



## **KEUNGGULAN WOUND DRESSING BERBAHAN AKTIF ALGINAT-CHITOSAN-FUCOIDAN DALAM MEMPERCEPAT PROSES PENYEMBUHAN LUKA**

**Syalsa Zaiva\***, **Ratu Nirmala Wahyunindita**

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jl. Prof. DR. Ir. Sumatri Brojonegoro No.1, Gedong Meneng, Kec.

Rajabasa, Kota Bandarlampung, Lampung, Indonesia 35145

\*syalsazaivva@gmail.com (+6282371713224)

### **ABSTRAK**

Kulit berperan penting dalam melindungi tubuh dari zat berbahaya dan mikroorganisme. Berdasarkan data Riskesdas tahun 2013, prevalensi masyarakat Indonesia yang mengalami luka cukup banyak yakni 48,2% dengan jenis luka tertinggi yang dialami penduduk Indonesia yaitu luka lecet sebesar 70,9%. Dalam dua dekade terakhir, *wound dressing* telah dikembangkan dengan berbagai kandungan bahan seperti kolagen, selulosa, sutra, kitosan, dan alginat. Dilaporkan bahwa alginat, chitosan, dan fucoidan (ACF) terbukti meningkatkan penyembuhan luka. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui keunggulan Spons *Alginat-Chitosan-Fucoidan* dalam mempercepat penyembuhan luka. Artikel ini disusun dengan melakukan penelusuran sumber pustaka melalui Springer dan ScienceDirect sebanyak 21 artikel terbitan pada tahun 2000 hingga 2019 dengan menggunakan kata kunci yang berkaitan dengan judul yakni Fucoidan, alginat, *wound dressing*, *wound healing*. Metode analisis yang digunakan yaitu metode *systematic literature review* yaitu mengidentifikasi, mengkaji, mengevaluasi, dan menafsir semua penelitian yang ada dengan bidang topik fenomena yang menarik. Hasil dari penelusuran artikel yang ditemukan yaitu Spons *Alginat-Chitosan-Fucoidan* dapat dijadikan alternatif *wound dressing* dengan keunggulannya dalam mempercepat penyembuhan luka karena memiliki kinerja hemostatik dan antibakteri yang baik. Selain itu Spons *Alginat-Chitosan-Fucoidan* memiliki elastisitas yang sangat baik.

Kata kunci: alginat; fucoidan; *wound dressing*; *wound healing*

### **THE EXCELLENCE OF WOUND DRESSING WITH ACTIVATED ALGINATE-CHITOSAN-FUCOIDAN IN ACCELERATING WOUND HEALING PROCESS**

### **ABSTRACT**

*Skin plays an important role in protecting the body from harmful substances and microorganisms. Based on the 2013 Riskesdas data, 48.2% Indonesian people experiencing wounds, with the highest type of wound experienced by Indonesians, namely abrasions is about 70.9%. In the last two decades, wound dressings have been developed with various ingredients such as collagen, cellulose, silk, chitosan and alginate. It was reported that alginate, chitosan, and fucoidan (ACF) were shown to improve wound healing. The purpose of this study was to determine the potential of Alginat-Chitosan-Fucoidan Sponge in accelerating wound healing. This article was compiled by searching for literature sources through Springer and ScienceDirect for 21 articles published in 2000 to 2019 using keywords related to the title, namely fucoidan, alginate, wound dressing, wound healing. The analytical method used is the systematic literature review method, namely identifying, assessing, evaluating, and interpreting all existing research with interesting phenomenon topics. The results of the search for articles found that Alginat-Chitosan-Fucoidan Sponge can be used as an alternative to wound dressings with its advantages in accelerating wound healing because it has good hemostatic and antibacterial performance. In addition, Alginat-Chitosan-Fucoidan Sponge has very good elasticity.*

*Keywords:* alginat; fucoidan; *wound dressing*; *wound healing*

## PENDAHULUAN

Kulit berperan penting dalam menanggapi rangsangan eksternal sebagai organ sensorik terbesar tubuh, menjaga homeostasis tubuh, serta melindungi dari zat berbahaya dan mikroorganisme (Tobin, 2010). Selain itu, pada kulit terdapat reseptor sentuhan, panas dan dingin (Guo, 2010). Oleh karena itu, luka kulit sangat mempengaruhi kehidupan masyarakat. Angka kejadian luka kulit di dunia setiap tahunnya mengalami peningkatan. Sebuah penelitian memperkirakan angka kejadian luka kulit di Amerika Serikat pada tiga tahun terakhir masing-masing berjumlah 1 juta sampai 5 juta per tahunnya. Penyebab luka bervariasi dengan jumlah kasusnya di Indonesia yakni luka bedah 113.3 juta kasus, luka trauma 1.6 juta kasus, luka lecet 20.4 juta kasus, luka bakar 10 juta kasus, dan ulkus dekubitus 8.5 juta kasus. Prevalensi masyarakat Indonesia yang mengalami luka cukup banyak yakni 48,2% dengan jenis luka tertinggi yang dialami penduduk Indonesia yaitu luka lecet sebesar 70.9% (Riskesdas, 2013). Luka dapat didefinisikan sebagai terjadinya kerusakan integritas epitel lapisan kulit. Secara anatomis, kulit dibagi menjadi tiga lapisan utama yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis (sub kutan). Penyembuhan luka merupakan fenomena alami, terjadi melalui proses pengembalian kontinuitas jaringan kulit yang hilang. Proses ini terdiri dari empat fase yang terintegrasi, yakni: hemostasis, peradangan, proliferasi, dan remodelling jaringan atau resolusi (Shpichka, 2019).

Meskipun proses penyembuhan luka berlangsung secara alami, jika tidak diberikan perawatan dan penanganan yang optimal maka akan meningkatkan timbulnya kerusakan jaringan yang lebih luas. Balutan luka yang ideal dibutuhkan untuk memastikan luka tetap lembab dengan eksudat, tapi tidak maserasi, dan bebas infeksi, sekaligus memenuhi prasyarat tentang struktur dan biokompatibilitas (Purna, 2010). Selain itu, balutan luka harus non-sitotoksik dan non-antigenetik, dan harus menginduksi migrasi dan proliferasi sel epitel, fibroblas dan sel endotel, serta sintesis komponen matriks ekstraseluler yang dibutuhkan untuk penyembuhan luka (Balakrishnan, 2010).

Dalam dua dekade terakhir, *wound dressing* telah dikembangkan dengan berbagai kandungan bahan seperti kolagen, selulosa, sutra, kitosan, dan alginat. Dilaporkan bahwa alginat / bahan komposit kitosan (AC) meningkatkan penyembuhan luka (Shpichka, 2019). Plester komersil yang beredar saat ini sebagian besar tidak mengandung bahan aktif sehingga kurang efektif dalam penyembuhan luka. Obat-obatan yang mengandung agen anti-inflamasi penggunaannya diperlukan untuk mempercepat proses penyembuhan luka. Oleh karena itu, karya tulis ilmiah dengan metode tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengetahui keunggulan Spons Alginat-Chitosan-Fucoidan dalam mempercepat penyembuhan luka.

## METODE

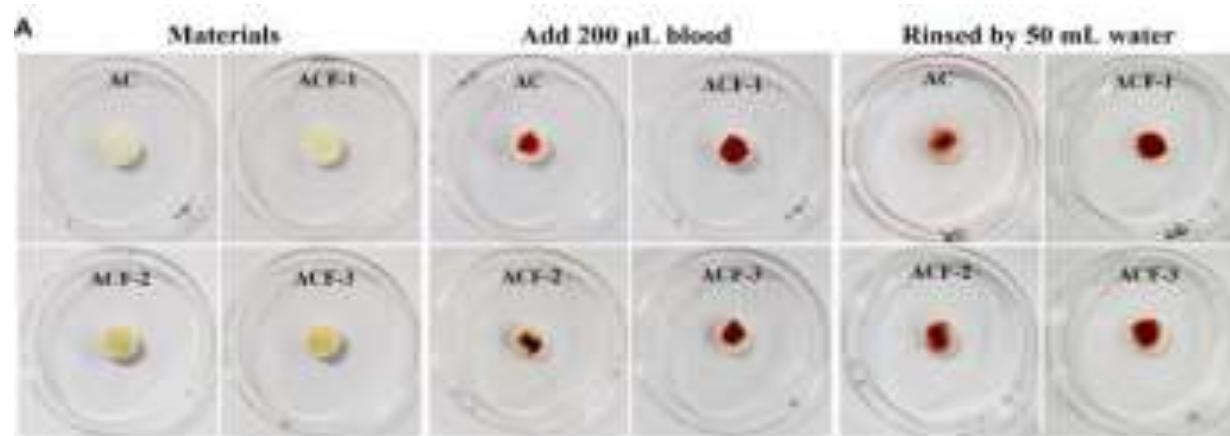
Metode dalam penulisan artikel ini yaitu menggunakan metode *literature review* yaitu mengidentifikasi, mengkaji, mengevaluasi, dan menafsir semua penelitian yang ada dengan bidang topik fenomena yang menarik serta pertanyaan tertentu yang relevan. Sumber pustaka penulisan artikel ini berjumlah 21 pustaka yang diambil dari *Google Scholar, Elsevier, Springer*. Pencarian pustaka dengan menggunakan kata kunci yang berkaitan dengan judul yakni Fucoidan, alginat, *wound dressing*, *wound healing*. Sumber pustaka yang digunakan merupakan terbitan pada tahun 2000 hingga 2019. Pemilihan sumber pustaka dengan menganalisis hasil penelitian dan pembahasan, kemudian dipilih pustaka yang berfokus membahas kinerja hemostatik dan anti-bakteri Spons alginate-chitosan-fucoidan dalam mempercepat penyembuhan luka.

## HASIL

Hao et al (2020) melakukan penelitian mengenai inovasi terbaru *wound dressing* menggunakan spons ACF yang mengandung fucoidan. Dari penelitian tersebut diketahui bahwa Spons ACF (alginat / kitosan / fucoidan) menunjukkan sifat elastisitas yang sangat baik, bentuknya dapat dipertahankan tanpa menyebabkan kegagalan bahkan setelah dilakukan penekukan dan regangan. Spons ACF yang mengandung 10% fucoidan (ACF-1) menunjukkan kinerja hemostatik dan antibakteri yang lebih baik, dan secara signifikan mempercepat proses penyembuhan luka pada model tikus penuh luka dibandingkan dengan kelompok alginat / kitosan (AC) dan spons ACF yang mengandung 30% fucoidan (ACF-3). Efisiensi aktivitas hemostatik dari pemberian intervensi spons ACF pada luka kulit dinilai dengan eksperimen koagulasi darah *in vitro*. Seperti yang terlihat pada gambar 1, air yang digunakan untuk membilas spons dengan darah ternyata tidak berubah menjadi merah, yang menunjukkan bahwa darah dapat membeku baik di semua spons. Untuk pemahaman yang lebih baik tentang kinerja hemostatiknya, dilakukan analisis kuantitatif konsentrasi hemoglobin pada semua sampel. Nilai OD yang lebih tinggi dari larutan hemoglobin menunjukkan tingkat pembekuan darah yang lebih sedikit.

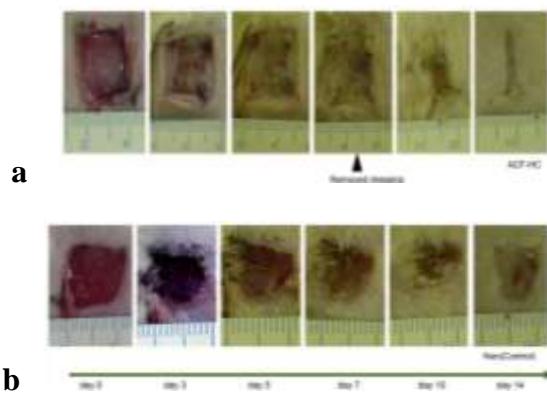
Dalam penelitian yang dilakukan oleh K Murakami et al (2010), dilakukan pemberian mitomisin C pada sayatan luka kulit tikus yang tebal untuk menciptakan kondisi penyembuhan luka yang terganggu. Mitomycin C dapat menghambat proliferasi fibroblas, keratinosit dan sel endotel. Ketika ACF-HS diaplikasikan, efek signifikan terlihat pada granulasi dan pembentukan kapiler pada hari ke 7. Dengan demikian, pemberian ACF-HS secara signifikan meningkatkan jaringan granulasi dan pembentukan kapiler dalam penyembuhan luka yang terganggu. Dari hasil penelitian diketahui bahwa ACF-HS dengan FGF-2 yang diserap secara signifikan menginduksi pertumbuhan sel endotel (Gbr. 2). Selain itu, fucoidan dilaporkan meningkatkan penyembuhan luka dermal melalui mekanisme antioksidan, anti-inflamasi dan *growth factor* (Park, 2017).

Kemampuan antibakteri spons ACF terhadap *E. coli* (Gram-negatif) dan *S. Aureus* (Gram-positif) dilakukan dengan uji pembentuk koloni (CFU). Didapatkan bahwa lebih dari 95% *S. Aureus* dibunuh oleh spons ACF, hal ini menunjukkan aktivitas antibakteri yang sangat baik



dari Spons ACF (Hao, 2020).

Gambar 1. Eksperimen koagulasi darah *in vitro* (Hao, 2019)



Gambar 2. Luka yang dibalut dengan: (a) ACF dan (b) Kontrol (Murakami, 2010)

## PEMBAHASAN

Penyembuhan luka dermal adalah proses fisiologis yang mengembalikan struktur anatomi dan fungsi kulit yang mengalami cedera (Fitton, 2015). Penyembuhan luka terjadi melalui empat fase yang terjadi secara terus-menerus, yaitu: hemostasis, peradangan, proliferasi, dan remodelling jaringan atau resolusi. Hemostasis terjadi segera setelah terjadinya luka yang bertujuan untuk menghentikan perdarahan dengan adanya agregasi platelet dan vasokonstriksi yang dimediasi oleh trombosit. Pada tahap inflamasi, sel-sel di sekitar luka akan mengaktifasi pelepasan sitokin yang menginduksi fagositosis dan memulai penyembuhan jaringan luka. Tahap proliferasi dimulai dengan proses epitelisasi dan granulasi yang baru pada permukaan jaringan luka serta pembentukan vaskularisasi di sekitar jaringan yang berguna untuk memperbaiki cedera sebelumnya.

Tahap terakhir yaitu *remodelling* atau resolusi yang bertanggungjawab untuk menyeimbangkan kembali antara sintesis kolagen yang baru dan proses degradasi atau pergantian jaringan yang telah rusak (Scpichka, 2019). Pada fase inflamasi, awalnya faktor kemotaktik yang disekresikan akan menarik neutrofil dan makrofag untuk menghancurkan jaringan yang rusak dengan bantuan proteinase, *Reactive Oxygen Species* (ROS), dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS). Sekresi pro-inflamasi dipengaruhi oleh sitokin, seperti tumor necrosis factor- (TNF-) atau interleukin (IL)-1, yang akan memperpanjang fase inflamasi yang menghasilkan luka kronis atau pembentukan bekas luka hipertrofik (Purna, 2010). Pada fase proliferasi, Matriks Metalloproteinase (MMP) akan dipicu pengeluarannya oleh sekresi faktor pertumbuhan. MMP merupakan endopeptidase yang memiliki aktivitas degradasi matriks ekstraseluler (Purnama, 2015).

Spons Alginat-Chitosan-Fucoidan dilaporkan dapat mempercepat penyembuhan luka melalui: (1) meningkatkan akumulasi sel darah merah dan trombosit kemudian menyebabkan pembekuan darah, (2) memfasilitasi sekresi matriks ekstraseluler dan pembentukan jaringan granulasi, (3) anti-bakteri, (4) menyerap sejumlah besar eksudat luka (Shpichka, 2019). Alginat telah digunakan dalam sejumlah aplikasi biomedis, seperti pembalut luka dan rekayasa jaringan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa balutan alginat dapat meningkatkan penyembuhan luka dengan menstimulasi monosit untuk menghasilkan peningkatan kadar sitokin seperti interleukin-6 dan tumor necrosis factor-alfa. Produksi sitokin ini akan menghasilkan faktor pro-inflamasi yang mempercepat penyembuhan luka (Thomas, 2000). Kitin dan kitosan telah diaplikasikan pada industri biomedis karena memiliki potensi aktivitas biologis seperti antimikroba dan menstimulasi penyembuhan luka (Nishide, 2000).

Fucoidans adalah polisakarida yang mengandung fukosa nabati, diekstrak dari ganggang coklat dan memiliki aktivitas anti-koagulan yang rendah. Fukosa, asam uronat dan sulfat telah diidentifikasi dalam ekstrak dan fucoidans murni (Nishide, 2000). Hidrogel fucoidan-chitosan dan film chitosan yang mengandung fucoidan telah dilaporkan sebagai akselerator penyembuhan luka (Nakamura, 2008). Fucoidans menyerap, menstabilkan, dan mengaktifkan Sitokin pengikat heparin dalam eksudat yang menginduksi angiogenesis dan penyembuhan luka.

Spons ACF sangat memudahkan epitelisasi dan pembentukan kolagen di dermis serta merangsang regenerasi folikel rambut, meningkatkan vaskularisasi dengan mengatur ekspresi protein CD31, dan mengurangi inflamasi dengan menurunkan ekspresi TNF- $\alpha$ . Temuan dalam penelitian ini menunjukkan potensi besar spons ACF dengan jumlah fucoidan tertentu sebagai pengobatan dalam perbaikan luka di kulit. Spons ACF memiliki aktivitas antibakteri yang sangat baik. Spons ACF secara efisien mencegah luka dari infeksi bakteri. Gugus amina bermuatan kationik dari CS pertama berinteraksi dengan bakteri bermuatan negatif kemudian menembus dinding bakteri sehingga mengakibatkan kebocoran cairan intraseluler (Hao, 2019).

Proses penyembuhan luka dikontrol dengan melepaskan segala macam faktor pertumbuhan, misalnya *Platelet-derived growth factors* (PDGF), *fibroblast growth factor* (FGF), dan *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) (Hantash, 2008). Penelitian sebelumnya telah menunjukkan banyak dari faktor pertumbuhan memberikan efek yang menguntungkan dalam proses penyembuhan, baik pada model hewan dan pasien yang mengalami jenis gangguan penyembuhan luka yang berbeda (Shankaran, 2013). *Basic fibroblast growth factor* (bFGF) adalah faktor pertumbuhan pengikat heparin yang secara khusus berinteraksi dengan komponen utama dari matriks ekstraseluler yang terlibat dalam penyembuhan luka dan angiogenesis serta berperan sebagai faktor kunci untuk proliferasi dan diferensiasi berbagai macam sel dan jaringan (Losi, 2013; Ayvazyan, 2011). Fucoidan diketahui mampu mengikat faktor pertumbuhan pengikat heparin seperti bFGF (Huang, 2016) untuk memaksimalkan potensi bFGF, untuk memobilisasi *stromal-cell derived factor-1* (SDF-1) dan untuk memfasilitasi angiogenesis (Chen, 2011).

Sebuah penelitian mengungkapkan bahwa fucoidan meningkatkan angiogenesis yang diinduksi bFGF melalui aktivasi yang dimediasi JNK dan p38 (Kim, 2014). Fucoidan telah diteliti terkait beragam aktivitas biologis dengan parameter berat molekuler (MW), jenis kadar gula, derajat sulfasi, dan struktur molekulnya. Parameter ini sangat bergantung pada sumber, pemanenan, dan kondisi ekstraksi (Cunha, 2016). Banyak peneliti yang melaporkan bahwa aktivitas antikoagulannya bisa langsung terkait dengan kandungan sulfat dan berat molekulnya (Kuznetsova, 2003). Keberadaan fucoidan dan kitosan yang melimpah ,biokompatibilitasnya, dan bioaktivitasnya mendukung pengaplikasianya sebagai pembalut luka yang efektif dalam membantu penyembuhan luka.

## SIMPULAN

Spons Alginat-Chitosan-Fucoidan (ACF) terbukti memiliki berbagai keunggulan dalam mempercepat penyembuhan luka yakni memiliki kinerja hemostatik dan antibakteri. Spons ACF dapat menyerap, menstabilkan, dan mengaktifkan Sitokin pengikat heparin (seperti bFGF) dalam eksudat yang menginduksi angiogenesis dan penyembuhan luka. Spons ACF mengurangi inflamasi dengan menurunkan ekspresi TNF- $\alpha$ . Selain itu Spons Alginat-Chitosan-Fucoidan memiliki elastisitas yang sangat baik. Temuan dalam penelitian ini

menunjukkan potensi besar spons ACF dengan berbagai keunggulannya dalam mempercepat proses penyembuhan luka

## DAFTAR PUSTAKA

- Ayvazyan A, Morimoto N, Kanda N, Takemoto S, Kawai K, Sakamoto Y, Taira T, Suzuki S . (2011). *Collagen-gelatin scaffold impregnated with bFGF accelerates palatal wound healing of palatal mucosa in dogs.* J Surg Res 171(2):e247–e257. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.06.059>
- Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. (2013). *Riset Kesehatan Dasar.* Jakarta: Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.
- Balakrishnan B, Mohanty M, Umashankar PR, Jayakrishnan A. (2010). *Evaluation of an in situ forming hydrogel wound dressing based on oxidized alginate and gelatin.* Biomaterials;26:6335–42.'
- Chen M, Song K, Rao N, Huang M, Huang Z, Cao Y. (2011). *Roles of exogenously regulated bFGF expression in angiogenesis and bone regeneration in rat calvarial defects.* Int J Mol Med 27(4): 545–553.<https://doi.org/10.3892/ijmm.2011.619>
- Cunha L, Grenha A. (2016). *Sulfated seaweed polysaccharides as multifunctional materials in drug delivery applications.* Mar. Drugs 14, doi:10.3390/md14030042.
- Guo S, and Dipietro LA. (2010). *Factors Affecting Wound Healing.* J Dent Res; 89(3):219-229.
- Hao Y, Zhao W, Zhang et al. (2020). *Bio-multifunctional alginate/ chitosan/fucoidan sponges with enhanced angiogenesis and hair follicle regeneration for promoting full-thickness wound healing.* Materials & Design. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2020.108863>
- Huang YC, Yang YT. (2016). *Effect of basic fibroblast growth factor released from chitosan-fucoidan nanoparticles on neurite extension.* J Tissue Eng Regen Med 10(5):418–427. <https://doi.org/10.1002/term.1752>
- Kim BS, Park JY, Kang HJ, Kim HJ, Lee J (2014). *Fucoidan/FGF-2 induces angiogenesis through JNK- and p38-mediated activation of AKT/MMP-2 signalling.* Biochem Biophys Res Commun 450(4): 1333–1338. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.06.137>
- Kuznetsova TA, Besednova, NN, Mamaev, AN, Momot AP, Shevchenko NM, Zvyagintsev TN. (2003). *Anticoagulant activity of fucoidan from brown algae Fucus evanescens of the Okhotsk Sea.* Bull. Exp. Biol. Med: 136, 471–473.
- Losi P, Briganti E, Errico C, Lisella A, Sanguinetti E, Chiellini F, Soldani G (2013). *Fibrin-based scaffold incorporating VEGF- and bFGF-loaded nanoparticles stimulates wound healing in diabetic mice.* Acta Biomater 9(8):7814–7821. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.04.019>
- Murakami K, Nakamura, Yasunori, Ishihara, Masayuki. (2009). *Hydrogel blends of chitin/chitosan, fucoidan and alginate as healing-impaired wound dressings.* Biomaterials. 31. 83-90. [10.1016/j.biomaterials.2009.09.031](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.09.031)

- Nakamura S, Nambu M, Kishimoto S, Ishizuka T, Hattori H, Kanatani Y, et al. (2008). *Effect of controlled release of fibroblast growth factor-2 from chitosan/fucoidan micro complex hydrogel on in vitro and in vivo vascularization.* J Biomed Mater Res A;85A:619–27.
- Nishide E, Anzai H, Uchida N. (2000). A comparative investigation on the contents of fucose-containing polysaccharides from various Japanese brown algae. Nippon Suisan Gakkaishi. 53:1083–8.
- Park JH, Choi SH, Park SJ, Lee YJ, Park JH, Song PH, Cho CM, Ku SK, Song CH. (2017). *Promoting wound healing using low molecular weight fucoidan in a full-thickness dermal excision rat model.* Mar Drugs 15(4). <https://doi.org/10.3390/md15040112>
- Purna SK, Babu M. (2010). *Collagen based dressings—a review.* Burns 26:54–62.
- Purnama A, Aid-Launais R, Haddad O, Maire M, Mantovani D et al. (2015). *3D scaffold interacts with vascular endothelial growth factor and promotes neovascularization in mice.* Drug Delivery and Translational Research. 5 187–197. doi:10.1007/s13346-013-0177-4.
- Shankaran V, Brooks M, Mostow E (2013). *Advanced therapies for chronic wounds: NPWT, engineered skin, growth factors, extracellular matrices.* Dermatol Ther 26(3):215–221. <https://doi.org/10.1111/dth.12050>
- Shpichka A, Butnaru D, Bezrukov EA, R.B. Sukhanov, A. Atala, V. Burdukovskii, Y. Zhang, P. Timashev. (2019). *Skin tissue regeneration for burn injury.* Stem Cell Res. Ther. 10:94.
- Thomas A, Harding KG, Moore K. (2000). *Alginates from wound dressing activate human macrophages to secrete tumor necrosis factor- $\alpha$ .* Biomaterials;21: 1797–802.
- Tobin DJ. (2010). *Biochemistry of human skin —our brain on the outside,* Chem. Soc. Rev. 35: 52 –67

