

PENGARUH PENAMBAHAN KONSENTRASI KITOSAN TERHADAP SIFAT TARIK MEMBRAN PVA/KITOSAN DAN EFEKTIFITAS PENYEMBUHAN PADA LUKA ULKUS DIABETIKUM

Parama Aji Darmawan^a, Harini Sosiati^a, Aris Widyo Nugroho^a

^aTeknik Mesin, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta,

Jl. Brawijaya, Tamantirto, Bantul, Yogyakarta 55183

Parama.Aji.2015@ft.umy.ac.id

Abstrak

Kitosan (Cs) dan polyvinyl alcohol (PVA) adalah polimer alam dan sintetis, masing-masing memiliki sifat biocompatible, biodegradable dan tidak beracun. Karena hal tersebut, keduanya banyak dikembangkan untuk pembalut luka (wound dressing). Penelitian tentang PVA/Cs sudah banyak dilakukan namun untuk pengujian in vivo masih sedikit. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari pengaruh penambahan rasio kitosan terhadap morfologi dan sifat mekanis membran nanofiber PVA/Cs serta mengetahui efektivitas penyembuhan membran nanofiber PVA/Cs terhadap luka sayat tikus putih penderita ulkus diabetikum.

Membran nanofiber PVA/Cs dibuat dengan mencampurkan kitosan 3% dan 10% PVA dengan rasio PVA dan Cs yang bervariasi, 90:10, 85:15 dan 80:20 (b/b) dengan menggunakan metode electrospinning pada tegangan 18kV, jarak jarum dengan kolektor (TCD) 16,5 cm, diameter jarum suntik 0,6 mm dan laju alir 0,33 μ l / mnt. Viskositas dan konduktivitas larutan CS / PVA masing-masing diukur dengan viskosimeter dan kondometer. Sebuah mikroskop elektron pemindaian (SEM) mengkarakterisasi morfologi membran nanofiber, dan sifat-sifat tarik diuji dengan mesin uji universal (UTM) menurut ASTM D882. Pengujian in vivo dilakukan pada luka tikus yang menderita diabetes selama 12 hari dengan membagi dalam tiga kelompok yaitu kelompok positif (Sofra-tulle), kelompok negatif (PVA Murni) dan kelompok PVA/Cs (membran PVA/Cs dengan perbandingan 80:20).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa peningkatan rasio CS ke PVA meningkatkan sifat tarik membran dan diameter rata-rata serat. Efektivitas penyembuhan luka ulkus diabetikum pada tikus menunjukkan bahwa membran nanofiber PVA/Cs pada rasio 80:20 hampir mirip dengan Sofra-tulle yang merupakan pembalut luka dengan antibiotik komersial. Oleh karena itu, membran nanofiber PVA/Cs yang dihasilkan dari penelitian ini direkomendasikan sebagai kandidat bahan pembalut luka

Kata Kunci : PVA, kitosan, wound dressing, electrospinning

1. PENDAHULUAN

Dewasa ini, nanoteknologi menjadi sumbangsih yang besar bagi industri kesehatan. Hal ini dapat dilihat dari banyaknya produksi obat dan suplemen makanan yang diproduksi dengan teknik nanoteknologi. Pengaplikasian nanoteknologi ini dapat meningkatkan nilai kualitas dari segi struktur, kekuatan, sifat magnetik, mekanik, elektrik, optik maupun kimia (Garimella dkk., 2017)

Wound dressing dengan membran nanofiber adalah salah satu aplikasi dari ilmu nanoteknologi dalam bidang kesehatan yang saat ini banyak dikembangkan (Cai dkk., 2010). Wound dressing adalah pembalut luka dengan mempertahankan kelembaban seimbang (moisture balance). Namun, pembalut luka harus memiliki sifat tidak beracun, tidak menyebabkan alergi, mudah disterilkan, biokompatibel dan biodegradable serta memiliki sifat mekanik (elastis dan kuat) yang memadai (Miguel dkk., 2017).

Nanofiber adalah serat yang memiliki diameter dengan rentang ukur 100-500 nm (Wahyudi dan Sugiyana., 2011). Wound dressing yang dibuat dengan membran nanofiber memiliki beberapa keunggulan yaitu dari luas permukaan per satuan volume yang lebih tinggi dan memiliki ukuran pori-pori yang relatif kecil (Herdiawan dkk., 2013). Membran nanofiber dapat

dibuat dengan beberapa metode yaitu drawing, template synthesis, phase separation, self-assembly, fiber mesh, fiber-bonding, melt blown, dan electrospinning (Garg., 2015). Dari semua metode tersebut, electrospinning merupakan teknik yang paling mudah dan efektif untuk membuat membran nanofiber dari berbagai macam polimer sintetik maupun alami.

Kitosan berasal dari kitin yang merupakan polisakarida melimpah dan mudah ditemui, kitosan telah banyak digunakan untuk pembalut luka (wound dressing) karena kitosan memiliki sifat biodegradable dan biocompatible (Sundaramurthi dkk., 2012). Kitosan tidak bisa larut dalam air, tetapi kitosan dapat larut dalam larutan asam asetat (Kossha dan Mirzadeh., 2015). Selain itu, pembuatan nanofiber dengan bahan kitosan murni tanpa penambahan bahan atau polimer lainnya akan menghasilkan serat yang mudah putus dan banyak terbentuknya gumpalan (beads) dikarenakan konduktivitas yang tinggi maka dari itu untuk mengurangi konduktivitas yang tinggi ditambahkan polimer PVA (poly vinyl alcohol) (Rafique dkk., 2016).

Penelitian membran nanofiber berbahan dasar PVA/Kitosan telah banyak dilakukan. Contohnya Darmawan dkk (2016) melakukan penelitian untuk mempelajari karakteristik PVA/kitosan dengan variasi 9:1, 8:2, 8:3 dan 6:4 (v/v). Hasil dari penelitiannya adalah peningkatan jumlah kitosan dalam larutan Kitosan/PVA mengakibatkan meningkatnya jumlah gumpalan (beads). Sundaramurthi dkk (2012) membuat wound dressing PVA/kitosan dengan perbandingan 8:2, 7:3, 6:4, 5:5, dan 1:9 yang telah diuji in vivo ke tikus putih, dari penelitiannya membran PVA/Kitosan berhasil mempercepat penyembuhan luka pada bagian tubuh tikus putih.

Paipitak dkk (2010) melakukan penelitian menggunakan larutan PVA/kitosan pada perbandingan 80:20. Konsentrasi kitosan divariasi (3, 4, 5 wt%). Parameter electrospinning menggunakan tegangan 21-25 kV dan jarak ke kolektor 10 cm pengamatan morfologi permukaan menggunakan SEM memperlihatkan sistem serat nano yang terdiri dari struktur serat nano. Formasi serat nano optimum dicapai oleh nanokomposit fiber PVA/kitosan pada konsentrasi kitosan 5 wt % dengan diameter serat nano yang cenderung seragam pada 100nm. Penelitian paipitak di lanjutkan Biazar dkk (2015) dengan melakukan pengujian sifat mekanik pada nanokomposit fiber PVA/kitosan dengan parameter fabrikasi yang serupa. Hasil uji tarik menampilkan sifat mekanik yang lebih unggul dicapai pada konsentrasi 5% dengan nilai tegangan maksimal 11 MPa dan regangan 21%.

Rafi (2018) melakukan penelitian dengan membuat membran PVA/kitosan dengan cara melarutkan kitosan pada asam asetat 2% dengan variasi kitosan 1%, 3%, 5%, dan 7%. Selanjutnya larutan kitosan dicampurkan dengan 10% PVA yang sudah larutkan dengan aquades. Penelitian ini menggunakan parameter electrospinning dengan tegangan 18kV, jarak TCD 16,5 cm, diameter jarum syringe 0,6 mm dan flow rate 0,33 μ l/min. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa sifat larutan PVA/kitosan mempengaruhi morfologi membran serat nano, semakin tinggi viskositas PVA/Kitosan mengakibatkan meningkatnya ukuran rata-rata diameter serat. Variasi kitosan 3% menjadi nilai yang paling optimal karena memenuhi kualifikasi standar material pembalut luka (kuat tarik 1-24 MPa dan elongasi 17-207%). Namun penelitian ini hanya menggunakan perbandingan PVA/Kitosan 95:5 saja.

Untuk melengkapi penelitian Rafi (2018), maka penelitian ini meningkatkan konsentrasi kitosan dengan variasi perbandingan PVA/Cs 90:10, 85:15, dan 80:20 yang bertujuan untuk menghasilkan morfologi dan sifat tarik yang lebih baik serta dilengkapi dengan uji in vivo yang diterapkan pada luka sayat tikus putih penderita ulkus diabetikum karena pengujian in vivo belum banyak yang melakukan.

2. METODE

2.1 Pembuatan Larutan PVA/Kitosan

Pembuatan larutan asam asetat dengan cara melarutkan asam asetat dengan konsentrasi 100% menjadi 2%, dengan aquades. Proses pengencerannya dengan cara melarutkan 2gr asam asetat kedalam 100gr aquades, pengenceran dilakukan di ruang asam pada suhu kamar dengan kecepatan pengadukan 200rpm dalam 15 menit. Selanjutnya asam asetat digunakan untuk melarutkan kitosan, kitosan 3% dilarutkan dengan larutan asam asetat 2% pada suhu 75oC dan kecepatan 200rpm selama 45 menit menggunakan hot plate stirrer. Selanjutnya pembuatan larutan 10% PVA, 10gr PVA di larutkan dengan 100gr aquades pada suhu 75oC dan kecepatan

300rpm selama 1 jam menggunakan hot plate stirrer. Tahapan selanjutnya adalah pembuatan larutan PVA/kitosan dengan perbandingan 90:10, 85:15, 80:20 (w/w). Proses pelarutan dilakukan pada suhu 75oC dan kecepatan pengadukan 200rpm, pelarutan tersebut dilakukan selama 60 menit pada setiap macam perbandinga.

2.2 Preparasi Sampel Pengujian Viskositas

Pengujian viskositas menggunakan viskometer Brookfield milik laboratorium Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Gajah Mada. Preparasi sample dengan ketentuan minimal larutan 75ml. Tujuan dari pengujian viskositas adalah untuk mengetahui berapa nilai viskositas dari masing-masing larutan.

2.3 Preparasi Sampel Pengujian Daya Hantar Listrik (DHL)

Pengujian daya hantar listrik (DHL) menggunakan konduktometer Senso Direct Con 200 Lovibond yang dimiliki oleh Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu Universitas Gajah Mada (LPPT UGM). Preparasi sample dengan ketentuan larutan 25ml untuk setiap konsentrasi. Tujuan pengujian DHL ini adalah untuk mengetahui seberapa besar nilai konduktivitas dari masing-masing larutan.

2.4 Pembuatan Membran PVA/Kitosan

Tahapan berikutnya adalah pembuatan memberan PVA/Kitosan menggunakan alat electrospinning dengan seri HK-9 hasil rekayasa laboratorium Teknik Mesin Universitas Muhammadiyah Yogyakarta (UMY), proses pembuatannya diawali dengan menyiapkan syringe 10 ml dengan needle 0,6 mm (23 G). Kemudian syringe diisi larutan PVA/Kitosan dengan perbandingan (90:10, 85:15, 80:20) (w/w). Langkah selanjutnya melapisi needle dengan alumunium foil dan memasukan syringe ke dalam elektrospinning. Proses fabrikasi ini dilakukan selama 2 jam dengan jarak 16.5cm dan voltase 18 kV. Setelah selesai, memberan dilepas dari needle dan di masukan kedalam toples vakum, memberan baru bisa dilepas dari alumunium foil setelah didiamkan selama 24jam.

2.5 Preparasi Sampel Pengujian Optik

Pengujian optik menggunakan Optical Microscope Teknik Mesin Universitas Muhammadiyah Yogyakarta (UMY) dengan jenis Mikro dengan perbesaran 100x. Preparasi sempel menggunakan kaca preparat. Langkah pengujian sebagai berikut:

1. Membersihkan kaca preparat dengan alkohol.
2. Menempelkan kaca preparat pada plat kolektor, lalu running larutan selama 30 detik.
3. Melepas kaca preparat dan memindah ke alat Optical Microscope dan dilakukan pengamatan strukturnya

2.6 Preparasi Sampel Pengujian Scanning Electron Microscope (SEM)

Pengujian ini mengguakan SEM Hitachi SU 3500 pada gambar 3.6 yang dimiliki Balai Penelitian Teknologi Bahan Alam Lembaga Ilmu Pengetahuan (BPTBA LIPI). Preparasi sampel pengujian SEM dibuat menggunakan electrospinning selama 30 menit setiap variasinya. Setelah 30 menit, membran di ambil bagian tengahnya sebesar 1cm² tanpa dilepas alumunium foilnya. Tujuan dari pengujian ini adalah untuk mengetahui morfologi dan struktur serat membran nanofiber

2.7 Preparasi Sampel Pengujian Tarik

Pengujian tarik menggunakan Universal Testing Machine Zwick 0.5 yang dimiliki Laboratorium Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Gajah Mada. Preparasi sample pengujian tarik menggunakan Frame dengan ASTM D882 seperti pada gambar 3.9, standar pengujian ini digunakan untuk membran dengan ketebalan kurang dari 1mm (0,040 in). Membran nanofiber dalam pengujian ini dibuat menggunakan electrospinning dengan lama 2 jam. Memberan nanofiber dipotong dengan ukuran 2 x 1 cm.

2.8 Persiapan Sampel Uji In Vivo

Sampel uji in vivo dibuat menggunakan electrospinning dengan ukuran 4x3 cm tiap sampel. Sampel akan diujikan pada luka Tikus selama ± 12 hari. Luka yang diberikan pada Tikus merupakan luka sayat terbuka pada tikus penderita ulkus diabetikum dengan ukuran diameter rata-rata 2cm. sebelumnya tikus disuntik dengan aloksan agar tikus menjadi sakit ulkus diabetikum. Pada pengujian in vivo ini, Tikus dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok perlakuan yang menggunakan membran PVA/Cs 80:20 sebagai pembalut lukanya, kelompok kontrol negatif yang menggunakan membran PVA murni sebagai pembalut lukanya dan kelompok kontrol positif yang menggunakan supra-tulle/kassa anti biotik. Selama 3 hari sekali, pembalut luka akan diganti dan diamati sampai luka menutup. Proses penyembuhan luka dihitung dari selisih diameter akhir dengan diameter awal kemudian dikali 100%.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Viskositas dan Konduktivitas Larutan PVA/Cs

Hasil uji viskositas dan konduktifitas larutan PVA/Cs dapat dilihat pada tabel 3.1

Tabel 3.1 Hasil Uji Viskositas dan Konduktivitas

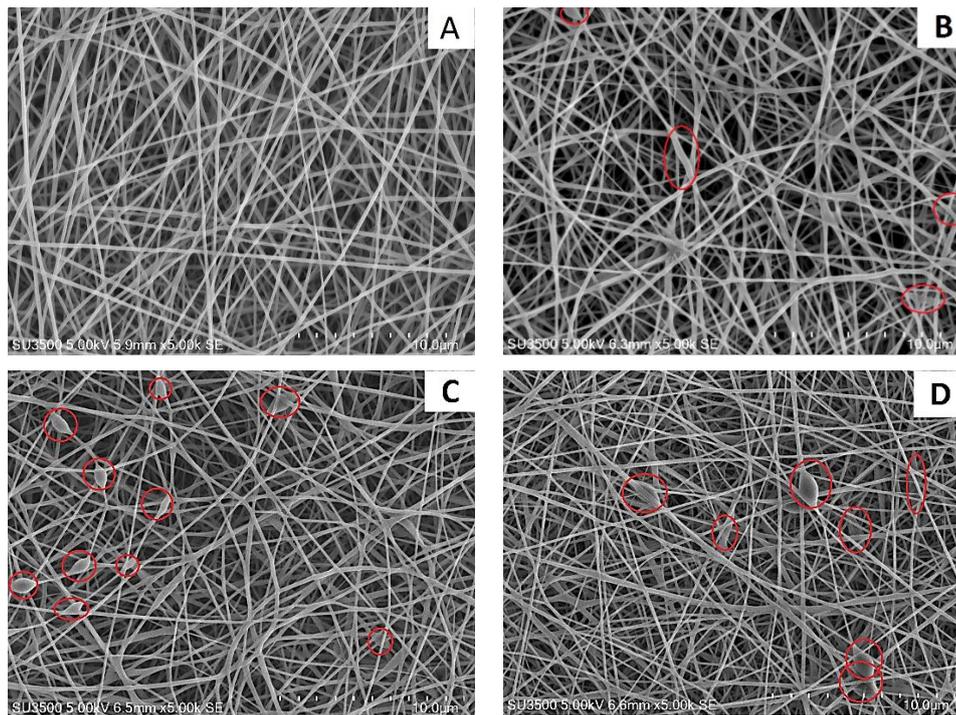
Variasi	Hasil	
	Viskositas	Konduktivitas
90:10	553,9	906
85:15	605,9	1057
80:20	809,1	1290

Hasil penelitian ini menunjukkan penambahan kitosan ke dalam PVA berpengaruh terhadap kenaikan konduktivitas seiring dengan peningkatan jumlah kitosan yang ditambahkan, hal ini sama dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Darmawan dkk (2016). Sedangkan penambahan kitosan pada PVA juga mengakibatkan kenaikan nilai viskositas hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Rafi (2018).

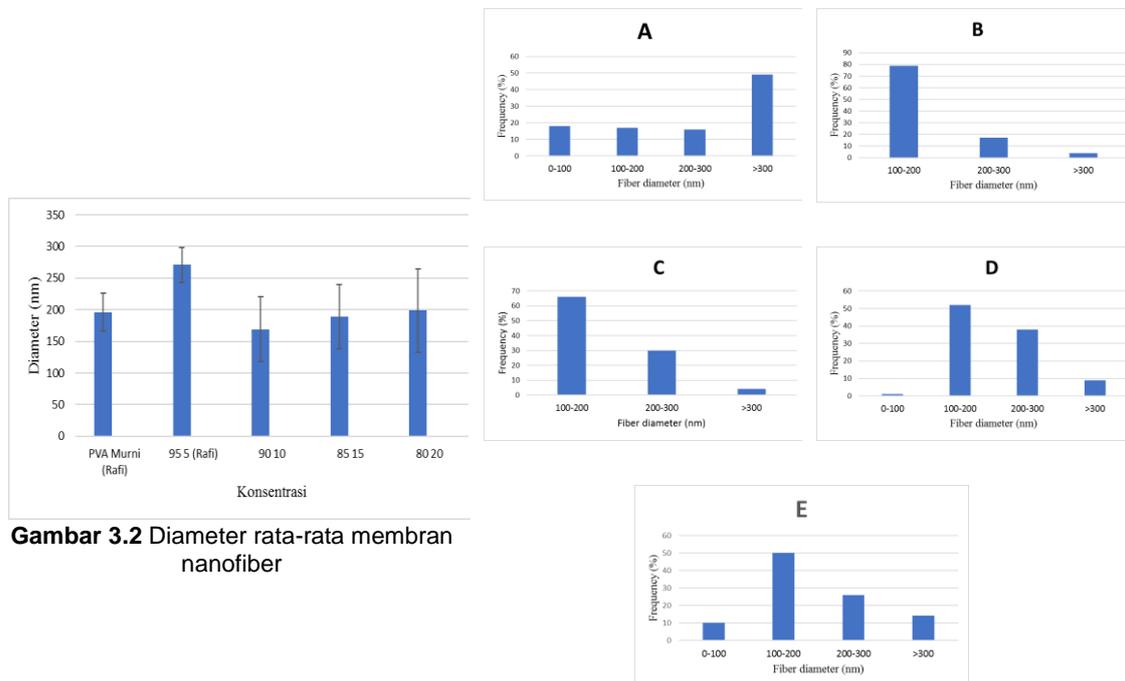
3.2 Analisis Morfologi Membran Nanofiber

Pengamatan morfologi membran nanofiber ini menggunakan SEM. Pada gambar 3.1 adalah membran nanofiber yang berhasil dibuat menggunakan metode electrospinning. Penambahan konsentrasi kitosan dalam larutan PVA mengakibatkan bertambah besarnya diameter serat nanofiber, semakin banyak konsentrasi kitosan yang ditambahkan semakin bertambah besar pula diameter seratnya (gambar 3.3), diameter naik dari 151,4 (nm) sampai 198,7 (nm). Penambahan diameter ini diakibatkan karena viskositas yang semakin tinggi, larutan dengan nilai viskositas yang tinggi menghasilkan diameter serat nano yang lebih besar karena dapat menahan Jet Steam menjadi stabil (Herdiawan dkk., 2013)

Gambar 3.3 menunjukkan distribusi serat nano, pada gambar 3.3B menunjukkan persebaran yang sangat merata pada ukuran 100-200nm yang merupakan membran PVA/kitosan 90:10, namun pada gambar 3.3C sampai dengan 3.3D menunjukkan peserbaran yang mulai tidak merata seiring dengan ditambahkannya konsentrasi kitosan. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh adanya interaksi antar kelompok hydrogen pada penambahan konsentrasi PVA/Cs, sehingga meningkatkan tolakan columbic dan kekuatan electrostatic yang mengakibatkan molekul akan menjadi semakin dekat satu sama lain (Abdullah dkk., 2014). Hal ini juga seiring dengan penelitian yang dilakukan Rafi (2018) yang menunjukkan peserbaran yang semakin tidak merata seiring dengan meningkatnya konsentrasi kitosan (gambar 3.3A dengan 3.3E).



Gambar 3.1 Morfologi hasil SEM membran nanofiber PVA/Cs (A) 95:5 ,(B) 90:10, (C) 85:15, (D) 80:20 dengan perbesaran 5.000 kali

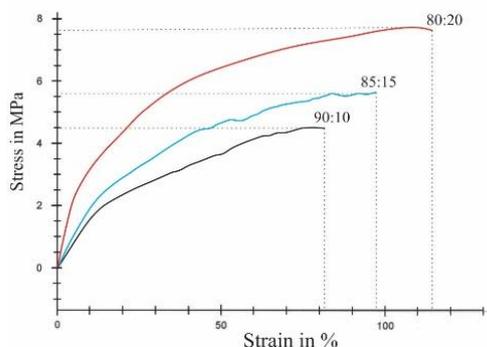


Gambar 3.2 Diameter rata-rata membran nanofiber

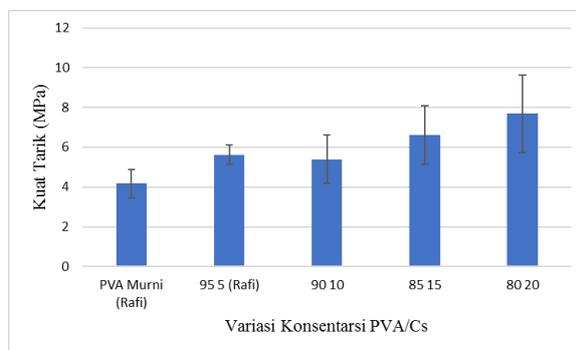
Gambar 3.3 Distribusi diameter serat nanofiber pada membran konsentrasi 95:5 Rafi (A), 90:10 (B), 85:15 (C), 80:20 (D) dan PVA Murni Rafi (E)

3.3 Sifat Tarik Membran Nanofiber PVA/Cs

Analisis sifat mekanik membran nanofiber PVA/Cs menggunakan standar ASTM D882. Untuk menghitung nilai kuat tarik (tensile strength), regangan (elongation), dan modulus elastisitas dihitung dengan persamaan 2.1, 2.2 dan 2.3. Kurva tegangan-regangan hasil uji tarik membra nanofiber PVA/Cs dapat dilihat pada gambar 3.4.

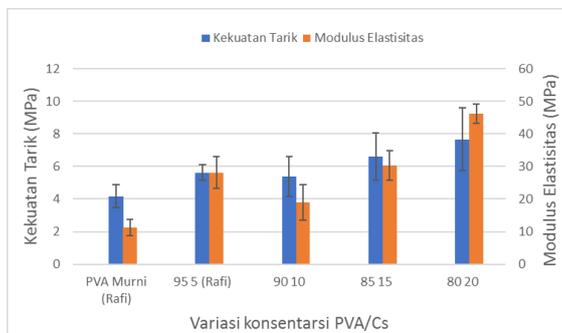


Gambar 3.4 Hasil kurva tegangan – regangan membran PVA/Cs



Gambar 3.5 Nilai kuat tarik rata-rata membran nanofiber

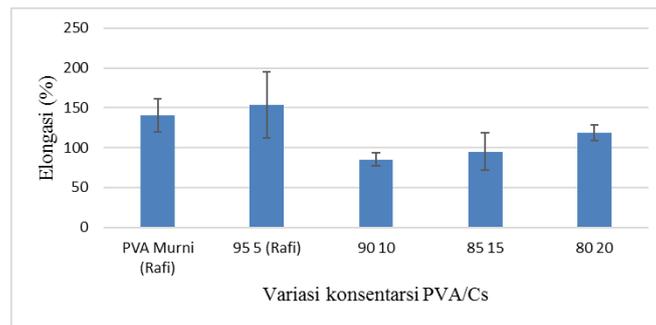
Kuat tarik membran nanofiber PVA/Cs memiliki nilai paling rendah yaitu 5,390 MPa dari variasi 90:10, sedangkan nilai kuat tarik paling tinggi yaitu 7,680 MPa dari variasi 80:20. Pada gambar 3.5 nilai kuat tarik bertambah seiring dengan peningkatan konsentrasi kitosan pada larutan PVA, hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Rafi (2018). Hasil kuat tarik diatas sudah masuk standar tensile strength native skin, yaitu antara 5,0 – 30 MPa (Miguel dkk., 2017).



Gambar 3.6 Kurva hubungan antara nilai kuat tarik dan modulus elastisitas

Pada gambar 3.6 menunjukkan peningkatan nilai modulus elastisitas dari variasi 90:10 ke 80:20 hal ini seiring dengan meningkatnya nilai kuat tarik, karena nilai modulus elastisitas berbanding lurus dengan kuat tarik. Hal ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan Rafi (2018). Hasil nilai modulus elastisitas dari variasi 90:10 Sudah masuk standar nilai modulus elastisitas native skin 4,6 – 20 MPa (Miguel dkk., 2017).

Berdasarkan data pada gambar 3.7, nilai regangan membran nanofiber PVA/Cs mengalami peningkatan dari variasi 90:10 sampai ke 80:20 seiring dengan peningkatan konsentrasi kitosan, hal ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Rafi (2018). Nilai regangan paling rendah 85.194% dan paling tinggi 118,658%. Nilai regangan variasi 90:10 dan 85:15 sudah masuk dalam standar regangan native skin yaitu 35,00-115,00 % (Miguel dkk., 2017). Namun untuk variasi 80:20 tidak memenuhi standar regangan native skin karena terlalu tinggi (118,6577%).



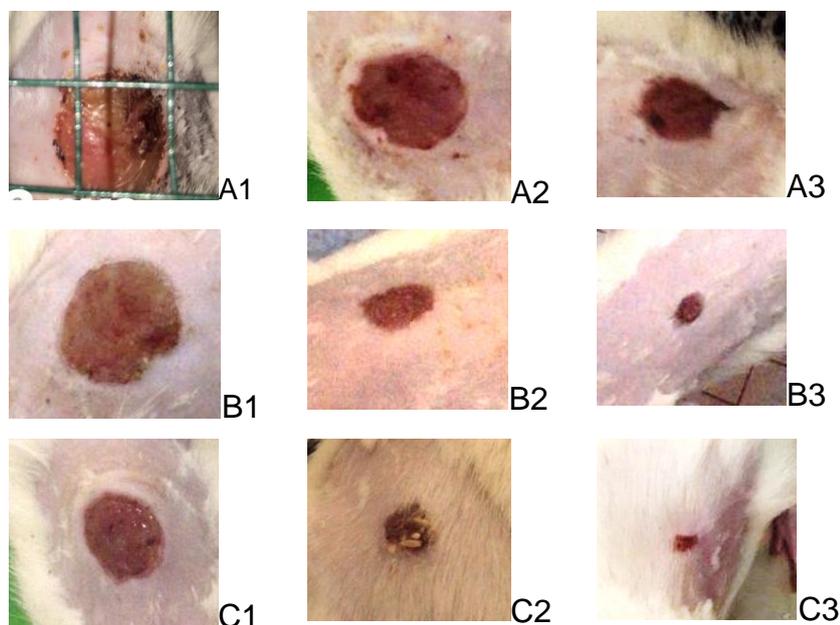
Gambar 3.7 Nilai regangan membran *nanofiber*

Penelitian yang dilakukan Rafi (2018) dan penelitian ini memiliki perbedaan, yaitu, Rafi menggunakan alat elektrospinning (HK-1) dan penelitian ini menggunakan elektrospinning (HK-9), selain itu pada proses pembuatan PVA Rafi melarutkan PVA dengan menggunakan suhu 90oC sedangkan penelitian ini menggunakan suhu 75oC. Parameter inilah yang diduga menyebabkan perbedaan hasil dari kedua penelitian tersebut.

Dari hasil penelitian ini menunjukkan kenaikan perbandingan rasio PVA/kitosan lebih dominan berpengaruh terhadap nilai kuat tarik dari pada ukuran diameter serat, hal ini disebabkan karena pada dasarnya kitosan murni memiliki kuat tarik yang lebih tinggi dari pada PVA (Biazar dkk., 2015)

3.4 Aplikasi In Vivo Pada Luka Tikus Putih

Penelitian ini hanya fokus terhadap pengamatan penyembuhan luka ulkus diabetikum secara mikroskopis dengan cara mengukur diameter luka sayat pada hari ke 0 sampai ke hari 12. Pengukuran diameter luka sayat dilakukan pada 18 tikus yang dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok positif yang menggunakan Sofra-tulle, kelompok negative yang menggunakan membran nanofiber PVA murni, dan kelompok kitosan 80:20 yang menggunakan membran nanofiber PVA/Cs 80:20.



Gambar 3.8 Hasil penyembuhan luka A (membran nanofiber PVA Murni), B (membran nanofiber PVA/Cs 80:20) dan C (Sofra-tulle). (1,2,3) menunjukkan hari ke 3, 6, 12.

Luka yang dibalut dengan menggunakan membran nanofiber PVA/Cs 80:20 (gambar 3.8 B1-B3) menghasilkan penyembuhan yang hampir sama dengan hasil dari Sofra-tulle (gambar 3.8 C1-C3), rata-rata presentase penyusutan luka yang dibalut dengan Sofra-tulle adalah 68,46% sedangkan untuk luka yang dibalut dengan membran nanofiber PVA/Cs 80:20 presentase penyusutannya mencapai 66,76%, hasil ini jauh lebih baik daripada penelitian yang telah dilakukan oleh Sundarmurthi (2012) dengan presentase penyusutan hanya 62% pada luka sayat biasa. Untuk luka yang di balut membran nanofiber PVA murni diameter rata-ratanya masih besar dan cukup jauh dari pada PVA/Cs 80:20 dan Sofra-tulle yaitu 52,38%.

4. KESIMPULAN

1. Penambahan kitosan kedalam larutan PVA dengan variasi 90:10, 85:15 dan 80:20 akan meningkatkan nilai viskositas, konduktifitas, kuat tarik, modulus elastisitas, elongasi, dan rata-rata diameter serat memberan nanofiber PVA/Cs.
2. Dari tiga variasi perbandingan PVA/Cs 90:10, 85:5 dan 80:20, yang memenuhi standar native skin adalah 90:10 dengan nilai kuat tarik 5,390 MPa (tensile strength native skin 5,0 – 30 MPa), nilai modulus elastisitas 19,079 MPa (modulus elastisitas native skin 4,6 – 20 MPa) dan nilai regangan 85,194% (regangan native skin 35,00-115,00 %). Akan tetapi pada pengujian in vivo menggunakan membran PVA/kitosan 80:20 dengan harapan efektifitas penyembuhan luka ulkus diabetikum yang lebih baik.
3. Membran PVA/Cs 80:20 memiliki kemampuan yang hampir sama dengan Softa-tulle yang merupakan pembalut luka dengan antibiotic yang sudah di komersialkan, presentase rata-rata penyusutan diameter luka membran PVA/Cs 80:20 adalah 66,76% sedangkan yang menggunakan Softa-tulle 68,46%.
4. Memberan PVA/Cs 90:10, 85:15 dan 80:20 dapat dijadikan sebagai kandidat pembalut luka Ulkus Diabetikum.

REFERENSI

- Abdullah, M., and Khairurrijal, K., 2009. Karakterisasi Nanomaterial. *Jurnal Nanosains & Nanoteknologi*, 2(1), pp.1-9
- Biazar E., Zaeifi D., Keshel S.H., Ojani S., Hajiaghvae A., Safarpour R., Seikholeslami M., Heidari B., Sadeghpour S. 2015. "Design of Electrospun Poly vinyl alcohol/Chitosan Scaffold and Its Cellular Study". *Journal of Paramedical Sciences (JPS)*, Vol.6, No.3 ISSN 2008-4978
- Cai, Z.X., Mo, X.M., Zhang, K.H., Fan, L.P., Yin, A.L., He, C.L. and Wang, H.S., 2010. Fabrication of chitosan/silk fibroin composite nanofibers for wound dressing applications. *International journal of molecular sciences*, 11(9), pp.3529-3539.
- Callister, W.D., 2007. *Materials science and engineering-an introduction*. John Wiley & Sons.
- Darmawan, M., Syamdidi, S., Yennie, Y. and Wibowo, S., 2017. Karakteristik Serat Nano Komposit Kitosan-Polivinil Alkohol (PVA) dari Cangkang Rajungan Melalui Proses Electrospinning. *Jurnal Pascapanen dan Bioteknologi Kelautan dan Perikanan*, 11(2), pp.213-222.
- Garg, T., Rath, G. and Goyal, A.K., 2015. Biomaterials-based nanofiber scaffold: targeted and controlled carrier for cell and drug delivery. *Journal of drug targeting*, 23(3), pp.202-221.
- Garimella, Roja and Adam E. M. Eltorai. 2017. Nanotechnology in Orthopedics. *Journal of Orthopaedics*. Elsevier 14(1): 30-33
- Herdiawan, H., Juliandri, Juliandri, and N. Muhammad. 2013. Pembuatan dan Karakterisasi Co-PVDF Nanofiber Komposit Menggunakan Elektrospinning. *Prosiding Seminar Nasional Sains Dan Teknologi Nuklir PTNBR-BATAN Bandung*. 110-16
- Harsojo, Kuwat Triyana, and Harini Sosiati. 2013. Studi Pembuatan PVA Nano Fiber Dengan Electrospinning. *Prosiding Pertemuan Ilmiah XXVII HFI UGM*. 0853-0823

- Jia, Y.T., Gong, J., Gu, X.H., Kim, H.Y., Dong, J. and Shen, X.Y., 2007. Fabrication and characterization of poly (vinyl alcohol)/chitosan nanofibers produced by electrospinning method. *Carbohydrate Polymers*, 67(3), pp.403-409.
- Kartika, R.W., 2015. Perawatan Luka Kronis dengan Modern Dressing. *Teknik*, 42(7), pp.546-50.
- Koosha, M. and Mirzadeh, H., 2015. Electrospinning, mechanical properties, and cell behavior study of chitosan/PVA nanofibers. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 103(9), pp.3081-3093.
- Miguel, S.P., Ribeiro, M.P., Coutinho, P. and Correia, I.J., 2017. Electrospun Polycaprolactone/aloe Vera_Chitosan Nanofibrous asymmetric membranes aimed for wound healing applications. *Polymers*, 9(5), p.183.
- Ohkawa, K., Cha, D., Kim, H., Nishida, A. and Yamamoto, H., 2004. Electrospinning of chitosan. *Macromolecular Rapid Communications*, 25(18), pp.1600-1605.
- Paipitak K., Pornpra T., Mongkotalang P., Techitdheera W., Pecharapa W. 2010. "Characterization of PVA-Chitosan Nanofibers Prepared by Electrospinning". Institute of Technology Ladkrabang: Thailand, pp. 101-105.
- Rafi I. A. R., 2018. Karakterisasi Sifat Tarik Membran Serat Nano Polyvinil Alkohol (PVA)/Kitosan Yang Difabrikasi Dengan Metode Elektrosinning. Skripsi, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta
- Rafique, A., Zia, K.M., Zuber, M., Tabasum, S. and Rehman, S., 2016. Chitosan functionalized poly (vinyl alcohol) for prospects biomedical and industrial applications: A review. *International journal of biological macromolecules*, 87, pp.141-154.
- Sosiati, H., Muhaimin, M., Abdilah, P., Wijayanti, D.A., Harsojo and Triyana, K., 2014, September. Effect of the chemical treatments on the characteristics of natural cellulose. In *AIP Conference Proceedings* (Vol. 1617, No. 1, pp. 105108). AIP
- Sundaramurthi, D., Vasanthan, K.S., Kuppan, P., Krishnan, U.M. and Sethuraman, S., 2012. Electrospun nanostructured chitosan-poly (vinyl alcohol) scaffolds: a biomimetic extracellular matrix as dermal substitute. *Biomedical Materials*, 7(4), p.045005
- Tijing, L.D., Woo, Y.C., Yao, M., Ren, J. and Shon, H.K., 2017. 1.16 Electrospinning for Membrane Fabrication: Strategies and Applications. *Comprehensive Membrane Science and Engineering*, p.418.
- Wahyudi T., dan sugiyana D. 2011. Pembuatan Serat Nano Menggunakan Metode Elektrosinning. Balai Besar Tekstil. ISBN: 1-60
- Zakaria, S.M., Sharif Zein, S.H., Othman, M.R. and Jansen, J.A., 2013. Hydroxyapatite nanoparticles: electrospinning and calcination of hydroxyapatite/polyvinyl butyral nanofibers and growth kinetics. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 101(7), pp.1977-1985.
- Zhang, C., Yuan, X., Wu, L., Han, Y. and Sheng, J., 2005. Study on morphology of electrospun poly (vinyl alcohol) mats. *European polymer journal*, 41(3), pp.423-432.
- Zhao, D., Yu, S., Sun, B., Gao, S., Guo, S. and Zhao, K., 2018. Biomedical applications of chitosan and its derivative nanoparticles. *Polymers*, 10(4), p.462.
- Zheng, H., Du, Y., Yu, J., Huang, R. and Zhang, L., 2006. Preparation and characterization of chitosan/poly (vinyl alcohol) fibers. *Journal of Applied Polymer Science*, 80(13), pp.2558-2565.