

REVIEW ARTIKEL : EFIKASI POLIMER ALAMI DAN POLIMER SINTETIK SEBAGAI DRESSING UNTUK PENGOBATAN ULKUS DIABETIKUM**Atharia Refi Khairani N¹, Sriwidodo²**

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung Sumedang Km. 21, Jatinangor

45363 Telp. / Fax. (022) 779 6200

atharia16001@mail.unpad.ac.id

Diserahkan 27/06/2019, diterima 01/08/2019

ABSTRAK

Ulkus diabetikum adalah komplikasi dari penyakit diabetes mellitus berupa infeksi, tukak dan atau destruksi ke jaringan kulit yang paling dalam di kaki pada pasien akibat abnormalitas saraf dan gangguan pembuluh darah arteri perifer. Pengobatan ulkus diabetikum yang banyak digunakan saat ini yaitu dengan cara *dressing* atau pembalutan luka. Polimer telah dilaporkan banyak digunakan sebagai matriks pembawa pada metode *dressing*. Polimer sendiri dikelompokkan menjadi dua macam yaitu polimer alami dan polimer sintetik. Tujuan dari review artikel ini adalah untuk mengetahui efikasi polimer alami dan polimer sintetik sebagai metode *dressing* terkini untuk pengobatan ulkus diabetikum. Polimer alami yang dibahas antara lain kitosan, asam hyaluronat, selulosa, dan kolagen. Sementara, polimer sintetik yang dibahas antara lain polyvinyl alcohol (PVA), polyurethane; poly lactic acid, dan polyvinyl pyrrolidone (PVP).

Kata Kunci : Efikasi, *dressing*, Ulkus diabetikum, polimer alami, polimer sintetik.

ABSTRACT

Diabetic ulcer is a complication of diabetes mellitus in the form of infection, ulcers and / or destruction of the deepest skin tissue in the legs in patients due to nerve abnormalities and peripheral arterial blood vessel disorders. Treatment of diabetic ulcers that are widely used today is by dressing. Polymers have been reported to be widely used as carrier matrices in the dressing method. The polymers themselves are grouped into two types, natural polymers and synthetic polymers. The purpose of this article review is to find out the efficacy of natural polymers and synthetic polymers as the latest dressing method for treatment of diabetic ulcers. Natural polymers discussed include chitosan, hyaluronic acid, cellulose, and collagen. Meanwhile, synthetic polymers discussed include polyvinyl alcohol (PVA), polyurethane; poly lactic acid, and polyvinyl pyrrolidone (PVP).

Keywords : Efficacy, *dressing*, Diabetic ulcers, natural polymers, synthetic polymers.

PENDAHULUAN

Ulkus diabetikum merupakan salah satu komplikasi dari penyakit diabetes mellitus (DM) yang menyebabkan kerusakan pada lapisan kulit atau nekrosis yang pada telapak kaki, sebagai akibat dari neuropati perifer (Alavi *et al.*, 2014). Hingga saat ini ulkus diabetikum masih menjadi

masalah umum baik dari segi kesehatan, sosial, dan ekonomi (Sudarsa, 2012). Beberapa tahun terakhir prevalensi ulkus diabetikum secara global dilaporkan sebesar 6,3%, prevalensi di Amerika Selatan, Asia, Eropa, Afrika, dan Oceania telah dilaporkan masing-masing sebesar 13,0%; 5,5%; 5,1%; 7,2% dan 3,0% (Zhang *et al.*, 2017). Di Indonesia,

prevalensi penderita ulkus diabetikum dilaporkan sebesar 15% dengan angka kematian dan amputasi sebesar 32,5% dan 23,5%, (Kurnia, Sumangkut and Hatibie, 2017)

Proses penyembuhan luka terdiri atas 4 fase yaitu hemostasis, dimana setiap tahap memiliki cara penanganan masing-masing (Moura *et al.*, 2013). inflamasi, proliferasi dan remodeling jaringan (Glim *et al.*, 2013). Fase hemostasis dimulai segera setelah terjadi luka. Fase inflamasi terjadi pada hari ke-0 sampai ke-5 dimana terjadi respon yang cepat setelah adanya luka berupa pembekuan darah, durasi inflamasi bisa terjadi secara singkat jika tidak disertai dengan infeksi. Pembekuan darah ini terjadi untuk mencegah kehilangan darah. Karakteristik fase inflamasi antara lain adanya tumor, rubor, dolor, color, functio laesa (Kartika, 2015).

Fase proliferasi atau epitelisasi terjadi pada hari ke-3 sampai ke-14. Pada fase ini terjadi pembentukan jaringan granulasi, luka tampak merah dan mengkilat. Jaringan granulasi terdiri dari kombinasi fibroblas, sel inflamasi, pembuluh darah baru, fibronectin, dan asam hialuronat. Epitelisasi terjadi pada 48 jam pertama pada luka insisi, ditandai dengan penebalan lapisan

epidermis pada tepian luka (Kartika, 2015).

Fase terakhir yaitu maturasi atau remodelling. Fase ini berlangsung dari beberapa minggu hingga 2 tahun. Pada fase ini terbentuk kolagen baru yang mengubah bentuk luka serta peningkatan kekuatan jaringan (tensile strength). Selain itu juga terbentuk jaringan parut (scar tissue) 50-80% yang sama kuatnya dengan jaringan sebelumnya (Kartika, 2015).

Berdasarkan sistem Wagner, ulkus diabetikum diklasifikasikan menjadi 5 grade. Grade 0 (tidak ada luka terbuka, mungkin terdapat deformitas atau selulit); grade 1 (ulkus superfisial, partial atau full thickness); grade 2 (ulkus berpenetrasi hingga ke ligamen dan otot, tetapi tidak sampai ke tulang); grade 3 (ulkus lebih mendalam dan adanya abses, osteomielitis atau sepsis sendi); grade 4 (gangren yang terbatas pada kaki bagian depan atau tumit); grade 5 (gangren meluas ke seluruh kaki) (Jain, 2012).

5-24% penderita ulkus diabetikum beresiko tinggi mengalami tindakan bedah atau amputasi dalam jangka waktu 6 hingga 18 bulan setelah evaluasi pertama (Katsilambros N *et al.*, 2010). Upaya medis tersebut membutuhkan biaya yang tinggi. Selain itu, dari segi psikologis akan berdampak

pada menurunnya kualitas hidup pasien. Selain amputasi, ada beberapa cara untuk menangani ulkus diantaranya dengan *debridement*, *off-loading*, *dressing*, *growth factor*, *Bioengineered Skin Substitutes*, *Extracellular Matrix Proteins*, dan *Hyperbaric Oxygen* (Harries and Harding, 2015).

Pengobatan ulkus diabetikum salah satunya dengan *dressing*, yaitu pembalutan luka untuk menahan kelembaban area sekitar luka. Penyembuhan luka terjadi lebih cepat pada kondisi lingkungan yang lembab dan bersih (Leong, Murphy and Philips, 2012). Telah dilaporkan pada beberapa penelitian bahwa polimer dapat dijadikan sebagai matriks pembawa pada *wound dressing* untuk mempercepat penyembuhan luka. Sehingga pada studi ini akan dibahas mengenai efikasi dari polimer alami dan polimer sintetik dalam mengobati ulkus diabetikum. Polimer alami contohnya Kitosan (Wang *et al.*, 2008); Asam Hyaluronat (Bayaty *et al.*, 2010); Selulosa (Choi *et al.*, 2012); dan Kolagen (Arul *et al.*, 2012). Polimer sintetik contohnya Polyvinyl Alcohol (PVA) (Hsieh *et al.*, 2017); Polyurethane (Pyun *et al.*, 2015); Poly Lactic Acid (Yang *et al.*, 2011) dan Polyvinyl pyrrolidone (PVP) (Li and Lee, 2010).

METODE

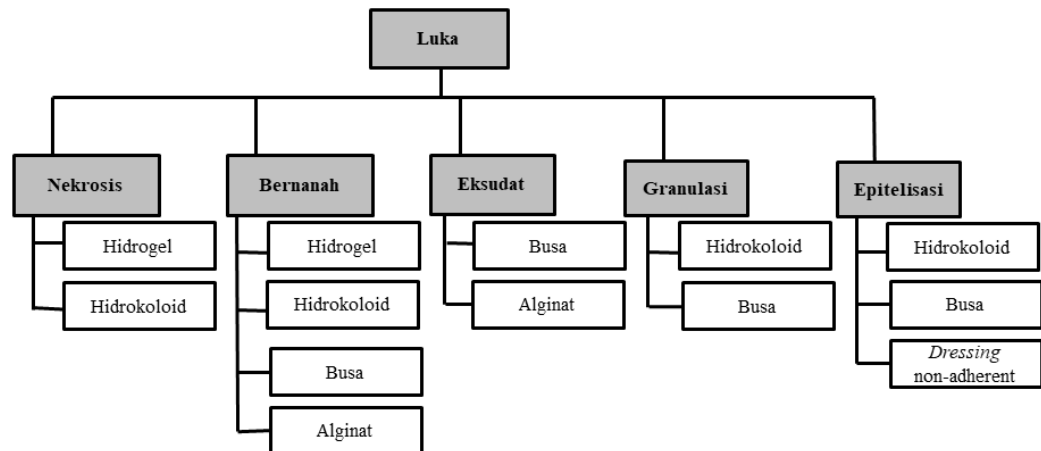
Sumber data diperoleh dari jurnal-jurnal penelitian tentang polimer dressing untuk pengobatan ulkus diabetikum dari berbagai sumber terkini. Review dilakukan menggunakan studi penelusuran publikasi penelitian yang telah dilakukan selama sepuluh tahun terakhir yang memiliki keterkaitan dengan penyembuhan luka berbasis polimer *dressing*, kemudian membandingkan efikasi dari masing-masing polimer terhadap pengobatan ulkus diabetikum.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tipe Dressing

Dressing atau pembalutan adalah cara yang digunakan secara topikal untuk melindungi luka dan membantu penyembuhan luka. Tujuan utama dari dressing adalah untuk menciptakan lingkungan yang lembab agar memfasilitasi migrasi sel dan mencegah keringnya luka (Leong, Murphy and Philips, 2012).

Secara umum berdasarkan tipe dan karakteristiknya, dressing yang banyak digunakan untuk penyembuhan ulkus diabetikum yaitu hidrokoloid, hidrogel, foam, dan film (Moura *et al.*, 2013).



Gambar 1. Klasifikasi *dressing* yang biasa digunakan pada ulkus diabetikum

Polimer telah dilaporkan pada beberapa penelitian sebagai matriks pembawa pada *dressing* baik secara *in vitro* maupun *in vivo* untuk penyembuhan ulkus diabetikum (Lee *et al.*, 2012). Setiap polimer memiliki sifat fisikokimia yang berbeda sehingga dapat digunakan dalam preparasi sediaan

dressing untuk mendapatkan produk akhir yang menawarkan fungsi yang berbeda pula tiap polimernya. Cara sederhana untuk membedakan bahan polimer adalah dengan melihat asal polimer, yaitu dibagi dua polimer alami dan polimer sintetik (Sionkowska, 2011).

Tabel 1. Perbandingan efikasi polimer sebagai *dressing* ulkus diabetikum berdasarkan waktu penyembuhan dan mekanismenya

Polimer	Waktu penyembuhan	Mekanisme	Sumber
Kitosan	21-23 hari	Alami Meningkatkan deposisi kolagen dan proliferasi sel kulit Mempersingkat waktu epitelisasi	(Wang <i>et al.</i> , 2008) (Solway, Clark and Levinson, 2011)
Selulosa	±32 hari		(Matsumoto and Kuroyanagi, 2010)
Asam Hialuronat	±7 hari	Mengecilkan ukuran luka dan meningkatkan epitelisasi	(Arul <i>et al.</i> , 2012)
Kolagen	±21 hari	Meningkatkan proliferasi sel dan mempercepat kontraksi luka	
Polyvinyl	11-14 hari	Sintetik Meningkatkan pembentukan	(Hsieh <i>et</i>

Alcohol (PVA)		kolagen	<i>al.</i> , 2017)
Polyvinyl Pyrrolidone (PVP)	±16 hari	Mengoptimalkan pelepasan senyawa aktif (NO) untuk penyembuhan luka	(Li and Lee, 2010)
Polyurethanes (PUs)	± 21 hari	Meningkatkan proliferasi sel, deposisi kolagen, dan mempercepat regenerasi kulit	(Pyun <i>et al.</i> , 2015)
Poly Lactic Acid (PLA)	±28 hari	Meningkatkan reepitelisasi dan regenerasi, deposisi kolagen dan remodelling jaringan ekstraseluler .	(Yang <i>et al.</i> , 2011)

Polimer Alami sebagai Dressing

Polimer alami dapat diperoleh dari sumber mikroba, hewani, atau nabati yang biasanya berbentuk protein atau polisakarida (Tabata, 2009). Jenis polimer ini diketahui berpartisipasi dalam banyak fungsi alamiah tubuh. Polisakarida memfasilitasi komunikasi intraseluler dan protein dapat bertindak sebagai katalisator dalam membran sel. Melalui stimulasi dan induksi proses penyembuhan luka, polimer alami berperan dalam perbaikan jaringan yang rusak dan regenerasi kulit (Huang and Fu, 2010). Berikut ini beberapa polimer alami yang digunakan sebagai *wound dressing* pada pengobatan ulkus diabetikum.

Kitin dan Kitosan

Kitin adalah unit polisakarida linier (N-asetil-D-glukosamin (2-asetilamino-2-deoksi-D-glukosa) yang dihubungkan oleh ikatan β -(1-4)

glikosidik yang tidak larut dalam air dan dapat dikonversi menjadi kitosan melalui deasetilasi dalam suasana alkali (Dash *et al.*, 2011). Kitin banyak ditemukan pada eksoskeleton arthropoda, crustacea, molusca, dan pada dinding sel jamur (Dai *et al.*, 2011)

Pada penelitian yang dilakukan oleh (Wang *et al.*, 2008) dilaporkan *cross-linked* kitosan dengan kolagen memiliki beberapa keuntungan dalam penyembuhan ulkus pada tikus yang diinduksi streptozotocin (STZ) antara lain mempercepat penyembuhan luka dengan deposisi kolagen dan mempercepat proliferasi sel kulit. Kitosan mampu meningkatkan level hidroksiprolin, deposisi kolagen, dan menstimulasi epitelisasi kulit (Lee *et al.*, 2012)

Selulosa

Selulosa merupakan struktur primer dari dinding sel tumbuhan dan

merupakan polimer terbanyak di alam. Selulosa tersusun dari gabungan ikatan β -1,4 glikosidik dan membentuk unit selobiosa. Selain dari tanaman, selulosa dapat diperoleh dari bakteri atau biasa disebut selulosa mikrobial. Jika dibandingkan dengan selulosa tanaman, selulosa mikrobial memiliki kristalinitas, kekuatan mekanik, dan kandungan air yang lebih tinggi. Karena sifat tersebut, maka jenis selulosa ini banyak digunakan sebagai bahan dressing untuk pengobatan luka (Solway, Clark and Levinson, 2011).

Menurut penelitian (Jung *et al.*, 2009), selulosa mampu meningkatkan penyembuhan luka dengan melalui stimulasi faktor pertumbuhan seperti *epidermal growth factor* (EGF), FGF dan PDGF. (Choi *et al.*, 2012) menggunakan dressing hidrogel dengan matriks Carboxy methylcellulose pada tikus diabetes dan diperoleh hasil peningkatan regenerasi jaringan dan penurunan area luka.

Asam Hialuronat

Asam hialuronat (HA) adalah polisakarida alami yang merupakan komponen utama matriks ekstra seluler jaringan ikat mamalia seperti tulang rawan, vitreous humor mata, tali pusar, dan cairan sinovial.

Terdiri dari unit α -1,4-D-asam glukuronat dan β -1,3-N-acetyl-D-glukosamin, dihubungkan oleh ikatan β -(1 $\rightarrow$ 3) glikosida (Vermonden, Censi and Hennink, 2012).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Bayaty *et al.*, 2010), dilaporkan bahwa gel asam hialuronat berat molekul tinggi dapat meningkatkan menstimulasi re-epitelisasi dan regenerasi kolagen pada ulkus diabetikum dengan meningkatkan migrasi makrofag dan fibroblast. Pada penelitian (Matsumoto and Kuroyanagi, 2010) dilaporkan bahwa *cross-linked high and low molecular weight HA foam* dengan senyawa bioaktif arginin mampu mengurangi ukuran luka dan meningkatkan epitelisasi pada tikus yang diinduksi streptozotocin (STZ).

Kolagen

Kolagen adalah protein yang paling banyak terdapat pada manusia dan merupakan komponen utama Ekstraseluler matriks jaringan ikat. Kolagen banyak digunakan untuk aplikasi biomedis dan farmasi (Pati, Adhikari and Dhara, 2010). Kolagen terdegradasi secara enzimatis dalam tubuh, kebanyakan melalui kolagenase, gelatinase, dan metalloproteinase. Karena kolagen adalah salah satu

komponen utama ekstraseluler matriks di tubuh manusia, maka ia dianggap sebagai biomaterial yang ideal untuk rekayasa jaringan dan untuk aplikasi dressing (Parenteau-Bareil, Gauvin and Berthod, 2010).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan (Arul *et al.*, 2012), matriks kolagen yang digunakan sebagai dressing dengan senyawa bioaktif glukosa oksidase mampu meningkatkan proliferasi sel dan merangsang kontraksi luka yang lebih cepat pada tikus yang diinduksi streptozotocin (STZ).

(Hou *et al.*, 2013) mempelajari efek dari stem sel mesenkimal sum-sum tulang belakang yang dikonjugasikan dengan kolagen menghasilkan progres yang signifikan terhadap angiogenesis dan penyembuhan pada ulkus diabetikum.

Polimer Sintetetik sebagai Dressing

Polimer sintetik banyak digunakan sebagai material dalam pengembangan dressing karena memiliki sifat mekanik yang kuat dan lebih tahan lama dibandingkan dengan polimer alami. Penggunaan polimer sintetik dapat mengatasi masalah sulitnya memperoleh polimer alami, karena polimer ini dapat disintesis dan

diproses secara terkontrol, sehingga menghasilkan produk yang homogen dan *reproducible* (Zhong, Zhang and Lim, 2010).

Berikut ini beberapa contoh polimer sintetik yang digunakan sebagai dressing pada pengobatan ulkus diabetikum.

Polyvinyl Alcohol (PVA)

PVA adalah polimer hidrofilik yang biokompatibel, tidak beracun, tidak karsinogenik, diperoleh dari vinil asetat dengan cara alkoholisis, hidrolisis atau aminolisis (Jannesari *et al.*, 2011). PVA telah banyak digunakan untuk aplikasi rekayasa jaringan dan penghantaran obat. PVA memiliki sifat hidrofilisitas dan kapasitas penyerapan air yang tinggi, sehingga memberikan ketahanan kimia enzimatis yang baik, serta sifat permeabilitas mukoadhesif dan permeabilitas oksigen yang baik (Bourke *et al.*, 2003).

Derivat PVA telah digunakan sebagai *wound dressing* secara konvensional, dan telah diuji untuk pengobatan ulkus diabetikum. PVA dikombinasikan dengan Aminophenyl boronic acid dijadikan sebagai matriks dressing dengan senyawa bioaktif Ciprofloxacin untuk pengobatan ulkus diabetikum, dimana hasil yang diperoleh

yaitu meningkatkan pelepasan obat secara *sustained release* dan meningkatkan glukosa *uptake* di area luka sehingga proses penyembuhan luka lebih optimal (Manju, Antony and Sreenivasan, 2010).

Polyvinyl Pyrrolidone (PVP)

Polyvinyl pyrrolidone (PVP) adalah polimer hidrofilik yang biokompatibel. PVP mengandung residu fosfolipid dan asil rantai panjang hidrofobik (Manju and Sreenivasan, 2011). Selain *swelling capacity* dan elastisitas yang baik, hidrogel PVP memiliki beberapa sifat lain yang menunjukkan bahwa dapat digunakan sebagai bahan pembalut luka. PVP fleksibel, semi transparan, memberikan rasa dingin, mudah dihilangkan, dan memungkinkan pengamatan proses penyembuhan. Selain itu, PVP sangat menjanjikan untuk komersialisasi karena murah dan mudah didapatkan (Roy *et al.*, 2010).

Pada penelitian yang dilakukan (Li and Lee, 2010), PVP dikombinasikan dengan Polyvinyl methyl ester co-maleic sebagai matriks dengan senyawa bioaktif Nitric Oxide sebagai dressing pengobatan ulkus diabetikum pada tikus yang diinduksi streptozotocin mampu

mengoptimalkan pelepasan senyawa aktif secara terkontrol dan meningkatkan penyembuhan luka.

Polyurethanes (PUs)

Poliuretan adalah polimer yang dapat disintesis dengan metode kondensasi dan polimerisasi dari berbagai monomer fungsional atau orde tinggi (Nair and Laurencin, 2007). Poliuretan dapat berupa bahan keras, fleksibel atau elastomer, bahkan tanpa ikatan *cross-linked covalent*. PU bersifat *non-toxic, sterilizable, non adherent* dan *non-allergenic* (Chen and Lu, 2012). PU dapat dengan mudah dikombinasikan dengan polimer sintetik dan / atau polimer alami lainnya, dan diproses dalam bentuk partikel, fiber, film, foam dan hidrogel (Shi *et al.*, 2009).

Dressing yang terdiri dari polimerik fiber yang mengandung gugus uretan (poliuretan alifatik, poliuretan aromatik, poliuretan aromatik atau kombinasi) baru-baru ini dipatenkan dan dilaporkan efektif untuk pengobatan luka kronis seperti ulkus diabetikum (Chen and Lu, 2012). Penelitian yang dilakukan (Pyun *et al.*, 2015) menggunakan foam poliuretan sebagai matriks untuk dressing pengobatan diabetik ulcer dengan senyawa bioaktif *recombinant human epidermal growth*

factor (rhEGF) pada tikus yang diinduksi streptozotocin. Hasilnya, kombinasi PUs-rhEGF menyebabkan pelepasan senyawa rhEGF secara *sustained release*, meningkatkan laju proliferasi sel dalam sel keratinosit, desposisi kolagen, mempercepat regenerasi kulit, dan menunjukkan tingkat penyembuhan luka yang lebih tinggi (Pyun *et al.*, 2015).

Poly Lactic Acid (PLA)

Poly lactic acid (PLA) adalah salah satu poliesther alifatik yang paling populer karena memiliki kekuatan yang relatif tinggi dan laju degradasi yang sesuai untuk sebagian besar pemberian obat dan sistem rekayasa jaringan. PLA memiliki karakteristik mekanik yang baik, degradabilitas yang terkontrol, dan biokompatibilitas yang sangat baik. Namun, hidrofobisitasnya yang kuat membatasi beberapa aplikasi potensialnya (Wang *et al.*, 2011).

Beberapa penelitian telah melaporkan penggunaan PLA sebagai matriks dressing pengobatan ulkus diabetikum, salah satunya pada penelitian yang dilakukan (Yang *et al.*, 2011), matriks dressing dari bahan Poly lactic acid fiber dikombinasikan dengan senyawa bioaktif faktor pertumbuhan

bFGF menunjukkan tingkat pemulihan luka yang lebih tinggi dengan reepitelisasi dan regenerasi yang sempurna. Selain itu juga terjadi peningkatan deposisi kolagen dan remodelling jaringan ekstraseluler.

KESIMPULAN

Polimer terdiri dari polimer alami dan polimer sintetik. Keduanya memiliki karakteristik yang berbeda-beda sebagai matriks dressing untuk pengobatan ulkus diabetikum. Secara keseluruhan, *dressing* yang berasal dari polimer alami maupun polimer sintetik efektif sebagai pengobatan ulkus diabetikum. Penanganan terkini untuk pengobatan ulkus diabetikum banyak menggabungkan antara polimer alami dan polimer sintetik dalam satu sediaan, dimana kombinasi keduanya akan meningkatkan efektivitas dressing untuk penyembuhan luka ulkus diabetikum. Contohnya, Polimer alami asam hialuronat dan polimer sintetik PVA memiliki waktu penyembuhan yang paling cepat sehingga keduanya dapat dikombinasikan untuk memperoleh efektivitas yang lebih baik. Namun, hal tersebut tidak terlepas dari senyawa bioaktif yang digunakan. Senyawa bioaktif yang berbeda akan menimbulkan efek yang berbeda pula.

DAFTAR PUSTAKA

- Alavi, A. *et al.* (2014) 'Diabetic foot ulcers: Part I. Pathophysiology and prevention', *Journal of the American Academy of Dermatology*. Elsevier Inc, 70(1), pp. 1.e1-1.e18. doi: 10.1016/j.jaad.2013.06.055.
- Arul, V. *et al.* (2012) 'Glucose oxidase incorporated collagen matrices for dermal wound repair in diabetic rat models: A biochemical study', *Journal of Biomaterials Applications*, 26(8), pp. 917–938. doi: 10.1177/0885328210390402.
- Bayaty, F. Al *et al.* (2010) 'Wound healing potential by hyaluronate gel in streptozotocin-induced diabetic rats', *Scientific Research and Essays*, 5(18), pp. 2756–2760.
- Bourke, S. L. *et al.* (2003) 'A photo-crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogel growth factor release vehicle for wound healing applications', *AAPS PharmSci*. doi: 10.1208/ps050433.
- Chen, Z. and Lu, H. (2012) 'Constructing sacrificial bonds and hidden lengths for ductile graphene/polyurethane elastomers with improved strength and toughness', *Journal of Materials Chemistry*. doi: 10.1039/c2jm30517h.
- Choi, D. S. *et al.* (2012) 'Hydrogel incorporated with chestnut honey accelerates wound healing and promotes early HO-1 protein expression in diabetic (db/db) mice', *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. doi: 10.1007/s13770-012-0036-2.
- Dai, T. *et al.* (2011) 'Chitosan preparations for wounds and burns: Antimicrobial and wound-healing effects', *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. doi: 10.1586/eri.11.59.
- Dash, M. *et al.* (2011) 'Chitosan - A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications', *Progress in Polymer Science (Oxford)*. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2011.02.001.
- Glim, J. E. *et al.* (2013) 'Detrimental dermal wound healing: What can we learn from the oral mucosa?', *Wound Repair and Regeneration*. doi: 10.1111/wrr.12072.
- Harries, R. L. and Harding, K. G. (2015) 'Management of Diabetic Foot Ulcers', *Current Geriatrics Reports*, 4(3), pp. 265–276. doi: 10.1007/s13670-015-0133-x.
- Hou, C. *et al.* (2013) 'The effect of heme oxygenase-1 complexed with collagen on MSC performance in the treatment of diabetic ischemic ulcer', *Biomaterials*. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.09.022.
- Hsieh, H. T. *et al.* (2017) 'Poly-Methyl Methacrylate/Polyvinyl Alcohol Copolymer Agents Applied on Diabetic Wound Dressing', *Scientific Reports*. Springer US, 7(1), pp. 1–10. doi: 10.1038/s41598-017-10193-5.
- Huang, S. and Fu, X. (2010) 'Naturally derived materials-based cell and drug delivery systems in skin regeneration', *Journal of Controlled Release*. doi: 10.1016/j.jconrel.2009.10.018.

- Jain, A. (2012) 'A new classification of diabetic foot complications: a simple and effective teaching tool', *The Journal of Diabetic Foot Complications*, 4(1), pp. 1–5. Available at: <http://jdfc.org/2012/volume-4-issue-1/a-new-classification-of-diabetic-foot-complications-a-simple-and-effective-teaching-tool/>.
- Jannesari, M. *et al.* (2011) 'Composite poly(vinyl alcohol)/poly(vinyl acetate) electrospun nanofibrous mats as a novel wound dressing matrix for controlled release of drugs.', *International journal of nanomedicine*.
- Jung, R. *et al.* (2009) 'Antimicrobial properties of hydrated cellulose membranes with silver nanoparticles', *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. doi: 10.1163/156856209X412182.
- Kartika, R. W. (2015) 'Perawatan Luka Kronis dengan Modern Dressing', *Medical & Biological Engineering*, 42(7).
- Katsilambros N *et al.* (2010) *Atlas of the diabetic foot*. 2nd edn. Oxford: Wiley-Blackwell.
- Kurnia, S., Sumangkut, R. and Hatibie, M. (2017) 'Perbandingan kepekaan pola kuman ulkus diabetik terhadap pemakaian PHMB gel dan NaCl gel secara klinis', *Jurnal Biomedik*, 9(1), pp. 38–44. Available at: <https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/biomedik/article/view/15318>.
- Lee, Y. H. *et al.* (2012) 'Acceleration of wound healing in diabetic rats by layered hydrogel dressing', *Carbohydrate Polymers*. doi: 10.1016/j.carbpol.2011.12.045.
- Leong, M., Murphy, K. D. and Philips, L. G. (2012) 'Wound Healing', in *Sabiston Textbook of Surgery*. 19th edn. Amsterdam: Elsevier Saunder, pp. 148–149.
- Li, Y. and Lee, P. I. (2010) 'Controlled nitric oxide delivery platform based on S-nitrosothiol conjugated interpolymer complexes for diabetic wound healing', *Molecular Pharmaceutics*, 7(1), pp. 254–266. doi: 10.1021/mp900237f.
- Manju, S., Antony, M. and Sreenivasan, K. (2010) 'Synthesis and evaluation of a hydrogel that binds glucose and releases ciprofloxacin', *Journal of Materials Science*. doi: 10.1007/s10853-010-4474-8.
- Manju, S. and Sreenivasan, K. (2011) 'Synthesis and characterization of a cytotoxic cationic polyvinylpyrrolidone-curcumin conjugate', *Journal of Pharmaceutical Sciences*. doi: 10.1002/jps.22278.
- Matsumoto, Y. and Kuroyanagi, Y. (2010) 'Development of a wound dressing composed of hyaluronic acid sponge containing arginine and epidermal growth factor', *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. doi: 10.1163/156856209X435844.
- Moura, L. I. F. *et al.* (2013) 'Recent advances on the development of wound dressings for diabetic foot ulcer treatment--a review.', *Acta biomaterialia*. Acta Materialia Inc., 9(7), pp. 7093–114. doi: 10.1016/j.actbio.2013.03.033.

- Nair, L. S. and Laurencin, C. T. (2007) 'Biodegradable polymers as biomaterials', *Progress in Polymer Science (Oxford)*. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017.
- Parenteau-Bareil, R., Gauvin, R. and Berthod, F. (2010) 'Collagen-based biomaterials for tissue engineering applications', *Materials*. doi: 10.3390/ma3031863.
- Pati, F., Adhikari, B. and Dhara, S. (2010) 'Isolation and characterization of fish scale collagen of higher thermal stability', *Bioresource Technology*. doi: 10.1016/j.biortech.2009.12.133.
- Pyun, D. G. *et al.* (2015) 'Polyurethane foam containing rhEGF as a dressing material for healing diabetic wounds: Synthesis, characterization, in vitro and in vivo studies', *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. Elsevier B.V., 135, pp. 699–706. doi: 10.1016/j.colsurfb.2015.08.029.
- Roy, N. *et al.* (2010) 'Novel hydrogels of PVP-CMC and their swelling effect on viscoelastic properties', *Journal of Applied Polymer Science*. doi: 10.1002/app.32056.
- Shi, R. *et al.* (2009) 'Recent advances in synthetic bioelastomers', *International Journal of Molecular Sciences*. doi: 10.3390/ijms10104223.
- Sionkowska, A. (2011) 'Current research on the blends of natural and synthetic polymers as new biomaterials: Review', *Progress in Polymer Science (Oxford)*. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2011.05.003.
- Solway, D. R., Clark, W. A. and Levinson, D. J. (2011) 'A parallel open-label trial to evaluate microbial cellulose wound dressing in the treatment of diabetic foot ulcers', *International Wound Journal*, 8(1), pp. 69–73. doi: 10.1111/j.1742-481X.2010.00750.x.
- Sudarsa, I. (2012) 'Hyaluronic Acid Caused of Wider Epithelialization Compare to Normal Saline in Severe Diabetic Ulcer Open access : www.balimedicaljournal.com Open access : www.balimedicaljournal.com', 1(1), pp. 32–35.
- Tabata, Y. (2009) 'Biomaterial technology for tissue engineering applications', *Journal of the Royal Society Interface*. doi: 10.1098/rsif.2008.0448.focus.
- Vermonden, T., Censi, R. and Hennink, W. E. (2012) 'Hydrogels for Protein Delivery', *Chemical Reviews*. doi: 10.1021/cr200157d.
- Wang, D. Y. *et al.* (2011) 'A novel phosphorus-containing poly(lactic acid) toward its flame retardation', *Polymer*. doi: 10.1016/j.polymer.2010.11.023.

- Wang, W. *et al.* (2008) 'Acceleration of diabetic wound healing with chitosan-crosslinked collagen sponge containing recombinant human acidic fibroblast growth factor in healing-impaired STZ diabetic rats', *Life Sciences*, 82(3–4), pp. 190–204. doi: 10.1016/j.lfs.2007.11.009.
- Yang, Y. *et al.* (2011) 'Promotion of skin regeneration in diabetic rats by electrospun core-sheath fibers loaded with basic fibroblast growth factor', *Biomaterials*. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.02.042.
- Zhang, P. *et al.* (2017) 'Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis †', *Annals of Medicine*. Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group, 49(2), pp. 106–116. doi: 10.1080/07853890.2016.1231932.
- Zhong, S. P., Zhang, Y. Z. and Lim, C. T. (2010) 'Tissue scaffolds for skin wound healing and dermal reconstruction', *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*. doi: 10.1002/wnan.100.