com

regenerasi jaringan (Downer et al., 2023). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kitosan dapat mempercepat proses penyembuhan luka dengan meningkatkan proliferasi fibroblas dan migrasi sel (Matica et al., 2019)

Kitosan memiliki kemampuan untuk membentuk hidrogel yang dapat menyediakan lingkungan lembab yang ideal untuk penyembuhan luka, serta mencegah akumulasi cairan berlebih di area luka (Matica et al., 2019). Selain itu, kitosan juga berfungsi sebagai pengantar faktor pertumbuhan yang dapat meningkatkan regenerasi jaringan (Rodríguez-Vázquez et al., 2015). Penelitian oleh Harkins et al. menunjukkan bahwa komposit kitosan memiliki aktivitas antimikroba yang signifikan, yang dapat mengurangi risiko infeksi pada luka (Harkins et al., 2014). Kombinasi kitosan dengan kolagen diharapkan dapat meningkatkan sifat mekanik dan biologi dari scaffold yang digunakan dalam penyembuhan luka, sehingga mempercepat proses penyembuhan dan meningkatkan kualitas jaringan yang terbentuk (Koukaeyan et al., 2022).

Luka mengacu pada kerusakan fungsi pelindung kulit, yang ditandai dengan hilangnya kontinuitas jaringan epitel, dengan atau tanpa cedera pada jaringan lain seperti otot, tulang, dan saraf. Cedera ini dapat diakibatkan oleh faktor-faktor seperti tekanan, luka, atau prosedur bedah (Naziyah et al., 2022). Proses penyembuhan luka melibatkan tiga fase yang saling berhubungan: peradangan, proliferasi, dan pematangan. Fibroblas memainkan peran penting dalam fase remodeling perbaikan jaringan sebagai komponen seluler utama jaringan ikat dan produsen utama matriks protein (Cahyono et al., 2021). *Scalffold* berfungsi sebagai media atau kerangka kerja yang menyediakan lingkungan yang mendukung sel induk, memfasilitasi adhesi, proliferasi, dan diferensiasinya untuk membentuk jaringan baru seperti yang dimaksudkan (Herda dan Puspitasari, 2016). *Scalffold* adalah biomaterial tiga dimensi (3D) yang dapat berpori, berserat, atau permeabel. Mereka mendukung pengangkutan cairan tubuh, meningkatkan interaksi sel, kelangsungan hidup, dan pengendapan matriks ekstraseluler (ECM), sekaligus meminimalkan peradangan dan toksisitas. Selain itu, *Scalffold* secara alami terdegradasi dalam lingkungan biologis pada tingkat yang terkontrol dan spesifik (Sarkhosh-Inanlou et al., 2021)

Dalam penelitian ini, kitosan dan kolagen digunakan sebagai bahan utama untuk fabrikasi *Scalffold*. Kitosan adalah turunan dari kitin, diperoleh melalui proses demineralisasi, deproteinisasi, dan deasetilasi dari sumber seperti kepiting, udang, atau cangkang kerang (Nurmala et al., 2018). Ini adalah kopolimer dengan berat molekul tinggi yang terdiri dari unit asetiloglukosamin dan glukosamin. Kitosan dapat terurai secara hayati, polielektrolitik, dan tidak beracun, dan mudah berinteraksi dengan zat organik seperti protein dan lemak karena gugus amina dan hidroksil aktifnya. Sifat-sifat ini membuat kitosan banyak digunakan dalam berbagai aplikasi industri dan kesehatan. Kolagen, polimer alami, merupakan sekitar 75% dari berat kering kulit dan merupakan komponen utama matriks ekstraseluler, tulang, tendon, ligamen, dan tulang rawan pada jaringan mamalia (Suseno et al., 2018). Dikenal karena biokompatibilitasnya yang sangat baik, biodegradabilitas, dan antigenisitas yang rendah, kolagen secara luas dianggap sebagai bahan yang menjanjikan untuk rekayasa jaringan (Chen et al., 2021). Ini sangat ideal untuk memperbaiki kerusakan jaringan organ dan memiliki sifat unik yang membuatnya cocok sebagai *Scalffold* untuk regenerasi jaringan. Bahan berbasis kolagen dapat terurai secara hayati, menunjukkan toksisitas dan antigenisitas yang rendah, dan memiliki afinitas yang tinggi terhadap air. Mereka digunakan dalam jahitan, implan, pembalut luka, sistem pengiriman obat (DDS), dan *Scalffold*, dengan atau tanpa protein dan sel bioaktif, untuk meregenerasi jaringan lunak dan keras, termasuk kulit dan tulang (Lim et al., 2019).

Mengingat latar belakang ini, penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan *Scalffold* dari kombinasi polimer kitosan dan kolagen, ditingkatkan dengan gliserol, dan untuk mengevaluasi aktivitas *Scalffold* ini dalam mempercepat penyembuhan luka buatan pada kulit tikus (*Rattus norvegicus*).

Metode Penelitian

Bahan

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi timbangan digital, gelas laboratorium, pengaduk magnetik, spatula, batang pengaduk, pengukur pH, aluminium foil, pisau cukur atau pisau bedah,

jarum suntik, kain kasa, larutan infus NaCl, dan instrumen untuk melakukan uji karakteristik, seperti pengujian kekuatan tarik (Autograph Imada HV-500NII)

Bahan yang digunakan dalam penelitian terdiri dari kolagen, kitosan, gliserol 2%, asam asetat, natrium sitrat, air suling, dan larutan infus NaCl 0,9%.

Metode

Penentuan Bahan Uji

Satwa percobaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus jantan dengan berat kurang lebih 200 gram, dengan total 25 ekor tikus diperoleh dari peternakan hewan di Brastagi, Kabupaten Karo, Sumatera Utara. Sebelum percobaan, tikus diaklimatisasi selama dua minggu di kandang yang bersih dan terawat dengan baik. Selama periode ini, mereka diberi makan biji-bijian untuk membantu mereka beradaptasi dengan lingkungan penelitian. Pengamatan harian dilakukan pada perilaku dan berat badan mereka.

Prosedur Pembuatan *Scaffold* Kolagen-Kitosan

1. Pembuatan Larutan Asam Sitrat 2%

Di timbang sebanyak 2 gram asam sitrat dimasukkan ke dalam *beaker glass* berisi 25 ml akuades diencerkan dengan akuades sampai 100 ml.

2. Pembuatan Larutan Asam Asetat 0,2 M

Sebanyak 5 ml asam asetat pekat dimasukkan ke dalam *beaker glass* berisi 25 ml akuades diencerkan dengan akuades sampai 100 ml.

3. Pembuatan Larutan Kolagen 1%

Pembuatan larutan kolagen 1% (b/v), tahap pertama menimbang 1 gram kolagen yang berupa serbuk dengan menggunakan neraca digital, kemudian dilarutkan dalam asam sitrat 2%. Kolagen dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam *beaker glass* yang telah berisi asam asetat dengan menggunakan *magnetic stirrer* sampai kolagen terlarut secara homogen.

4. Pembuatan Larutan Kitosan 3%

Pembuatan larutan kitosan dengan konsentrasi 3%, kitosan berupa serbuk seberat 3 gram di timbang di neraca digital, kemudian dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam *beaker glass* yang terisi asam asetat 0,2 M, kitosan dilarutkan dengan *magnetic stirrer* hingga homogen.

5. Kolagen-Kitosan dengan Penambahan Gliserol

Larutan kolagen dengan konsentrasi 1% dan larutan kitosan dengan konsentrasi 3% diukur volumenya pada gelas ukur dengan variasi komposisi kolagen-kitosan 6:4, 7:3, 8:2, (v/v) dan dicampurkan dengan ditambahkan gliserol 2% sebanyak 2 ml hingga homogen. Campuran kolagen-kitosan dengan penambahan gliserol didiamkan terlebih dahulu sekitar 3 jam hingga tidak ada gelembung udara yang terperangkap lagi yang mengakibatkan proses pengadukan menggunakan *magnetic stirrer* dan dicetak pada plat.

6. Pembuatan *Scaffold* dengan Penambahan Gliserol

Campuran kolagen-kitosan dengan penambahan gliserol yang telah dicetak dilakukan pembekuan sebelum di *freeze drying*. Pembekuan awal dilakukan pada suhu 4°C selama 2 jam, lalu kemudian disimpan pada suhu -20°C selama 24 jam, disimpan kembali ke dalam suhu -80°C selama 2 jam. Setelah itu sampel dilakukan liofilisasi dengan *freeze dryer* selama lebih 48 jam.

Karakterisasi *Scaffold* Kolagen-Kitosan

1. *Swelling Test*

Swelling test melibatkan perendaman *Scaffold* kolagen-kitosan dengan gliserol dalam larutan garam buffer fosfat (PBS) pada pH 7. Sebelum direndam, *Scaffold* dipotong menjadi potongan-potongan

persegi kecil berukuran 1 cm x 1 cm, dan berat keringnya dicatat. Setelah direndam, berat sampel diukur pada interval satu menit untuk menilai pembengkakan.

2. Uji Degradasi

Uji degradasi dilakukan untuk menentukan waktu yang dibutuhkan Scaffold untuk terdegradasi, selaras dengan pembentukan jaringan baru. Sampel *Scaffold*, berukuran 1 cm x 1 cm, direndam dalam 15 ml larutan PBS (pH 7) dalam wadah tertutup dan disimpan pada suhu 37°C selama 7 hingga 14 hari untuk mengamati proses degradasi (Rosdiani et al., 2017).

3. Uji Ketebalan

Uji ketebalan dilakukan untuk mengukur ketebalan *Scaffold* dan memastikannya memenuhi standar yang diinginkan. Mikrometer sekrup, dengan akurasi 0,01 mm atau 0,001 cm, digunakan karena lebih presisi daripada jangka sorong atau penggaris. Sumbu tetap mikrometer menyediakan skala utama, sedangkan sumbu sekrup menampilkan skala vernier (Iradaty, 2017). Sampel *Scaffold* kolagen-kitosan dengan gliserol, berukuran 1 cm x 1 cm, disiapkan untuk pengukuran. Ketebalan dihitung menggunakan rumus: $d = \text{Skala utama} + (\text{Skala Vernier} \times \text{Skala mikrometer terkecil})$.

Tes Efektivitas Penyembuhan Luka

1. Pengukuran Penyembuhan Luka Persiapan pada Hewan Uji

Tikus percobaan yang disiapkan ditempatkan di kandang masing-masing secara terpisah dengan tinggi 20 cm, lebar 20 cm dan panjang 30 cm, kemudian dipelihara dan disesuaikan dengan lingkungan selama 1 minggu. Tikus dibagi menjadi 5 kelompok dan masing-masing kelompok terdiri dari 5 tikus jantan yang terdiri dari:

Kelompok I: Tidak Diobati

Kelompok II: Diobati dengan komparator salep binasol

Kelompok III: Diobati dengan *Scaffold* kolagen-kitosan 60:40 (dengan komposisi kolagen 0,6 gram dan kitosan 0,4 gram)

Kelompok IV: Diobati dengan *Scaffold* kolagen-kitosan 70:30 (dengan komposisi kolagen 0,7 gram dan kitosan 0,3 gram)

Kelompok V: Diobati dengan *Scaffold* kolagen-kitosan 80:20 (dengan komposisi kolagen 0,8 gram dan kitosan 0,2 gram)

Prosedur eksperimental melibatkan pembuatan luka di punggung tikus jantan. Bulu di sisi kanan atau kiri tulang belakang dicukur, dan lingkaran berdiameter 2 cm ditandai. Di sekitar area ini, 0,7 ml lidokain disuntikkan secara subkutan dan dibiarkan selama kurang lebih 5 menit. Luka buatan kemudian dibuat, mencapai lapisan dermis, menggunakan pisau bedah yang disterilkan. Luka dibersihkan dengan larutan NaCl 0,9% steril, dibiarkan selama 24 jam, dan diamati. Setelah itu, luka dibersihkan lagi, dirawat dengan bahan uji, ditutup dengan kain kasa steril, dan diikat dengan plester. Pengamatan dan pengukuran, termasuk diameter luka dan ketebalan edema, dilakukan setiap 24 jam setiap 24 jam sampai luka sembuh.

Analisis Data

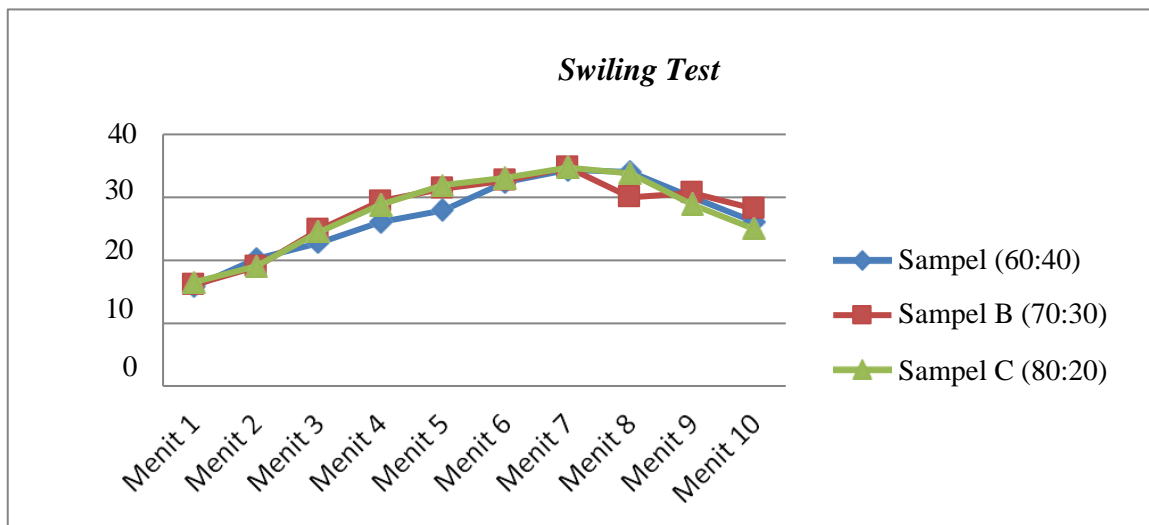
Penelitian ini menggunakan metode One-Way ANOVA (*Analysis Of Variance*), satu arah dengan tingkat kepercayaan 95% menggunakan SPSS (Statistical Product and Service Solution). Tujuan ANOVA adalah untuk mengetahui apakah ada perbedaan yang signifikan atau tidak dalam penyembuhan luka antar kelompok pengobatan. Kemudian dilanjutkan dengan tes Tukey, untuk menentukan apakah ada perbedaan yang signifikan atau tidak antara kedua kelompok perlakuan yang dibandingkan.

Hasil dan Pembahasan

Hasil

Hasil Swelling Test scaffold Kolagen-Kitosan dengan Penambahan Gliserol

Swelling Test mengevaluasi kapasitas penyerapan Scaffold dengan merendam sampel dalam larutan garam buffer fosfat (PBS) dan penambahan Gliserol sebanyak 2 ml. Pengukuran dilakukan pada interval satu menit. Berat kering Scaffold dicatat sebelum direndam, dan setelah direndam, beratnya diukur untuk menghitung persentase pembengkakan. Kesetimbangan tercapai setelah 7 menit perendaman, karena sampel tidak dapat lagi menyerap larutan PBS secara optimal. Kesetimbangan ini menunjukkan fase saturasi sampel.



Gambar 1. Grafik hubungan antara persen pembengkakan dan waktu perendaman Scaffold kolagen-kitosan-glisierol

Hasil Uji Degradasi Scaffold Kolagen-Kitosan dengan Penambahan Gliserol

Uji degradasi mensimulasikan dekomposisi Scaffold dalam tubuh, penting untuk memungkinkan sel menghasilkan matriks ekstraseluler (Egorikhina et al., 2021). Sampel Scaffold, berukuran 1 cm x 1 cm, direndam dalam larutan PBS dan disimpan pada suhu 37°C. Pengamatan dilakukan pada hari ke-7 dan ke-14. Degradasi lebih cepat dalam hasil penelitian ini dikaitkan dengan kandungan kolagen yang tinggi, karena kolagen mudah terdegradasi dengan adanya cairan tubuh atau media kultur karena sifat hidrofiliknya. Kolagen mengikat air melalui ikatan hidrogen, membuatnya sangat larut (Rachmawati dan Purwaningtyas, 2024).

Hasil Uji Ketebalan Scaffold Kolagen-Kitosan dengan Penambahan Gliserol

Uji ketebalan dilakukan dengan menggunakan mikrometer sekrup dengan akurasi 0,01 mm. Hasilnya menunjukkan bahwa semua sampel *scaffold* meliputi A (60:40), B (70:30), dan C (80:20) memenuhi standar pembalut luka. Standar ini termasuk menjaga lingkungan luka yang lembab, memungkinkan pertukaran gas, mencegah masuknya mikroorganisme, dan menyerap eksudat berlebih (Shi et al., 2023).

Hasil Uji Efektivitas Penyembuhan Luka Buatan pada Kulit Tikus

Hasil pengujian efektivitas scaffold yang mengandung kolagen dan kitosan diperoleh dengan cara pengukuran diameter luka tikus yang menurun setiap hari setelah diberikan berbagai bahan uji sesuai kelompok perlakuan dan dihitung persen penurunan diameter luka sebagai parameter persen penyembuhan luka.

Tabel 1. Hasil pengukuran diameter luka berbagai konsentrasi scaffold kolagen- kitosan dengan penambahan gliserol.

Hari Ke	Tanpa pengobatan	Scaffold 60:40	Scaffold 70:30	Scaffold 80:20	Salep Binasol
1	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
2	1,98	1,92	1,90	1,88	1,85
3	1,93	1,82	1,77	1,73	1,75
4	1,83	1,72	1,62	1,59	1,53
5	1,78	1,61	1,55	1,53	1,45
6	1,67	1,54	1,45	1,33	1,26
7	1,59	1,43	1,34	1,23	1,10
8	1,50	1,31	1,23	1,10	0,97
9	1,43	1,24	1,07	0,93	0,81
10	1,32	1,14	0,98	0,72	0,62
11	1,17	0,89	0,76	0,53	0,35
12	1,05	0,80	0,57	0,41	0,26
13	0,93	0,70	0,42	0,29	0,11
14	0,85	0,59	0,32	0,21	0,03
15	0,72	0,44	0,22	0,08	0,00
16	0,58	0,32	0,12	0,01	
17	0,48	0,24	0,03	0,00	
18	0,15	0,13	0,00		
19	0,30	0,06			
20	0,21	0,00			
21	0,14				
22	0,06				
23	0,00				

Tabel 1. di atas menunjukkan bahwa waktu penyembuhan luka untuk kelompok tikus yang tidak diobati adalah selama 23 hari. Untuk tikus dengan pemberian *scaffold* kombinasi 60:40 selama 20 hari, untuk *scaffold* kombinasi 70:30 selama 18 hari, untuk *scaffold* kombinasi 80:20 selama 17 hari sedangkan untuk pembandingan salep binasol adalah 15 hari. Dapat disimpulkan bahwa semakin baik konsentrasi antara kolagen dan kitosan dalam *scaffold* maka waktu penyembuhan luka semakin cepat dikarenakan besarnya konsentrasi kolagen yang diberikan pada kitosan dapat meningkatkan regenerasi proses penyembuhan luka.

Penyembuhan luka pada penelitian ini dijelaskan karena *scaffold* kolagen-kitosan memberikan dukungan biologis yang ideal untuk regenerasi jaringan. Kolagen dalam *scaffold* bertindak sebagai komponen utama yang mendukung adhesi dan proliferasi sel fibroblas, yang penting untuk membentuk jaringan baru. Kolagen juga memperbaiki matriks ekstraseluler yang rusak dan memfasilitasi pembentukan jaringan baru karena sifatnya yang biokompatibel dan *biodegradable* (Hasan et al., 2015). Selain itu, kitosan berkontribusi dengan sifat antimikrobanya, yang membantu mencegah infeksi pada luka. Selain itu, kitosan merangsang proliferasi sel dan pembentukan kolagen alami di area luka, mempercepat reepitelisasi kulit

(Aditya et al., 2012; Abdul et al., 2020). Selain itu juga terdapat gliserol yang berfungsi sebagai *plasticizer*, meningkatkan fleksibilitas scaffold dan menjaga kelembapan di area luka, yang penting untuk proses penyembuhan optimal (Peng et al., 2006).

Penyembuhan tersebut dimulai dengan fase inflamasi, di mana *scaffold* melindungi luka dari infeksi dan merangsang aktivitas sel imun. Pada fase proliferasi, *scaffold* menyediakan kerangka untuk adhesi fibroblas, yang kemudian memproduksi kolagen baru. Selama fase maturasi, *scaffold* secara perlahan terdegradasi dan digantikan oleh jaringan baru, menciptakan luka yang tertutup sempurna dengan jaringan epitel baru. Dibandingkan dengan kontrol negatif (tanpa pengobatan), *scaffold* mempercepat penyembuhan karena menyediakan lingkungan yang mendukung regenerasi jaringan. Luka tanpa pengobatan membutuhkan waktu 23 hari untuk sembuh, sedangkan scaffold dengan komposisi terbaik (80:20:20) hanya memerlukan 17 hari. Dibandingkan dengan kontrol positif (salep Binasol), *scaffold* menunjukkan hasil mendekati, meskipun salep bekerja lebih cepat (15 hari). Hal ini menunjukkan bahwa *scaffold* tidak hanya efektif tetapi juga memiliki manfaat tambahan sebagai kerangka regenerasi jaringan.

Kesimpulan

Penelitian ini menyimpulkan bahwa sediaan scaffold menggunakan kombinasi kolagen-kitosan dengan rasio 60:40, 70:30, dan 80:20 serta tambahan gliserol berhasil dikembangkan. Hasil pengujian menunjukkan kesetimbangan swelling test tercapai dalam waktu tujuh menit, degradasi 100% terjadi pada komposisi 80:20 setelah 14 hari, dan ketebalan sediaan memenuhi standar untuk aplikasi penyembuhan luka. Scaffold kolagen-kitosan dengan tambahan gliserol terbukti efektif dalam menyembuhkan luka buatan pada kulit tikus. Komposisi optimal untuk penyembuhan luka adalah 70:30, dengan hasil yang menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan dibandingkan kelompok salep binasol pada hari ke-16, serta kesamaan efektivitas dengan kelompok salep binasol dan biolas pada hari ke-17.

Referensi

- Abdul Kadir, *et al.* 2020. Pengaruh Konsentrasi Kitosan dan Maltodekstrin pada proses Enikapsulasi terhadap Mutu Gula Semut Aren. *Jurnal Ilmu dan Teknologi Pangan*, Mataram. Vol 7 : 1
- Aditya, *et al.* 2012. Pemberian Pelet dengan Ukuran Berbeda terhadap Pertumbuhan Kepiting Bakau (*Scylla serrata* Forskall,1775). Semarang. Undip.
- Cahyono, A.D., Tamsuri, A., Wiseno, B., 2021. Wound Care dan Health Education Pada Masyarakat Kurang Mampu Yang Mengalami Skin Integrity Disorders di Desa Asmorobangun, Kecamatan Puncu, Kabupaten Kediri. *J. Community Engagem. Heal.* 4, 424–431.
- Chen, J., Wang, G., Li, Y., 2021. Preparation and characterization of thermally stable collagens from the scales of lizardfish (*Synodus macrops*). *Mar. Drugs* 19.
- Downer, M., Berry, C.E., Parker, J.B., Kameni, L., Griffin, M., 2023. Current Biomaterials for Wound Healing. *Bioengineering* 10.
- Egorikhina, M.N., Bronnikova, I.I., Rubtsova, Y.P., Charykova, I.N., Bugrova, M.L., Linkova, D.D., Aleynik, D.Y., 2021. Aspects of In Vitro Biodegradation of Hybrid Fibrin–Collagen Scaffolds. *Polymers (Basel)*. 13, 3470.
- Hasan,A., *et al* , 2015. *Injectable Hydrogels for CardiacTissue after Myocardial Infarction*,1-8
- Herda, E., Puspitasari, D., 2016. Tinjauan peran dan sifat material yang digunakan sebagai scaffold dalam rekayasa jaringan. *J. Mater. Kedokt. Gigi* 1, 58–59.

- Koukaeyan, M., Nasim Mirbahari, S., Amini, N., 2022. Burn wound healing effect of mesenchymal stem cells seeded into collagen-chitosan in animal model. *J. Biol. Stud.* 5, 363–377.
- Lim, Y.S., Ok, Y.J., Hwang, S.Y., Kwak, J.Y., Yoon, S., 2019. Marine collagen as a promising biomaterial for biomedical applications. *Mar. Drugs* 17.
- Matica, M.A., Aachmann, F.L., Tøndervik, A., Sletta, H., Ostafe, V., 2019. Chitosan as a wound dressing starting material: Antimicrobial properties and mode of action. *Int. J. Mol. Sci.* 20, 1–33.
- Naziyah, Hidayat, R., Maulidya, 2022. Penyuluhan Manajemen Luka Terkini Dalam Situasi Pandemic Covid - 19 Melalui Kegiatan Pesantren Luka Dengan Menggunakan Media Zoom Meeting Bagi Mahasiswa Prodi Keperawatan & Profesi Ners Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Nasional Jakarta. *Braz Dentfile///C/Users/USER/Downloads/3017-3028.pdf J.* 33, 1–12.
- Nurmala, N.A., Susatyo, E.B., Mahatmanti, F.W., 2018. Sintesis Kitosan dari Cangkang Rajungan Terkomposit Lilin Lebah dan Aplikasinya sebagai Edible Coating pada Buah Stroberi. *Indones. J. Chem. Sci.* 7, 3–7.
- Oliveira, C., Sousa, D., Teixeira, J.A., Ferreira-Santos, P., Botelho, C.M., 2023. Polymeric biomaterials for wound healing. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 11, 1–19.
- Peng L. Cheng, Xiang Rong. Wang, Jia Wei. Xu, Xuan Dong. Wang, Ge. 2006. *Preparation and Evaluation of Porous Chitosan/Collagen Scaffolds for Periodontal Tissue Engineering.* *Journal of Biactive and Compatible Polymer.* Vol. 21, 207.
- Rachmawati, Y.D., Purwaningtyas, F.Y., 2024. Application of Wound Dressings from Chitosan-Alginate-Collagen Biocomposites. *Formosa J. Appl. Sci.* 3, 3017–3028.
- Rahmitasari, F., 2016. *Scaffold 3d Kitosan dan Kolagen sebagai Gaft pada Kasus Kerusakan Tulang (Study Pustaka).* *Jurnal Material Kedokteran Gigi Surabaya.* 5(2):1-7
- Rodríguez-Vázquez, M., Vega-Ruiz, B., Ramos-Zúñiga, R., Saldaña-Koppel, D.A., Quiñones-Olvera, L.F., 2015. Chitosan and Its Potential Use as a Scaffold for Tissue Engineering in Regenerative Medicine. *Biomed Res. Int.* 2015.
- Sarkhosh-Inanlou, R., Shafiei-Irannejad, V., Azizi, S., Jouyban, A., Ezzati-Nazhad Dolatabadi, J., Mobed, A., Adel, B., Soleymani, J., Hamblin, M.R., 2021. Applications of scaffold-based advanced materials in biomedical sensing. *TrAC - Trends Anal. Chem.* 143.
- Shi, S., Wang, L., Song, C., Yao, L., Xiao, J., 2023. Recent progresses of collagen dressings for chronic skin wound healing. *Collagen and leather* 5.
- Suseno, N., Padmawijaya, K.S., Wirana, J.W., Julio, M., 2018. Pengaruh Berat Molekul Kitosan terhadap Kelarutan Karboksimetil Kitosan. *Semin. Nas. Polim.* XI 2018 6, 1–9.