



---

*Literature Review*

## **Pengaruh Alginat dari Alga Coklat (*Sargassum sp*) terhadap Penyembuhan Luka Diabetes Melitus pada Tikus yang Diinduksi Streptozotocin**

TAUFAN ANTARISKA<sup>1</sup>, NITA PRANITASARI<sup>1</sup>, JUDYA SUKMANA<sup>1</sup>, IRMA ANDRIANI PASARIBU

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya

Korespondensi: [taufanantariska20180410139@gmail.com](mailto:taufanantariska20180410139@gmail.com)

### Abstract

Diabetes mellitus is a degenerative disease which its prevalence increases over time, this disease is often overlooked, thereby increasing complications. Uncontrolled long-term hyperglycemia will cause sensory nerve and blood vessel function disorders. Disruption of the non-healing chronic wound reparation process due to this condition will result in excessive ROS level accompanied by secondary infection, increasing the risk of amputation and death. On the other hand, alginate produced by the cell walls of brown algae (*Sargassum sp*) is believed to be able to increase the formation of new blood vessels, balance excessive ROS level, and prevent infection at the wound site. This study was conducted to examine the effect of topical alginate on wound healing in diabetic rats. The population in this study includes articles that discuss wounds healing process in diabetic rats induced by streptozotocin (STZ) given alginate therapy. The research sample was obtained from data that had been affixed in 15 international research articles indexed by Scimago from 2016 to 2021. The method used in this study was a literature review. This research took place from May to December 2021. The results of the 15 articles reviewed revealed that alginate could improve wound healing in STZ-induced diabetic rats, this was indicated by decrease in duration of wound closure and inflammation, increase proliferation of epithelial cells and collagen density, and prevent the occurrence of secondary infection at the wound site. Based on these findings, it was concluded that topical administration of alginate had a good effect on the wound healing process of STZ-induced diabetic rats.

Keywords: Alginate; diabetic mice; streptozotocin; wound healing

## Abstrak

Diabetes melitus merupakan penyakit degeneratif yang prevalensinya meningkat seiring waktu, penyakit ini sering terlewat dari pengawasan sehingga meningkatkan komplikasi. Keadaan hiperglikemia jangka panjang yang tidak terkontrol akan menyebabkan gangguan fungsi saraf sensoris dan pembuluh darah. Terganggunya proses perbaikan luka kronis non-healing akibat kondisi tersebut akan menghasilkan ROS yang berlebih disertai dengan infeksi sekunder, sehingga berisiko tinggi dilakukan amputasi maupun berakhir kematian. Di sisi lain alginat yang dihasilkan dinding sel alga coklat (*Sargassum sp*) diyakini mampu meningkatkan pembentukan pembuluh darah baru, menyeimbangi kelebihan ROS serta mencegah terjadinya infeksi pada situs luka. Penelitian ini dilaksanakan untuk mengkaji pengaruh pemberian alginat secara topikal dalam penyembuhan luka tikus diabetes. Populasi pada penelitian ini merupakan artikel yang membahas luka pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin (STZ) yang diberikan terapi alginat. Sampel penelitian didapatkan dari data yang telah dibubuhkan pada 15 artikel penelitian internasional terindeks Scimago dari tahun 2016 sampai 2021. Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah studi literatur. Penelitian ini dilakukan sejak Mei hingga Desember 2021. Hasil penelitian dari 15 artikel yang dikaji mengungkapkan bahwa alginat dapat meningkatkan penyembuhan luka tikus diabetes yang diinduksi STZ, hal ini ditandai dengan penurunan durasi penutupan luka, dan peradangan, peningkatan proliferasi sel epitel dan densitas kolagen, serta mencegah terjadinya infeksi sekunder di situs luka. Berdasarkan temuan tersebut, disimpulkan bahwa pemberian alginat secara topikal berpengaruh baik pada proses penyembuhan luka tikus diabetes yang diinduksi STZ.

Kata kunci: Alginat; tikus diabetes; streptozotocin; penyembuhan luka.

## PENDAHULUAN

Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 2004, menunjukkan sebanyak 50% pengidap diabetes melitus tidak menyadari dirinya menderita diabetes melitus, sedangkan 70% dari pengidap yang menyadari dirinya menderita diabetes melitus tidak melakukan pengobatan secara teratur, sehingga meningkatkan risiko terjadinya komplikasi (Effendi, 2017). Gangguan fungsi saraf sensoris (*diabetic neuropathy*) dan pembuluh darah (*diabetic angiopathy*) sebagai faktor penting terjadinya ulserasi dan trauma pada kaki (Filla and Edwards, 2016). Ulserasi pada ekstremitas bawah dua kali lebih sering terjadi pada pasien DM dibandingkan dengan pasien non-DM, pasien

dengan diabetes memiliki risiko 15% mengalami ulserasi pada kaki. Ulkus diabetikum dapat terjadi berulang pada individu, atau sebesar 2% penderita diabetes akan mengembangkan ulserasi baru tiap tahunnya (Barbosa *et al.*, 2018). Penyembuhan ulkus diabetikum memerlukan kerjasama yang kompleks dari proses seluler dan molekuler, hal ini meliputi peradangan, proliferasi sel, angiogenesis, serta deposisi kolagen dan re-epitelisasi. Sehingga penyembuhan dapat menjadi hal yang menyulitkan dan berujung amputasi pada 84% kasus ulserasi ekstremitas bawah, tiap tindakan amputasi akan meningkatkan mortalitas sebesar 50% dalam 5 tahun pertama (Salazar, Ennis and Koh, 2016).

Produksi rumput laut di Indonesia tahun 2013 mencapai 5,6 juta ton, menempatkan Indonesia pada peringkat kedua di dunia sebagai negara produsen rumput laut setelah Tiongkok. Sebesar 75% hasil produksi tersebut di ekspor dalam bentuk rumput laut kering (Erniati *et al.*, 2016). Penggunaan alga coklat sudah terbukti mampu menyembuhkan luka terbuka pada tikus. Ekstrak alga coklat (*S. ilicifolium*) pada penelitian Premarathna *dkk.*, (2021) didapati mampu menyembuhkan luka terbuka pada tikus normal yang di-insisi  $66.99 \pm 3.63 \text{ mm}^2$  melalui administrasi oral sampai hari ke-14, sedangkan luka masih sedikit terbuka sebesar  $00.11 \pm 0.07 \text{ mm}^2$  melalui administrasi topikal, berbeda dengan luka tanpa terapi yang masih terbuka lebih luas sebesar  $2.30 \pm 0.27 \text{ mm}^2$  (Premarathna *et al.*, 2021). Pengaruh pemberian ekstrak tersebut tidak lepas dari peran berbagai macam kandungan aktif yang terdapat pada alga coklat. Separuh komposisi dari berat alga coklat kering merupakan polisakarida (12.2-58.4%), diikuti oleh mineral (17-44%), protein (4.3-24%), lemak (0.3-4.5%), dan makromineral (1.3-7%). Komposisi polisakarida pada alga coklat didominasi oleh alginat (18.9-68.7%), komponen lainnya adalah laminarin (5.29-35%), fucoidan (3.94-28.3%), mannitol (2.4-20%), dan selulosa (1-8%), data tersebut menunjukkan alginat merupakan polisakarida utama yang dimiliki oleh alga coklat (Li *et al.*, 2021).

Kemampuan alginat sebagai penyembuh luka terbuka dapat terlihat dari penelitian yang sudah ada, hidrogel alginat mampu menutup luka pada tikus normal di hari ke-11 (Kang, Park and Park, 2019) dan hari ke-14 pada penelitian lainnya (Kazi

and Yamamoto, 2019), selama dilakukan pegamatan pada visual luka, alginat mampu menyerap eksudat dengan baik sehingga menjaga kelembapan situs luka (Liu et al., 2017). Penyembuhan secara mikroskopis dilaporkan pada penelitian Liu dkk., (2019) pada fase inflamasi berupa rendahnya sel-sel inflamasi seperti neutrofil dan makrofag pada 1 hari setelah luka diterapi alginat, yakni tampak sejumlah neutrofil dan sebagian kecil makrofag pada pembesaran mikroskopis 400x dengan pewarnaan hematoxylin & eosin, di hari ke-7 hingga hari ke-14 luka diamati kembali dengan pewarnaan dan pembesaran yang sama, dan terlihat formasi fibrosit serta fibroblas yang lebih banyak jika dibandingkan dengan gambaran preparat jaringan luka tikus normal tanpa terapi (Liu et al., 2016).

Perbaikan mikroskopis juga tampak pada pembentukan jaringan granulasi yang masif pada pewarnaan HE di hari ke-7 (Kazi and Yamamoto, 2019), angiogenesis yang diindikasikan dengan peningkatan ekspresi CD31 di minggu ke-2 sebesar  $44.15 \pm 1.6$  % (Shafei et al., 2020), dan re-epiteisasi pada minggu ke-2 menunjukkan gambaran epitel yang halus dan tidak meninggi atau sama tingginya dengan epitel sekitarnya (Kazi and Yamamoto, 2019), serta deposisi kolagen yang menunjukkan sebesar  $45 \pm 4.1$ % pada minggu ke-2 terapi alginat pada luka terbuka tikus normal (Shafei et al., 2020). Kemampuan alginat lainnya seperti antimikroba telah diteliti oleh penelitian Li dkk., (2021), yakni alginat mampu membentuk zona hambat sebesar 44 mm pada bakteri gram positif *Staphylococcus aureus* dan 28 mm pada bakteri gram negatif *Escherichia coli*, serta kekuatan maksimal antioksidan yang dimiliki untuk menghambat proses biologi mencapai  $54 \pm 0.98$ %, yaitu masuk dalam golongan antioksidan tipe kuat (Li et al., 2021). Berdasarkan bukti penyembuhan luka terbuka pada tikus normal yang diterapi alginat, diharapkan alginat juga dapat membantu penyembuhan luka pada tikus diabetes melitus sebagai upaya mengembangkan bahan pengobatan untuk mengoptimalkan penyembuhan pada pasien diabetes melitus.

## **METODE PENELITIAN**

Pada penelitian ini menggunakan desain penelitian deskriptif. Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah literature review. Metode ini digunakan untuk menganalisa dan merangkum penelitian yang sudah dilaksanakan oleh peneliti

sebelumnya. Data yang digunakan dalam penelitian ini berasal dari jurnal nasional terindeks SINTA dan jurnal internasional terindeks SCIMAGO atau SCOPUS yang dipublikasikan antara 2016 sampai 2021, pencarian jurnal dilakukan dengan memasukkan kata kunci “penelitian in vivo” atau “tikus yang diinduksi streptozotocin”, “luka diabetes”, dan “Alginat”.

## HASIL PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan 15 artikel dari jurnal internasional antara tahun 2016 sampai tahun 2021 yang telah terindeks oleh Scimago. Artikel dalam penelitian ini didapatkan dari 3 database, yaitu: PubMed sebanyak 12 artikel, MDPI sebanyak, dan 1 artikel dari ResearchGate. Pada 15 artikel penelitian yang didapatkan tersebut, terdapat 1 artikel yang berasal dari luar Asia, yaitu Mesir, sedangkan 14 artikel lainnya berasal dari Tiongkok sebanyak 5 artikel, India sebanyak 3 artikel, Indonesia sebanyak 2 artikel, Malaysia sebanyak 2 artikel, Korea Selatan dan Pakistan masing-masing 1 artikel.

**Tabel 1.** Karakteristik Sampel Penelitian

| NO. | Peneliti   | Negara & Tahun  | Judul Artikel  | Metode penelitian   | Jenis Alginat  | Tikus                                 | luka                 | Hasil   |
|-----|--|-----------------|--|---------------------|----------------|---------------------------------------|----------------------|---|
| 1.  | Wulandari, A., Ilmi, Z., Husen, S., Winarni, D., Alamsjah, M., Awang, K., Vastano, M., Pellis, A., MacQuarrie, D., Pudjiastuti, P. | Indonesia, 2021 | Wound Healing and Antioxidant Evaluations of Alginate from <i>Sargassum ilicifolium</i> and Mangosteen Rind Combination Extracts on Diabetic Mice Model (MDPI: <i>Applied Sciences</i> ) | Quasi eksperimental | Sodium Alginat | Strain BALB/c ( <i>Mus musculus</i> ) | Glutea (insisi 1 cm) | Hasil penelitian menunjukkan adanya perbaikan luka yang signifikan ( $p < 0.05$ ) dibandingkan kelompok kontrol diabetes, yaitu menjadi $1002.0 \pm 11.5 \mu\text{m}$ pada hari ke-7 dari luka pada hari ke-3 sepanjang $3030.0 \pm 126.6 \mu\text{m}$ . Sedangkan pada pemeriksaan mikroskopis didapatkan peningkatan neutrofil pada hari ke-3 ( $77.0 \pm 1.2 \text{ sel/mm}^2$ ) yang kemudian menurun pada hari ke-7 ( $43.0 \pm 6.4 \text{ sel/mm}^2$ ) dan ke-14 ( $28.0 \pm 0.4 \text{ sel/mm}^2$ ), makrofag meningkat pada hari ke-3 ( $21.0 \pm 2.15 \text{ sel/mm}^2$ ) dan ke-7 ( $26.0 \pm 0.5 \text{ sel/mm}^2$ ), fibrosit dan fibroblas meningkat pada hari ke-7 ( $19 \pm 0.7 \text{ sel/mm}^2$ , $27 \pm 0.7 \text{ sel/mm}^2$ ) serta peningkatan densitas kolagen pada hari ke-14 ( $79.0 \pm 0.7\%$ ). |
| 2.  | Ilmi, Z., Wulandari, A., Husen,  | Indonesia, 2020 | Characterization of Alginate from  | Quasi eksperimental | Sodium Alginat | Strain BALB/c                         | Glutea (insisi 1 cm) | Hasil penelitian menunjukkan percepatan re-epitelisasi pada kelompok terapi alginat. Pada hari ke-14 luka pada tikus yang diterapi alginat  |

|    |  |                |   |                     |                        |   |                       |  |
|----|--|----------------|---|---------------------|------------------------|---|-----------------------|--|
|    | S., Winarni, D., Alamsjah, M., Awang, K., Vastano, M., Pellis, A., MacQuarrie, D., Pudjiastuti, P. |                | <i>Sargassum duplicatum</i> and the Antioxidant Effect of Alginate–Okra Fruit Extracts Combination for Wound Healing on Diabetic Mice ( <i>MDPI: Applied Sciences</i> ) |                     |                        | ( <i>Mus musculus</i> )                 |                       | sudah menutup sedangkan pada kelompok kontrol luka masih terbuka sebesar $424.0 \pm 5.2\mu\text{m}$ . Pada hari ke-3 neutrofil ( $74.0 \pm 8.5 \text{ sel/mm}^2$ ) dan makrofag ( $21.0 \pm 05 \text{ sel/mm}^2$ ) tampak lebih rendah dibanding kelompok kontrol ( $133.0 \pm 8.2 \text{ sel/mm}^2$ , $38.0 \pm 1.4 \text{ sel/mm}^2$ ). Pada hari ke-7, fibrosit ( $17.0 \pm 0.9 \text{ sel/mm}^2$ ), fibroblas ( $27.0 \pm 1.2 \text{ sel/mm}^2$ ) tampak pada kadar tertinggi, sedangkan densitas kolagen pada hari ke-14 meningkat menjadi $76.0 \pm 0.3\%$ . |
| 3. | Fan, Y., Wu, W., Lei, Y., Gaucher, C., Pei, S., Zhang, J., Xia, X.,                                | Tiongkok, 2019 | Edaravone-Loaded Alginate Based Nanocomposite Hydrogel Accelerated Chronic Wound Healing in Diabetic Mice ( <i>PubMed: Marine Drugs</i> )                               | Quasi eksperimental | Sodium Alginat         | Strain C57BL/6J ( <i>Mus musculus</i> ) | Dorsal (diameter 5mm) | Hasil penelitian menunjukkan nanopartikel edavarone dosis rendah (0.01mg) yang ditambah hidrogel alginat (EDA-NP gel) dapat mempercepat penutupan luka dibandingkan dengan kelompok nanopartikel edavarone tanpa alginat (EDA-NP PBS). Pada hari ke-10 luka tampak menutup 96% pada kelompok EDA-NP gel, sedangkan pada kelompok EDA-NP PBS penutupan luka tampak kurang dari separuhnya. Pada hari ke-13 hanya kelompok kontrol normal dan EDA-NP gel yang menunjukkan penutupan luka 100%.   |
| 4. | Azam, M., Dikici, S., Roman, S., Mehmood, A., Chaudhry, A., Rehman, U., MacNeil, S., Yar, M.       | Pakistan, 2019 | Addition Of 2-Deoxy-D-Ribose to Clinically Used Alginate Dressings Stimulates Angiogenesis and  | Quasi eksperimental | Kalsium-sodium alginat | Strain Wistar                           | Dorsal (diameter 2cm) | Hasil penelitian menunjukkan akselerasi perbaikan luka diabetes dibandingkan dengan kelompok kontrol. Terapi alginat yang diberikan menunjukkan laju penutupan luka yang signifikan ( $p \leq 0.001$ ) dibandingkan kelompok kontrol pada hari ke-7 hingga hari ke-20. Pada hari ke-20 kelompok terapi alginat menunjukkan jaringan granulasi yang tidak teratur. Pengambilan sampel kulit untuk pewarnaan antigen CD80 (respon M1) dan  |

|    |   |                |   |                     |                 |                |                               |   |
|----|---|----------------|---|---------------------|-----------------|----------------|-------------------------------|---|
|    |   |                | Accelerates Wound Healing in Diabetic Rats<br>( <i>PubMed: Journal of Biomaterial Applications</i> )  |                     |                 |                |                               | CD163 (respon M2) dilakukan pada hari ke-7 menunjukkan tidak ada perbedaan pada tiap kelompok, tetapi tampak peningkatan respon M1 dan M2 yang signifikan (keduanya $p \leq 0.05$ ) pada kelompok terapi alginat di hari ke-20.   |
| 5. | Karri, V., Kuppusamy, G., Talluri, V., Mannemala, S., Kollipara, R., Wadhvani, A., Mulukutla, S., Raju, K., Malayandi, R. | India, 2016    | Curcumin Loaded Chitosan Nanoparticles Impregnated into Collagen-Alginate Scaffolds for Diabetic Wound Healing<br>( <i>PubMed: International Journal of Biological Macromolecules</i> ) | Quasi eksperimental | Sodium Alginat  | Strain Wistar  | Dorsal (2x2 cm <sup>2</sup> ) | Hasil penelitian menunjukkan potensi alginat dalam penyembuhan luka diabetes pada tikus sejak hari ke-3, ke-7, ke-11, dan ke-15. Pada hari ke-15 penelitian ini menunjukkan kontraksi luka yang lebih besar pada kelompok terapi alginat sebesar 61.6±5.8% dibandingkan kelompok kontrol yang diberikan <i>sterile gauze</i> sebesar 44.6±6.3%. Pada hari ke-7 sel inflamatori masih tampak pada kedua kelompok, terutama pada kelompok kontrol. Pada hari ke-15 kelompok terapi alginat menunjukkan peningkatan jumlah fibroblas dengan sintesis kolagen yang nyata, walaupun deposisi kolagen pada kelompok terapi alginat kurang kompak. |
| 6. | Wang, T, Zheng, Y., Shi, Y., Zhao, L.   | Tiongkok, 2018 | PH-Responsive Calcium Alginate Hydrogel Laden With Protamine Nanoparticles And Hyaluronan   | Quasi eksperimental | Kalsium alginat | Sprague-Dawley | Dorsal (diameter 2cm)         | Hasil penelitian menunjukkan pemberian kalsium alginat pada luka tikus yang telah diinokulasikan <i>Escherichia coli</i> dan <i>Staphylococcus aureus</i> dapat membantu perbaikan luka tikus diabetes. Pada hari ke-3 setelah luka terinfeksi, kelompok terapi hidrogel kalsium alginat (CaALG) menunjukkan penutupan luka yang lebih luas daripada kelompok terapi PBS, yaitu 59.85% dibanding 54.9 %, yang kemudian pada hari ke-14 luka   |



|    |  |                |   |                     |                |                |                        |   |
|----|--|----------------|---|---------------------|----------------|----------------|------------------------|---|
|    |  |                | Oligosaccharide Promotes Diabetic Wound Healing By Enhancing Angiogenesis And Antibacterial Activity<br>(PubMed: <i>Drug Delivery and Translational Research</i> )            |                     |                |                |                        | telah menutup 88.5% pada kelompok CaALG. Pemeriksaan antibakterial CaALG dilakukan secara in-vitro dengan kultur <i>Escherichia coli</i> dan <i>Staphylococcus aureus</i> pada medium plasma-serum dan <i>agar plate</i> yang diukur menggunakan <i>microplate reader</i> , menunjukkan tidak adanya aktivitas antibakteri terhadap bakteri gram-negatif dan gram positif, tetapi pada pengamatan in-vivo hidrogel CaALG mampu menyerap eksudat berlebih sehingga menjaga kelembapan dan memfasilitasi pecegahan terhadap substansi asing lainnya.  |
| 7. | Gill, R., Poojar, B., Bairy, K., Praveen, K. | India, 2019    | Comparative Evaluation of Wound Healing Potential of Manuka and Acacia Honey in Diabetic and Nondiabetic Rats<br>(PubMed: <i>Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences</i> ) | Quasi eksperimental | Sodium alginat | Strain Wistar  | Dorsal (diameter 4cm)  | Hasil penelitian menunjukkan alginat mampu memperbaiki luka pada tikus diabetes. 2%w/w alginat dalam sediaan gel diaplikasikan pada luka tikus tiap harinya dan kontraksi luka diamati menggunakan <i>graph paper</i> pada hari ke-3 (35.47% ± 3.55%), ke-6 (58.67% ± 2.58%), ke-9 (77.03% ± 2.29%), ke-12 (85.13% ± 1.64%), ke-15 (89.07% ± 1.80%), ke-18 (91.90 % ± 1.55%), dan ke-21 (98.23% ± 0.49%). Pemeriksaan histopatologi dengan pectatan H&E dilakukan setelah luka mengalami re-epitelisasi sempurna, yaitu pada hari ke-22, yang didapatkan epitel berkeratin, serta jaringan kolagen. |
| 8. | Zhang, Y., Zhang, P., Gao, X., Chang, L.,    | Tiongkok, 2020 | Preparation of Exosomes Encapsulated Nanohydrogel for   | Quasi eksperimental | Sodium alginat | Sprague-Dawley | Dorsal (diameter 15mm) | Hasil penelitian menunjukkan bahwa penambahan hidrogel alginat (@H) pada exosome (exo) menjadi exo@H dapat meningkatkan sifat angiogenesis exosome untuk mempercepat perbaikan luka. Hari ke-   |

|    |  |                |   |                     |                        |               |                       |   |
|----|--|----------------|---|---------------------|------------------------|---------------|-----------------------|---|
|    | Chen, Z.,<br>Mei, X.                         |                | Accelerating Wound Healing of Diabetic Rats by Promoting Angiogenesis<br>( <i>PubMed : Materials Science &amp; Engineering C</i> )  |                     |                        |               |                       | 18 luka pada tikus sudah kembali menutup pada exo@H ( $p \leq 0.01$ ) sedangkan pada exo ( $p \leq 0.05$ ) luka belum menutup. Proses re-epitelisasi dan epitelium exo@H lebih rata dan regular dibanding exo. Massa sabut kolagen juga tampak lebih padat pada exo@H dibandingkan exo dan kelompok kontrol. Pada penelitian ini <i>Western blotting</i> dan pengecatan <i>immunofluorescence</i> digunakan untuk mengukur ekspresi $\alpha$ -SMA serta CD31 sebagai indikator angiogenesis, exo dan exo@H menunjukkan hasil yang sama signifikannya pada $\alpha$ -SMA ( $P \leq 0.05$ ; $P \leq 0.05$ ), tetapi ekspresi CD31 tampak lebih signifikan pada exo@H ( $P \leq 0.01$ ) dibanding exo ( $P \leq 0.05$ ).   |
| 9. | Rezvanian, M., Ng, S., Alavi, T., Ahmad, W., | Malaysia, 2020 | In-vivo Evaluation Of Alginate-Pectin Hydrogel Film Loaded with Simvastatin for Diabetic Wound Healing in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats<br>( <i>PubMed: International Journal of Biological Macromolecules</i> ) | Quasi eksperimental | Kalsium-sodium alginat | Strain Wistar | Dorsal (diameter 8mm) | Hasil penelitian menunjukkan kontraksi luka pada hari ke-21 kelompok alginat ( $91.7 \pm 2.9\%$ , $p < 0.01$ ) lebih baik dan tidak menunjukkan iritasi serta infeksi dibanding kelompok kontrol yang diberi <i>blank hydrogel film</i> ( $90.0 \pm 0.0\%$ , $p < 0.05$ ). <i>Alginate pad</i> diganti setiap 3 hari sekali, lalu pada hari ke-7, ke-12, dan ke-21 sampel kulit diambil untuk analisis hepatologi menggunakan pewarnaan H&E dan Masson's trichome, pada hari ke-14 tampak re-epitelisasi yang hampir sempurna dan irregular, kemudian re-epitelisasi sempurna dengan epidermis yang tebal dan teratur pada hari ke-21. Analisa hydroxyproline (indikator densitas kolagen) menunjukkan hasil yang signifikan ( $p < 0.05$ ) pada kelompok alginat pada hari ke-7, ke-14, dan ke-21. Analisa <i>vascular epidermal growth factor</i> (VEGF-A) kelompok alginat pada hari |

|     |  |                   |   |                             |                         |  |                                   |   |
|-----|--|-------------------|---|-----------------------------|-------------------------|--|-----------------------------------|---|
|     |  |                   |   |                             |                         |  |                                   | ke-21 adalah signifikan ( $p < 0.05$ ) dibandingkan BHF dan kontrol normal.   |
| 10. | Wang, A.,<br>Yang, Y.,<br>yuan, S.,<br>Tang, T.                        | Tiongkok,<br>2021 | Dual-<br>Functional<br>Hybrid<br>Quaternized<br>Chitosan/Mg/A<br>lginate<br>Dressing with<br>Antibacterial<br>and<br>Angiogenic<br>Potential For<br>Diabetic<br>Wound<br>Healing<br>( <i>PubMed:<br/>Journal of<br/>Orthopaedic<br/>Translation</i> ) | Quasi<br>eksperi-<br>mental | Kal-<br>sium<br>alginat | Sprague-<br>Dawley                     | Dorsal<br>(diame-<br>ter<br>10mm) | Hasil penelitian menunjukkan adanya kelambatan dalam penyembuhan luka pada kelompok yang diterapi dengan alginat dibandingkan kelompok yang diberi terapi <i>hydroxypropyltrimethyl ammonium chloride chitosan</i> (HACC) dan HACC+Mg. Dalam penelitian ini luka terlebih dahulu di-inokulasikan <i>S. aureus</i> strain bioluminescent (Xen29) yang tersuspensi dalam 2ml PBS, setelahnya luka akan diberi alginat film dan diganti tiap 2 hari. Pada hari ke-14 luka menutup hanya $35.32 \pm 9.24\%$ pada kelompok alginat, $63.49 \pm 11.29\%$ pada kelompok HACC, dan $85.04 \pm 11.25\%$ pada kelompok HACC+Mg. Meskipun luka yang terbuka pada kelompok alginat masih luas, pada pemeriksaan Masson's trichrome sudah didapatkan deposisi kolagen yang iregular. |
| 11. | Jeong, S.,<br>Kim, B.,<br>Park, M.,<br>Ban, E.,<br>Lee, S.,<br>Kim, K. | Korea,<br>2020    | Improved<br>Diabetic<br>Wound<br>Healing by<br>EGF<br>Encapsulation<br>in Gelatin-<br>Alginate<br>Coacervates<br>( <i>PubMed:<br/>Pharmaceutics</i><br>)  | Quasi<br>eksperi-<br>mental | Sodium<br>alginat       | Strain<br>C57BL/6<br>(Mus<br>musculus) | Dorsal<br>(diame-<br>ter<br>5mm)  | Hasil penelitian menunjukkan akselerasi kontraksi luka pada kelompok EGF-PM ( <i>epidermal growth factor-physical mixture with sodium alginate</i> ) dibandingkan Free EGF tanpa alginat. Luka tampak tertutup sempurna di hari ke-14 pada kelompok EGF-PM. Pada analisa histologi di hari ke-7 dengan menggunakan H&E, Masson's richrome (MT), dan pan-cytokeratin (PCK) menunjukkan peningkatan migrasi horizontal keratinosit menuju jaringan granulasi per-10 area luka (EGF PM: MT=6/10, PCK=6/10   Free EGF: MT=5/10, PCK=5/10).  |

|     |  |                |  |                      |                         |                |                         |   |
|-----|--|----------------|--|----------------------|-------------------------|----------------|-------------------------|---|
| 12. | Atia, N., Hazzah, H., Gaafar, P., Abdallah, O.   | Mesir, 2018    | Diosmin Nanocrystale Loaded Wafers for Treatment of Diabetic Ulcer: In Vitro and In Vivo Evaluation ( <i>PubMed: Journal of Pharmaceutica I Sciences</i> )                         | Quasi eksperi-mental | Sodium alginat          | Sprague-Dawley | Dorsal (diame-ter 15mm) | Hasil penelitian menunjukkan nanokristal diosmin dalam wafer atau gel secara signifikan meningkatkan persentase penutupan luka dibandingkan pemberian bubuk kasar mentah diosmin yang terdispersi dalam gel ( $p=0.00208$ , $p<0.05$ ). Di hari ke-6, pada kelompok bubuk kasar diosmin mentah luka menutup 28.13%, pada kelompok wafer <i>methyl cellulose sodium alginate/gelatin</i> (MC SA/GE) luka menutup 70.7%, dan pada kelompok gel MC SA/GE luka menutup 59.66%. Di hari ke-10 luka menutup seluruhnya pada kelompok wafer MC SA/GE.  |
| 13. | Li, Y., Xu, T., Tu, Z., Dai, W., Xue, Y., Tang, C., Gao, W., Mao, C., Lei, B., Lin, C. | Tiongkok, 2020 | Bioactive Antibacterial Silica-based Nanocomposites Hydrogel Scaffolds with High Angiogenesis for Promoting Diabetic Wound Healing and Skin Repair ( <i>PubMed: Theranostics</i> ) | Quasi eksperi-mental | Sodium alginat          | Sprague-Dawley | Dorsal (diame-ter 8mm)  | Hasil penelitian menunjukkan alginat memiliki aktivitas angiogenik untuk bantu proses perbaikan luka. Kelompok PAB-0 ( <i>PEGDA (Polyethylene glycol diacrylate) and sodium alginate with bioactive glass containing copper (BGNC) 0 mg/mL</i> ) didapatkan penutupan luka yang lebih besar dibanding kelompok kontrol diabetes, walaupun belum menutup sampai hari ke-21. Pada kelompok PAB-0 di hari ke-7 signifikansi tampak pada pemeriksaan panjang luka ( $p<0.05$ ) dan ketebalan granulasi ( $p<0.01$ ). Angiogenesis diperiksa di hari ke-7 dengan indikator VEGF-A ( $p<0.05$ ) dan Laser Doppler untuk mengukur tingkat perfusi aliran darah ke jaringan di hari ke-14 dan ke-21 (keduanya $p<0.05$ ) pada kelompok PAB-0. |
| 14. | Chin, C., Ng, P., Ng, S.   | Malaysia, 2018 | Moringa Oleifera Standardised Aqueous Leaf Extract-loaded Hydrocolloid   | Quasi eksperi-mental | Kal-sium-sodium alginat | Sprague-Dawley | Dorsal (diame-ter 6mm)  | Hasil penelitian menunjukkan pemberian alginat pada luka tikus diabetes dapat meningkatkan laju penutupan luka pada hari ke-7 sebesar $28.67 \pm 12.83\%$ dibandingkan kelompok kontrol diabetes yang hanya $16 \pm 3.82\%$ . Luka tertutup pada hari ke-21 pada  |

|     |   |             |  |                     |                    |               |                       |   |
|-----|---|-------------|--|---------------------|--------------------|---------------|-----------------------|---|
|     |   |             | Film Dressing: In Vivo Dermal Safety and Wound Healing Evaluation in STZ/HFD Diabetic Rat Model<br>( <i>PubMed: Drug Delivery and Translational Research</i> ) |                     |                    |               |                       | semua kelompok, kecuali kelompok kontrol diabetes. Pada hari ke-21 evaluasi histopatologi dilakukan dengan pengecatan H&E dan MT, yang menunjukkan proses re-epitelisasi lengkap dan peningkatan densitas kolagen dengan jaringan granulasi pada kelompok alginat. Ekspresi VEGF untuk regulasi proses sintesis kolagen, re-epitelisasi dan angiogenesis tampak signifikan pada kelompok alginat $p < 0.05$ .   |
| 15. | Kaur, T., Dumoga, S., Koul, V., Singh, N. | India, 2020 | Modulating Neutrophil Extracellular Traps for Wound Healing<br>( <i>ResearchGate: Biomaterial Science</i> )  | Quasi eksperimental | Tidak disebut -kan | Strain Wistar | Dorsal (diameter 8mm) | Hasil penelitian menunjukkan penutupan luka pada kelompok alginat adalah signifikan ( $p < 0.05$ ) pada hari ke-14, dan penutupan luka lebih besar daripada kelompok kontrol diabetes yang hanya 21.33% dibandingkan 40% pada kelompok alginat di hari ke-21. Pada pemeriksaan mikroskopis kelompok alginat, di hari ke-3 didapatkan re-epitelisasi iregular, lalu di hari ke-14 didapatkan re-epitelisasi diskontinu, dan di hari ke-21 tampak lapisan epidermis iregular dengan stratum korneum serta perbaikan vascular yang inadekuat serta beberapa folikel rambut baru. |

## PEMBAHASAN

Percepatan durasi penutupan pada luka tikus yang diberikan terapi alginat cukup bervariasi, proses penyembuhan paling cepat diamati pada penelitian Atia dkk., (2018), yang menunjukkan di hari ke-10 luka menutup pada pemberian wafer MC SA/GE (Atia et al., 2018), selain itu penyembuhan yang cepat juga diamati oleh penelitian (Fan et al., 2019) yang menunjukkan luka telah tertutup di hari ke-13 setelah pemberian edavarone dosis rendah (0.01mg) yang ditambah hidrogel alginat. Durasi yang tidak jauh berbeda ditunjukkan oleh 3 penelitian (Ilmi et al., 2020; Jeong et al., 2020; Wulandari et al., 2021), luka menutup di hari ke-14 setelah pemberian *epidermal growth factor- physical mixture with sodium alginate* (Jeong et al., 2020), dan salep sodium alginat (Ilmi et al., 2020; Wulandari et al., 2021). Dari ke-empat penelitian tersebut, diketahui pada penelitian Atia dkk., (2018) dan Fan dkk., (2019) luka lebih cepat sembuh karena keterlibatan bahan aktif lain sebagai terapi utama, dan pengaruh sediaan wafer pada penelitian Atia dkk., (2018) yang diketahui masih dapat membantu penetrasi alginat kedalam luka meskipun sudah terbentuk krusta, serta ukuran luka pada tikus diabetes melitus pada penelitian Fan dkk., yang lebih kecil setengahnya (diameter 5 mm) dibandingkan penelitian Ilmi dkk., (2020) dan Wulandari dkk., (2021) dengan diameter luka 1 cm. Penutupan luka yang lebih lama tampak pada 3 penelitian lainnya, 18 hari jika penambahan hidrogel alginat pada exosome (Zhang et al., 2020), 21 hari jika menggunakan pad kalsium-sodium alginat (Chin, Ng and Ng, 2018), dan 22 hari jika menggunakan gel sodium alginat (Gill et al., 2019). Pada penelitian Zhang dkk., (2020) penyembuhan tampak lebih lama dibandingkan dengan penelitian serupa yang menggunakan hidrogel alginat pada penelitian Ilmi dkk., (2020) dan Wulandari dkk., (2021), hal ini dipengaruhi oleh luka awal yang lebih luas, yakni dengan diameter luka 1.5 cm, sama halnya dengan penelitian Gill dkk. (2019) yang mana diameter luka lebih panjang 4 kali-lipat dibandingkan penelitian Ilmi dkk., (2020) dan Wulandari dkk., (2021). Hal berbeda terlihat pada penelitian Chin, Ng dan Ng, (2018), walaupun diameter luka hanya 6 mm, penutupannya lebih lama jika dibandingkan dengan diameter luka yang lebih luas pada penelitian lainnya, hal tersebut menunjukkan peranan penting dari sediaan alginat yang digunakan secara topikal, yang mana sesuai

dengan pernyataan Atia dkk., (2018) mengenai kemampuan penetrasi alginat yang lebih baik oleh sediaan berbasis gel, termasuk hidrogel pada luka yang tidak berkrusta.

Disisi lain terdapat 7 artikel yang tidak dapat dibandingkan mengenai durasi penyembuhannya karena sampai hari terakhir penelitian luka masih belum didapatkan penyembuhan, hal ini dikarenakan pada ke-7 penelitian tersebut tidak menggunakan pengaruh terapi alginat sebagai penelitian utama atau menjadikan penggunaan terapi alginat sebagai pembanding dengan terapi yang lainnya. Penelitian tersebut antara lain adalah penelitian oleh Karri dkk., (2016) yang menunjukkan di hari ke-15 luka menutup  $61.6 \pm 5.8$  % dengan *Scaffold* sodium alginat (Karri et al., 2016), penelitian Azam dkk., (2019) yang menunjukkan di hari ke-20 luka menutup signifikan ( $p \leq 0.001$ ) dengan *alginate patch* (Azam et al., 2019), penelitian Kaur dkk., (2020) yang menunjukkan di hari ke-21 luka menutup 40 % dengan hidrogel alginat (Kaur et al., 2020), dan penelitian Li dkk., (2020) di hari yang sama menunjukkan >60 % luka menutup dengan hidrogel alginat (Li et al., 2020), serta penelitian Rezvanian dkk., (2021) yang menunjukkan luka hampir menutup sebesar  $91.7 \pm 2.5$  % dengan *pad* kalsium-sodium alginat di hari ke-21 juga (Rezvanian et al., 2021). Lalu pada kondisi luka khusus yang diinokulasi bakteri, sampai dengan hari terakhir penelitian luka belum juga menutup, di hari ke-14 luka menutup 88.5 % pada luka yang diinokulasi suspensi  $10^6$  CFU *S. aureus* dan *E. coli* dengan terapi hidrogel alginat (Wang et al., 2018), sedangkan pada luka yang diinokulasi suspensi  $10^8$  CFU *S. aureus* luka hanya menutup 35.32 % dengan terapi *calcium alginate film* (Wang et al., 2021). Penutupan luka yang lebih lama pada Wang dkk., (2021) dikarenakan jumlah konsentrasi koloni bakteri yang lebih jenuh diinokulasikan pada luka tikus diabetes melitus sehingga meningkatkan perekrutan sel-sel inflamatori, yang berakibat pada perperpanjangan fase inflamasi dan perlambatan proses menuju fase kesembuhan lainnya.

Secara makroskopis, proses penyembuhan yang diamati meliputi kelembapan luka yang ditandai dengan pengurangan eksudat dan pengurangan reaksi inflamasi lokal pada situs luka. Penampakan luka setelah pemberian alginat menunjukkan adanya pengurangan eksudat berlebih dari luka karena kemampuan adsorpsi yang dimiliki alginat (Atia et al., 2018; Azam et al., 2019; Fan et al., 2019; Ilmi et al., 2020; Wang et

al., 2018; Wang et al., 2021; Wulandari et al., 2021). Alginat juga menunjukkan kemampuannya memperbaiki respon peradangan pada lokasi luka akibat penurunan neutrofil dan makrofag yang berlebih (Ilmi et al., 2020; Karri et al., 2016; Rezvanian et al., 2021; Wulandari et al., 2021) hal ini dapat diamati pada pengamatan mikroskopis pada hari-hari awal terbentuknya luka, sedangkan pada luka yang diinokulasikan bakteri tidak tampak adanya penurunan respon peradangan (Wang et al., 2018; Wang et al., 2021) akibat dari peningkatan kerja sel-sel inflamatori terhadap patogen yang terdeteksi pada jaringan luka.

Perbaikan mikroskopis pada luka dapat dilakukan dengan mengamati penurunan kadar neutrofil dan makrofag pada fase inflamasi, peningkatan fibrosit, fibroblas, jaringan granulasi, angiogenesis, dan re-epitelisasi pada fase proliferasi, serta deposisi kolagen yang ditunjukkan dengan densitas kolagen pada fase remodeling. Alginat dapat mempercepat fase inflamasi melalui respon makrofag M1 untuk meningkatkan kemampuan fagositosis pada hari-hari awal ketika luka yang dibuat (Azam et al., 2019), hal ini ditunjukkan dengan kadar sel-sel inflamatori seperti neutrofil dan makrofag yang sudah lebih rendah dibandingkan luka yang tidak diterapi alginat pada hari yang sama (Atia et al., 2018; Ilmi et al., 2020; Karri et al., 2016; Kaur et al., 2020; Rezvanian et al., 2021; Wulandari et al., 2021). Sel-sel inflamatori tersebut dibutuhkan setelah jaringan mengalami kerusakan, kemudian akan menghasilkan *inflammatory cytokines* untuk melawan agen infeksi (Rezvanian et al., 2021). Setelah respon M1 menurun, dilanjutkan dengan peningkatan respon M2 untuk meningkatkan pembentukan jaringan baru (Azam et al., 2019).

Pada fase proliferasi diperankan oleh fibroblas untuk meregulasi kolagen, glikosaminoglikan, proteoglikan, fibronektin, dan elastin sebagai komponen ECM (Wulandari et al., 2021). Peran alginat ditunjukkan dengan peningkatan jumlah fibroblas dan fibrosit yang bermigrasi ke situs luka dan menurun ketika luka menutup (Ilmi et al., 2020; Karri et al., 2016; Wulandari et al., 2021), peningkatan angiogenesis pada luka yang diberi terapi alginat (Chin, Ng and Ng, 2018; Li et al., 2020; Rezvanian et al., 2021; Zhang et al., 2020) terjadi selama proses penyembuhan karena pengaturan VEGF. Peningkatan jumlah fibroblas, fibrosit, dan angiogenesis tersebut berperan



dalam akselerasi pembentukan jaringan granulasi (Atia *et al.*, 2018; Azam *et al.*, 2019; Karri *et al.*, 2016; Kaur *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020). Kemudian migrasi keratinosit yang merupakan komponen selular epidermis menunjukkan terjadinya proses regenerasi epitel yang dimulai pada tepi situs luka (Rezvanian *et al.*, 2021). Sehingga pada ada fase proliferasi, alginat mampu membantu mempercepat re-epitelisasi (Chin, Ng and Ng, 2018; Ilmi *et al.*, 2020; Jeong *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020; Rezvanian *et al.*, 2021; Wulandari *et al.*, 2021) akibat peningkatan fibrosit dan fibroblas yang diamati pada luka tikus, yang kemudian menghasilkan epidermis yang regular (Atia *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2020).

Pada fase *remodeling* terjadi penurunan proliferasi dan inflamasi, pengaturan ulang ECM, dan pemulihan pembuluh darah baru serta peningkatan densitas kolagen (Wulandari *et al.*, 2021). Melalui fase ini kolagen yang dihasilkan fibroblas untuk menggantikan ECM pada jaringan luka memerankan peran penting pada penyembuhan luka yang sempurna. Peningkatan densitas kolagen setelah terapi menggunakan alginat pada kebanyakan penelitian (Ilmi *et al.*, 2020; Jeong *et al.*, 2020; Rezvanian *et al.*, 2021; Wulandari *et al.*, 2021) terjadi karena peningkatan sintesis kolagen yang berbanding lurus dengan peningkatan fibroblas pada fase penyembuhan sebelumnya. Pada fase ini alginat menunjukkan peningkatan densitas yang kompak dan teratur (Chin, Ng and Ng, 2018; Kaur *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020), sedangkan beberapa penelitian menunjukkan peningkatan densitas yang tidak kompak (Karri *et al.*, 2016; Gill *et al.*, 2019) karena pada penelitian tersebut masih ditemukan sel-sel inflamatori yang persisten, sehingga sintesis kolagen belum dapat terjadi secara optimal.

Peran antimikroba alginat pada penyembuhan luka tikus yang diinokulasikan bakteri gram positif (*Staphylococcus aureus*) dan gram negatif (*Escherichia coli*) menunjukkan tidak adanya penyembuhan yang berarti (Wang *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2021). Melalui pengamatan mikroskopis, tampak berupa fase inflamasi yang persisten, perlambatan peningkatan jumlah fibroblas, dan tidak adanya deposisi kolagen (Wang *et al.*, 2018), serta densitas kolagen yang tidak teratur disertai dengan gambaran jaringan nekrotik pada jaringan luka (Wang *et al.*, 2021). Perpanjangan fase inflamasi

pada insiden infeksi berhubungan dengan level pH alkali akibat kondisi hiperglikemia (Wang *et al.*, 2018), sehingga infeksi lokal akan berkembang, mengakibatkan kerusakan sekunder pada jaringan sekitar luka melalui aktivasi berlebih peradangan, toksisitas bakteri langsung, dan formasi abses atau jaringan nekrosis (Wang *et al.*, 2021). Berdasarkan pernyataan tersebut, alginat tidak dapat meningkatkan perbaikan luka pada luka yang telah diinokulasikan bakteri (Wang *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2021), tetapi mampu meningkatkan proteksi melalui pencegahan terhadap kontak dengan faktor yang berbahaya (Fan *et al.*, 2019) melalui kemampuan absorpsi dan formasi gel hidrofilik yang kuat untuk minimalisir kontaminasi bakteri (Atia *et al.*, 2018).

Penggunaan alginat juga berperan sebagai penghalau radikal bebas dengan kekuatan antioksidan golongan sedang (Ilmi *et al.*, 2020; Wulandari *et al.*, 2021). Ketika terjadi perlukaan, kadar ROS akan meningkat dan terjadi stress oksidatif yang menyebabkan kerusakan jaringan (Wulandari *et al.*, 2021). Keadaan tersebut dapat dicegah karena alginat memiliki kemampuan menyumbangkan elektronnya (proton) pada radikal bebas untuk mengurangi kerusakan seluler yang disebut *radical scavenging process* (proses antioksidan) (Ilmi *et al.*, 2020).

## **KESIMPULAN**

Pengaruh alginat dari alga coklat (*Sargassum sp*) terhadap penyembuhan luka diabetes melitus pada tikus yang diinduksi streptozotocin menunjukkan bahwa alginat mampu mempercepat penyembuhan luka diabetes melitus tikus, dengan durasi penyembuhan paling cepat 10 hari dan paling lambat 22 hari untuk penutupan luka sepenuhnya (100%), penurunan respon peradangan lokal, adanya pengurangan eksudat sehingga menjaga kelembapan area luka selama proses penyembuhan, menurunkan jumlah neutrophil dan makrofag, meningkatkan jumlah fibrosit dan fibroblast, mempercepat pembentukan jaringan granulasi, meningkatkan angiogenesis pada pemeriksaan VEGF, meningkatkan re-epitelisasi, meningkatkan deposisi kolagen serta mencegah infeksi.

## **DAFTAR PUSTAKA**

Atia, N.M., Hazzah, H.A., Gaafar, P.M.E. and Abdallah, O.Y., 2018. Diosmin

- Nanocrystal–Loaded Wafers for Treatment of Diabetic Ulcer: In Vitro and In Vivo Evaluation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, [online] 108(5), pp.1857–1871. Available at: <<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.12.019>>.
- Azam, M., Dikici, S., Roman, S., Mehmood, A., Chaudhry, A.A., U Rehman, I., MacNeil, S. and Yar, M., 2019. Addition of 2-deoxy-d-ribose to clinically used alginate dressings stimulates angiogenesis and accelerates wound healing in diabetic rats. *Journal of Biomaterials Applications*, 34(4), pp.463–475.
- Barbosa, M.A.G., Paggiaro, A.O., De Carvalho, V.F., Isaac, C. and Gemperli, R., 2018. Effects of hydrogel with enriched sodium alginate in wounds of diabetic patients. *Plastic Surgical Nursing*, 38(3), pp.133–138.
- Chin, C.Y., Ng, P.Y. and Ng, S.F., 2018. Moringa oleifera standardised aqueous leaf extract-loaded hydrocolloid film dressing: in vivo dermal safety and wound healing evaluation in STZ/HFD diabetic rat model. *Drug Delivery and Translational Research*, 9(2), pp.453–468.
- Effendi, L., 2017. Sistem Berbasis Kasus Untuk Menentukan Tingkat Resiko Komplikasi Akibat Diabetes Melitus. *Multitek Indonesia*, 8(1).
- Erniati, E., Zakaria, F.R., Prangdimurti, E. and Adawiyah, D.R., 2016. Potensi rumput laut: Kajian komponen bioaktif dan pemanfaatannya sebagai pangan fungsional. *Acta Aquatica: Aquatic Sciences Journal*, 3(1), pp.12–17.
- Fan, Y., Wu, W., Lei, Y., Gaucher, C., Pei, S., Zhang, J. and Xia, X., 2019. Edaravone-loaded alginate-based nanocomposite hydrogel accelerated chronic wound healing in diabetic mice. *Marine Drugs*, 17(5), pp.1–14.
- Filla, L.A. and Edwards, J.L., 2016. Metabolomics in diabetic complications. *Molecular BioSystems*, 12(4), pp.1090–1095.
- Gill, R., Poojar, B., Bairy, L.K. and Praveen, K.S.E., 2019. Comparative evaluation of wound healing potential of manuka and acacia honey in diabetic and nondiabetic rats. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*.
- Ilmi, Z.N., Wulandari, P.A.C., Husen, S.A., Winarni, D., Alamsjah, M.A., Awang, K., Vastano, M., Pellis, A., Macquarrie, D. and Pudjiastuti, P., 2020. Characterization of alginate from sargassum duplicatum and the antioxidant effect of alginate-okra fruit extracts combination for wound healing on diabetic mice. *Applied Sciences (Switzerland)*, 10(17), p.6082.
- Jeong, S., Kim, B.W., Park, M., Ban, E., Lee, S.H. and Kim, A., 2020. Improved diabetic wound healing by EGF encapsulation in gelatin-alginate coacervates. *Pharmaceutics*, 12(4), pp.1–17.
- Kang, J. II, Park, K.M. and Park, K.D., 2019. Oxygen-generating alginate hydrogels as

- a bioactive acellular matrix for facilitating wound healing. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, [online] 69, pp.397–404. Available at: <<https://doi.org/10.1016/j.jiec.2018.09.048>>.
- Karri, V.V.S.R., Kuppusamy, G., Talluri, S.V., Mannemala, S.S., Kollipara, R., Wadhvani, A.D., Mulukutla, S., Raju, K.R.S. and Malayandi, R., 2016. Curcumin loaded chitosan nanoparticles impregnated into collagen-alginate scaffolds for diabetic wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules*, [online] 93, pp.1519–1529. Available at: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.05.038>>.
- Kaur, T., Dumoga, S., Koul, V. and Singh, N., 2020. Modulating neutrophil extracellular traps for wound healing. *Biomaterials Science*, 8(11), pp.3212–3223.
- Kazi, G.A.S. and Yamamoto, O., 2019. Effectiveness of the sodium alginate as surgical sealant materials. *Wound Medicine*, [online] 24(1), pp.18–23. Available at: <<https://doi.org/10.1016/j.wndm.2019.02.001>>.
- Li, Y., Xu, T., Tu, Z., Dai, W., Xue, Y., Tang, C., Gao, W., Mao, C., Lei, B. and Lin, C., 2020. Bioactive antibacterial silica-based nanocomposites hydrogel scaffolds with high angiogenesis for promoting diabetic wound healing and skin repair. *Theranostics*, 10(11), pp.4929–4943.
- Li, Y., Zheng, Y., Zhang, Y., Yang, Y., Wang, P., Imre, B., Wong, A.C.Y., Hsieh, Y.S.Y. and Wang, D., 2021. Brown algae carbohydrates: Structures, pharmaceutical properties, and research challenges. *Marine Drugs*, 19(11), pp.1–21.
- Liu, J., Chi, J., Wang, K., Liu, X., Liu, J. and Gu, F., 2016. Full-thickness wound healing using 3D bioprinted gelatin-alginate scaffolds in mice: A histopathological study. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 9(11), pp.11197–11205.
- Liu, X., Liu, H., Qu, X., Lei, M., Zhang, C., Hong, H., Payne, G.F. and Liu, C., 2017. Electrical signals triggered controllable formation of calcium-alginate film for wound treatment. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, [online] 28(10). Available at: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10856-017-5956-x>>.
- Premarathna, A.D., Wijesekera, S.K., Jayasooriya, A.P., Waduge, R.N., Wijesundara, R.R.M.K.K., Tuvikene, R., Harishchandra, D.L., Ranahewa, T.H., Perera, N.A.N.D., Wijewardana, V. and Rajapakse, R.P.V.J., 2021. In vitro and in vivo evaluation of the wound healing properties and safety assessment of two seaweeds (*Sargassum ilicifolium* and *Ulva lactuca*). *Biochemistry and Biophysics Reports*, [online] 26(November 2019), p.100986. Available at: <<https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2021.100986>>.
- Rezvanian, M., Ng, S.F., Alavi, T. and Ahmad, W., 2021. In-vivo evaluation of Alginate-Pectin hydrogel film loaded with Simvastatin for diabetic wound healing in

- Streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal of Biological Macromolecules*, [online] 171, pp.308–319. Available at: <<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.221>>.
- Salazar, J.J., Ennis, W.J. and Koh, T.J., 2016. Diabetes medications: Impact on inflammation and wound healing. *Journal of Diabetes and its Complications*, [online] 30(4), pp.746–752. Available at: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1056872715005061>>.
- Shafei, S., Khanmohammadi, M., Heidari, R., Ghanbari, H., Taghdiri Nooshabadi, V., Farzamfar, S., Akbariqomi, M., Sanikhani, N.S., Absalan, M. and Tavoosidana, G., 2020. *Exosome loaded alginate hydrogel promotes tissue regeneration in full-thickness skin wounds: An in vivo study. Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, .
- Wang, L., Park, Y.J., Jeon, Y.J. and Ryu, B.M., 2018a. Bioactivities of the edible brown seaweed, *Undaria pinnatifida*: A review. *Aquaculture*, 495, pp.873–880.
- Wang, M., Yang, Y., Yuan, K., Yang, S. and Tang, T., 2021. Dual-functional hybrid quaternized chitosan/Mg/alginate dressing with antibacterial and angiogenic potential for diabetic wound healing. *Journal of Orthopaedic Translation*, [online] 30(July), pp.6–15. Available at: <<https://doi.org/10.1016/j.jot.2021.07.006>>.
- Wang, T., Zheng, Y., Shi, Y. and Zhao, L., 2018b. pH-responsive calcium alginate hydrogel laden with protamine nanoparticles and hyaluronan oligosaccharide promotes diabetic wound healing by enhancing angiogenesis and antibacterial activity. *Drug Delivery and Translational Research*, 9(1), pp.227–239.
- Wulandari, P.A.C., Ilmi, Z.N., Husen, S.A., Winarni, D., Alamsjah, M.A., Awang, K., Vastano, M., Pellis, A., Macquarrie, D. and Pudjiastuti, P., 2021. Wound healing and antioxidant evaluations of alginate from *sargassum ilicifolium* and mangosteen rind combination extracts on diabetic mice model. *Applied Sciences (Switzerland)*, 11(10), p.4561.
- Zhang, Y., Zhang, P., Gao, X., Chang, L., Chen, Z. and Mei, X., 2020. Preparation of exosomes encapsulated nanohydrogel for accelerating wound healing of diabetic rats by promoting angiogenesis. *Materials Science and Engineering C*, [online] 120, p.111671. Available at: <<https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111671>>.