

SINTESA DAN PEMANFATAAN HIDROGEL: *REVIEW*

Nita Indriyani^{1*}, Ratnawati², Dyah Hesti Wardhani²

¹Prodi Teknik Kimia, Fakultas Teknik, Universitas Pendidikan Muhammadiyah Sorong
Jl.K.H. Ahmad Dahlan no.1, Aimas, Kabupaten Sorong, 98444.

²Departemen Teknik Kimia, Fakultas Teknik, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. Sudarto, S.H., Tembalang, Semarang, 50275.

*Email: nitaindriyani@unimudasorong.ac.id

Abstrak

Hidrogel adalah jaringan viskoelastik ikatan silang hidrofilik tiga dimensi dari rantai polimer. Tautan silang membuat hidrogel memiliki struktur fisik dan elastisitas dalam jaringannya, sehingga memungkinkan untuk meregang atau menyusut. Dalam artikel review ini akan mengulas sintesa hidrogel dan penggunaan hidrogel pada beberapa bidang. Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah studi literatur atau kajian pustaka. Pustaka yang digunakan dari berbagai sumber, seperti jurnal, prosiding, buku, paten, dan website resmi. Teknik analisis berupa deskriptif argumentatif. Metode pembuatan hidrogel dapat dibagi dalam dua kelompok besar: ikatan silang kimia dan ikatan silang fisik. Pemanfaatan hidrogel dapat digunakan pada berbagai bidang seperti, pengolahan air limbah, rekayasa jaringan, dan sistem pengiriman obat. Hidrogel adalah bahan yang cocok digunakan untuk pengolahan pembuangan air limbah, karena batas adsorpsi tidak berkurang setelah beberapa kali pemulihan dan dapat digunakan kembali. Selain itu, kelebihan hidrogel dalam meniru ikatan yang tepat pada jaringan hidup, dapat digunakan secara serbaguna sebagai biomaterial dalam rekayasa jaringan. Sifat fisik yang unik dari hidrogel telah memicu minat khusus dalam penggunaannya dalam aplikasi pengiriman obat. Strukturnya yang sangat berpori dapat dengan mudah diatur dengan mengontrol kepadatan ikatan silang dalam matriks gel dan afinitas hidrogel untuk lingkungan berair di mana hidrogel mengembang.

Kata kunci: *Hidrogel, hidrofilik, biomaterial, alginat*

1. PENDAHULUAN

Hidrogel adalah rantai polimer dengan jaringan viskoelastik ikatan silang hidrofilik tiga dimensi. Memiliki struktur fisik dan elastisitas akibat tautan silang membuat hidrogel memungkinkan untuk meregang atau menyusut. Bergantung pada kondisi sekitarnya seperti suhu, tekanan, komposisi pelarut, kandungan garam, dan pH, hidrogel menunjukkan perubahan volume yang signifikan tanpa mengubah sifat strukturalnya (Okay, 2010). Struktur yang dimiliki hidrogel sangat berpori yang memungkinkan pemuatan substrat ke dalam matriks gel dan melepaskannya dengan kecepatan tergantung pada koefisien difusi substrat melalui jaringan gel. Hidrogel dapat disintesis berdasarkan polimer yang larut dalam air dan mencapai berbagai komposisi kimia dan sifat fisik (Dabbaghi dkk., 2021).

Pemanfaatan hidrogel dapat digunakan pada berbagai bidang seperti, sistem pertanian dan botani (Ibrahim dkk., 2015), sistem pengiriman obat (Singh & Lee, 2014), sistem medis (Ma dkk., 2015), rekayasa jaringan (Sayyar dkk., 2014), immobilisasi protein dan sel (Li dkk.,

2014), pengolahan air limbah (Gawande & Mungray, 2015). Dalam artikel *review* ini akan mengulas sintesa hidrogel dan penggunaan hidrogel pada beberapa bidang.

2. METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah studi literatur atau kajian pustaka. Pustaka yang digunakan dari berbagai sumber, seperti jurnal, prosiding, buku, paten, dan *website* resmi. Teknik analisis berupa deskriptif argumentatif.

3. HASIL

3.1 JENIS DAN SUMBER HIDROGEL

Hidrogel dapat disintesis berdasarkan polimer yang larut dalam air dan mencapai berbagai komposisi kimia dan sifat fisik (Dabbaghi dkk., 2021). Produk hidrogel dapat dibedakan berdasarkan, a) sumber polimer, b) komposisi polimer, c) konfigurasi (struktur fisik dan komposisi kimia), d) jenis ikatan silang, e) tampilan fisik hidrogel, f) muatan listrik pada jaringan hidrogel.

Berdasarkan sumber polimer hidrogel dibedakan menjadi dua, yaitu alami dan sintesis.

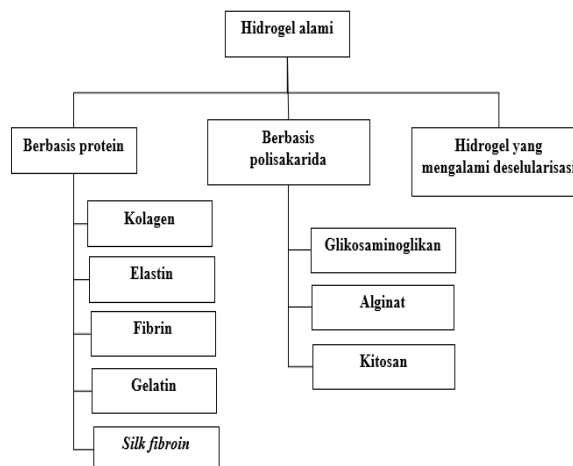
Polimer alami pembentuk hidrogel meliputi protein seperti kolagen dan gelatin dan polisakarida seperti pati, alginat, dan agarosa. Sumber polimer alami untuk hidrogel ditunjukkan pada gambar 1. Polimer sintetik yang membentuk hidrogel secara tradisional dibuat menggunakan metode polimerisasi kimia. Hidrogel berdasar komposisi polimer, yaitu a) Hidrogel homopolimer mengacu pada jaringan polimer yang berasal dari satu jenis monomer, yang merupakan unit struktural dasar yang terdiri dari setiap jaringan polimer (Iizawa dkk., 2007).

Homopolimer mungkin memiliki struktur kerangka yang terhubung silang tergantung pada sifat monomer dan teknik polimerisasi. (b) Hidrogel kopolimer terdiri dari dua atau lebih spesies monomer yang berbeda dengan setidaknya satu komponen hidrofilik, disusun dalam konfigurasi acak, blok atau bolak-balik disepanjang rantai jaringan polimer (L. Yang dkk., 2002). c) *Multipolymer Interpenetrating polymeric (IPN) hydrogel*, hidrogel yang terbuat dari dua komponen polimer sintetik dan/atau alami yang terhubung silang, terkandung dalam bentuk jaringan. Dalam hidrogel semi IPN, salah satu komponennya adalah polimer ikatan silang dan komponen lainnya adalah polimer yang tidak berikatan silang (Hacker & Nawaz, 2015; Maolin dkk., 2000). Hidrogel berdasarkan konfigurasi struktur fisik dan komposisi kimia (Ahmed, 2015), yaitu a) amorf (non kristal), b) semi kristal merupakan campuran kompleks fase amorf dan kristal, c) kristal.

Berdasarkan jenis ikatan silang, hidrogel dibagi menjadi dua, yaitu sifat kimia dan fisik dari ikatan silang, Jaringan yang terhubung secara kimiawi memiliki ikatan tetap, sedangkan jaringan yang tersambung secara fisik memiliki ikatan sementara. Jaringan fisik terjadi dari keterikatan rantai polimer atau interaksi fisik seperti interaksi ionik, ikatan hidrogen atau ikatan hidrofobik (Ahmed, 2015; Hacker & Nawaz, 2015). Hidrogel berdasar tampilannya dapat dibedakan sebagai berikut matriks, film, atau mikrosfer. Tampilan tersebut tergantung pada teknik polimerisasi yang terlibat dalam proses preparasi (Ahmed, 2015).

Berdasar ada tidaknya muatan listrik yang terletak pada rantai ikatan silang hidrogel, yaitu a) netral (non-ionik), b) ionik (termasuk anionik atau kationik), c) elektrolit amfoter (amfolitik), mengandung gugus asam dan basa, d) *Zwitterionic* (polibetain) mengandung gugus

anionik dan kationik disetiap unit pengulangan struktur (Iizawa dkk., 2007).



Gambar 1. Jenis hidrodel dengan bahan dasar alami (Catoira dkk., 2019)

3.2 PEMBUATAN HIDROGEL

Pembuatan hidrogel biasanya menggunakan monomer hidrofilik untuk membentuk jaringan ikatan silang yang dapat menyerap air. Proses gelasi terjadi ketika campuran polimer berubah dari keadaan sol menjadi keadaan gel, ini disebut transisi sol-gel dan titik gel dapat dihitung untuk setiap hidrogel menggunakan studi reologi (H. Gulrez dkk., 2011). Metode pembuatan hidrogel dapat dibagi dalam dua kelompok besar: ikatan silang kimia dan ikatan silang fisik. Hidrogel kimia dapat berikatan silang secara kovalen dan metodenya meliputi: pencangkokan (*grafting*), polimerisasi radikal, *click chemistry*, reaksi enzimatis, termal gelasi, dan pengikatan silang radiasi. Hidrogel dengan ikatan silang fisik dapat dilakukan dengan penambahan ion prekursor seperti Ca^{2+} , Mg^{2+} , dan Zn^{2+} .

Penambahan ion prekursor mempercepat gelasi melalui pembentukan ikatan ionik pada polimer seperti alginat yang kaya akan gugus anionik. Namun, hidrogel alami sebagian besar dibentuk melalui proses pengikatan silang fisik mandiri, terutama mencakup perubahan interaksi antarmolekul seperti pengikatan silang ionik, interaksi hidrofobik, dan gel berikatan hidrogen. Semua proses tersebut diperoleh dengan memodifikasi suhu prekursor hidrogel yang meningkat hingga 37°C atau menurunkannya secara drastis ($-20/-80^{\circ}\text{C}$) (van Vliergerghe dkk., 2011). Selama proses gelasi banyak parameter yang dapat diubah atau dikontrol untuk memperoleh struktur hidrogel yang diinginkan (Mun dkk., 2010). Kombinasi

ikatan silang kimia dan fisika juga merupakan pilihan dalam pembuatan hidrogel.

3.3 HIDROGEL PADA APLIKASI PENGOLAHAN AIR LIMBAH

Meningkatnya populasi dunia dan kebutuhan industri yang berkelanjutan, memunculkan permasalahan pencemaran dalam kehidupan, seperti air bersih. Polutan air yang umum ditemukan adalah logam berat. Hal ini dikarenakan logam berat tidak dapat terdegradasi secara biologis alami, sehingga dalam waktu beberapa dekade ini industri pengolahan air mencari solusi (Alharbi dkk., 2020; Liu dkk., 2021). Air merupakan kebutuhan utama untuk semua kehidupan di alam. Ion logam berat menjadi serius bagi lingkungan ekologi karena tidak dapat terurai secara hayati dan cenderung terakumulasi dalam jaringan hidup (Yu dkk., 2019).

Dalam pengolahan air limbah, dapat digunakan kembali adalah properti yang paling penting untuk adsorben (Ahmed, 2015; Rabiul Awual dkk., 2014). Secara ekonomis, hidrogel adalah bahan yang cocok digunakan untuk pengolahan pembuangan air limbah, karena batas adsorpsi tidak berkurang setelah beberapa kali pemulihan dan dapat digunakan kembali (Gao dkk., 2011). Kemampuan batas adsorpsi yang tinggi, kekuatan mekanik, biodegradabilitas, dan dapat digunakan kembali dalam berbagai rentang pH membuat hidrogel baik digunakan dalam menghilangkan semua kotoran dari air limbah (Gao dkk., 2011).

Selain itu, menurut beberapa penelitian hidrogel menunjukkan sifat yang dapat digunakan kembali setelah melalui lima kali siklus adsorpsi-desorpsi (Yi dkk., 2018). Sifat dapat digunakan kembali merupakan pengaruh dari struktur hidrofilik hidrogel yang memiliki gugus polar seperti -OH, -COOH, -CONH₂, dan -SO₃H (M. Khan dkk., 2020). Penelitian (Gokmen dkk., 2021) menggunakan hidrogel polimer berbasis asam poliakrilat (PAA) untuk menghilangkan ion logam M²⁺ (Cd²⁺, Ni²⁺ dan Cu²⁺) dan Fe³⁺ dari air limbah. Asam poliakrilat adalah polimer ramah lingkungan dengan sifat biodegradabel dan antimikroba. Hasil penelitian tersebut melaporkan bahwa pengaruh pH terhadap karakteristik pembengkakan hidrogel diperiksa secara mendalam dan kapasitas pembengkakan tertinggi sebesar 1200% terlihat pada hidrogel PAA ikatan silang 2% pada pH 10. Semua sampel ini memberikan hasil yang sangat baik dalam adsorpsi Cu²⁺, Cd²⁺, Ni²⁺,

dan Fe³⁺ dari larutan air pada nilai pH antara 2 dan 10.

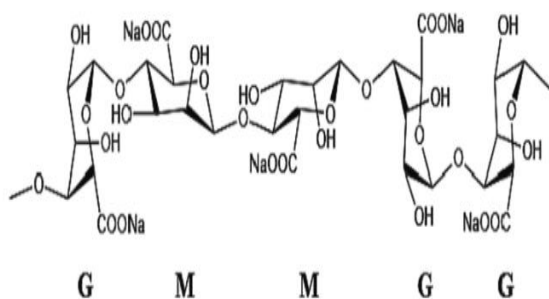
Kapasitas adsorpsi tertinggi ion logam pada hidrogel ditetapkan sebagai ion Cd²⁺. Dikarenakan proses produksinya yang bersih, kapasitas adsorpsi logam berat yang tinggi dan dapat digunakan kembali, hidrogel berbasis PAA memiliki potensi tinggi sebagai bahan produksi pembersih yang ramah lingkungan. Penelitian lain melaporkan lignin hidrogel (LH) memiliki potensi aplikasi dalam meremediasi air limbah yang terkontaminasi zat warna (Gujjala & Won, 2022). Selain itu, nanokomposit tanah liat-hidrogel adalah bahan yang cocok untuk mengurangi polusi/dampak lingkungan karena kapasitas adsorpsinya yang tinggi. Penelitian lain melaporkan bahwa sintesis komposit nano hidrogel poliakrilamid/bentonit dibantu oleh *ultrasound* melalui penggabungan nano bentonit berhasil sebagai pengisi dan penghubung silang ke dalam kerangka poliakrilamida (S. A. Khan dkk., 2020).

3.4 HIDROGEL PADA APLIKASI REKAYASA JARINGAN

Kelebihan hidrogel dalam meniru ikatan yang tepat pada jaringan hidup, dapat digunakan secara serbaguna sebagai biomaterial dalam rekayasa jaringan (Han dkk., 2018), pembalut luka (Kamoun dkk., 2015; Y. H. Yeo dkk., 2022), lensa kontak (Kim dkk., 2018; Xinming dkk., 2008), sistem penghantaran obat (Huang dkk., 2018; Kiene dkk., 2018), zat pelepas nukleat (Kahn dkk., 2017), dan membran (Klueh dkk., 2018; Xinming dkk., 2008). Salah satu penggunaan hidrogel yang relevan adalah degradasi menjadi molekul larut yang tidak beracun yang dapat dimetabolisme atau dikeluarkan dari tubuh manusia (Ilochonwu dkk., 2020). Saat ini, sodium alginat (SA) adalah salah satu bahan dasar hidrogel yang banyak digunakan dan menguntungkan sebagai rekayasa jaringan lunak (Pahlevanzadeh dkk., 2020; Tarassoli dkk., 2021).

Sodium alginate adalah produk samping dari ekstraksi manitol dan yodium pada rumput laut atau sargassum dalam ganggang coklat. Polisakarida alami yang molekulnya terdiri dari asam β-mannuronat (M) dan asam α-guluronat (G) yang dihubungkan berdasarkan ikatan (1→4). Sodium alginate merupakan polimer rantai panjang yang terdiri dari segmen ikatan GM, MM, dan GG ditunjukkan pada Gambar 2.

Pada segmen G dapat bereaksi dengan kation divalen (Ca^{2+} , Ba^{2+}) membentuk gel, hidrogel dari sodium alginat yang mengandung segmen G tinggi akan berikatan silang dengan ion kalsium memberikan sifat kaku dan rapuh, sedangkan hidrogel dari sodium alginat yang mengandung segmen M tinggi memberikan sifat kurang kaku namun lebih elastis (Tarassoli dkk., 2021). Selain itu, sodium alginat memiliki kelebihan biaya murah, sitotoksitas rendah, pemrosesan mudah, dan gelasi cepat (Gurikov & Smirnova, 2018; Murab dkk., 2022).

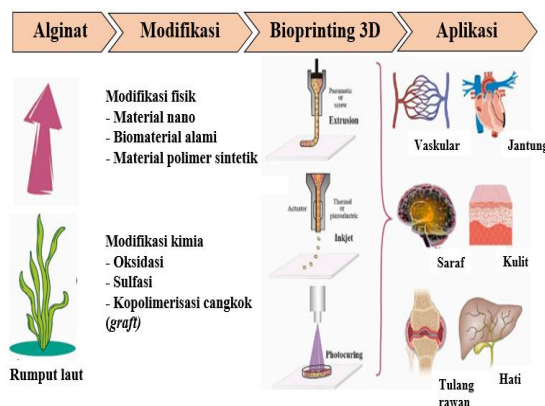


Gambar 2. Struktur molekul sodium alginat (Wei dkk., 2023)

Sifat hidrogel sodium alginat sangat mirip dengan matriks ekstraseluler alami dan dapat mengenkapsulasi sel dalam lingkungan 3D yang sangat terhidrasi (Schütz dkk., 2017), sehingga memiliki peran penting dalam konstruksi dan rekonstruksi fungsional struktur jaringan lunak. Akan tetapi, sodium alginat memiliki beberapa kelemahan dalam aplikasi rekayasa jaringan lunak, yaitu a) sifat mekanik yang buruk, sehingga gagal dalam memberikan dukungan mekanik yang cukup efektif di lingkungan yang penuh tekanan, b) degradasi yang lambat dan tidak terkontrol, c) inert secara biologis, sehingga tidak dapat menyediakan tempat adhesi yang cukup untuk sel dan kurang berinteraksi dengan sel (K. Y. Lee & Mooney, 2012; Li dkk., 2018).

Kelemahan tersebut sangat membatasi penerapan hidrogel sodium alginat dalam rekayasa jaringan. Oleh karenanya, untuk memperbaiki kelemahan sodium alginat tersebut dilakukan modifikasi metode fisika maupun kimia. Modifikasi hidrogel sodium alginat dilakukan untuk meningkatkan atau mencapai sifat fisikokimia dan biologis, seperti meningkatkan kekakuan mekanik, *swelling*, degradasi, adhesi sel, atau menggabungkan dengan molekul bioaktif untuk mencapai pelepasan faktor pertumbuhan secara lambat (Fernando dkk., 2019; Jin dkk., 2016) sehingga dapat memenuhi berbagai kebutuhan fungsional

rekayasa jaringan. Aplikasi hidrogel berbasis dasar sodium alginat dengan teknologi pencetakan 3D terlihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Gambaran umum modifikasi hidrogel sodium alginat, bioprinting 3D, dan aplikasinya (Wei dkk., 2023)

Munculnya teknologi bioprinting semakin mendorong penerapan bahan hidrogel dalam rekayasa jaringan. Kolagen, gelatin, kitosan, asam hialuronat, karagenan dan fibrin merupakan biomaterial alami yang biasa digunakan dalam rekayasa jaringan (Catoira dkk., 2019; Seal dkk., 2001). Biopolimer ini memiliki keunggulan kompatibilitas yang sangat baik, non-toksitas alami, dan daya rekat sel yang baik. Memadukan sodium alginat dengan biomaterial alami dengan biokompatibilitas yang sangat baik dapat meningkatkan proliferasi dan migrasi sel.

Oleh karena itu bahan bioalami umumnya kaya akan gugus fungsi seperti gugus hidroksil, karboksil, dan amino yang dapat membentuk ikatan hidrogen dengan gugus hidroksil dan karboksil dari molekul sodium alginat, sehingga meningkatkan struktur jaringan tiga dimensi dari bahan hidrogel campuran dan meningkatkan sifat mekanik hidrogel sodium alginat (Wei dkk., 2023). Beberapa penelitian melaporkan hidrogel sodium alginat dengan campuran material lain dalam aplikasi rekayasa jaringan lunak, yaitu campuran SA-kitosan menunjukkan hasil peningkatan porositas, hidrofilisitas tinggi, dan proliferasi sel yang sangat baik (Bushkalova dkk., 2019; G. Wang dkk., 2017). Hidrogel dari campuran SA-asam hialuronat menghasilkan sifat fisik yang dapat disesuaikan dan kompatibilitas sel yang lebih baik serta tidak beracun (Dahlmann dkk., 2013; Pérez-Madrigal dkk., 2020). Campuran material SA-gelatin meningkatkan sifat mekanik, biokompatibilitas, dan proliferasi sel (Giuseppe

dkk., 2018; Q.-Q. Wang dkk., 2019). SA-kolagen, dan *extracellular matrix* (ECM) memperlihatkan hasil peningkatan aktivitas sel, proliferasi, dan migrasi sel yang sangat baik (H. J. Lee dkk., 2015; M. Yeo dkk., 2016). Beberapa biomaterial lainnya dengan sifat biologis yang sangat baik untuk meningkatkan sifat fisiokimia hidrogel sodium alginat dan memenuhi kebutuhan penggunaan yang berbeda.

Modifikasi kimia mengacu pada pembentukan turunan sodium alginat dengan memfungsikan hidroksil dan karboksil yang tersedia kelompok, yang dapat mengubah sifat fisikokimia dan biokimia seperti kelarutan dan hidrofobitas (J.-S. Yang dkk., 2011). Metode yang banyak digunakan untuk modifikasi kimia sodium alginat meliputi oksidasi, sulfasi, dan pencangkokan (*grafting*).

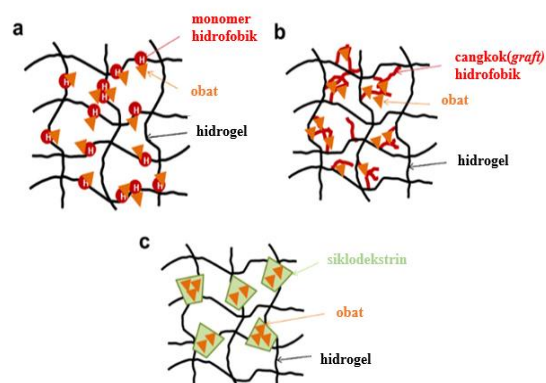
3.5 APLIKASI SISTEM PENGIRIMAN OBAT

Sifat fisik yang unik dari hidrogel telah memicu minat khusus dalam penggunaannya dalam aplikasi pengiriman obat. Strukturnya yang sangat berpori dapat dengan mudah diatur dengan mengontrol kepadatan ikatan silang dalam matriks gel dan afinitas hidrogel untuk lingkungan berair di mana hidrogel mengembang. Porositas memungkinkan pemuatan obat ke dalam matriks gel dan pelepasan obat, selanjutnya pada laju yang bergantung pada koefisien difusi molekul kecil atau makromolekul melalui jaringan gel.

Manfaat hidrogel untuk penghantaran obat sebagian besar bersifat farmakokinetik khususnya bahwa formulasi depot dibuat dari mana obat perlahan-lahan dielusi, mempertahankan konsentrasi obat lokal yang tinggi di jaringan sekitarnya selama periode yang lama, meskipun juga dapat digunakan untuk pengiriman sistemik. Hidrogel juga umumnya sangat biokompatibel, sebagaimana tercermin dalam keberhasilan penggunaannya di peritoneum (Desai & Harrison, 2010) dan tempat lain secara *in vivo*.

Desain hidrogel injeksi untuk aplikasi penghantaran obat harus memenuhi beberapa persyaratan penting: (a) viskositas larutan polimer encer harus cukup rendah (mengalir bebas) untuk memfasilitasi injeksi subkutan yang lebih mudah, (b) gelasi cepat diperlukan untuk meminimalkan pelepasan semburan awal; (c) hidrogel harus biokompatibel dan dapat terurai secara hayati, dan produk degradasinya

harus tidak bersifat sitotoksik; dan (d) pemuatan obat yang efisien dan pelepasan obat yang terkendali selama berbagai periode waktu diperlukan (Hoare & Kohane, 2008). Pada Gambar 4 terlihat mekanisme penghantaran obat melalui hidrogel.



Gambar 4. Strategi penghantaran obat hidrofobik melalui hidrogel (a) kopolimerisasi acak dari monomer hidrofobik; (b) transplantasi rantai samping hidrofobik; (c) penggabungan siklodekstrin (Hoare & Kohane, 2008)

4. KESIMPULAN

Hidrogel adalah jaringan viskoelastik ikatan silang hidrofilik tiga dimensi dari rantai polimer. Tautan silang membuat hidrogel memiliki struktur fisik dan elastisitas dalam jaringannya, sehingga memungkinkan untuk meregang atau menyusut. Metode pembuatan hidrogel dapat dibagi dalam dua kelompok besar: ikatan silang kimia dan ikatan silang fisik.

Pemanfaatan hidrogel dapat digunakan pada berbagai bidang seperti, pengolahan air limbah, rekayasa jaringan, serta sistem pengiriman obat. Hidrogel adalah bahan yang cocok digunakan untuk pengolahan pembuangan air limbah, karena batas adsorpsi tidak berkurang setelah beberapa kali pemulihan dan penggunaan Kembali. Selain itu, kelebihan hidrogel dalam meniru ikatan yang tepat pada jaringan hidup, dapat digunakan secara serbaguna sebagai biomaterial dalam rekayasa jaringan. Sifat fisik yang unik dari hidrogel telah memicu minat khusus dalam penggunaannya dalam aplikasi pengiriman obat. Strukturnya yang sangat berpori dapat dengan mudah diatur dengan mengontrol kepadatan ikatan silang dalam matriks gel dan afinitas hidrogel untuk lingkungan berair di mana mereka mengembang.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, E. M. (2015). Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *Journal of Advanced Research*, 6(2), 105–121. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2013.07.006>
- Alharbi, N. S., Hu, B., Hayat, T., Rabah, S. O., Alsaedi, A., Zhuang, L., & Wang, X. (2020). Efficient elimination of environmental pollutants through sorption-reduction and photocatalytic degradation using nanomaterials. *Frontiers of Chemical Science and Engineering*, 14(6), 1124–1135. <https://doi.org/10.1007/s11705-020-1923-z>
- Bushkalova, R., Farno, M., Tenailleau, C., Duployer, B., Cussac, D., Parini, A., Sallerin, B., & Girod Fullana, S. (2019). Alginate-chitosan PEC scaffolds: A useful tool for soft tissues cell therapy. *International Journal of Pharmaceutics*, 571, 118692. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118692>
- Catoira, M. C., Fusaro, L., Di Francesco, D., Ramella, M., & Boccafoschi, F. (2019). Overview of natural hydrogels for regenerative medicine applications. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 30(10), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s10856-019-6318-7>
- Dabbaghi, A., Ramazani, A., Farshchi, N., Rezaei, A., Bodaghi, A., & Rezayati, S. (2021). Synthesis, physical and mechanical properties of amphiphilic hydrogels based on polycaprolactone and polyethylene glycol for bioapplications: A review. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 101, 307–323. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2021.05.051>
- Dahlmann, J., Krause, A., Möller, L., Kensah, G., Möwes, M., Diekmann, A., Martin, U., Kirschning, A., Gruh, I., & Dräger, G. (2013). Fully defined in situ cross-linkable alginate and hyaluronic acid hydrogels for myocardial tissue engineering. *Biomaterials*, 34(4), 940–951. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.10.008>
- Desai, S., & Harrison, B. (2010). Direct-Writing of Biomedica for Drug Delivery and Tissue Regeneration. Dalam R. Narayan, T. Boland, & Y.-S. Lee (Ed.), *Printed Biomaterials: Novel Processing and Modeling Techniques for Medicine and Surgery* (hlm. 71–89). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1395-1_5
- Fernando, I. P. S., Kim, D., Nah, J.-W., & Jeon, Y.-J. (2019). Advances in functionalizing fucoidans and alginates (bio)polymers by structural modifications: A review. *Chemical Engineering Journal*, 355, 33–48. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.08.115>
- Gao, T., Wang, W., & Wang, A. (2011). A pH-sensitive composite hydrogel based on sodium alginate and medical stone: Synthesis, swelling, and heavy metal ions adsorption properties. *Macromolecular Research*, 19(7), 739–748. <https://doi.org/10.1007/s13233-011-0706-2>
- Gawande, N., & Mungray, A. A. (2015). Superabsorbent polymer (SAP) hydrogels for protein enrichment. *Separation and Purification Technology*, 150, 86–94. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2015.04.024>
- Giuseppe, M. D., Law, N., Webb, B., A. Macrae, R., Liew, L. J., Sercombe, T. B., Dilley, R. J., & Doyle, B. J. (2018). Mechanical behaviour of alginate-gelatin hydrogels for 3D bioprinting. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 79, 150–157. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2017.12.018>
- Gokmen, F. O., Yaman, E., & Temel, S. (2021). Eco-friendly polyacrylic acid based porous hydrogel for heavy metal ions adsorption: Characterization, adsorption behavior, thermodynamic and reusability studies. *Microchemical Journal*, 168, 106357. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2021.106357>
- Gujjala, L. K. S., & Won, W. (2022). Process development, techno-economic analysis and life-cycle assessment for laccase catalyzed synthesis of lignin hydrogel. *Bioresource Technology*, 364, 128028. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2022.128028>
- Gurikov, P., & Smirnova, I. (2018). Non-Conventional Methods for Gelation of Alginate. *Gels*, 4(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/gels4010014>

- H. Gulrez, S. K., Al-Assaf, S., & O, G. (2011). Hydrogels: Methods of Preparation, Characterisation and Applications. Dalam A. Carpi (Ed.), *Progress in Molecular and Environmental Bioengineering—From Analysis and Modeling to Technology Applications*. InTech. <https://doi.org/10.5772/24553>
- Hacker, M. C., & Nawaz, H. A. (2015). Multi-Functional Macromers for Hydrogel Design in Biomedical Engineering and Regenerative Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(11), Article 11. <https://doi.org/10.3390/ijms161126056>
- Han, S.-S., Yeol Yoon, H., Young Yhee, J., Ok Cho, M., Shim, H.-E., Jeong, J.-E., Lee, D.-E., Kim, K., Guim, H., Hwan Lee, J., Moo Huh, K., & Kang, S.-W. (2018). In situ cross-linkable hyaluronic acid hydrogels using copper free click chemistry for cartilage tissue engineering. *Polymer Chemistry*, 9(1), 20–27. <https://doi.org/10.1039/C7PY01654A>
- Hoare, T. R., & Kohane, D. S. (2008). Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. *Polymer*, 49(8), 1993–2007. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2008.01.027>
- Huang, J., Deng, Y., Ren, J., Chen, G., Wang, G., Wang, F., & Wu, X. (2018). Novel in situ forming hydrogel based on xanthan and chitosan re-gelifying in liquids for local drug delivery. *Carbohydrate Polymers*, 186, 54–63. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.01.025>
- Ibrahim, M. M., Abd-Eladl, M., & Abou-Baker, N. H. (2015). Lignocellulosic biomass for the preparation of cellulose-based hydrogel and its use for optimizing water resources in agriculture. *Journal of Applied Polymer Science*, 132(42). <https://doi.org/10.1002/app.42652>
- Iizawa, T., Taketa, H., Maruta, M., Ishido, T., Gotoh, T., & Sakohara, S. (2007). Synthesis of porous poly(N-isopropylacrylamide) gel beads by sedimentation polymerization and their morphology. *Journal of Applied Polymer Science*, 104(2), 842–850. <https://doi.org/10.1002/app.25605>
- Ilochonwu, B. C., Urtti, A., Hennink, W. E., & Vermonden, T. (2020). Intravitreal hydrogels for sustained release of therapeutic proteins. *Journal of Controlled Release*, 326, 419–441. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.07.031>
- Jin, Y., Compaan, A., Bhattacharjee, T., & Huang, Y. (2016). Granular gel support-enabled extrusion of three-dimensional alginate and cellular structures. *Biofabrication*, 8(2), 025016. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/8/2/025016>
- Kahn, J. S., Hu, Y., & Willner, I. (2017, Maret 1). *Stimuli-Responsive DNA-Based Hydrogels: From Basic Principles to Applications* (world) [Research-article]. ACS Publications; American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00542>
- Kamoun, E. A., Chen, X., Mohy Eldin, M. S., & Kenawy, E.-R. S. (2015). Crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogels for wound dressing applications: A review of remarkably blended polymers. *Arabian Journal of Chemistry*, 8(1), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.07.005>
- Khan, M., Shah, L. A., Rehman, T., Khan, A., Iqbal, A., Ullah, M., & Alam, S. (2020). Synthesis of physically cross-linked gum Arabic-based polymer hydrogels with enhanced mechanical, load bearing and shape memory behavior. *Iranian Polymer Journal*, 29(4), 351–360. <https://doi.org/10.1007/s13726-020-00801-z>
- Khan, S. A., Siddiqui, M. F., & Khan, T. A. (2020). Ultrasonic-assisted synthesis of polyacrylamide/bentonite hydrogel nanocomposite for the sequestration of lead and cadmium from aqueous phase: Equilibrium, kinetics and thermodynamic studies. *Ultrasonics Sonochemistry*, 60, 104761. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2019.104761>
- Kiene, K., Porta, F., Topacogullari, B., Detampel, P., & Huwyler, J. (2018). Self-assembling chitosan hydrogel: A drug-delivery device enabling the sustained

- release of proteins. *Journal of Applied Polymer Science*, 135(1), 45638. <https://doi.org/10.1002/app.45638>
- Kim, G., Kim, H. J., & Noh, H. (2018). PH Sensitive Soft Contact Lens for Selective Drug-Delivery. *Macromolecular Research*, 26(3), 278–283. <https://doi.org/10.1007/s13233-018-6029-9>
- Klueh, U., Ludzinska, I., Czajkowski, C., Qiao, Y., & Kreutzer, D. L. (2018). Crosslinked basement membrane-based coatings enhance glucose sensor function and continuous glucose monitoring in vivo. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 106(1), 7–16. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36206>
- Lee, H. J., Kim, Y. B., Ahn, S. H., Lee, J.-S., Jang, C. H., Yoon, H., Chun, W., & Kim, G. H. (2015). A New Approach for Fabricating Collagen/ECM-Based Bioinks Using Preosteoblasts and Human Adipose Stem Cells. *Advanced Healthcare Materials*, 4(9), 1359–1368. <https://doi.org/10.1002/adhm.201500193>
- Lee, K. Y., & Mooney, D. J. (2012). Alginate: Properties and biomedical applications. *Progress in Polymer Science*, 37(1), 106–126. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.06.003>
- Li, H., Koenig, A. M., Sloan, P., & Leipzig, N. D. (2014). In vivo assessment of guided neural stem cell differentiation in growth factor immobilized chitosan-based hydrogel scaffolds. *Biomaterials*, 35(33), 9049–9057. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.07.038>
- Li, H., Tan, C., & Li, L. (2018). Review of 3D printable hydrogels and constructs. *Materials & Design*, 159, 20–38. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2018.08.023>
- Liu, X., Pang, H., Liu, X., Li, Q., Zhang, N., Mao, L., Qiu, M., Hu, B., Yang, H., & Wang, X. (2021). Orderly Porous Covalent Organic Frameworks-based Materials: Superior Adsorbents for Pollutants Removal from Aqueous Solutions. *The Innovation*, 2(1), 100076. <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2021.100076>
- Ma, J., Li, X., & Bao, Y. (2015). Advances in cellulose-based superabsorbent hydrogels. *RSC Advances*, 5(73), 59745–59757. <https://doi.org/10.1039/C5RA08522E>
- Maolin, Z., Jun, L., Min, Y., & Hongfei, H. (2000). The swelling behavior of radiation prepared semi-interpenetrating polymer networks composed of polyNIPAAm and hydrophilic polymers. *Radiation Physics and Chemistry*, 58(4), 397–400. [https://doi.org/10.1016/S0969-806X\(99\)00491-0](https://doi.org/10.1016/S0969-806X(99)00491-0)
- Mun, G., Suleimenov, I., Park, K., & Omidian, H. (2010). Superabsorbent Hydrogels. Dalam R. M. Ottenbrite, K. Park, & T. Okano (Ed.), *Biomedical Applications of Hydrogels Handbook* (hlm. 375–391). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-5919-5_20
- Murab, S., Gupta, A., Włodarczyk-Biegun, M. K., Kumar, A., van Rijn, P., Whitlock, P., Han, S. S., & Agrawal, G. (2022). Alginate based hydrogel inks for 3D bioprinting of engineered orthopedic tissues. *Carbohydrate Polymers*, 296, 119964. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119964>
- Okay, O. (2010). General Properties of Hydrogels. Dalam G. Gerlach & K.-F. Arndt (Ed.), *Hydrogel Sensors and Actuators: Engineering and Technology* (hlm. 1–14). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-540-75645-3_1
- Pahlevanzadeh, F., Mokhtari, H., Bakhsheshi-Rad, H. R., Emadi, R., Kharaziha, M., Valiani, A., Poursamar, S. A., Ismail, A. F., RamaKrishna, S., & Berto, F. (2020). Recent Trends in Three-Dimensional Bioinks Based on Alginate for Biomedical Applications. *Materials*, 13(18), Article 18. <https://doi.org/10.3390/ma13183980>
- Pérez-Madrigal, M. M., Shaw, J. E., Arno, M. C., Hoyland, J. A., Richardson, S. M., & Dove, A. P. (2020). Robust alginate/hyaluronic acid thiol–yne click-hydrogel scaffolds with superior mechanical performance and stability for load-bearing soft tissue engineering. *Biomaterials Science*, 8(1), 405–412. <https://doi.org/10.1039/C9BM01494B>
- Rabiul Awual, Md., Munjur Hasan, Md., Ihara, T., & Yaita, T. (2014). Mesoporous silica

- based novel conjugate adsorbent for efficient selenium(IV) detection and removal from water. *Microporous and Mesoporous Materials*, 197, 331–338. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2014.07.005>
- Sayyar, S., Murray, E., Thompson, B. C., Chung, J., Officer, D. L., Gambhir, S., Spinks, G. M., & Wallace, G. G. (2014). Processable conducting graphene/chitosan hydrogels for tissue engineering. *Journal of Materials Chemistry B*, 3(3), 481–490. <https://doi.org/10.1039/C4TB01636J>
- Schütz, K., Placht, A.-M., Paul, B., Brüggemeier, S., Gelinsky, M., & Lode, A. (2017). Three-dimensional plotting of a cell-laden alginate/methylcellulose blend: Towards biofabrication of tissue engineering constructs with clinically relevant dimensions. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 11(5), 1574–1587. <https://doi.org/10.1002/term.2058>
- Seal, B. L., Otero, T. C., & Panitch, A. (2001). Polymeric biomaterials for tissue and organ regeneration. *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 34(4), 147–230. [https://doi.org/10.1016/S0927-796X\(01\)00035-3](https://doi.org/10.1016/S0927-796X(01)00035-3)
- Singh, N. K., & Lee, D. S. (2014). In situ gelling pH- and temperature-sensitive biodegradable block copolymer hydrogels for drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 193, 214–227. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.04.056>
- Solovieva, E. V., Fedotov, A. Y., Mamonov, V. E., Komlev, V. S., & Panteleyev, A. A. (2018). Fibrinogen-modified sodium alginate as a scaffold material for skin tissue engineering. *Biomedical Materials*, 13(2), 025007. <https://doi.org/10.1088/1748-605X/aa9089>
- Tarassoli, S. P., Jessop, Z. M., Jovic, T., Hawkins, K., & Whitaker, I. S. (2021). Candidate Bioinks for Extrusion 3D Bioprinting—A Systematic Review of the Literature. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2021.616753>
- van Vlierghe, S., Dubruel, P., & Schacht, E. (2011). *Biopolymer-based hydrogels as scaffolds for tissue engineering applications: A review*. *Biomacromol* 12: 1387–1408.
- Wang, G., Wang, X., & Huang, L. (2017). Feasibility of chitosan-alginate (Chi-Alg) hydrogel used as scaffold for neural tissue engineering: A pilot study in vitro. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 31(4), 766–773. <https://doi.org/10.1080/13102818.2017.1332493>
- Wang, Q.-Q., Liu, Y., Zhang, C.-J., Zhang, C., & Zhu, P. (2019). Alginate/gelatin blended hydrogel fibers cross-linked by Ca²⁺ and oxidized starch: Preparation and properties. *Materials Science and Engineering: C*, 99, 1469–1476. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.02.091>
- Wei, Q., Zhou, J., An, Y., Li, M., Zhang, J., & Yang, S. (2023). Modification, 3D printing process and application of sodium alginate based hydrogels in soft tissue engineering: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 232, 123450. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123450>
- Xinming, L., Yingde, C., Lloyd, A. W., Mikhailovsky, S. V., Sandeman, S. R., Howel, C. A., & Liewen, L. (2008). Polymeric hydrogels for novel contact lens-based ophthalmic drug delivery systems: A review. *Contact Lens and Anterior Eye*, 31(2), 57–64. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2007.09.002>
- Yang, J.-S., Xie, Y.-J., & He, W. (2011). Research progress on chemical modification of alginate: A review. *Carbohydrate Polymers*, 84(1), 33–39. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.11.048>
- Yang, L., Chu, J. S., & Fix, J. A. (2002). Colon-specific drug delivery: New approaches and in vitro/in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 235(1), 1–15. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(02\)00004-2](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00004-2)
- Yeo, M., Lee, J.-S., Chun, W., & Kim, G. H. (2016). An Innovative Collagen-Based Cell-Printing Method for Obtaining Human Adipose Stem Cell-Laden Structures Consisting of Core–Sheath Structures for Tissue Engineering.

Biomacromolecules, 17(4), 1365–1375.
<https://doi.org/10.1021/acs.biomac.5b01764>

Yeo, Y. H., Chaturanga, K., Lee, J. S., Koo, J., & Park, W. H. (2022). Multifunctional and thermoresponsive methylcellulose composite hydrogels with photothermal effect. *Carbohydrate Polymers*, 277, 118834.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118834>

Yi, X., Sun, F., Han, Z., Han, F., He, J., Ou, M., Gu, J., & Xu, X. (2018). Graphene oxide encapsulated polyvinyl alcohol/sodium alginate hydrogel microspheres for Cu (II) and U (VI) removal. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 158, 309–318.
<https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.04.039>

Yu, J., Lu, Q., Zheng, J., & Li, Y. (2019). Chitosan/attapulgite/poly(acrylic acid) Hydrogel Prepared By Glow-Discharge Electrolysis Plasma As A Reusable Adsorbent For Selective Removal Of Pb²⁺ Ions. *Iranian Polymer Journal*, 28(10), 881–893.
<https://doi.org/10.1007/S13726-019-00751-1>