



Efektivitas Ekstrak *Spirulina platensis* terhadap Jumlah Fibroblas pada Tikus yang Dilakukan Insisi pada Kulitnya

Riski Dwi Utami^{1*}, Olvaria Misfa², Bimby Irenesia³, Deinike Wanita Marwan⁴

^{1,3} Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Abdurrab, Kota Pekanbaru, Indonesia.

² Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Abdurrab, Kota Pekanbaru, Indonesia.

⁴ Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Abdurrab, Kota Pekanbaru, Indonesia.

*E-mail: riski.dwi.utami@univrab.ac.id

Article Info:

Received: 17 Februari 2023

in revised form: 21 April 2023

Accepted: 28 April 2023

Available Online: 15 Mei 2023

Keywords:

Wounds;

Fibroblasts;

Spirulina platensis

Corresponding Author:

Riski Dwi Utami

Departemen Fisiologi

Fakultas Kedokteran

Universitas Abdurrab

Kota Pekanbaru

Indonesia

E-mail:

riski.dwi.utami@univrab.ac.id

ABSTRACT

Fibroblasts play a role in the wound healing process. The active compound content of *Spirulina sp.* has fibroblastic activity. The use of extracts from *S. platensis* can play a role in the wound healing process. To analyze the effectiveness of *Spirulina platensis* extract on the number of fibroblasts in rats that were incised in their skin. This study used a randomized post test only control group design. Forty-eight male Wistar rats were skin incised and infected with *S.aureus* divided into 4 groups, namely the group given *S.platensis* extract at a dose of 500 mg/kgBW/day, a dose of 750 mg/kgBW/day, the negative control group was given saline solution and positive control group with diclofenac 20 mg/kgBW orally. The number of fibroblasts was counted on histopathological examination of the wound tissue on the 7th and 14th days covering 5 visual fields. Data analysis was carried out with a one way ANOVA test and continued with the LSD Post Hoc Test. The mean number of fibroblasts on the 7th day in the 500 mg/kgBW/day group, 750 mg/kgBW/day, positive control and negative control was 13.33 ± 3.615 ; 117.42 ± 3.980 ; 9.58 ± 2.417 ; and 4.00 ± 1.761 with $p < 0.001$. The number of fibroblasts on the 14th day in the 500 mg/kgBW/day, 750 mg/kgBW/day group, positive control and negative control was 16.17 ± 3.251 ; 19.67 ± 1.633 ; 12.17 ± 2.137 ; and 8.33 ± 2.317 with $p < 0.001$. The post hoc test found that the number of fibroblasts on day 7 significantly increased in the 500 mg/kgBB/day *S. platensis* group compared to the positive and negative control groups. While at a dose of 750 mg/kg/day, the number of fibroblasts was higher than the positive and negative control groups after 14 days of treatment. Administration of *Spirulina platensis* extract at doses of 500 and 750 mg/kg/day significantly increased the number of fibroblasts in the incision wounds of Wistar rats.



This open access article is distributed under a Creative Commons Attribution (CC-BY-NC-SA) 4.0 International license.

How to cite (APA 6th Style):

Utami,R.D.,Misfa,O.,Irenesia.B.,Marwan,D.W. (2023). Efektivitas Ekstrak *Spirulina platensis* terhadap Jumlah Fibroblas pada Tikus yang Dilakukan Insisi pada Kulitnya. *Indonesian Journal of Pharmaceutical (e-Journal)*, 3(2), 212-218.

ABSTRAK

Fibroblas berperan dalam proses penyembuhan luka. Kandungan senyawa aktif dari *Spirulina* sp. memiliki aktivitas fibroblas. Penggunaan ekstrak dari *S. platensis* dapat berperan dalam proses penyembuhan luka. Menganalisis efektifitas pemberian ekstrak *Spirulina platensis* terhadap jumlah fibroblas pada tikus yang dilakukan insisi pada kulitnya. Penelitian ini menggunakan randomized post test only control group design. Empat puluh delapan ekor tikus wistar jantan diinsisi kulitnya dan diinfeksi *S.aureus* dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok yang diberi ekstrak *S.platensis* dosis 500 mg/kgBB/hari, dosis 750 mg/kgBB/hari, kelompok kontrol negatif diberi larutan salin serta kelompok kontrol positif dengan pemberian diklofenak 20 mg/kgBB peroral. Jumlah fibroblas dihitung pada pemeriksaan histopatologis dari jaringan luka pada hari ke-7 dan ke-14 yang mencakup 5 lapang pandang. Analisis data dilakukan dengan uji one way ANOVA dan dilanjutkan dengan Post Hoc Test LSD. Rerata jumlah fibroblas hari ke-7 pada kelompok dosis 500 mg/kgBB/hari, 750 mg/kgBB/hari, kontrol positif dan kontrol negatif adalah $13,33\pm 3,615$; $117,42\pm 3,980$; $9,58\pm 2,417$; dan $4,00\pm 1,761$ dengan $p < 0,001$. Jumlah fibroblas hari ke-14 pada kelompok dosis 500 mg/kgBB/hari, 750 mg/kgBB/hari, kontrol positif dan kontrol negatif adalah $16,17\pm 3,251$; $19,67\pm 1,633$; $12,17\pm 2,137$; dan $8,33\pm 2,317$ dengan $p < 0,001$. Uji Post Hoc menemukan jumlah fibroblast pada hari ke-7 secara signifikan meningkat pada kelompok dosis *S. platensis* 500 mg/kgBB/hari dibandingkan kelompok kontrol positif dan negatif. Sementara pada dosis 750 mg/kgBB/hari, jumlah fibroblast lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol positif dan negatif setelah perlakuan selama 14 hari. Pemberian ekstrak *Spirulina platensis* dosis 500 dan 750 mg/kgBB/hari secara signifikan meningkatkan jumlah fibroblas pada luka insisi tikus wistar.

Kata Kunci: luka; fibroblast; *Spirulina platensis*

1. Pendahuluan

Luka merupakan kerusakan kontinuitas kulit, mukosa, dan tulang atau organ tubuh lain diakibatkan oleh kontak fisik maupun termal. Studi kohort di Inggris memperkirakan terdapat 3,8 juta pasien yang melakukan perawatan luka pada tahun 2017-2018. Beban biaya yang dikeluarkan untuk perawatan luka mencapai £ 8,3 juta. Jumlah tersebut mengalami peningkatan dibandingkan studi tahun 2012-2013 [1]. Sementara, data di Singapura menemukan perawatan luka menyebabkan pemanjangan lama rawat inap dibandingkan kasus akut tanpa luka [2]. Terdapatnya luka juga akan mempengaruhi kualitas hidup dari pasien [3].

Penyembuhan luka melibatkan interaksi dari interaksi molekul sitokin, reaksi imunologis, dan reaksi seluler untuk memulihkan integritas struktural jaringan. Proses tersebut dibagi menjadi fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodelling*. Proses inflamasi akan menghasilkan berbagai macam sitokin dan kemoatraktan yang berfungsi untuk memicu terjadinya proliferasi dan migrasi dari sel fibroblas. Lebih lanjut, fibroblas berperan penting untuk melakukan sekresi matriks ekstraseluler, kontraksi luka, dan *remodelling* pada seluruh fase penyembuhan luka. Sehingga, saat ini telah berkembang berbagai terapi yang menargetkan migrasi dan proliferasi dari fibroblast [4,5].

Penggunaan berbagai senyawa fitokimia telah diteliti kebermanfaatannya dalam proses penyembuhan luka, termasuk proliferasi dalam fibroblas. Herbal dari daerah

Timur Tengah seperti *C. Arvensis*, *L. stoechas*, dan *H. Italicum*, sebelumnya telah diteliti memiliki kandungan fenol yang dapat bekerja sebagai antioksidan dan meningkatkan proliferasi dari fibroblast [6]. Penggunaan tanaman yang tersebar luas seperti *C. sinensis* dan *P. ginseng* telah menunjukkan kebermanfaatan dalam proliferasi dan migrasi sel fibroblas pada luka [7]. Sementara, penelitian di Indonesia yang menggunakan hasil budi daya Aloe vera juga menemukan penggunaan ekstrak pada dosis rendah dapat membantu migrasi dan viabilitas dari fibroblast [8].

Studi pendahuluan sebelumnya telah menemukan bahwa penggunaan ekstrak *Spirulina platensis* yang terdapat di Indonesia, dapat membantu dalam proses penyembuhan luka. Penggunaan secara topikal ditemukan dapat memicu proliferasi dan migrasi dari fibroblast [9]. Sementara penggunaan secara per oral juga telah menunjukkan kebermanfaatan dalam proses inflamasi, terutama terhadap sel-sel inflamasi [10]. Lebih lanjut, sel inflamasi juga berkaitan dengan proliferasi dari sel fibroblas [4]. Sehingga, penggunaan ekstrak *S. platensis* secara per oral dapat berpengaruh pada sel fibroblas.

2. Materi dan Metode

Ekstrak *Spirulina platensis*

Ekstrak yang digunakan dalam penelitian ini adalah *S. platensis powder* nomor registrasi FDA AS 15594742028 dan nomor CERES 50OGA1200043 (9241). *S. platensis powder* dimaserasi dalam larutan etanol 95% dengan konsentrasi 1:10 (satu bagian dari bubuk *S. platensis* dimaserasi dalam 10 bagian larutan etanol 95%). Proses maserasi dilakukan selama lima hari dalam wadah gelas. Kemudian diaduk setiap hari untuk memastikan keseragaman proses maserasi. Setelah lima hari, larutan disaring dengan kertas saring *Grade 1 Whatman* dan dievaporasi menggunakan mesin *rotary evaporator* pada suhu titik didih etanol sampai diperoleh ekstrak kental. Ekstrak *S. platensis* ini digunakan sebagai bahan dalam tes selanjutnya yang dijelaskan lebih lanjut di bawah ini.

Hewan Coba

Empat puluh delapan ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan umur 2-3 bulan dengan berat badan 100-200 gram diaklimatisasi selama 7 hari pada suhu 25-28°C dan tingkat kelembaban 70-75%. Hewan coba dibagi secara acak menjadi 8 kelompok dan dilakukan insisi sepanjang 4 cm. Masing-masing kelompok kemudian dipisahkan menjadi kelompok pengamatan selama 7 hari dan 14 hari, dengan masing-masing memiliki 4 kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan I (C1) diberikan ekstrak *Spirulina platensis* per oral dosis 500 mg/kgBB, kelompok perlakuan II (C2) 750 mg/kgBB selama 14 hari, kelompok kontrol negatif (X1) diberikan larutan salin 0,9%, dan kelompok kontrol positif (X2) diberikan natrium diklofenak 20 mg/kgBB peroral selama 14 hari.

Prosedur insisi

Tikus dibuat sayatan menggunakan scalpel sepanjang 4 cm dan kedalaman 0,25 cm scalpel.

Jumlah Fibroblas

Jumlah fibroblast didapatkan dari pemeriksaan biopsi jaringan pada hari ke-7 dan ke-14 dan pewarnaan dengan HE. Rerata jumlah fibroblas dihitung pada 5 lapang pandang di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x.

Analisis statistik

Uji yang digunakan pada penelitian ini adalah uji *One Way Anova* untuk melihat adanya perbedaan jumlah fibroblas keempat kelompok perlakuan. Besarnya perbedaan pada masing - masing kelompok dilakukan analisis lebih lanjut menggunakan *Post Hoc Test LSD*. Nilai signifikansi pada penelitian ini adalah apabila variabel yang dianalisis memiliki nilai $p < 0,05$. Semua analisis statistik yang dilakukan menggunakan program komputer SPSS 25.00.

3. Hasil Penelitian

Seluruh sampel yang digunakan memiliki rata-rata berat badan yang hampir sama antar kelompok hingga hari ke-7 dan ke-14 sesuai kelompok lama pengamatan. Tikus hidup sampai akhir penelitian serta diterminasi pada akhir penelitian.

Tabel 1. Jumlah Fibroblas pada Hari Ke-7

Kelompok	Mean	SD	Nilai p
Kontrol negatif	4,00	1,761	p < 0,001
Kontrol positif	9,58	2,417	
Ekstrak <i>S.platensis</i> dosis 500 mg/kgBB	13,33	3,615	
Ekstrak <i>S.platensis</i> dosis 750 mg/kgBB	17,42	3,980	

Jumlah fibroblas pada hari ke-7 paling banyak didapatkan pada kelompok perlakuan dengan pemberian *S. platensis* dosis 750 mg/kgBB/hari. Perbedaan signifikan ditunjukkan oleh kelompok perlakuan pemberian ekstrak *S. platensis* 750 mg/kgBB/hari terhadap kelompok kontrol negatif. Jumlah fibroblas kelompok pemberian *S. platensis* 500 mg/kgBB/hari menunjukkan perbedaan signifikan terhadap kelompok kontrol positif dan kontrol negatif.

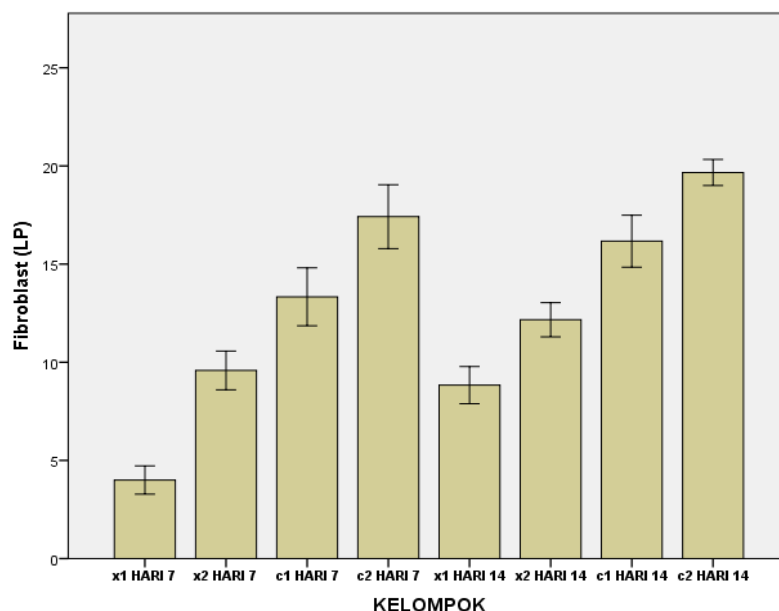
Tabel 2. Jumlah Fibroblas pada Hari Ke-14

Kelompok	Mean	SD	Nilai p
Kontrol negatif	8,83	2,317	p < 0,001
Kontrol positif	12,17	2,137	
Ekstrak <i>S.platensis</i> dosis 500 mg/kgBB	16,17	3,251	
Ekstrak <i>S.platensis</i> dosis 750 mg/kgBB	19,67	1,633	

Jumlah fibroblas pada hari ke-14 paling banyak didapatkan pada kelompok perlakuan dengan pemberian *S. platensis* dosis 750 mg/kgBB/hari. Perbedaan signifikan ditunjukkan oleh kelompok perlakuan pemberian ekstrak *S. platensis* 750 mg/kgBB/hari terhadap kelompok kontrol positif dan kelompok kontrol negatif. Jumlah fibroblas kelompok pemberian *S. platensis* 500 mg/kgBB/hari hanya menunjukkan perbedaan signifikan terhadap kelompok kontrol negatif.

Pada penelitian ini terdapat kenaikan rerata jumlah fibroblas pada hari ke-14 untuk masing-masing kelompok dibandingkan hari ke-7. Jumlah fibroblas pada hari ke-14 pada kelompok kontrol positif memberikan kenaikan yang signifikan dibandingkan kelompok kontrol positif dan kontrol negatif pada hari ke-7. Dosis *S. platensis* sebesar 750 mg/kgBB/hari pada hari ke-7 telah menunjukkan rerata jumlah fibroblas yang lebih tinggi secara bermakna dibandingkan rerata jumlah fibroblas pada kelompok kontrol positif dan kontrol negatif pada hari ke-14. Sementara pada kelompok perlakuan dengan kedua dosis memiliki rerata yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol positif, kontrol negatif, maupun kelompok dosis serupa pada hari ke-7.

Proses penyembuhan luka merupakan proses yang kompleks yang terdiri dari tahap inflamasi, proliferasi, dan remodelling. Fibroblas merupakan sel yang berfungsi dalam proses proliferasi dan remodelling. Sekresi matriks ekstraseluler seperti kolagen yang berperan dalam pembentukan matriks ekstraseluler. Lebih lanjut, sel miofibroblas yang berasal dari diferensiasi sel fibroblas berperan dalam kontraksi dan penutupan jaringan luka [4].



Gambar 1. Perbedaan Rerata Jumlah Fibroblas Antar Kelompok

Diklofenak merupakan obat anti inflamasi non steroid yang dapat mempengaruhi proses penyembuhan luka melalui ekspresi dari matriks metalloproteinase. Studi uji acak terkontrol oleh Reddy et. al. menemukan terdapat perbaikan luka paska operasi setelah pemberian injeksi diklofenak 75 mg maupun piroxicam 40 mg secara intramuskular selama 3 hari, terutama dalam mengurangi edema dan eritema [11]. Sementara studi oleh Costa et al. menggunakan gel diklofenak pada tikus yang dilakukan luka eksisi. Pemberian diklofenak menyebabkan peningkatan jumlah fibroblas yang lebih tinggi pada hari ke-7 dan ke-14 dibandingkan dengan pemberian salin [12]. Sehingga, studi ini menggunakan diklofenak dan salin sebagai kontrol positif dan kontrol negatif.

Studi oleh Pauzi et. al. melakukan pengamatan ekstrak *S. platensis* dengan konsentrasi 50µg/mL terhadap kultur sel fibroblas dermis manusia (HDF). Ekstrak air dari *S. platensis* memberikan gambaran proliferasi dan migrasi HDF yang lebih baik berdasarkan penilaian menggunakan metode *scratch assay* dibandingkan dengan ekstrak etanol maupun metanol. Lebih lanjut, pada konsentrasi *S. platensis* yang lebih tinggi, ditemukan terjadi penurunan viabilitas dari sel fibroblas [13]. Hal tersebut sejalan dengan penelitian ini yang menemukan peningkatan jumlah fibroblas paska pemberian ekstrak *S. platensis*. Studi kami menggunakan ekstrak etanol dari *S. platensis*. Penggunaan ekstrak air dimungkinkan dapat memberikan hasil yang lebih baik.

Nurul et. al. menggunakan pemeriksaan histologis untuk mengamati pengaruh pemberian gel ekstrak *S. platensis* 12% pada luka ginggiva tikus. Jumlah fibroblas pada kelompok perlakuan secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok dengan

pemberian CMC-Na 2% maupun gel asam hialuronat pada hari ke-3, ke-5, dan ke-7 [14]. Hasil tersebut sejalan dengan studi ini yang menunjukkan peningkatan fibroblas pada model tikus setelah terapi dengan *S. platensis*. Studi tersebut menggunakan ekstrak *S. platensis* dalam bentuk gel dan luka diberikan pada ginggiva yang merupakan lapisan mukosa.

Penelitian oleh Irenesia *et.al* menggunakan model luka insisi pada kulit tikus dengan pemberian ekstrak *S. platensis* berupa krim dan ointment dengan konsentrasi 0,1% selama 14 hari. Jumlah fibroblas secara signifikan lebih tinggi pada kelompok perlakuan, terutama yang mendapatkan ekstrak *S. platensis* dalam bentuk sediaan ointment [9]. Penelitian kami mengonfirmasi temuan tersebut bahwa fibroblas dapat meningkat pada luka insisi pada tikus. Namun, studi kami menggunakan *S. platensis* dalam bentuk peroral dan diklofenak sebagai kontrol positif.

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan kebermanfaatan ekstrak *S. platensis* terhadap jumlah fibroblas dalam bentuk sediaan krim dan ointment [9]. Studi kami menunjukkan kebermanfaatan *S. platensis* juga dapat ditemukan pada bentuk sediaan per oral. Belum terdapat studi yang mengamati perbedaan farmakologi antar bentuk sediaan dari ekstrak *S. platensis*. Namun, pemberian *S. platensis* secara per oral pada studi kami tidak menunjukkan efek toksik hingga dosis 750 mg/kgBB. Lebih lanjut, penelitian pendahuluan telah menunjukkan kebermanfaatan ekstrak *S. platensis* yang diberikan secara per oral dalam memperbaiki gambaran sel inflamasi pada luka insisi yang diinfeksi dengan *Staphylococcus aureus*. Pencegahan pemanjangan fase inflamasi dalam penyembuhan luka dapat mencegah perkembangan luka menjadi kronik [10].

Senyawa asam sinamat, narigenin, kaemferol, temsirolimus, fosfatidilserin, dan sulfokuinosisil diasilgliserol diduga memiliki peranan dalam pengaruh *S. platensis* terhadap fibroblast [14]. Ekstrak *S. platensis* pada tikus yang diberikan luka sayat sedalam 1,5 cm memberikan peningkatan bFGF dan VEGF.¹⁵ Kombinasi ekstrak *S. platensis* dengan kitosan juga ditemukan dapat meningkatkan ekspresi dari TGF- β dan PDGF dari sel fibroblast [16]. Lebih lanjut, studi yang menggunakan sel fibroblas menunjukkan penggunaan ekstrak *S. platensis* dapat memicu fosforilasi dan aktivasi dari jalur PI3K dan Akt disertai peningkatan Cdk2, Cdk4, dan Cdk6 yang bersinergi untuk memicu terjadinya proliferasi dan migrasi dari fibroblast [17].

Studi kami menunjukkan efek pemberian ekstrak *S. platensis* yang sesuai dari penelitian sebelumnya. Penelitian lebih lanjut mengenai perbedaan farmakologi dari berbagai macam metode ekstraksi dan bentuk sediaan dari *S. platensis* diperlukan untuk mendapatkan manfaat yang optimal. Pengamatan penanda molekuler dari proses penyembuhan luka yang dipengaruhi oleh *S. platensis* secara langsung diperlukan untuk memahami jalur yang mekanisme yang terlibat.

4. Kesimpulan

Pemberian ekstrak *Spirulina platensis* pada tikus dengan luka insisi yang dengan dosis 500 mg/kgBB/hari maupun dosis 750 mg/kgBB/hari dapat meningkatkan jumlah fibroblas. Peningkatan jumlah fibroblas antar kelompok perlakuan tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan.

Referensi

- [1] Guest JF, Fuller GW, Vowden P. Cohort study evaluating the burden of wounds to the UK's National Health Service in 2017/2018: Update from 2012/2013. *BMJ Open*. 2020;10(12):1-15.

- [2] [2] Sen CK. *Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates*. *Adv Wound Care*. 2021;10(5):281–92.
- [3] Sari Y, Purnawan I, Taufik A, Sumeru A. *Quality of Life and Associated Factors in Indonesian Diabetic Patients with Foot Ulcers*. *Nurse Media J Nurs*. 2018;8(1):13.
- [4] Desjardins-Park HE, Foster DS, Longaker MT. *Fibroblasts and wound healing: An update*. *Regen Med*. 2018;13(5):491–5.
- [5] Bainbridge P, Healing W, Repair T. *Wound Healing and The Role of Fibroblasts*. *J Wound Care*. 2013;22(8):407–12.
- [6] Addis R, Cruciani S, Santaniello S, Bellu E, Sarais G, Ventura C, et al. *Fibroblast proliferation and migration in wound healing by phytochemicals: Evidence for a novel synergic outcome*. *Int J Med Sci*. 2020;17(8):1030–42.
- [7] Shedoeva A, Leavesley D, Upton Z, Fan C. *Wound healing and the use of medicinal plants*. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2019;2019(Figure 1).
- [8] Rizqi J, Fitriawan AS. *Low-dose Indonesian Aloe vera Increases Viability and Migration of the Fibroblast: An In Vitro Study*. *Open Access Maced J Med Sci*. 2022;10:256–61.
- [9] Irenesia B, Yuniarti R, Mahati E. *Effectiveness Cream and Ointment of Spirulina platensis extract against amount of Fibroblas and Wound Area: Study on white rats whose skin is incised*. *Indones J Environ Manag Sustain* [Internet]. 2020 Jun 26;4(2). Available from: <https://www.ijoems.com/index.php/ijems/article/view/116>
- [10] Utami RD, Kristina TN, Yuniati R. *Spirulina platensis Extract Reduces Serum TNF- α , Neutrophils, and Increases Macrophage Count in Skin Incisional Mice Model*. *Indones J Environ Manag Sustain*. 2020;4(2).
- [11] Madinur CRJ, Tubachi P, Tubachi P, Godhi AS, Godhi AS. *A comparative study of the effect of piroxicam versus diclofenac on wound healing in clean abdominal wounds*. *Int Surg J*. 2018;5(3):1041.
- [12] Costa FL da S, Tiussi LD, Nascimento MS, Corrêa AC de S, Yasojima EY, Pires CAA. *Diclofenac topical gel in excisional wounds maintain heal quality and reduce phlogistic signals*. *Acta Cir Bras*. 2014;29(5):328–33.
- [13] Nur P, Syarina A, Govindarajan K, Abas F, Arulselvan P. *Wound healing potential of spirulina platensis extracts on human dermal fibroblast cells original article: wound healing potential of spirulina platensis laboratory of vaccines and immunotherapeutics*. Institute of Bioscience Department of Food Science, . 2015;(May).
- [14] Nurul DA, Hendrawati, Maria V. *Pengaruh Aplikasi Topikal Gel Ekstrak Spirulina platensis 12% Terhadap Jumlah Sel Fibroblas Pada Proses Penyembuhan Luka Gingiva Tikus Sprague dawley*. Repositori UGM. Universitas Gadjah Mada; 2020.
- [15] Elbially ZI, Assar DH, Abdelnaby A, Asa SA, Abdelhiee EY, Ibrahim SS, et al. *Healing potential of Spirulina platensis for skin wounds by modulating bFGF, VEGF, TGF- β 1 and α -SMA genes expression targeting angiogenesis and scar tissue formation in the rat model*. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2021;137(November 2020):111349. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111349>
- [16] Liu P, Lee MK, Choi JW, Choi YH, Nam TJ. *Crude protein from spirulina increases the viability of CCD-986sk cells via the EGFR/MAPK signaling pathway*. *Int J Mol Med*. 2019;43(2):771–8.
- [17] Liu P, Choi JW, Lee MK, Choi YH, Nam TJ. *Wound healing potential of spirulina protein on CCD-986sk cells*. *Mar Drugs*. 2019;17(2):1–14.