

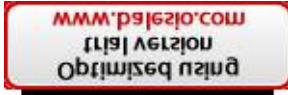
... Melakang

BAB I PENDAHULUAN

Ulser rongga mulut merupakan kondisi yang kompleks dan beragam. Selain beberapa kasus yang dapat disebabkan oleh stimulus mekanik lokal, misalnya sisa akar atau tepi mahkota gigi yang tajam, faktor fisik seperti luka bakar akibat panas, atau faktor kimia seperti paparan asam kuat atau basa kuat, sebagian besar ulser terjadi akibat kombinasi faktor lokal dan sistemik. Ulser rongga mulut ditandai dengan adanya defek atau kehilangan integritas epitel rongga mulut hingga ke jaringan ikat di bawahnya yang secara klinis tampak berbentuk kawah (crateriform). Ulser rongga mulut dapat disebabkan oleh trauma, infeksi, faktor alergi, atau terkait dengan penyakit kulit, penyakit autoimun, tumor, penyakit radang usus, dan lain sebagainya. Beberapa kasus ulserasi belum dapat ditentukan penyebabnya, misalnya pada lesi Recurrent Aphthous Ulcer (RAU). Etiologi pasti lesi ini belum diketahui namun faktor predisposisi dapat berupa gangguan respons imun, predisposisi genetik, defisiensi nutrisi, trauma, kecemasan atau stres (Zeng et al., 2022).

Dari aspek morfologi, beberapa ulser rongga mulut memiliki gambaran klinis yang khas. Misalnya, RAU muncul sebagai ulser oval atau bulat dengan batas tegas, dilapisi pseudomembran putih atau kuning, serta dikelilingi halo eritema. Ulser traumatik biasanya mudah dikenali berdasarkan lokasi dan bentuk lesi yang sesuai dengan faktor pemicunya. Ulser tuberkulosis memiliki bentuk stellate (berbintang), tepi undermined dan batas yang jelas. Meski demikian, banyak jenis ulser rongga mulut lain yang tidak memiliki gambaran klinis khas. Dari segi tingkat kesulitan diagnosis, beberapa ulser mudah ditegakkan berdasarkan gejala klinis khas dan riwayat medis, seperti RAU dan ulser traumatik. Namun, ulser lain sulit diidentifikasi karena riwayat medis yang tidak jelas/kompleks atau gejala klinis yang tidak khas, sehingga diperlukan penilaian menyeluruh. Keanekaragaman dan kompleksitas ulser rongga mulut menimbulkan tantangan diagnostik yang signifikan bagi para spesialis penyakit mulut (Zeng et al., 2022).

Indonesia sebagai negara kepulauan dengan jumlah 17.504 pulau dan panjang garis pantai mencapai 81.000 km memiliki potensi sangat besar bagi pengembangan komoditas rumput laut yang saat ini adalah salah satu komoditi yang memiliki nilai ekonomi yang tinggi untuk dimanfaatkan dalam berbagai inovasi produk. Luas indikatif lahan yang dapat dimanfaatkan untuk budidaya komoditas

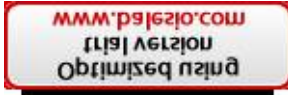


laut Indonesia mencapai 769.452 ha yang membentang dari Sabang hingga e. Berdasarkan data KKP (Kementerian Kelautan dan Perikanan) RI tahun apabila seluruh lahan dimanfaatkan, maka akan diperoleh kurang lebih 32 juta put laut kering per tahun. Beberapa jenis rumput laut Indonesia yang sudah ahulu diperdagangkan adalah *Euchema sp.*, *Hypena sp.*, *Gracilaria sp.*, *Gelidium sp.*, dan *Sargassum sp.* Salah satu hasil pengolahan rumput laut cokelat (*Sargassum sp.*) yang banyak digunakan untuk keperluan industri adalah sodium alginat. (Kementerian Kelautan dan Perikanan RI 2013) Sodium alginat, polisakarida alami dari alga cokelat (*Sargassum sp.*), merupakan biomaterial biokompatibel, bioadhesif dan berpotensi pro-angiogenik. Kandungan blok guluronat (G) dan mannuronat (M) memungkinkan crosslinking dengan Ca^{2+} sehingga membentuk gel sebagai scaffold seluler (Khalil H, et al. 2022, Lee KY, Mooney DJ. 2020)

Saat ini terdapat lonjakan minat terhadap peptida bioaktif laut karena sebarannya yang luas dan aktivitas biologisnya yang kuat. Peptida bioaktif ini dimanfaatkan karena sifat-sifat biologisnya seperti antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, antipenuaan, aktivitas antitumor dan antihipertensi. Peptida bioaktif laut terutama berasal dari ikan, krustasea, moluska, alga dan produk sampingan laut seperti kulit, cangkang, otot dan jeroan ikan. Molekul ini menawarkan keunggulan berupa aktivitas biologis tinggi, keamanan yang baik, spesifisitas target yang jelas dan alergenitas rendah (Zheng, Yang & Ba, 2025).

Sargassum sp. merupakan salah satu sumber alami sodium alginat terbesar karena kandungan alginat yang melimpah pada dinding selnya dapat diekstraksi menjadi natrium alginat dengan rendemen tinggi (Pasanda & Abdul Azis, 2017; Pakidi & Hidayat, 2017; Cokrowati et al., 2024). Secara biomedis, minat terhadapnya semakin luas karena berbagai studi menunjukkan bahwa bahan berbasis alginat mampu mempercepat penyembuhan luka melalui aktivitas antiinflamasi, antimikroba dan stimulasi angiogenesis (Zheng et al., 2025; Liu et al., 2024). Dalam konteks rongga mulut, sistem berbasis hidrogel menunjukkan potensi terapeutik dengan mempercepat penyembuhan ulser melalui modulasi inflamasi dan peningkatan vaskularisasi (Froelich et al., 2023; Nosrati et al., 2021; Sheng et al., 2023; Ngeow et al., 2022; Zare et al., 2023; Pan et al., 2024).

Berbagai penelitian terdahulu telah menunjukkan bahwa sodium alginat merupakan biomaterial menjanjikan dalam penyembuhan luka kulit maupun luka kronis. Froelich et al. (2023) melaporkan bahwa dressing berbasis alginat mampu mempercepat angiogenesis melalui peningkatan ekspresi VEGF dan TGF- β serta meningkatkan *Microvessel Density* (MVD) pada jaringan luka kulit kronis. Penelitian lain oleh Nosrati et al. (2021) menekankan potensi alginat dalam formulasi hidrogel



penyembuhan luka diabetes. Namun sebagian besar studi berbasis alginat berfokus pada luka kulit, bukan ulser rongga mulut, padahal rongga mulut di lingkungan yang lebih lembab, mengandung saliva, rentan trauma mekanis dan memiliki flora mikroba kompleks — sehingga penanganan klinisnya jadi lebih sulit (Froelich et al., 2023; Nosrati et al., 2021).

Terapi ulser rongga mulut umumnya bersifat simptomatis, misalnya kortikosteroid untuk menekan inflamasi, analgesik untuk mengurangi nyeri, dan antiseptik untuk mencegah superinfeksi bakteri. Namun terapi standar ulserasi saat ini belum menargetkan fase kunci angiogenesis/neovaskularisasi dalam penyembuhan karena fase tersebut bergantung pada aktivasi faktor pertumbuhan dan *remodelling* jaringan, bukan hanya pengendalian inflamasi atau nyeri (Harrison & Daly, 2017; Wuest & Raith, 2020; Yamakawa & Hayashida, 2019). Oleh karena itu, kajian terhadap proses neovaskularisasi pada penyembuhan ulserasi mukosa oral masih relatif terbatas dalam literatur.

Berdasarkan uraian tersebut, diperlukan pengembangan terapi baru yang tidak hanya bersifat simptomatis, tetapi juga memiliki efek bioaktif dan regeneratif melalui penggunaan biomaterial inovatif seperti sodium alginat. Oleh karena itu, penelitian ini dirancang untuk menganalisis potensi sodium alginate yang diekstrak dari *Sargassum sp.* sebagai agen mukoadhesif sekaligus pro-angiogenik dengan fokus pada kemampuannya menargetkan neovaskularisasi dalam proses penyembuhan ulser rongga mulut.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka dibuat satu rumusan masalah sebagai dasar penelitian ini yaitu:

- a. Bagaimana efektivitas sodium alginat dari alga cokelat *Sargassum sp.* dalam mempercepat penyembuhan ulser rongga mulut yang ditinjau berdasarkan kecepatan penyembuhan luka secara klinis?
- b. Bagaimana efektivitas sodium alginat dari alga cokelat *Sargassum sp.* dalam mempercepat penyembuhan ulser rongga mulut melalui respon neovaskular?

1.3 Tujuan dan Manfaat

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas sodium alginat dari alga cokelat *Sargassum sp.* sebagai biomaterial inovatif dalam penyembuhan ulser rongga mulut.

Khusus



Mengetahui karakteristik sodium alginat dari alga cokelat *Sargassum sp.*

Mengetahui efektivitas sodium alginat dari alga cokelat *Sargassum sp.* terhadap mekanisme penyembuhan ulser rongga mulut melalui gambaran histologi vaskular

3. Mengetahui efektivitas sodium alginat dari alga cokelat *Sargassum sp.* terhadap penyembuhan ulser rongga mulut melalui penutupan luka secara klinis

1.3.3 Manfaat Teoritis

Memberikan kontribusi ilmiah dalam memahami potensi sodium alginat dari alga cokelat *Sargassum sp.* dalam proses penyembuhan ulser rongga mulut khususnya pada fase proliferasi dan neovaskularisasi.

1.3.4 Manfaat Praktis

Menjadi dasar pengembangan sediaan topikal alga cokelat (*Sargassum sp.*) sebagai sumber biomaterial inovatif, yang dapat diaplikasikan untuk ulser rongga mulut.

1.3.5 Manfaat Bidang Ilmu

1. Memperkuat peran bidang Ilmu Penyakit Mulut dalam menemukan inovasi terapi berbasis biomaterial yang menargetkan fase kunci penyembuhan (proliferasi & neovaskularisasi).
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memperkaya ilmu pengetahuan pada umumnya dan di bidang kedokteran gigi bagian Ilmu Penyakit Mulut pada khususnya.
3. Penelitian ini diharapkan menjadi dasar pengembangan ilmu pengetahuan dan penelitian lebih lanjut.

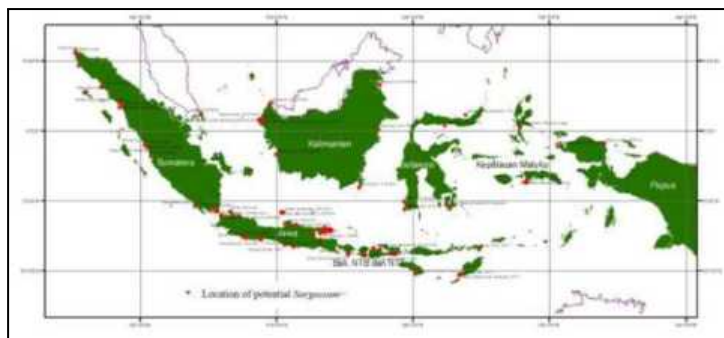


BAB II TINJAUAN PUSTAKA

1 Alginat dari Alga Cokelat *Sargassum sp.*

Di Indonesia banyak ditemukan rumput laut penghasil alginat (alginofit) yang potensial untuk dikembangkan sebagai bahan baku industri alginat (Pasanda & Abdul Azis, 2017; Pakidi & Hidayat, 2017; Cokrowati et al., 2024). Rumput laut akan bernilai ekonomis setelah mendapatkan penanganan lebih lanjut, sebab pada umumnya penanganan pascapanen oleh petani hanya sampai pada proses pengeringan (Pasanda & Abdul Azis, 2017). Rumput laut kering masih berupa bahan baku sehingga harus diolah menjadi produk turunan seperti agar, karaginan atau alginat untuk meningkatkan nilai tambah dan membuka lapangan pekerjaan baru (Pakidi & Hidayat, 2017; Cokrowati et al., 2024).

Rumput laut coklat mengandung pigmen yang memberikan warna coklat dan dapat menghasilkan algin atau alginat, laminarin, selulosa, fikoidin dan mannitol, dengan komposisi yang sangat bergantung pada spesies, tahap perkembangan dan lokasi tumbuh (Cokrowati et al., 2024). Komponen utama alga adalah karbohidrat, dengan kandungan lainnya berupa protein, lemak, abu (natrium dan kalium) dan air sekitar 80–90% (Pasanda & Abdul Azis, 2017). Jenis rumput laut alginofit yang banyak ditemukan di perairan Indonesia adalah *Sargassum* dan *Turbinaria* (Pakidi & Hidayat, 2017). Kandungan alginat pada *Sargassum* berkisar antara 8–32% tergantung pada kondisi perairan tempat tumbuhnya (Cokrowati et al., 2024). Alginat merupakan senyawa fikokoloid yang dihasilkan dari rumput laut coklat (Phaeophyceae), termasuk *Macrocytis*, *Laminaria*, *Aschophyllum*, *Nerocytis*, *Ecklonia*, *Fucus*, *Turbinaria* dan *Sargassum* (Pasanda & Abdul Azis, 2017; Pakidi & Hidayat, 2017; Cokrowati et al., 2024).



Gambar 1. Distribusi *Sargassum sp* di Indonesia.

Sumber: Cokrowati, Nunik, et al. "The Distribution, Habitat Characteristics, and Bioenergy Potential of *Sargassum Sp.* In Indonesia." *International Journal of Design & Nature and Ecodynamics*, vol. 19, no. 6, 27 Dec. 2024, pp. 2049–2062, <https://doi.org/10.18280/ijdne.190621>.



Distribusi *Sargassum sp.* di setiap pulau, titik lokasi distribusi dapat arkan pada gambar diatas. Menurut penelitian, *Sargassum sp.* dapat tumbuh agai kondisi air, termasuk di berbagai jenis pulau kecil karena ketahanannya p kondisi ekstrim melalui bagian talus yang berbentuk seperti akar dengan fungsi untuk menempel kuat pada substrat. Jenis substrat dasar yang digunakan oleh rumput laut sebagai habitat adalah substrat keras dan lunak. Substrat keras adalah karang mati, dan batuan, sebagai habitat pilihan untuk *Sargassum sp.*, *Turbinaria*, dan *Eucheuma*. Substrat lunak termasuk lumpur, pasir, atau campuran pasir dan lumpur. Substrat lunak cocok untuk populasi *Gracillaria*, *Caulerpa*, *Halimeda*, dan *Hypnea* (Cokrowati, Nunik, et.al, 2024). Potensi *Sargassum sp.* di laut Sulawesi ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1.1 Lokasi *Sargassum sp* di Sulawesi.

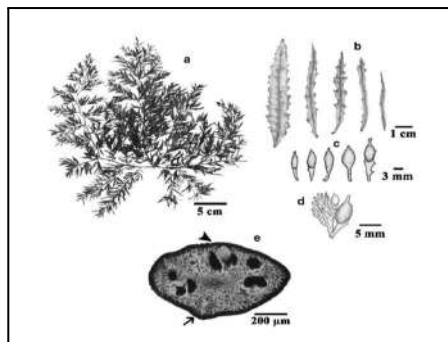
No.	Location	Species	References
1	Bonerita Buton Strait Southeast Sulawesi.	<i>Sargassum</i>	[98]
2	East Tuntung, Mongondow, North Sulawesi.	<i>Sargassum</i>	[99]
3	Takalar, South Sulawesi	<i>Sargassum</i>	-
4	South Tabula, Boalemo district, Gorontalo.	<i>S. polycystum</i>	[99]
5	Barrang Lompo Island, South Sulawesi.	<i>Sargassum</i>	[100]

Sumber: Cokrowati, Nunik, et al. "The Distribution, Habitat Characteristics, and Bioenergy Potential of *Sargassum Sp.* In Indonesia." *International Journal of Design & Nature and Ecodynamics*, vol. 19, no. 6, 27 Dec. 2024, pp. 2049–2062, <https://doi.org/10.18280/ijdne.190621>.

Sargassum sp. memiliki banyak kegunaan dalam kehidupan manusia karena memiliki banyak manfaat di bidang farmasi, bidang kosmetik, bidang peternakan maupun bidang industri (Pradana *et al.*, 2020). *Sargassum* biasa juga dimanfaatkan sebagai anti kolestrol, anti virus, biofuel, biofertilizer, anti bakteri, anti tumor, anti kanker, anti fouling dan krim – krim kosmetik (Pakidi *et al.*, 2016).

Adapun taksonomi untuk *Sargassum sp*, yaitu sebagai berikut.¹³

Kingdom : Plantae
 Divisi : *Thallophyta*
 Kelas : *Phaeophyceae*
 Bangsa : *Fucales*
 Suku : *Sargassaceae*
 Marga : *Sargassum*
 Jenis : *Sargassum sp*



Gambar 2. *Sargassum sp*

Sumber : Noiraksar T, Ajisaka T. Taxonomy and distribution of *Sargassum* (Phaeophyceae) in the gulf of Thailand, *J Appl Phycol*;2008;963-77

Morfologi dari *Sargassum sp* secara umum *berbentuk* batang silinder kadang memiliki bintil kadang pula tidak berdiameter 2.9 mm, panjang 7.2 mm serta dapat memiliki cabang spiral utama 3-14 buah. Cabang utama yang berbentuk silinder memiliki panjang 54 cm dan diameter 2.2 mm. Daunnya berbentuk pendek dan mirip seperti pisau bedah, kadang pula daunnya terbelah dua dengan dasar yang asimetris dan panjangnya bisa mencapai 54 mm dan lebar 10 mm dengan ujung daun yang bulat, pinggiran daun yang bergerigi. Cabang sekundernya berbentuk silinder dan tidak memiliki bintil, memiliki panjang 18 cm dan jarang antar cabang 2.4 mm. Bentuk daunnya seperti pisau bedah dan kadang terbelah secara asimetris dengan panjang 29 mm dan lebar 7 mm.



Gambar 3. *Sargassum sp*

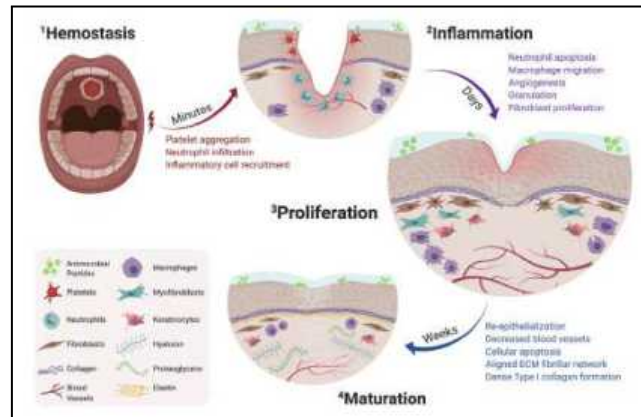
Sumber: Chalvyn S. Pakidi dan Hidayat Suryanto Suwoyo. Potensi Dan Pemanfaatan Bahan Aktif Alga Cokelat. Volume 6, Nomor 1, Juni 2017

2.2 Penyembuhan Luka Ulser Rongga Mulut

Oral ulser adalah luka pada mukosa rongga mulut yang ditandai dengan hilangnya epitel dan jaringan ikat superfisial, sering disertai nyeri, inflamasi, kesulitan makan, serta menurunkan kualitas hidup pasien (Zeng et al., 2022; Pan et al., 2024). Ulser dapat disebabkan oleh trauma mekanis, infeksi, stres, hingga penyakit sistemik (Zeng et al., 2022). Secara patofisiologi, oral ulser dimulai dengan kerusakan epitel, diikuti infiltrasi neutrofil, makrofag, dan pelepasan mediator



masi seperti IL-1 β dan TNF- α (Talbot et al., 2022; Komi et al., 2019). Perubahan luka terjadi melalui beberapa fase yang berbeda namun saling termasuk fase hemostasis, inflamasi, proliferasi dan maturasi (Gurtner et al., Leith et al., 2019).



Gambar 4. Tahapan penyembuhan luka dan remodeling mukosa mulut

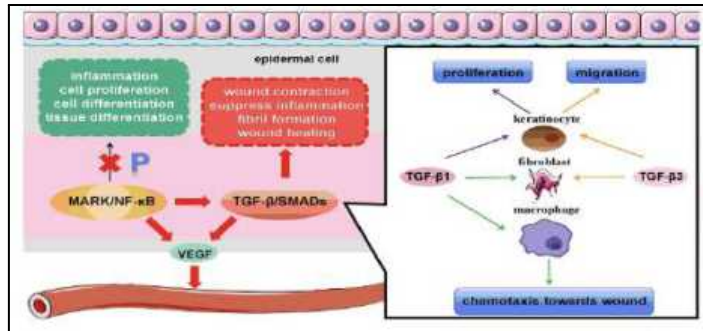
Sumber: Pan Ziyi et al. 2024. Revisited and innovative perspectives of oral ulcer: from biological specificity to local treatment. *Front. Bioeng. Biotechnol.*12:1335377. doi:10.3389/fbioe.2024.1335377

Tahap penyembuhan luka yang pertama adalah hemostasis. Setelah terjadi luka pada endotelium pembuluh darah, matriks ekstraseluler (ECM) subendothelial terekspos. Komponen matriks seperti kolagen mengaktifkan trombosit yang bersirkulasi untuk memulai kaskade hemostatik dan vasokonstriksi lokal. Gumpalan fibrin (*fibrin clot*) memastikan hemostasis sebagai bagian dari kaskade hemostatik dan berfungsi sebagai struktur matriks dasar, memfasilitasi invasi dan rekrutmen sel inflamasi dan komponen lainnya. Bersamaan dengan itu, trombosit yang terperangkap di dalam gumpalan terus-menerus melepaskan produk bioaktif, termasuk mediator vasoaktif, protease, sitokin dan faktor pertumbuhan. Sehingga, fibrin clot menggantikan ECM yang hilang akibat cedera, memandu sel epitel dan fibroblast masuk ke luka, sekaligus menyimpan growth factors yang akan mengatur penyembuhan luka (Ziyi Pan, et.al . 2024; Leskow, et.al. 2023).

Kedua tahap inflamasi. Intensitas peradangan mencapai puncaknya dalam 24–48 jam setelah pembentukan luka dan bertahan selama beberapa hari. Bersamaan dengan tahap hemostasis, sitokin inflamasi yang teraktivasi merekrut sel-sel imun ke lokasi luka. Sitokin ini meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, sehingga menghasilkan gejala-gejala peradangan yang khas seperti kemerahan, pembengkakan, panas, dan nyeri. Neutrofil adalah sel imun pertama yang muncul, mensekresikan berbagai protease, termasuk *Matrix Metalloproteinases* (MMP) yang membantu pembuangan mikroorganisme dari lokasi luka dan pemecahan komponen matriks ekstraseluler (ECM). Setelah neutrofil, monosit yang biasanya muncul setelah luka, mengalami pematangan dan diferensiasi menjadi makrofag



n, et.al. 2024). Awalnya, makrofag menunjukkan fenotipe M1 yang dominan inflamasi, yang membantu memicu peradangan dan membersihkan patogen. Pada fase inflamasi selanjutnya, makrofag M1 mengubah fenotipenya menjadi makrofag M2 yang bersifat antiinflamasi. Makrofag M2 mensekresikan banyak sitokin antiinflamasi, termasuk IL-10 dan berkontribusi terhadap penurunan kadar sitokin antiinflamasi di lokasi luka. Selain itu, banyak sitokin yang diproduksi oleh makrofag M2, termasuk IL-1, IL-6, *Fibroblast Growth Factor* (FGF), *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Transforming Growth Factor β* (TGF- β), *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Mereka mengoordinasikan migrasi fibroblas dan sel prekursor endotel ke lokasi luka, yang memicu proses proliferasi. Pada tahap ini, proses perbaikan luka bergeser dari fase ekspansi inflamasi ke fase resolusi inflamasi dan perbaikan jaringan (Yamakawa S, Hayashida K. 2019; Tallbot HE, et.al. 2022).



Gambar 5. Rangkaian sinyal (*signalling cascades*) dalam lingkungan seluler pada proses penyembuhan luka

Sumber: Zheng K, Yang Z, Ba T. Marine bioactive peptides as potential therapeutic agents for wound healing - a review. *Ann Med.* 2025 Dec;57(1):2530693. doi:10.1080/07853890.2025.2530693. Epub 2025 Jul 13. PMID: 40652403; PMCID: PMC12258173

Ketiga tahap proliferasi. Ciri khas tahap ini adalah perkembangan jaringan granulasi. Jaringan yang sangat terovaskularisasi ini menggantikan gumpalan fibrin sebelumnya. Faktor pertumbuhan regeneratif, seperti FGF, EGF, dan VEGF, yang diproduksi oleh makrofag M2, berperan dalam remodeling jaringan granulasi. Selain itu, fibroblas yang direkrut oleh makrofag membantu pembentukan matriks ekstraseluler (ECM). ECM yang baru terbentuk terdiri dari asam hialuronat, kolagen tipe I dan III, serta fibronektin. Setelah migrasi, fibroblas berdiferensiasi menjadi miofibroblas, yang memulai proses kontraksi luka. Hal ini menandai berakhirnya fase proliferasi dan dimulainya fase maturasi (Ziyi Pan, et.al . 2024; Overmiller AM, et.al 2022; Komi D, et.al.2019).

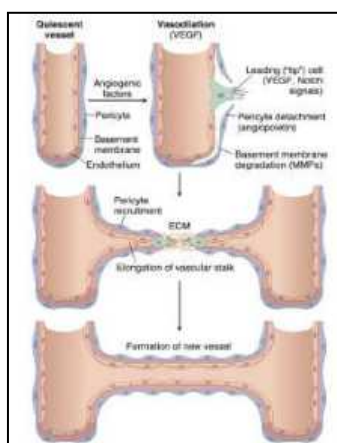
Keempat adalah tahap maturasi. Sebagai fase akhir dan terpanjang dari penyembuhan luka, jaringan granulasi berfungsi sebagai perancah sementara, memfasilitasi migrasi fibroblas dan sel-sel lain ke lokasi luka dan remodeling ECM

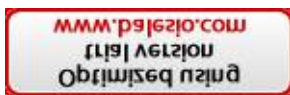


baru lahir. Selain itu, jaringan granulasi menunjukkan kelimpahan fibronektin, tipe III, elastin, proteoglikan, dan asam hialuronat yang lebih tinggi ngkan dengan ECM dewasa. Dan jaringan granulasi baru memiliki kadar air lebih tinggi dan kepadatan yang lebih rendah. Banyak protease, termasuk berperan dalam mengatur keseimbangan antara degradasi dan deposisi ECM. Seiring waktu, ketika fibroblas dan sebagian makrofag mengalami apoptosis, protein matriks yang awalnya tidak teratur dan diendapkan diikat silang oleh fibroblas. Akibatnya, matriks ekstraseluler sementara awal bertransformasi menjadi jaringan kolagen tipe I yang lebih luas dan padat. Sel-sel yang tersisa, seperti keratinosit dan makrofag, terus berpartisipasi dalam remodeling matriks ekstraseluler. Pada akhirnya, dengan bantuan sel dan sitokin, lokasi cedera memulihkan homeostasis (X Lin, et.al 2020; Ziyi Pan, et.al . 2024).

2.3 Neovaskularisasi

Salah satu fase paling krusial dalam penyembuhan luka adalah fase proliferasi yang ditandai oleh angiogenesis atau neovaskularisasi, yaitu pembentukan pembuluh darah baru yang menyediakan oksigen, nutrisi, serta faktor pertumbuhan untuk jaringan yang sedang beregenerasi (Veith et al., 2019; Gurtner et al., 2008). Pada oral ulser, proses angiogenesis berlangsung lebih dinamis dibandingkan luka kulit karena rongga mulut memiliki lingkungan lembab, mikrobiota yang kompleks, serta stimulus mekanis yang berbeda (Pan et al., 2024). Neovaskularisasi dimediasi oleh berbagai *growth factor* seperti *Fibroblast Growth Factor* (FGF), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β), angiopoietin, dan triptase sel mast yang berperan sebagai biomarker utama angiogenesis (Ngeow et al., 2022; Zare et al., 2023; Liu et al., 2024; Zheng et al., 2025).





Gambar 6. Tahapan angiogenesis

er: Abbas, A. K., Aster, J. C., & Kumar, V. (2020). Buku Ajar Patologi Dasar Robbins. Edisi Ke-10. Singapore: Elsevier.



2.2 Faktor Pertumbuhan pada Neovaskularisasi dan Angiogenesis

Faktor Pertumbuhan	Sumber	Fungsi
Vascular Endothelial Growth Factor)	Makrofag, fibroblas, keratinosit	Merangsang proliferasi & migrasi sel endotel, meningkatkan permeabilitas vaskular, memicu sprouting kapiler baru.
FGF-2 (<i>Basic Fibroblast Growth Factor</i>)	Fibroblas, sel endotel	Meningkatkan proliferasi fibroblas & sel endotel, menstimulasi pembentukan jaringan granulasi, mendukung deposisi kolagen.
TGF- β 1 (<i>Transforming Growth Factor-β1</i>)	Platelet, makrofag, fibroblas	Menarik fibroblas & makrofag ke lokasi luka (chemotaxis), merangsang angiogenesis & sintesis kolagen.
TGF- β 3	Fibroblas, keratinosit	Mengatur migrasi fibroblas & keratinosit, mendukung re-epitelisasi, serta mengurangi pembentukan jaringan parut berlebihan.
PDGF (<i>Platelet-Derived Growth Factor</i>)	Trombosit, makrofag	Merekrut perisit & sel otot polos vaskular \rightarrow pematangan pembuluh darah baru, menstabilkan dinding kapiler.
EGF (<i>Epidermal Growth Factor</i>)	Makrofag, keratinosit, fibroblas	Meningkatkan proliferasi & migrasi keratinosit serta sel epitel \rightarrow mendukung re-epitelisasi luka.
Angiopoietin-1 (Ang-1)	Sel perisit, fibroblas	Menstabilkan & mematangkan pembuluh darah baru setelah sprouting awal oleh VEGF.
HGF (<i>Hepatocyte Growth Factor</i>)	Fibroblas, sel stromal	Memacu migrasi & proliferasi sel endotel, meningkatkan vaskularisasi jaringan granulasi.

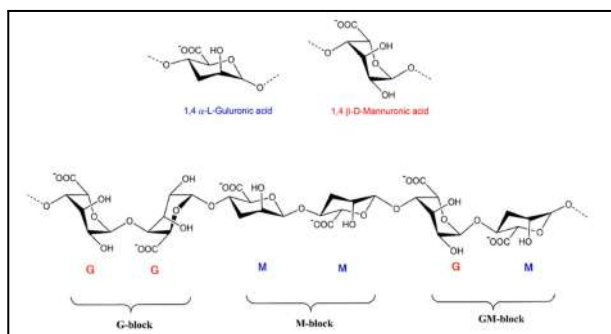
Sumber: Grazul-Bilska, A.T., et al. "Wound Healing: The Role of Growth Factors." *Drugs of Today*, vol. 39, no. 10, 2003, p. 787, <https://doi.org/10.1358/dot.2003.39.10.799472>. Accessed 22 Oct. 2021.; Bao, Philip, et al. "The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Wound Healing." *Journal of Surgical Research*, vol. 153, no. 2, May 2009, pp. 347–358, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2728016/, <https://doi.org/10.1016/j.jss.2008.04.023>

2.4 Potensi Sodium Alginat terhadap Penyembuhan Luka

Alginat adalah polisakarida linier bermuatan negatif (anionik) yang melimpah secara alami, umumnya diperoleh dari dinding sel alga cokelat kelas *Phaeophyceae*, termasuk *Ascophyllum nodosum*, *Laminaria hyperborea*, *Laminaria digitata*, *Laminaria japonica*, dan *Macrocystis pyrifera*, serta dari beberapa strain bakteri, misalnya *Acetobacter* dan *Pseudomonas spp.* Meskipun dapat diproduksi

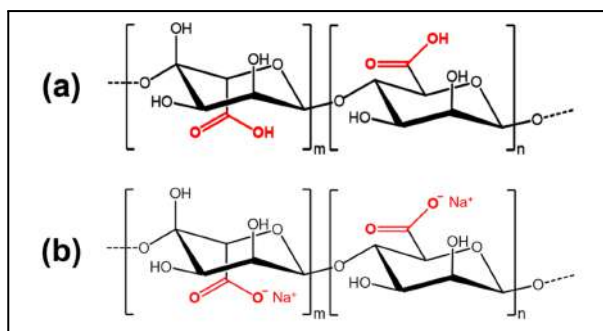


umber bakteri, secara komersial alginat lebih banyak tersedia dari alga dalam garam natrium (sodium alginate, SA). Alginat merupakan biopolimer linier tersusun dari residu 1,4- β -D-mannuronic acid (M-blocks) dan 1,4- α -L-guluronic blocks), yang tersusun dalam urutan identik (MM, GG) atau heterogen (MG). divalen, misalnya Ba^{2+} dan Ca^{2+} , dapat dengan cepat membentuk sistem egg-box dengan G-block untuk menghasilkan hidrogel alginat melalui proses gelasi (H. Bojorges, et.al. 2023; Abourehab, et.al 2022; Rahman, et.al. 2024).



Gambar 7. The monomer's conformation and blocks distribution of sodium alginate

Sumber: Abasalizadeh, F., Moghaddam, S.V., Alizadeh, E. et al. Alginate-based hydrogels as drug delivery vehicles in cancer treatment and their applications in wound dressing and 3D bioprinting. J Biol Eng 14, 8 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13036-020-0227-7>



Gambar 8. The monomer's conformation and blocks distribution of sodium alginate

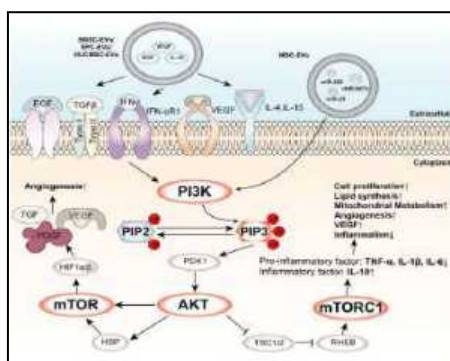
Sumber: Marcin, N., Valendy Thesnor, Duvauchelle, V., Ponce-Mora, A., & Cebrian-Torrejon, G. (2024). Characterization of Alginates of Sargassum from the Archipelago of Guadeloupe. Separations, 11(8), 226. <https://doi.org/10.3390/separations11080226>

Alginat adalah biopolimer yang banyak digunakan untuk aplikasi rekayasa jaringan, khususnya dalam penyembuhan luka. Selama berabad-abad, alginat telah digunakan sebagai aditif makanan; karena itu dianggap sebagai polimer yang biokompatibel. Alginat memiliki aplikasi dalam regenerasi jaringan dan penghantaran bioaktif karena sifatnya yang dapat terdegradasi (*biodegradable*) dan larut perlahan dalam cairan biologis jika diikat silang (*cross-linked*) dengan kation yang dapat dipertukarkan. Laju degradasi ini dapat diatur dengan mengontrol proses oksidasi dan mengurangi berat molekul alginat (Abourehab, et.al 2022; Nqoro et.al. 2024).



Komposit berbasis alginat digunakan untuk penyembuhan luka dan asi jaringan lunak. Tujuannya adalah untuk meningkatkan kapasitas dan ristik material alginat agar dapat beradaptasi dengan berbagai aplikasi s. Ion kalsium dilepaskan ketika kalsium alginat yang tidak larut dalam air uhan dengan eksudat luka, melalui mekanisme pertukaran ion kalsium dengan ion natrium dalam cairan tubuh. Proses ini membantu mencapai hemostasis (penghentian perdarahan). Serat berbasis Sodium alginat dapat menyerap eksudat dalam jumlah besar dan berubah menjadi gel seperti hidrogel, yang berfungsi menjaga kelembaban pada permukaan luka (Abourehab, et.al 2022; Nqoro et.al. 2024).

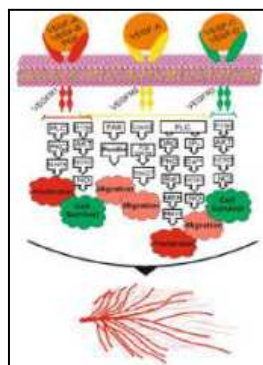
Selain itu, sodium alginat memiliki aktivitas biologis (Hao M, et.al 2022) Oligosakarida alginat dapat mengaktifkan jalur PI3K/AKT/mTOR, meningkatkan proliferasi fibroblas dan endotel, serta merangsang ekspresi VEGF. Ion Ca^{2+} dari kalsium alginat juga berperan dalam menstimulasi pelepasan faktor pertumbuhan yang mendukung angiogenesis dan epitelisasi (Veith et.al 2018; ; Luan, et.al.2023).



Gambar 9. PI3K/AKT/mTOR Pathway

Sumber: Yang, B., Lin, Y., Huang, Y., Zhu, N., & Shen, Y.-Q. (2023). Extracellular vesicles modulate key signalling pathways in refractory wound healing. *Burns & Trauma*, 11, tkad039.

<https://doi.org/10.1093/burnst/tkad039>



Gambar 10. Signaling pathways yang diinduksi oleh reseptor VEGF setelah berikatan dengan ligannya Sumber: Nosrati, H., Aramideh Khouy, R., Nosrati, A., Khodaei, M., Banitalebi-Dehkordi, M., Ashrafi-Dehkordi, K., Sanami, S., & Alizadeh, Z. (2021). Nanocomposite scaffolds for accelerating chronic wound healing by enhancing angiogenesis. *Journal of Nanobiotechnology*, 19(1).

<https://doi.org/10.1186/s12951-020-00755-7>



rangka Teori

