

## Potential use of collagen extract from sea urchin for wound healing

Potensi penggunaan ekstrak kolagen dari landak laut untuk penyembuhan luka

<sup>1</sup>Bagas Karunia Ramadhan, <sup>1</sup>Muh Akmal Amru, <sup>1</sup>Bishaeri Itsna Masruroh, <sup>1</sup>Khaerunnisa Ika, <sup>2</sup>Irene E. Rieuwpassa

<sup>1</sup>Mahasiswa tahapan Klinik, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin

<sup>2</sup>Departemen Oral Biologi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin Makassar, Indonesia

Corresponding author: Irene E. Rieuwpassa, e-mail: drgirene@yahoo.com

### ABSTRACT

Wound healing in oral tissues requires a series of processes to close the wound and prevent infection. Sea urchin (SU) collagen can be utilised in biomedical applications such as periodontal tissue regeneration and wound healing in oral and maxillofacial surgical treatments. Research shows that marine-sourced collagen can promote wound healing and skin regeneration in animals. This paper explores the potential of SU collagen as a biomaterial for wound healing applications in oral tissues. This collagen is sourced from marine connective tissues such as echinoderms and SU. Further research is needed to understand the potential of marine-sourced collagen in wound care and tissue regeneration in humans. The SU collagen shows favourable mechanical properties and potential for sustainable production. The SU collagen is promising for use in wound healing and tissue regeneration especially in oral tissues. It is concluded that SU collagen extract can accelerate wound healing and reduce scar tissue formation.

**Keywords:** collagen extract, sea urchin, wound healing

### ABSTRAK

Penyembuhan luka pada jaringan rongga mulut memerlukan serangkaian proses untuk menutup luka dan mencegah infeksi. Kolagen landak laut (LL) dimanfaatkan dalam aplikasi biomedis seperti regenerasi jaringan periodontal dan penyembuhan luka pada perawatan bedah mulut dan maksilofasial. Penelitian menunjukkan bahwa kolagen yang bersumber dari laut dapat meningkatkan penyembuhan luka dan regenerasi kulit pada hewan. Karya tulis ini mengeksplorasi potensi kolagen LL sebagai biomaterial untuk aplikasi penyembuhan luka pada jaringan rongga mulut. Kolagen ini bersumber dari jaringan ikat laut seperti echinodermata dan LL. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami potensi kolagen yang bersumber dari laut dalam perawatan luka dan regenerasi jaringan pada manusia. Kolagen LL menunjukkan sifat mekanik yang menguntungkan dan potensi produksi yang berkelanjutan. Kolagen LL menjanjikan untuk digunakan dalam penyembuhan luka dan regenerasi jaringan terutama pada jaringan rongga mulut. Disimpulkan bahwa ekstrak kolagen LL dapat mempercepat penyembuhan luka dan mengurangi pembentukan jaringan parut.

**Kata kunci:** ekstrak kolagen, landak laut, penyembuhan luka

Received: 10 February 2024

Accepted: 1 October 2024

Published: 1 December 2024

### PENDAHULUAN

Penyembuhan luka merupakan rangkaian aktivitas seluler dan biokimia yang bertujuan untuk memulihkan integritas jaringan dan kapasitas fungsi setelah terjadinya cedera. Proses penyembuhan luka dapat berlangsung baik tanpa komplikasi pada sebagian besar kasus, namun berbagai faktor intrinsik dan ekstrinsik dapat memengaruhi proses tersebut.<sup>1</sup> Upaya untuk memulihkan lesi dimulai sejak awal tahap inflamasi yang dapat menghasilkan perbaikan, terdiri atas substitusi struktur khusus yang disebabkan oleh pengendapan kolagen, dan regenerasi, yang berhubungan dengan proses proliferasi sel dan diferensiasi melalui sel-sel yang telah ada sebelumnya di jaringan dan atau sel induk.<sup>2</sup>

Prosedur bedah mulut dan maksilofasial seringkali menghasilkan luka terbuka yang harus ditutup dengan biomaterial untuk mencegah infeksi mikroba, kontaminasi benda asing, dan meningkatkan penyembuhan.<sup>1</sup> Banyak penelitian ilmiah dilakukan untuk mencari biomaterial ideal terkait aktivitas penyembuhan luka dalam penggunaan klinis. Kolagen terbukti menjadi salah satu biomaterial yang cocok dalam penyembuhan luka karena memiliki kemampuan biodegradasi yang baik, yaitu dengan mudah diubah, dimodifikasi, disubstitusi oleh sel-sel jaringan yang baru terbentuk dan degradasinya dalam jaringan yang beregenerasi tidak menjadi bahan beracun, tetapi membantu restorasi jaringan karena peptida kolagen dianggap sebagai molekul bioaktif.<sup>3</sup>

Kolagen berlimpah di alam, membentuk sekitar 30% protein hewani. Selama bertahun-tahun, sapi dan babi

telah digunakan sebagai sumber kolagen yang umum. Namun, wabah penyakit *bovine spongiform encephalopathy* (BSE), *transmissible spongiform encephalopathy* (TSE) dan *foot and mouth disease* (FMD) dalam beberapa dekade terakhir telah membatasi penggunaannya. Organisme laut seperti ikan, bunga karang, ubur-ubur, landak laut (LL) atau *sea urchin* akhir-akhir ini banyak dieksplorasi sebagai sumber alternatif.<sup>4</sup> Beberapa upaya telah dilakukan untuk menerapkan kolagen yang berbasar dari laut dalam *tissue-engineering dental graft*. Beberapa bahan lain telah dimasukkan ke dalam kolagen untuk meningkatkan sifat mekanik dan kekuatan antar-muka matriks tulang untuk membentuk *scaffold* yang adalah pendukung sel dapat tumbuh dan berkembang menjadi jaringan tulang baru pada area kerusakan dengan bentuk dan ukuran seperti yang diharapkan.<sup>5</sup>

Hewan LL merupakan sumber kolagen yang paling menjanjikan di antara invertebrata laut yang keuntungannya adalah 1) kemungkinan untuk mengeksplorasi fibril kolagen dalam konformasi aslinya memperoleh bahan yang mirip dengan lingkungan mikro *in vivo*; 2) peluang untuk memperoleh fibril kolagen secara alami dari jaringan kolagen; dan 3) kemungkinan untuk mengeksplorasi kolagen fibrilar dari limbah bulu babi yang berasal dari industri makanan restoran dan perusahaan makanan laut, sehingga mengikuti prinsip ekonomi sirkular dan sangat mengurangi biaya.<sup>3</sup>

Kolagen yang bersumber dari LL memiliki potensi sebagai biomaterial alternatif untuk memperbaiki luka, sebagai biomaterial yang menjanjikan untuk rekayasa ja-

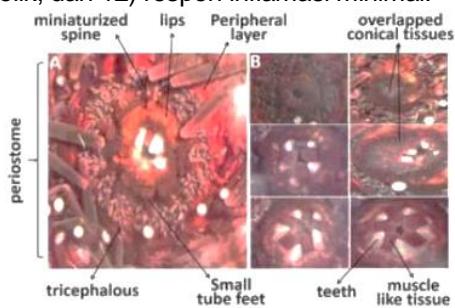
ringan, khususnya di bidang regenerasi jaringan periodontal maupun luka terbuka dari tindakan bedah maksilofasial. Sumber kolagen alternatif ini mendapat perhatian karena biokompatibilitas, sifat mekaniknya, dan potensi produksinya yang berkelanjutan. Artikel ini mengkaji potensi penggunaan ekstrak kolagen landak laut untuk penyembuhan luka pada bidang kedokteran gigi.

## TINJAUAN PUSTAKA

### Ekstrak kolagen landak laut

Kolagen merupakan protein yang memberi dukungan struktur pada jaringan ikat seperti tulang, kulit, dan kartilago. Pemecahan kolagen interstisial penting untuk proses biologis seperti penyembuhan luka dan remodeling jaringan. Hidrolisat kolagen digunakan untuk menghasilkan matriks cair, sedangkan metode pembekuan laju terkontrol digunakan untuk tujuan rekayasa jaringan seperti regenerasi kulit atau rekonstruksi tulang (Gbr.1).<sup>6</sup>

Organisme laut seperti ikan, ubur-ubur, sponge, dan invertebrata lainnya termasuk LL merupakan sumber kolagen yang tersedia secara hayati dalam jumlah yang melimpah. Meskipun kolagen laut aman dan mudah diperoleh, suhu denaturasinya lebih rendah dibandingkan sumber lain sehingga dapat membatasi efek menguntungkannya.<sup>6</sup> Kolagen dari landak laut ungu (*Anthocidaris crassispina*) memiliki komposisi unik dan suhu denaturasi yang lebih rendah dibandingkan kolagen mamalia, sehingga menyoroti perlunya modifikasi untuk meningkatkan stabilitas termal untuk aplikasi medis. Sifat fisikokimia kolagen dari berbagai sumber daya laut, baik vertebrata maupun invertebrata, ditemukan mirip dengan kolagen mamalia, namun memiliki beberapa keunggulan seperti 1) kemampuan pemurnian dan ekstraksi, 2) biodaya dan aksesibilitas terhadap produk samping penangkapan hewan laut, 3) risiko penularan penyakit yang lebih rendah dibandingkan kolagen mamalia karena perbedaan ontogenetik yang tinggi antara hewan laut dan manusia, 4) tidak ada batasan agama dan budaya, 5) komposisi kimianya sedikit berbeda, 6) viskositas rendah, 7) tidak beracun, 8) sifat homeostatis yang wajar, 9) bioresorbabilitas, 10) metode ekstraksi yang lebih sederhana, 11) lebih mudah beradaptasi dan kompatibilitas metabolismik, dan 12) respon inflamasi minimal.<sup>7</sup>

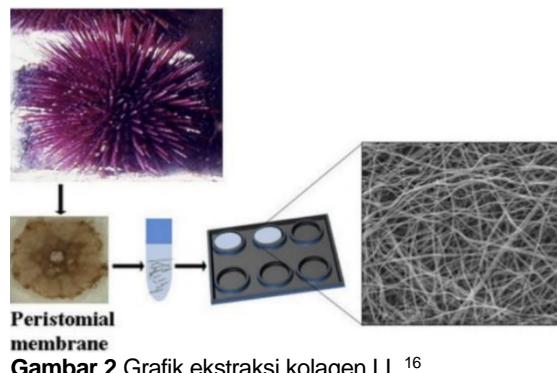


**Gambar 1** Demonstrasi makroskopis peristom; **A** peristom adalah suatu daerah di sekitar mulut LL yang ditumbuhi duri, kaki tabung, dan pediselaria. Ada lima pasang kaki tabung kecil di peristome, **B** mulut memiliki lima gigi yang dikelilingi oleh lima jaringan seperti diafragma.<sup>17</sup>

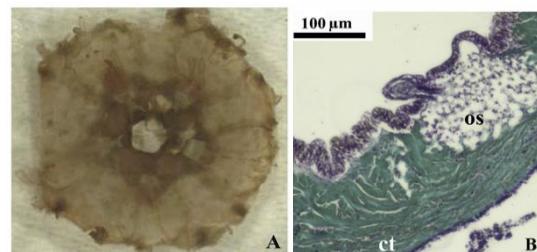
Landak laut dapat menjadi sumber kolagen inovatif untuk mengembangkan membran-barrier kolagen untuk

guided tissue regeneration (GTR). Ekstrak kolagen LL memiliki struktur dan kinerja mekanis serta jauh lebih tipis dan lebih tahan secara mekanis dibandingkan membran komersial. Jumlah fibroblas yang diunggulkan pada membran LL dan morfologi sel secara struktur sebanding dengan substrat kolagen sapi (Gbr.2).<sup>8</sup>

Kolagen LL diekstraksi dari membran peristomial. Kolagen membran peristomial mirip dengan kolagen mamalia tipe-I dalam hal komposisi rantai, imunoreaktivitas, dan ultrastruktur (periode D) sehingga dapat mewakili sumber kolagen alternatif yang cocok untuk digunakan dalam aplikasi biomedis.<sup>9,10</sup> Membran peristomial merupakan limbah industri makanan LL yang dapat diolah menjadi produk samping yang bernilai tinggi (Gbr.3).<sup>8</sup>



**Gambar 2** Grafik ekstraksi kolagen LL.<sup>16</sup>



**Gambar 3A** Membran peristomial LL, **B** jaringan ikat membran peristomial ditandai dengan fibril dan serat kolagen yang sangat padat.<sup>16</sup>

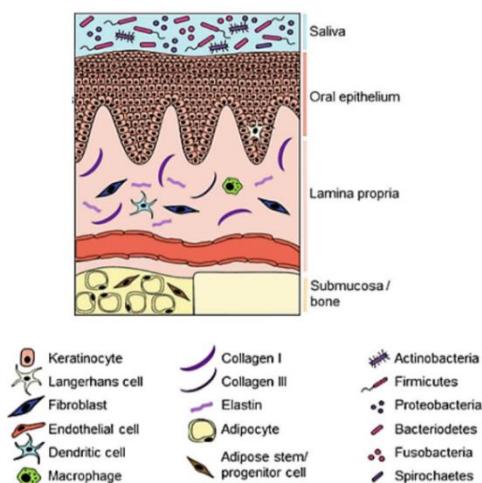
### Penyembuhan luka

Penyembuhan luka merupakan proses penting untuk pemulihannya integritas jaringan pascatrauma. Penyembuhan luka adalah mekanisme tubuh untuk memperbaiki kerusakan yang terjadi dengan membentuk struktur baru dan fungsional. Proses penyembuhan luka pada jaringan lunak di dalam rongga mulut memiliki prinsip yang sama dengan bagian tubuh lain yang diawali dari tahap hemostasis, inflamasi, proliferasi sel, deposisi matriks hingga fase remodeling.<sup>11</sup> Regenerasi dan perbaikan merupakan dua proses penting dalam penyembuhan luka. Proses ini melibatkan respon sel dan biokimia baik secara lokal maupun sistemik dengan melibatkan proses dinamis dan kompleks dari koordinasi serial termasuk pendarahan, koagulasi, inisiasi respon inflamasi akut segera setelah trauma, regenerasi, migrasi dan proliferasi jaringan ikat dan sel parenkim, serta sintesis protein matriks ekstrasel, remodeling parenkim dan jaringan ikat serta deposisi kolagen.<sup>12</sup>

Sel yang berperan penting antara lain makrofag, yang berfungsi mensekresi sitokin pro-inflamasi dan anti-infla-

masi serta faktor pertumbuhan, fibroblas mampu mensintesis kolagen yang memengaruhi kekuatan *tensile strength*. Jaringan luka yang diambil akan kembali ke bentuk semula, kemudian sel keratinosit kulit membelah dan bermigrasi untuk melakukan epitelisasi ulang dan menuuti area luka. Suatu luka dikatakan sembuh sempurna jika luka telah kembali ke struktur anatomi jaringan, fungsijaringan, dan tampilan klinis secara normal dalam periode waktu yang sesuai (Gbr.4).<sup>11</sup>

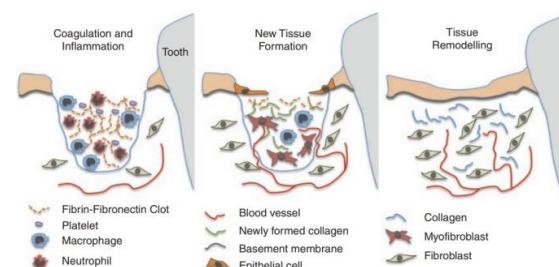
Penyembuhan luka pada mukosa mulut terdiri dari serangkaian proses berurutan yang memungkinkan la-serasi jaringan menutup. Proses ini sangat penting untuk mencegah invasi mikroorganisme atau agen lain ke dalam jaringan untuk dan mencegah berkembangnya peradangan kronis. Proses penyembuhan luka di rongga mulut terjadi dalam beberapa tahap, dan sel-sel yang terlibat meliputi komponen sistem imun (neutrofil, monosit, limfosit, sel dendritik), serta sel endotel dan keratinosit, termasuk fibroblas.<sup>13</sup>



**Gambar 4** Sel dan jaringan yang berperan selama proses penyembuhan luka mukosa rongga mulut.<sup>12</sup>

Saat cedera jaringan lunak rongga mulut, ada empat tahap penyembuhan luka berupa 1) hemostasis. Pada saat kerusakan jaringan dan pecahnya pembuluh darah, *coagulation cascade* diaktifkan untuk mencegah kehilangan darah dan memberikan penutupan sementara pada luka. Meskipun tidak ada data yang secara langsung membandingkan waktu pembekuan atau aktivasi trombosit pada luka kulit dan mukosa mulut, pada penelitian yang dilakukan sebelumnya, diketahui bahwa saliva mengurangi waktu pembekuan ketika ditambahkan ke sampel darah. Efek pada koagulasi ini dapat dikaitkan dengan tingginya tingkat faktor jaringan yang ditemukan dalam vesikula ekstrasel dalam saliva. Trombosit yang teraktivasi dan keratinosit yang masih hidup serta fibroblast mengeluarkan kemokin, seperti CXCL4, CXCL5, dan CXCL8, untuk dengan cepat memulai fase inflamasi dengan menarik sel imun ke daerah luka. Lukapada mukosa rongga mulut telah terbukti mengekspresikan tingkat yang lebih tinggi dari faktor pertumbuhan trombosit dibandingkan dengan luka pada kulit, yang dapat mengindikasikan peningkatan aktivasi trombosit pada luka mukosa mulut dibandingkan dengan luka kulit; 2) inflamasi.

Lokasi luka yang terbuka menyediakan tempat yang ideal bagi patogen oportunistik untuk berkoloni, membentuk biofilm, mengeluarkan faktor virulensi, yang kemudian menginfeksi inang dengan morbiditas terkait. Fase inflamasi dari penyembuhan luka bertujuan untuk menghilangkan debris dari lokasi yang terluka dan mencegah infeksi oleh patogen. Pola molekul terkait kerusakan dan pola molekul terkait patogen di dasar luka memicu *toll-like receptor*(TLR), RAGE, dan *signaling inflamasome*, yang mengarah ke cascade sitokin dan kemokin yang dilepaskan oleh residen sel yang menandai dimulainya fase inflamasi, dalam waktu beberapa jam setelah luka. Neutrofil, monosit, makrofag, sel mast, dan sel T memasuki permukaan luka sebagai respon terhadap gradien kemokin dan mendorong respon imun terhadap potensi penyerang patogen potensial; 3) proliferasi. Selama fase proliferasi, yang terjadi beberapa jam hingga beberapa hari setelah luka, sel endotel, fibroblast, dan selepit berpindah ke dalam lapisan luka untuk meregenerasi jaringan. Jaringan granulasi yang sangat tervasikularisasi dan terorganisasiscara luas yang dibuat oleh fibroblast dan sel endotel memberikan dukungan struktur dan nutrisi pada luka. Sementara itu, sel epitel mereparasi dasar luka melalui proses proliferasi, migrasi, dan diferensiasi; 4) remodeling. Setelah luka ditutupi dengan epitel baru dan keseimbangan inang-mikroba pulih, peradangan diatasi oleh sitokin anti-inflamasi. Makrofag beralih dari fenotipe M1 proinflamasi ke fenotipe M2 proresolusi dan mengeluarkan faktor pertumbuhan, matriks metaloproteinase (MMP), dan penghambat jaringan MMP (TIMP) untuk menstimulasi renovasi ECM yang diperantarai oleh fibroblast. Fase renovasi akhir penyembuhan luka ini dapat memakan waktu berminggu-minggu hingga berbulan-bulan, menghasilkan jaringan parut yang akhirnya dapat berangsurgangsur sembuh, meskipun jaringan tersebut mungkin tidak akan pernah mendapatkan kembali kekuatan tarik atau regangannya yang semula (Gbr.5).<sup>14,15</sup>



**Gambar 5** Tahapan penyembuhan luka di rongga mulut.<sup>11</sup>

## PEMBAHASAN

Kolagen adalah salah satu biomaterial yang paling banyak digunakan untuk memproduksi berbagai macam agen pengobatan regeneratif dan menunjukkan keuntungan besar karena merupakan protein struktur utama dari matriks ekstrasel.<sup>3</sup> Biomaterial berbasis kolagen telah digunakan sejak abad XIX untuk jahitan hingga sekarang untuk rekayasa jaringan, pengobatan regeneratif dan beberapa aplikasi lainnya.<sup>6</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Felician, dkk memperlihatkan potensi peptida kolagen yang berasal dari ubur-ubur dalam mempercepat penyembuhan luka dengan

meningkatkan faktor kemotaksis dan produksi fibroblas serta meningkatkan produksi kolagen pada kulit tikus sehingga mempercepat fase remodelling.<sup>4</sup> Lapisan hialin embrio LL mengandung kolagen dan berperan menjaga integritas dan morfogenesis, menunjukkan pentingnya kolagen dalam biologi bulu babi dan potensi kegunaannya dalam rekayasa jaringan.

Penelitian oleh Ferrario dkk<sup>15</sup>, membuktikan bahwa kolagen dari LL dapat menjadi alternatif yang valid, tidak hanya untuk kolagen yang berasal dari mamalia tetapi juga untuk kolagen yang berasal dari laut lainnya, karena hasil ekstraksi sebanding dan konformasi asli kolagen dari biomaterial itu sendiri dipertahankan.<sup>3</sup> Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya, bahwa kolagen dari berbagai echinodermata termasuk LL, berhasil digunakan untuk membuat membran tipis dan tahan mekanis untuk GTR, menunjukkan potensi sebagai alternatif pengganti substrat kolagen sapi.<sup>17</sup> Gen kolagen LL menunjukkan ciri-ciri struktur yang khas dari kolagen pembentuk fibril, dan ekspresinya dikaitkan dengan perkembangan embrio LL yang dapat memengaruhi produksi dan penggunaan kolagen LL dalam terapi regeneratif.<sup>9</sup>

Melloti dkk yang melakukan penelitian *collagen based like skin substitute* terhadap penyembuhan luka pada domba menunjukkan proses penyembuhan luka yang dinilai pada waktu yang berbeda melalui analisis klinis, histopatologis, dan molekul. Perlakuan pada domba meningkatkan re-epitelisasi luka seiring dengan proliferasi sel, ekspresi gen faktor pertumbuhan (VEGF-A), dan perkembangan adneksa kulit selama proses penyembuhan.

Selain itu, perawatan ini juga mengatur ekspresi gen kolagen tipe I dan III, sehingga meningkatkan pematangan jaringan granulasi menjadi dermis matur tanpa tanda-tanda jaringan parut seperti diamati pada luka yang tidak dirawat. Hasil yang diamati di antaranya yaitu penuhan inflamasi, re-epitelisasi yang lebih baik, maturasi dermis dan adneksa kulit yang tepat.<sup>16</sup>

Barzkar dkk, menyebutkan kolagen yang bersumber dari hewan laut memiliki zat yang dapat membantu mengobati lesi dengan berbagai tingkat keparahan. Penelitian menunjukkan bahwa kolagen laut dan turunannya bermanfaat dalam mencegah dan mengobati osteoporosis dan osteoarthritis, serta penyakit yang melibatkan tulang lainnya. Hal ini disebabkan bahwa kolagen meningkatkan kepadatan mineral tulang, pengendapan mineral, dan menghambat perkembangan dan penyebaran osteoporosis. Keunggulan kolagen laut dibandingkan sumber terestrial dibahas bersama dengan potensi sifat bioterapeutiknya untuk penyembuhan luka dan tulang.<sup>7</sup> Potensi ekstrak kolagen LL dapat dimanfaatkan untuk penyembuhan luka terbuka dari bedah mulut dan maksilosial maupun regenerasi jaringan periodontal.

Disimpulkan bahwa ekstrak kolagen laut adalah alternatif yang layak dan berkelanjutan dibandingkan dengan biomaterial marine lainnya digunakan dalam rekayasa jaringan, termasuk regenerasi jaringan periodontal dan luka terbuka bedah mulut dan maksilosial. Biokompatibilitas, sifat mekanik, dan potensi penerapannya yang beragam menjadikannya bahan yang cocok untuk biomedis dan terapi regeneratif di masa depan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sowjanya NP, Rao N, Bhushan NV, Krishnan G. Versatility of the use of collagen membrane in oral cavity. *J Clin Diagn Res* 2016;10:ZC30-3. doi: 10.7860/JCDR/2016/16060.7205. Epub 2016 Feb 1. PMID: 27042581; PMCID: PMC4800647.
2. Gonzalez AC, Costa TF, Andrade ZA, Medrado AR. Wound healing-A literature review. *Ann Braz Dermatol* 2016;91:614-20. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164741. PMID: 27828635; PMCID: PMC5087220.
3. Ferrario C, Rusconi F, Pulaj A, Macchi R, Landini P, Paroni M, et al. From food waste to innovative biomaterial: sea urchin-derived collagen for applications in skin regenerative medicine. *Mar Drug* 2020;18:414. <https://doi.org/10.3390/MD18080414>
4. Panggabean JA, Adiguna SP, Hardhiyuna M, Rahmawati SI, Sadi NH, Yoga GP, et al. Cutting edge aquatic-based collagens in tissue engineering. *Mar Drugs* 2023;21:87. doi: 10.3390/MD21020087. PMID: 36827128; PMCID: PMC9959471.
5. Felician FF, Yu RH, Li MZ, Li CJ, Chen HQ, Jiang Y, et al. The wound healing potential of collagen peptides derived from the jellyfish Rhopilema esculentum. *Chin J Traumatol* 2019;22:12-20. doi: 10.1016/j.cjtee.2018.10.004. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30827814; PMCID: PMC6529365.
6. Lin K, Zhang D, Macedo MH, Cui W, Sarmento B, Shen G. Advanced collagen-based biomaterials for regenerative biomedicine. *Adv Funct Mater* 2019; 29: 1804943.
7. Barzkar N, Sukhikh S, Babich O, Venmathi Maran BA, Tamadoni Jahromi S. Marine collagen: purification, properties and application. *Front Mar Sci* 2023;10:1245077. doi: 10.3389/fmars.2023.1245077
8. Rajabimashhadi Z, Gallo N, Salvatore L, Lionetto F. Collagen derived from fish industry waste: progresses and challenges. *Polymers* 2023;15:544. <https://doi.org/10.3390/polym15030544>
9. Fernández-Guarino M, Hernández-Bule ML, Bacci S. Cellular and molecular processes in wound healing. *Biomedic* 2023; 11: 2526. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092526>
10. Primadina N, Basori A, Perdanakusuma DS. Proses penyembuhan luka ditinjau dari aspek mekanisme seluler dan molekuler. *Qanun Medika* 2019;3:31-43. <https://doi.org/10.30651/jqm.v3i1.2198>
11. Smith PC, Martinez C. Oral mucosa in health and disease: wound healing in oral mucosa. Santiago: Springer International Publishing; 2018.p.77-8
12. Waasdorp M, Krom BP, Bikker FJ, van Zuijlen PPM, Niessen FB, Gibbs S. The bigger picture: why oral mucosa heals better than skin. *Biomolecules* 2021;11:1165. doi: 10.3390/biom11081165. PMID: 34439831; PMCID: PMC8394648.
13. Purnama H, Sriwidodo, Ratnawulan. Proses penyembuhan dan perawatan luka. *J Farmaka* 2019; 15: 252-4.
14. Melotti L, Martinello T, Perazzi A, Iacopetti I, Ferrario C, Sugni M, et al. A prototype skin substitute, made of recycled marine collagen, improves the skin regeneration of sheep. *Animal* 2021; 11(1). <https://doi.org/10.3390/ani11051219>.
15. Ferrario C. Marine-derived collagen biomaterials from echinoderm connective tissues. *Mar Environ Res* 2017;128:46-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.marenvres.2016.03.007>
16. di Benedetto. Production, characterization and biocompatibility of marine collagen matrices from an alternative and sustainable source: the sea urchin *paracentrotus lividus*. *Marine Drugs* 2014. 4912e4933. <http://dx.doi.org/10.3390/MD12094912>.
17. Piryaei F, Mostafavi PG, Shahbazzadeh D, Bagheri KP, Venom. Description on anatomy and histology of *Echinometra mathaei* Echinoidea: Camarodontia: Echinometidae, the Persian Gulf sea urchin. *Iranian J Aquatic Animal Health* 2018