

POTENSI HIDROGEL POLIVINIL PIROLIDON (PVP)-PATI HASIL IRADIASI GAMMA SEBAGAI PLESTER PENURUN DEMAM

Darmawan Darmawan dan Lela Hadianingsih

ata, citation and similar papers at core.ac.uk

brought to you by

Jl. Lebak Bulus Raya, Pasar Jumat Jakarta Selatan
e-mail: darmawan_p3tir@batan.go.id

provided by Badan Tenaga Nuklir Nasional: JU

Diterima 1 April 2010; disetujui 28 April 2010

ABSTRAK

POTENSI HIDROGEL POLIVINIL PIROLIDON (PVP)-PATI HASIL IRADIASI GAMMA SEBAGAI PLESTER PENURUN DEMAM. Telah dilakukan penelitian untuk mengembangkan sediaan hidrogel sebagai penurun demam dengan teknik iradiasi gamma. Hidrogel dibuat dengan meradiasi campuran polimer PVP dengan konsentrasi 7% (b/v) dan pati singkong dengan berbagai konsentrasi menggunakan sinar gamma pada rentang dosis 20 sampai 40 kGy. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa konsentrasi pati yang optimum untuk membentuk konstituen padat PVP-pati sebelum diiradiasi adalah 10-15%. Fraksi gel dari hidrogel PVP-pati bertambah dengan bertambahnya dosis hingga 35 kGy, namun penambahan dosis di atas 35 kGy tidak menyebabkan penambahan fraksi gel. Pada dosis iradiasi yang sama, fraksi gel tidak dipengaruhi oleh konsentrasi pati. Fraksi gel maksimum dicapai pada dosis radiasi 35 kGy. Kadar air hidrogel PVP dengan konsentrasi pati 10-15 % berkisar antara 73 - 76 %. Kadar air hidrogel bergantung pada konsentrasi pati. Semakin besar konsentrasi pati, semakin kecil kadar air hidrogel. Dosis iradiasi tidak berpengaruh pada kadar air hidrogel. Kandungan air hidrogel yang cukup besar sangat potensial untuk digunakan sebagai penurun demam. Hidrogel PVP-pati hasil iradiasi gamma pada dosis 35 kGy mempunyai kemampuan menurunkan suhu air dari 40°C menjadi 36°C dalam waktu 21 menit untuk hidrogel dengan konsentrasi pati 10%, 24 menit untuk hidrogel dengan konsentrasi pati 12,5% dan hidrogel dengan konsentrasi pati 15%. Hidrogel komersial dapat menurunkan suhu air dari 40°C menjadi 36°C dalam waktu 24 menit. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa hidrogel PVP dengan konsentrasi pati 10 % mampu menurunkan suhu dalam waktu yang lebih cepat dibandingkan hidrogel dengan konsentrasi pati 12,5 dan 15 % maupun hidrogel komersial. Selain keunggulan tersebut, hidrogel PVP-pati ini mempunyai beberapa kelemahan yaitu tidak melekat dengan baik pada kulit sehingga absorpsi panas menjadi tidak optimal dan berwarna putih tidak transparan serta agak rapuh.

Kata kunci : hidrogel, PVP, pati, penurun demam, iradiasi gamma

ABSTRACT

POTENTIAL APPLICATION OF GAMMA IRRADIATED POLYVINYL PYRROLIDON (PVP) - STARCH HYDROGEL AS FEVER COOLING PLESTER. Research on the development of hydrogel for cooling fever by using gamma irradiation technique has been done. The hydrogel was prepared by

irradiating the mixture of PVP with concentration of 7% (w/v) and starch with various concentrations using gamma ray at irradiation dose of 20 to 40 kGy. The results showed that optimum starch concentration to make solid constituent of PVP-starch prior to irradiation were 10-15%. Gel fraction of PVP-starch hydrogel showed an increase by increasing of irradiation dose up to 35 kGy, and acceleration of irradiation dose did not have any effect on gel fraction. At the same irradiation dose, there was no influence of starch concentration on gel fraction. Maximum gel fraction was achieved at 35 kGy irradiation dose. Water content of PVP-Starch hydrogel with starch concentration of 10 to 15% was in the range of 73 - 76%. Water content of hydrogel depends on starch concentration, while irradiation dose does not give any effect on water content of hydrogel. Hydrogel with high water content is potential to be used for fever cooling. Hydrogel PVP-Starch with starch concentration of 10% irradiated by gamma irradiation at the dose of 35 kGy had the ability to reduce water temperature from 40°C to 36°C in 21 minutes, while it took 24 minutes for the hydrogel with starch concentration of 12.5 and 15%. Commercial cooling pad hydrogel need 24 minutes to reduce temperature of water from 40°C to 36°C. Based on these results, it can be concluded that PVP hydrogel with 10% starch content showed faster cooling effect compared to hydrogel with 12.5 and 15 % starch content as well as the commercial hydrogel. Beside these advantages, the hydrogel obtained has some disadvantages such as low stickiness, brittle and opaque.

Key words : hydrogel, PVP, gamma irradiation, starch, cooling fever

PENDAHULUAN

Demam adalah kondisi meningkatnya suhu tubuh melebihi suhu normal tubuh sebagai manifestasi umum atau gejala (simtom) dari suatu penyakit, baik penyakit infeksi maupun penyakit non-infeksi. Seseorang dikatakan menderita demam apabila suhu tubuh berada di atas normal. Suhu normal tubuh berkisar antara 36,1°C - 38,0°C. Batas suhu normal tubuh adalah 37,6°C bila diukur di mulut (oral), atau 38,0°C bila diukur di rektum atau 37, 0°C bila diukur di ketiak (aksila) [1, 2, 3].

Demam merupakan gangguan kesehatan yang paling banyak diderita bayi dan anak-anak. Demam dengan suhu yang tinggi melebihi 40°C apabila terjadi pada bayi atau balita sangat berbahaya karena dapat menimbulkan kejang demam (step), atau dalam istilah medis dikenal dengan *convulsion febrile* [2, 4]. Kejang demam yang berlangsung lebih dari 15 menit, dapat menyebabkan kerusakan otak dan epilepsi, bahkan retardasi mental [5, 6, 7].

Demam yang cukup tinggi dapat diatasi dengan pemberian obat penurun demam (antipiretik) seperti acetaminofen, aspirin, atau ibuprofen. Demam pada anak usia 2 bulan sampai 5 tahun sering disertai dengan perasaan kurang nyaman, gelisah dan

rewel. Untuk membantu penurunan demam serta mengatasi ketidaknyamanan pada anak, dapat diberikan terapi kompres. Terapi kompres yang sering dilakukan adalah dengan menggunakan kain bersih yang telah dibasahi dengan air atau alkohol [8].

Terapi kompres adalah metode fisik untuk menurunkan suhu tubuh atau menghambat kenaikan suhu tubuh melalui mekanisme penyerapan energi dari daerah demam lalu mentransfer energi tersebut pada molekul air dan menurunkan suhu demam melalui penguapan [8, 9]. Terapi kompres konvensional menggunakan kain yang dibasahi dengan air mempunyai beberapa kelemahan yaitu tidak praktis karena air yang digunakan dapat melebar ke berbagai bagian tubuh sehingga tidak nyaman bagi si anak. Sedangkan kompres menggunakan alkohol tidak dianjurkan karena alkohol dapat diserap oleh kulit dan terhirup sehingga dapat menyebabkan keracunan [10].

Selain kompres konvensional, penurunan demam dapat dilakukan menggunakan kompres menggunakan hidrogel. Hidrogel merupakan polimer dengan struktur ikatan silang (*crosslink*) yang mengandung air dalam jumlah besar (> 70%), serta tidak larut dalam air [11, 12]. Adanya kandungan air yang besar dalam struktur hidrogel dapat dimanfaatkan untuk menurunkan demam melalui penyerapan panas (energi) dari bagian tubuh yang demam serta menguapkannya.

Darmawan Darwis dkk. [13, 14] dan Darmawan Darwis [15] telah berhasil mensintesis hidrogel dari polimer hidrofilik polivinil pirolidon (PVP) menggunakan radiasi gamma atau berkas elektron untuk digunakan sebagai pembalut luka. Karakterisasi terhadap sifat-sifat fisiko-kimia, mekanik, mikrobiologi, sterilitas serta toksisitas telah dilakukan. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa hidrogel memiliki sifat sebagai berikut, kandungan air sekitar 80-90%, bersifat steril, dapat mengabsorpsi air, lunak, tidak toksis, mempunyai kemampuan untuk penyembuhan luka, kuat namun cukup elastik, nyaman dan terasa sejuk pada saat pemakaian, dapat melekat dengan baik pada daerah luka dan tidak menimbulkan jaringan parut pada bekas luka.

Berdasarkan sifat-sifat hidrogel tersebut terutama kandungan air yang sangat tinggi, maka hidrogel dapat dikembangkan menjadi produk yang disebut plester penurunan demam. Prinsip kerja plester hidrogel adalah mengabsorpsi energi dari daerah

demam lalu mentransfer energi tersebut kepada molekul air yang ada pada hidrogel sehingga terjadi penurunan suhu demam melalui penguapan. Penurunan suhu demam dapat terjadi karena air mempunyai kapasitas panas penguapan yang cukup besar yaitu sekitar 0,6 kilokalori per gram [16].

Pati singkong (tapioka) merupakan golongan *starch* yang dapat membentuk gel pada konsentrasi antara 8-19% [17]. Pada penelitian ini pati berfungsi sebagai bahan pematat sehingga campuran larutan PVP-pati akan membentuk konstituen berupa gel (pre gel) dan mempermudah pada saat iradiasi dengan sinar gamma.

Pada makalah ini dibahas sintesis hidrogel PVP-pati dengan iradiasi gamma serta karakterisasi potensi penggunaannya sebagai plester penurun demam.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan yang digunakan untuk pembuatan hidrogel adalah polivinil pirolidon (PVP K-90) produksi BASF, pati singkong atau *manihot utilisima*, (PT. Brataco) dan akuadest. Semua bahan kimia yang digunakan berkualitas pro analisis (p.a.).

Alat

Alat yang digunakan adalah iradiator gamma IRPASENA, penangas air, ultrasonik (Branson B-220, 50/60 Hz), oven (Fisher), Timbangan analitik (AND GR-200), otoklaf (Memert) dan alat-alat gelas.

Metode

Pembuatan formulasi plester hidrogel. Formula plester hidrogel dibuat dengan berbagai konsentrasi pati yaitu 7,5; 10; 12,5; 15 dan 20% (b/v); dan PVP dengan konsentrasi 7% (b/v).

Untuk pembuatan formula hidrogel dengan konsentrasi PVP 7% dan pati 10% dilakukan hal sebagai berikut: polivinil pirolidon (PVP) ditimbang sebanyak 7,0 gram, lalu ditambahkan akuades 40 ml dan dipanaskan dalam otoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit. Pati ditimbang sebanyak 10 gram disuspensikan dalam 20 ml air dingin, kemudian diaduk hingga merata. Kedua larutan tersebut dicampur dan diaduk

hingga homogen, selain itu ditambahkan akuades panas hingga volume mencapai 100 ml. Campuran ini diaduk hingga homogen, kemudian dipanaskan kembali pada suhu 70-90°C selama 15 menit.

Untuk pembuatan hidrogel dengan konsentrasi pati 7,5; 12,5; 15 dan 20 % dilakukan dengan cara tersebut di atas namun dengan jumlah pati yang ditimbang masing-masing adalah 7,5; 12,5; 15 dan 20 gram. Masing-masing formula yang telah dibuat dituang ke dalam cetakan plastik polistiren berukuran diameter 10 cm yang telah dilapisi lembar poliuretan (PU) dan didinginkan hingga terbentuk konstituen padat. Di masukkan ke dalam kantung plastik polietilen dan di seal

Iradiasi Plester hidrogel. Iradiasi terhadap plester hidrogel dilakukan menggunakan sinar gamma pada dosis radiasi 15 hingga 40 kGy dengan laju dosis 10 kGy/jam.

Karakterisasi hidrogel

1. Fraksi gel

Hidrogel hasil iradiasi dipisahkan secara perlahan dan seksama dari lembar poliuretan, dipotong dengan ukuran (5 x 5) cm² dan kemudian ditimbang (Wo). Hidrogel dimasukkan ke dalam *stainless steel net* dan diekstraksi dalam akuades pada suhu 90°C selama 24 jam. Setelah ekstraksi, gel dikeluarkan dari *stainless steel net*, kemudian dikeringkan pada suhu 105°C selama 2 jam dan ditimbang (Wk). Fraksi gel dihitung dengan persamaan berikut:

$$\text{Fraksi gel (\%)} = Wk / Wo \times 100$$

Wo = bobot hidrogel awal sebelum ekstraksi

Wt = bobot hidrogel kering setelah ekstraksi

2. Kadar air

Hidrogel hasil iradiasi dipotong dengan ukuran (2 x 2) cm², dan kemudian ditimbang (Wo), kemudian di masukkan kedalam wadah cawan petri dan dipanaskan pada suhu 105°C selama 1 jam. Kemudian gel dikeluarkan dari oven,

didinginkan lalu ditimbang (W_d). Kadar air dihitung dengan persamaan sebagai berikut:

$$\text{Kadar air (\%)} = (W_o - W_d) / W_o \times 100$$

W_o = bobot awal hidrogel setelah iradiasi

W_t = bobot hidrogel kering

3. Kecepatan penurunan suhu

Pengujian kemampuan hidrogel dalam menurunkan suhu dilakukan dengan menggunakan suatu model dimana hidrogel ditempelkan pada kantung plastik khusus (*Tepid water*) yang telah berisi air dengan suhu 40°C.

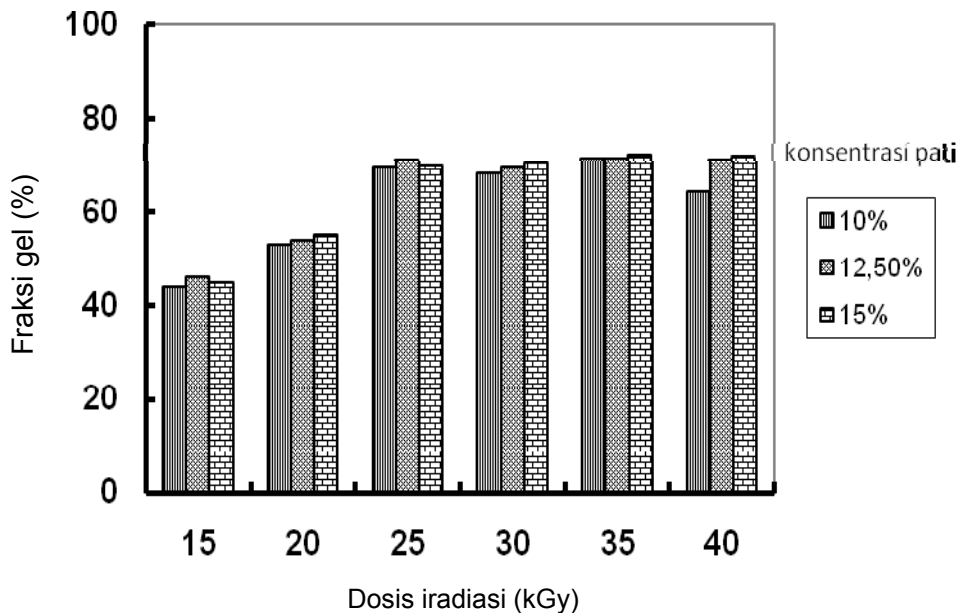
Ke dalam kantung plastik khusus (*tepid water*) yang telah diberi termometer, ditambahkan air suling (akuades) panas dengan suhu 40°C. Plester hidrogel yang telah dipotong dengan ukuran (5 x 10) cm² ditempelkan pada permukaan *Tepid water*. Pengamatan dilakukan terhadap lamanya waktu yang diperlukan untuk menurunkan suhu air pada *tepid water* setiap 1°C menggunakan *stop watch*. Sebagai pembandingan (kontrol positif) digunakan hidrogel komersial. Sedangkan kontrol negatif dilakukan dengan mengamati penurunan suhu *tepid water* tanpa diberi plester hidrogel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini digunakan PVP dengan konsentrasi 7% didasarkan pada penelitian sebelumnya [13, 14, 15], dan pati singkong dengan berbagai konsentrasi berfungsi sebagai bahan pematat (*solidifying agent*) sehingga terbentuk campuran PVP-pati dengan konstituen padat (*pre-gel*) dan mudah untuk diiradiasi. Untuk mengetahui kemampuan pati membentuk konstituen padat (*pre-gel*) PVP-pati, digunakan rentang konsentrasi 7,5 sampai 20%. Setelah dilakukan penelitian awal tersebut, maka konsentrasi pati yang selanjutnya digunakan adalah 10 sampai 15 %. Pada konsentrasi pati di bawah 10%, campuran PVP-pati tidak dapat membentuk konstituen padat yang

baik, sangat rapuh dan sukar untuk diiradiasi, sedangkan konsentrasi pati diatas 15 % bersifat sangat kental dan sukar untuk dituang.

Fraksi gel. Iradiasi sinar gamma terhadap polimer polivinil pirolidon (PVP) akan membentuk ikatan silang antar rantai molekulnya menjadi hidrogel yang dapat menyimpan air dalam strukturnya dan tidak larut [18, 19, 20]. Sebaliknya, pati (*starch*) akan terdegradasi bila diiradiasi dengan sinar gamma (21, 22, 23). SAINI [22] melaporkan bahwa indek Straudinger pati jagung (*corn starch*) tidak diiradiasi dan yang diiradiasi dengan sinar gamma pada dosis 30 dan 60 kGy masing-masing adalah 42, 22 dan 16. Penurunan indek Straudinger merupakan indikasi dari depolimerisasi/ degradasi starch akibat iradiasi. Pati digunakan sebagai bahan pematat (*solidifying agent*) yang berguna untuk memudahkan sampel jika diiradiasi. Bagian yang tidak terlarut dari suatu hidrogel hasil iradiasi disebut dengan fraksi gel. Fraksi gel merupakan fraksi berat polimer ikatan silang (*cross link*) antar rantai molekul polimer yang terbentuk akibat iradiasi dan dinyatakan dalam persen (%). Gambar 1 memperlihatkan efek dosis iradiasi gamma terhadap fraksi gel hidrogel PVP pada berbagai konsentrasi pati yang berbeda. Dari hasil yang diperoleh didapatkan bahwa pada dosis iradiasi 15 kGy terdapat fraksi gel sebesar 45%. Penambahan dosis iradiasi hingga 30 kGy menyebabkan kenaikan fraksi gel menjadi 70%, selanjutnya penambahan dosis melebihi 30 kGy tidak menyebabkan bertambahnya fraksi gel. Selain itu terlihat bahwa perbedaan konsentrasi pati tidak menyebabkan adanya perbedaan terhadap nilai fraksi gel yang terbentuk. Terjadinya penambahan fraksi gel pada dosis di bawah 30 kGy disebabkan karena kecepatan reaksi ikatan silang rantai molekul PVP lebih besar dibandingkan reaksi degradasi pati. Pada dosis 35 sampai 40 kGy tidak terjadi penambahan fraksi gel karena kecepatan reaksi ikatan silang rantai molekul PVP dan reaksi degradasi pati terjadi secara berimbang sehingga berakibat tidak terjadi penambahan fraksi gel sebagaimana terlihat pada Gambar 1. Hal ini juga dibuktikan pada hasil penelitian SAINI [22] terhadap *corn starch* yang diiradiasi pada dosis 30 dan 60 kGy menunjukkan depolimerisasi/degradasi makromolekul starch dengan naiknya dosis iradiasi.



Gambar 1. Fraksi gel hidrogel PVP-pati pada berbagai tingkat dosis iradiasi

Kadar air. Salah satu fungsi hidrogel sebagai penurun demam adalah karena kandungan air pada hidrogel dapat menyerap panas dari tubuh dan mentransfer panas tersebut pada molekul air dan kemudian menurunkan suhu tubuh melalui evaporasi [24]. Kadar air hidrogel PVP-pati diperlihatkan pada Tabel 1. Kadar air hidrogel PVP dengan konsentrasi pati 10-15 % berkisar antara 73 - 76 %. Kadar air hidrogel bergantung pada konsentrasi pati, semakin tinggi konsentrasi pati, semakin rendah kadar air hidrogel. Dosis iradiasi tidak berpengaruh pada kadar air hidrogel. Kandungan air hidrogel yang cukup besar sangat potensial untuk digunakan sebagai penurun demam melalui mekanisme air yang terkandung dalam hidrogel, bekerja dengan menguapkan panas berlebih dari dalam tubuh, karena air mempunyai kapasitas panas penguapan yang cukup besar yaitu sekitar 0,6 kilokalori per gram. Penurunan suhu tubuh dapat terjadi karena air mempunyai kapasitas panas penguapan yang cukup besar yaitu sekitar 0,6 kilokalori per gram [16].

Tabel 1. Kadar air hidrogel PVP-pati hasil iradiasi gamma pada berbagai dosis dan konsentrasi pati.

Konsentrasi pati (%)	Kadar air (%) pada berbagai dosis iradiasi (kGy)		
	30	35	40
10	76,0	76,6	74,9
12,5	73,9	72,51	73,4
15	68,0	69,70	69,0

Kecepatan penurunan suhu. Uji kemampuan hidrogel PVP-pati menurunkan suhu dilakukan dengan menempelkan permukaan hidrogel pada kantung plastik khusus (*Tepid water*) yang telah diisi air pada suhu 40°C, lalu diamati lamanya waktu penurunan suhu hingga mencapai 36°C. Dari Tabel 2 terlihat bahwa hidrogel yang diiradiasi pada dosis 35 kGy mempunyai kemampuan menurunkan suhu dari 40°C menjadi 36°C dalam waktu 21 menit untuk hidrogel dengan konsentrasi pati 10%, 24 menit untuk hidrogel dengan konsentrasi pati 12,5% dan hidrogel dengan konsentrasi pati 15%. Pada percobaan ini juga digunakan pembandingan yaitu Hidrogel penurun demam komersial. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa hidrogel komersial Lion dapat menurunkan suhu dari 40°C menjadi 36°C dalam waktu 24 menit. Dari Tabel 2 terlihat bahwa hidrogel PVP dengan konsentrasi pati 10 % menunjukkan waktu menurunkan suhu dalam waktu lebih cepat dibandingkan dengan hidrogel dengan konsentrasi pati 12,5 dan 15 % maupun hidrogel komersial. Hal ini disebabkan karena hidrogel PVP-pati 10% mempunyai kadar air yang lebih besar dari pada hidrogel PVP dengan konsentrasi pati 12,5 dan 15% sehingga memberikan kemampuan penyerapan panas yang lebih besar. Selain itu juga dilakukan pengujian penurunan suhu kontrol (*tepid water* tanpa ditempelkan hidrogel). Kecepatan penurunan suhu *tepid water* tanpa menggunakan hidrogel (kontrol) dari 40°C menjadi 36°C dicapai dalam waktu yang lebih lama, yaitu 45 menit. Dari hasil yang diperoleh ini dapat disimpulkan bahwa hidrogel PVP-pati dengan konsentrasi pati antara 10% sampai 15% hasil iradiasi sinar gamma pada dosis iradiasi 35 kGy mempunyai kecepatan penurunan suhu yang sebanding dengan hidrogel komersial. Dari hasil ini dapat dikatakan bahwa hidrogel

PVP dengan konsentrasi pati 10 % menunjukkan waktu penurun suhu lebih cepat dibandingkan dengan hidrogel dengan konsentrasi pati 12,5 dan 15 % maupun hidrogel komersial. Hidrogel PVP-pati hasil iradiasi sinar gamma sangat potensial untuk digunakan sebagai penurun demam. Namun hidrogel PVP-pati ini mempunyai beberapa kelemahan yaitu tidak melekat dengan baik pada kulit sehingga absorpsi panas menjadi tidak optimal dan berwarna putih tidak transparan serta agak rapuh. Karena itu, perlu dilakukan modifikasi untuk memperbaiki daya lengket (*stickiness*) dan fleksibilitas gel. Untuk memperbaiki kekurangan ini diperlukan penelitian lebih lanjut.

Tabel 2. Kecepatan penurunan suhu pada *tepid water* menggunakan hidrogel PVP-pati yang diiradiasi pada dosis 35 kGy

Konsentrasi pati (%)	Waktu penurunan suhu (menit)				
	40°C	39°C	38°C	37°C	36°C
10	0	1	7	14	21
12,5	0	4	10	17	24
15	0	3	11	20	24
Hidrogel komersial	0	3	10	17	24
Kontrol (tanpa hidrogel)	0	7	14	30	45

KESIMPULAN

Dari percobaan ini diperoleh beberapa kesimpulan sebagai berikut :

1. Iradiasi sinar gamma pada dosis 15 - 40 kGy terhadap campuran PVP (7% b/v) dan Pati dengan konsentrasi antara 10 - 15% (b/v) menghasilkan hidrogel dengan berbagai tingkat fraksi gel. Fraksi gel optimum sebesar 70% dicapai pada dosis iradiasi 35 kGy.
2. Hidrogel PVP dengan konsentrasi pati 10 % menunjukkan waktu penurun suhu lebih cepat dibandingkan dengan hidrogel dengan konsentrasi pati 12,5 dan 15 % maupun hidrogel komersial.
3. Hidrogel PVP-pati sangat potensial untuk digunakan sebagai penurun demam, namun hidrogel PVP-pati ini mempunyai beberapa kelemahan yaitu tidak melekat

dengan baik pada kulit sehingga absorpsi panas menjadi tidak optimal dan berwarna putih tidak transparan serta agak rapuh. Karena itu, perlu dilakukan modifikasi untuk memperbaiki daya lengket (*stickiness*) dan fleksibilitas gel.

DAFTAR PUSTAKA

1. SUMARMO, P.S., Penatalaksanaan Demam Dengan Sebab yang Tidak Jelas. dalam: Pendekatan Immunologis Berbagai Penyakit Infeksi dan Alergi (ARWIN, A.P., ALAN, R., dan CORRY, S.M., Editor), Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 83-89 (2001).
2. STEERE, M., *et.al*, Fever in children less than 36 months of age-questions and strategies from management in the emergency department, *The Journal of Emergency Medicine*, **25** (2), 149-157 (2003).
3. DOUGLAS, B.M., and AVNER, J.R., Management Fever In Young Infants, Yale University, School of Medicine, New Haven, 102-108 (2000).
4. WALSH, A.N., *Et.Al.*, Pediatric fever management: continuing education for clinical nurses, *Nurse Education Today*, **26**, 71-77 (2006).
5. RONY, A.R., Rahasia Demam Pada Anak, [Http://Ad71ck.Uns.Is/Archives/Tag/Penyebab-Demam](http://Ad71ck.Uns.Is/Archives/Tag/Penyebab-Demam), diakses tanggal 19 Maret 2010.
6. ANONIM, Mengapa Demam Temperatur Tinggi Berbahaya?; [Http://www.Myweb.Hinet/Home/Demam/902.Htm](http://www.Myweb.Hinet/Home/Demam/902.Htm), diakses tanggal 20 Februari 2010.
7. ANONIM, Kejang Demam (Febris Konvulsi), [Http://Kedokteran.Ums.Ac.Id/Kejang-Demam.Html](http://Kedokteran.Ums.Ac.Id/Kejang-Demam.Html), diakses tanggal 19 Maret 2010.
8. ANONIM, Anak Demam Perlu Kompres, [Http://Www.Iwandarmansjah.Web.Id.Popular.Php](http://Www.Iwandarmansjah.Web.Id.Popular.Php). diakses tanggal 15 Februari 2010
9. ANONIM, Gejala Demam pada Anak Balita, [Http://Www.Untukku.Com](http://Www.Untukku.Com), diakses tanggal 19 Maret 2010
10. Department Pediatrics, University of IOWA Childrens Hospital, Fever Management, First Publish, 1-10 (1996).
11. SCHACHT, E.H., Polymer chemistry and hydrogel systems, *Journalsl of Physics*, **3**, 22-28 (2004).
12. HOFFMAN, A.S., Hydrogel for biomedical applications, *Advance Drug Delivery Reviews*, **43**, 3-12 (2002).

13. DARWIS, D., HILMY, N., ERLINDA, T., dan HARDININGSIH, L. Pembuatan Pembalut Luka Polivinilpirolidon dengan Radiasi Sinar Gamma, Risalah Pertemuan Ilmiah, Aplikasi Isotop dan Radiasi dalam Bidang Industri, Pertanian, dan Lingkungan, Jakarta, 14-15 Desember 1993, Badan Tenaga Atom Nasional, Jakarta, 151-157 (1994).
14. DARWIS, D., HARDININGSIH, L., ERIZAL, dan CHOSDU R., Daya Absorpsi Hidrogel Polivinilpirolidon (PVP) Hasil Iradiasi Gamma Terhadap Air dan Pelarut Organik, Risalah Pertemuan Ilmiah Aplikasi Isotop dan Radiasi, Jakarta, 13-15 Desember 1994, Badan Tenaga Atom Nasional, Jakarta, 129-136 (1995).
15. DARWIS, D., Uji praklinis pembalut luka hidrogel berbasis PVP steril iradiasi menggunakan tikus putih: evaluasi iritasi dan sensitisasi, *Jurnal Ilmiah Aplikasi Isotop dan Radiasi*, **4** (1), 53-61 (2008).
16. ANONIM, Hydrogel for cooling; <http://www.newton.dep.anl.gov/askaci/eng99302.htm>. diakses tanggal 22 Januari 2005.
17. ENDALE, G., and SATHYANARAYANA, B., Tapioca-a new and cheaper alternative to agar for direct in vitro shoot regeneration and microtuber production from nodal cultures of potato, *African Crop Science Journal*, **9** (1), 1-8 (2001).
18. ROSIAK, J. M., Hydrogels and their medical applications, *Radiation Phys. Chem.*, **151**, 56-64 (1991).
19. PEPPAS, N., Hydrogel in Medicine and Pharmacy Vol. I., CRC Press, Boca Raton, 32 (1986).
20. NIKITINA, *et al.*, Effect of Ionizing Radiation on High Polymers, Gordon and Breach, Science publishers, 6-19 (1996).
21. HOLA, J.P., Starch degradation by irradiation, *J. Radioanal. Nucl. Chem., Letters*, **118** (6), 427-43 (1987).
22. SAINI, V., Ionizing radiation effect on starch as shown by staudinger index and differential thermal analysis, *J. of Food Science*, **3** (2), 136-138 (2006).
23. FAUST, M., and MASSEY, L.M., The effect of ionizing radiation on starch breakdown in barley endosperm, *Radiation Research*, **29** (1), 33-38 (1996).
24. ANONIM, Fever Cooling Pad, www.made-in-china.com, diakses tanggal 15 Desember 2009.