

Vicania Raisa

by Vicania Raisa

Submission date: 03-Jun-2021 06:23PM (UTC+0700)

Submission ID: 1599601758

File name: Rahman_Potensi_Kolagen_sebagai_Bahan_Aktif_Sediaan_Farmasi.docx (891.18K)

Word count: 7716

Character count: 50621



9 772686 250000

e-ISSN : 2686-2506

Majalah Farmasetika,
<https://doi.org/10.24198/mfarmasetika>.



Artikel Review: Potensi Kolagen sebagai Bahan Aktif Sediaan Farmasi

Vicania Raisa Rahman, Dr. Marline Abdassah Bratadiredja MS., Apt. Nyi Mekar Saptarini, M.Si, Apt.

Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia

Abstrak

Kolagen merupakan protein yang terdapat di kulit, tendon, tulang rawan, dan organ dengan kandungan sekitar 30% atau lebih dari protein total. Saat ini, kolagen telah ditemukan mempunyai 29 jenis dengan struktur dan urutan asam amino yang berbeda. Kolagen mempunyai karakteristik fisikokimia yang baik yaitu bersifat biokompatibel, biodegradable, antigenisitas yang rendah, dan nontoksik dengan berbagai aktivitas yang dapat mendukungnya sebagai sediaan farmasi. Review artikel dilakukan untuk mengumpulkan informasi tentang kolagen yang memiliki berbagai aktivitas sebagai sediaan farmasi. Artikel dikumpulkan dari 107 artikel penelitian. Artikel ini membahas tentang potensi kolagen sebagai sediaan farmasi untuk kesehatan. Hasil yang didapatkan adalah kolagen memiliki banyak peran dalam tubuh sehingga memiliki banyak aktivitas untuk kesehatan, terutama sebagai antiinflamasi, menyembuhkan luka, kondroprotektif, pertumbuhan dan homeostasis kulit, tendon, tulang, otot, dan saraf, dan antikanker. Kolagen sangat mempengaruhi tubuh dan dapat dijadikan sediaan farmasi sebagai suplemen, kosmetik, ataupun scaffolding material untuk kesehatan.

Kata kunci: Asam amino, kesehatan, kolagen, sediaan farmasi.

1. Pendahuluan

Kolagen merupakan protein yang terdapat di kulit, tendon, tulang rawan, dan organ dengan kandungan sekitar 30% atau lebih dari protein total. Kolagen terdapat pada manusia dan hewan ^[1-2]. Saat ini, kolagen telah ditemukan mempunyai 29 jenis dengan struktur dan urutan asam amino yang berbeda ^[3].

Kolagen mempunyai peran penting dalam tubuh yaitu sebagai pembangun tulang, gigi, sendi, otot, dan kulit sehingga diperlukan oleh tubuh ^[1]. Namun, kolagen dapat berkurang karena beberapa faktor seperti penuaan, banyak terpapar sinar ultraviolet, merokok, dan diabetes ^[4-6]. Kekurangan kolagen ini dapat menyebabkan tubuh menjadi sulit untuk melaksanakan perannya sehingga terjadilah gangguan dalam tubuh seperti penuaan kulit, inflamasi, penyembuhan luka lebih lambat, massa otot menurun, dan tulang rawan melemah (nyeri sendi atau osteoarthritis) ^[4,6-10]. Oleh karena itu, dibutuhkan kolagen dari luar tubuh untuk dapat mencegah hal tersebut terjadi ^[11].

Kolagen memiliki berbagai aktivitas seperti aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antidiabetes, dan antikanker sehingga banyak digunakan dalam sediaan farmasi seperti kosmetik, biomedis, ataupun suplemen ^[11-16]. Selain itu, kolagen juga mempunyai karakteristik fisikokimia yang baik yaitu bersifat biokompatibel, *biodegradable*, antigenisitas yang rendah, dan nontoksik sehingga memiliki keunggulan tersendiri ^[16].

Karena kolagen mempunyai berbagai macam aktivitas yang dapat mencegah ataupun mengobati berbagai penyakit dan sumber kolagen juga mudah untuk ditemukan maka kolagen menjadi alternatif yang baik untuk pengobatan saat ini. Oleh karena itu, banyak peneliti tertarik melakukan penelitian tentang potensi kolagen sebagai bahan baku sediaan farmasi ^[11-13]. Telah banyak peneliti yang melakukan *review* tentang kolagen baik sebagai kosmetik, biomedis, ataupun suplemen. Hashim *et al* (2015) melakukan *review* kolagen sebagai suplemen. Rodriguez *et al* (2018) melakukan *review* kolagen sebagai kosmetik. Lin *et al* (2019) melakukan *review* kolagen

sebagai biomedis. Subhan *et al* (2020) melakukan *review* kolagen dari ikan sebagai biomedis. Dari kebanyakan peneliti yang melakukan *review*, tidak banyak yang membahas aplikasi semua jenis kolagen. Biasanya peneliti hanya membahas jenis kolagen I dan II. Selain itu, kini banyak peneliti yang telah meneliti potensi kolagen yang baru. Oleh karena itu, saya akan melakukan *review* potensi semua jenis kolagen sebagai bahan baku sediaan farmasi sebagai kosmetik, biomedis, ataupun suplemen dengan keterbaruan penelitian yang telah dilakukan.

2. Metode

Penulisan *review* ini dimulai pada Maret 2021, melalui penelusuran data dan informasi dari situs pencarian *Google Scholar* dengan kata kunci “collagen”, “collagen potency”, “collagen potencial”, “kolagen”, dan “potensi kolagen”. Kriteria inklusi pada *review* ini adalah artikel dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris, merupakan hasil penelitian uji *in silico*, *in vitro*, dan *in vivo*, dan berkaitan dengan kolagen sebagai zat aktif. Dan kriteria eksklusi adalah artikel yang tidak tersedia dalam *full paper* secara gratis, berkaitan dengan kolagen di luar bidang farmasi, dan merupakan hasil *review* artikel terkait dengan kolagen.



9 772686 250000
e-ISSN : 2686-2506



3. Hasil

Tabel 1. Sumber Artikel

Sumber Artikel	<i>Google Scholar</i>
Jumlah Artikel	284190
Artikel Terpilih	107

Tabel 2. Potensi Kolagen sebagai Bahan Aktif Sediaan Farmasi

Tipe Kolagen	Struktur	Distribusi di Jaringan	Fungsi/Aplikasi	Penelitian In Vitro/In Vivo/Klinis	Referensi
I	<i>Fibril-forming collagen</i>	Sebagian besar jaringan ikat, seperti kulit, tulang, tendon, dermis, ligamen, kornea, dan pembuluh darah.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Antioksidan. 2. Pencegahan diastasis rekti. 3. Kondroprotektif. 4. Antiinflamasi 5. <i>Antiaging</i>. 6. <i>Scaffolding material</i>. 7. Menyembuhkan luka. 	<p>In vitro:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kolagen tipe 1 dari <i>Todarodes pacificus</i> menunjukkan aktivitas antioksidan yaitu dari nilai IC₅₀ dengan metode DPPH-RSA yaitu 417,43 µg/ml, metode HRSA yaitu 149,9 µg/ml, metode HPSA yaitu 254,88 µg/ml, dan metode ABTS-RSA yaitu 1,306 mg/ml. Semua metode 	[11,21–27]

			<p>8. Menyembuhkan ruptur <i>rotator cuff</i> tendon.</p>	<p>kecuali HRSA menunjukkan aktivitas antioksidan kolagen ini lebih tinggi dibandingkan asam askorbat dimana nilai IC₅₀ asam askorbat dengan metode DPPH-RSA yaitu 9.66 µg/ml, HRSA yaitu 212.9 µg/ml, HPSA yaitu 125.64 µg/ml, dan ABTS-RSA yaitu 0.340 mg/ml</p> <p>2. Kadar kolagen tipe I dan tipe III yang rendah di garis tengah dinding perut mungkin berperan dalam perkembangan diastasis rekti.</p> <p>In vivo:</p> <p>1. Konsumsi kolagen setelah 12 minggu dapat melindungi dari <i>cartilage loss</i> dan antiinflamasi untuk nyeri yang dirasakan.</p>	
--	--	--	---	---	--

				<p>2. Produk Pure Gold Collagen® dapat meningkatkan densitas kolagen dan kekencangan kulit setelah 12 minggu pemakaian. Selain itu, juga dapat mengurangi kekeringan kulit dan mengurangi tanda-tanda penuaan seperti keriput dan garis lipatan nasolabial setelah 60 hari pemakaian.</p> <p>3. Diuji pada 14 pasien dengan defek infraboni bilateral atau kontralateral, dilakukan cangkok jaringan dari sapi (Bio-Oss Collagen) dengan membran kolagen Bio-Gide (mengandung kolagen tipe 1). Hasilnya adalah adanya peningkatan regenerasi periodontal. Produk ini meningkatkan secara</p>	
--	--	--	--	--	--

				<p>signifikan tinggi <i>alveolar crest</i>.</p> <p>4. Diuji pada orang dewasa 18 tahun atau lebih dengan kurang lebih satu luka yang kronis. Matriks kolagen tipe 1 dan <i>polyhexamethylene biguanide hydrochloride</i> (antimikroba) digunakan untuk mengobati luka. Hasilnya adalah 73% adanya pengurangan area luka setelah 12 minggu dan 37% luka tertutup total dengan waktu rata-rata 6,7 minggu. Pengobatan ini tampaknya berdampak positif terhadap proses penyembuhan luka kronis yang tidak responsif terhadap pengobatan sebelumnya.</p>	
--	--	--	--	--	--

				5. Diuji pada pasien dengan robekan rotator cuff dengan cedera traumatis di bahu. Kolagen ini berperan penting dalam menyembuhkan ruptur <i>rotator cuff tendon</i> .	
II	<i>Fibril-forming collagen</i>	Tulang rawan hialin, <i>intervertebral disc</i> , <i>vitreous body</i> pada mata, dan telinga bagian dalam.	1. Kondroprotektif . 2. Mengurangi nyeri pada osteoarthritis.	In vitro: Perancah kolagen ini dengan kondroitin sulfat tanpa adanya faktor pertumbuhan berpotensi sebagai terapi pencegahan osteoarthritis. In vivo: 1. Diuji pada tikus. Kolagen ini mendorong perbaikan tulang rawan dalam kondisi inflamasi. 2. Diuji pada 39 pasien osteoarthritis lutut. Setelah 3 bulan pengobatan, konsumsi kolagen ini dengan kombinasi asetaminofen	[21,28-30]

				lebih baik dalam mengurangi nyeri sendi daripada konsumsi asetaminofen saja.	
III	<i>Fibril-forming collagen</i>	Sebagian besar jaringan ikat, seperti kulit, tulang, tendon, dermis, ligamen, kornea, dan pembuluh darah.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pencegahan diastasis rekti. 2. Menyembuhkan luka. 3. Kondroprotektif. 4. Perbaikan <i>rotator cuff</i> tendon. 5. Terlibat dalam pembentukan tulang. 	<p>In vitro:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kadar kolagen tipe I dan tipe III yang rendah di garis tengah dinding perut mungkin berperan dalam perkembangan diastasis rekti. <p>In vivo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kekurangan kolagen ini pada tikus menyebabkan adanya jaringan parut yang lebih banyak daripada tikus yang tidak kekurangan kolagen ini. 2. Diuji dari spesimen kulit manusia normal dan bekas luka hipertropik dari janin dan pasien luka bakar dari berbagai usia. Kolagen ini 	[21,24,27,31–34]

				<p>berkurang seiring bertambahnya usia yang mengubah ketegangan, elastisitas, dan penyembuhan kulit.</p> <p>3. Diuji pada mencit. Defisiensi kolagen menyebabkan peningkatan heterogenitas dan ketebalan rata-rata diameter kolagen fibril.</p> <p>4. Diuji pada pasien dengan robekan rotator cuff dengan cedera traumatis di bahu. Kolagen ini berperan penting dalam menyembuhkan ruptur <i>rotator cuff tendon</i>.</p> <p>5. Diuji pada mencit. Apabila kolagen ini menurun maka secara signifikan menurunkan massa tulang trabekular.</p>	
--	--	--	--	---	--

IV	<i>Network-forming collagen</i>	Membran basal.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Berpotensi sebagai <i>vascular graft material</i> untuk terapi penyakit arteri koroner. 2. Berpotensi sebagai terapi fibrosis hati. 3. Berperan dalam penyembuhan luka. 	<p>In vitro: Diuji penggunaan <i>electrospun PLLA nanofibers with immobilized COL-IV</i> dengan teknik iradiasi sinar gamma. Hasilnya adalah adanya peningkatan endotelisasi.</p> <p>In vivo: <ol style="list-style-type: none"> 1. CO4-MMP (fragmen kolagen IV terdegradasi) meningkat pada tikus fibrosis hati. 2. Diuji pada mencit. Kolagen berperan dalam regenerasi jaringan dan penyembuhan luka. </p>	[21,35–37]
V	<i>Fibril-forming collagen</i>	Jaringan ikat, tulang rawan hialin, dan sistem saraf.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Berperan dalam fibrillogenesis stroma kornea. 2. Berperan dalam pembentukan tendon. 	<p>In vivo: <ol style="list-style-type: none"> 1. Diuji pada mencit. Jika tidak ada kolagen ini, maka menyebabkan penurunan kekuatan tarik dan kekakuan stroma kornea yang parah. 2. Diuji pada mencit. Apabila tidak ada kolagen ini, maka </p>	[21,38,39]

				menyebabkan penurunan kekuatan tarik dan kekakuan tendon.	
VI	<i>Beaded filament forming collagen</i>	Tulang, kulit, tulang rawan hialin, intervertebral disk, saraf perifer, dan pembuluh darah.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kondroprotektif. 2. Mungkin berperan dalam penyembuhan luka. 3. Berpotensi untuk perkembangan terapi transplantasi islet sebagai terapi diabetes tipe 1. 4. Berperan dalam fibrillogenesis tendon. 5. Berperan dalam regenerasi otot. 6. Berperan dalam homeostasis otot. 7. Kolagen ini berperan dalam 	<p>In vitro:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Digunakan <i>PEG-CS 3D biomimetic hydrogel</i> dengan kolagen ini untuk pembentukan jaringan tulang rawan. Setelah 3 minggu, terbentuk jaringan tulang rawan yang kuat. Sehingga kolagen ini dapat menjadi bahan biologis untuk prosedur implantasi autologus. 2. Pengatur kunci dari perakitan matriks dermal, komposisi, dan perilaku fibroblast. 3. Berkontribusi pada kelangsungan hidup sel islet sehingga berpotensi untuk perkembangan terapi transplantasi islet sebagai 	[10,21,40–50]

			<p>perakitan dan pematangan tulang.</p> <p>8. Berperan dalam regenerasi saraf perifer.</p> <p>9. Berperan dalam melindungi SSP selama penuaan fisiologis (memori).</p> <p>10. Berperan dalam pembentukan kekuatan tarik kulit.</p> <p>11. Berpotensi sebagai terapi rambut rontok.</p> <p>12. Berpotensi sebagai antimikroba.</p>	<p>terapi yang menjanjikan untuk diabetes tipe 1.</p> <p>In vivo:</p> <p>1. Diuji pada mencit. Apabila tidak ada kolagen ini akan menurunkan kekuatan tarik dan kekakuan tendon.</p> <p>2. Diuji pada mencit. Kekurangan kolagen ini dapat menyebabkan regenerasi otot terganggu dan kemampuan <i>satellite cell self-renewal</i> berkurang setelah cedera. Dan apabila kolagen ini tidak ada menyebabkan penurunan kekakuan otot yang signifikan yang mengganggu aktivitas <i>satellite cell</i> dalam perbaikan otot.</p> <p>3. Diuji pada mencit. Apabila kolagen ini tidak ada menyebabkan penurunan fluks autofagi yang</p>	
--	--	--	---	--	--

				<p>menyebabkan apoptosis dan degenerasi serat otot.</p> <p>4. Diuji pada mencit. Kurangnya kolagen ini dapat menyebabkan kelainan tulang. Jika tidak ada kolagen ini dapat menyebabkan degenerasi tulang rawan dan menyebabkan kelainan muskuloskeletal pada lutut.</p> <p>5. Diuji pada mencit. Kekurangan kolagen ini dapat menyebabkan penurunan perkembangbiakan kondrosit yang menyebabkan kemungkinan cacat regenerasi dan percepatan osteoarthritis. Jika kolagen ini tidak ada, maka terjadi gangguan pada struktur tulang trabekuler dan mineralisasi.</p>	
--	--	--	--	---	--

				<p>6. Diuji pada mencit. Apabila kekurangan kolagen ini dapat menyebabkan penundaan regenerasi saraf perifer.</p> <p>7. Diuji pada mencit. Kurangnya kolagen ini dapat menurunkan memori.</p> <p>8. Diuji pada mencit. Apabila kolagen ini tidak ada akan menyebabkan penurunan kekuatan tarik kulit dan berubahnya fibril kolagen dan arsitektur membran basal.</p> <p>9. Diuji pada mencit. Kekurangan kolagen ini memperlambat siklus dan pertumbuhan rambut.</p> <p>10. Kolagen VI faktor von Willebrand domain tipe A menunjukkan aktivitas antimikroba spektrum luas terhadap bakteri Gram-positif</p>	
--	--	--	--	--	--

				dan Gram-negatif pada infeksi kulit manusia.	
VII	<i>Anchoring collagen</i>	Kulit, <i>dermo-epidermal junction</i> .	<ol style="list-style-type: none"> 1. Berpotensi dalam penyembuhan luka. 2. Berpotensi sebagai terapi <i>recessive dystrophic epidermolysis bullosa</i> (RDEB). 3. Berperan dalam pembentukan gigi. 	<p>In vivo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diuji pada mencit. Secara topikal, kolagen ini dapat menyembuhkan luka dan mempercepat penutupan luka. 2. Diuji pada mencit. Mutasi kolagen ini dapat menyebabkan RDEB. Kolagen ini dapat menjadi pilihan terapi karena dapat mencegah pembentukan lepuh dan erosi kulit. 3. Diuji pada mencit. Apabila kekurangan kolagen ini menyebabkan malformasi gigi. 	[21,51-54]
VIII	<i>Hexagonal network forming collagen</i>	Di banyak jaringan, terutama endotelium.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Berpotensi dalam stabilisasi plak selama aterosklerosis. 	<p>In vivo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diuji pada mencit. Defisiensi kolagen ini menyebabkan berkembangnya plak aterosklerosis. 	[21,37,55,56]

			<p>2. Berperan dalam adaptasi awal jantung terhadap tekanan berlebih.</p> <p>3. Berpotensi sebagai pencegahan disgenesis segmen anterior mata.</p>	<p>2. Diuji pada mencit. Kekurangan kolagen ini meningkatkan mortalitas dini dan dilatasi ventrikel kiri yang dapat mengarah ke gagal jantung.</p> <p>3. Diuji pada mencit. Jika tidak ada kolagen ini menyebabkan disgenesis segmen anterior mata.</p>	
IX	FACIT	Tulang rawan hialin, <i>vitreous body</i> pada mata, kornea, dan <i>intervertebral disk</i> .	Kondroprotektif.	<p>In vivo:</p> <p>1. Diuji pada mencit. Tidak ada kolagen ini menyebabkan degradasi tulang rawan artikular.</p> <p>2. Diuji pada mencit. Jika tidak ada kolagen ini maka dapat menyebabkan penyakit sendi degeneratif yang menyerupai osteoarthritis manusia.</p>	[21,37,57]
X	<i>Hexagonal network forming collagen</i>	Tulang rawan hipertrofik.	1. Kondroprotektif.	<p>In vivo:</p> <p>1. Diuji pada mencit. Jika kolagen ini berkurang akan</p>	[21,37,58,59]

			2. Berperan dalam osifikasi endokondral.	<p>menyebabkan penundaan hipertrofi kondrosit yang menyebabkan osteoarthritis.</p> <p>2. Diuji pada mencit. Jika tidak ada kolagen ini dapat menyebabkan tulang trabekular abnormal, coxa vara, tulang rawan artikular abnormal.</p> <p>3. Diuji dari sampel anak-anak diabetes berusia 2-14 tahun. Kolagen ini berperan dalam osifikasi endokondral dimana dapat menyembuhkan fraktur tulang.</p>	
XI	<i>Fibril-forming collagen</i>	Tulang rawan hialin, <i>intervertebral disc</i> , dan telinga bagian dalam.	<p>1. Kondroprotektif.</p> <p>2. Berperan dalam perkembangan tendon.</p> <p>3. Berpotensi mencegah <i>chondrodysplasia</i></p>	<p>In vitro: Kolagen ini berperan dalam meningkatkan produksi dan menghambat degradasi matriks tulang rawan.</p> <p>In vivo: 1. Diuji pada mencit. Apabila tidak ada kolagen ini, maka</p>	[21,37,39,60,61]

			<p>dan kondrodistrofi.</p> <p>4. Berperan dalam homeostatis <i>annulus fibrosus</i>.</p>	<p>menyebabkan penurunan kekuatan tarik dan kekakuan tendon.</p> <p>2. Diuji pada mencit. Kekurangan kolagen ini menyebabkan kondrodistrofi dan tidak ada kolagen ini menyebabkan <i>chondrodysplasia</i>.</p> <p>3. Kolagen ini mungkin berperan sebagai penyebar informasi mekanosensori ke sel <i>annulus fibrosus</i>.</p>	
XII	FACIT	Tendon dan ligamen.	<p>1. Berperan dalam mencegah pembentukan lesi aterosklerosis.</p> <p>2. Perkembangan dan fungsi kornea.</p> <p>3. Melindungi integritas tulang dan otot.</p>	<p>In vitro: Kolagen berperan dalam menstabilkan struktur vaskular dan mencegah pembentukan lesi aterosklerotik.</p> <p>In vivo: 1. Pada mencit, jika tidak ada kolagen ini, kornea menjadi abnormal.</p>	[21,37,62–66]

			<p>4. Berpengaruh terhadap elastisitas otot.</p> <p>5. Berperan dalam pembentukan struktur dan fungsi tendon.</p> <p>6. Berperan dalam regenerasi jantung.</p> <p>7. Berperan dalam penyembuhan luka.</p>	<p>2. Diuji pada mencit. Apabila terjadi mutasi kolagen ini dapat menyebabkan kelainan tulang dan kelemahan otot.</p> <p>3. Diuji pada mencit. Hilangnya kolagen ini menyebabkan kelemahan otot dan perubahan komposisi jenis serat di otot, serta perubahan elastisitas otot.</p> <p>4. Diuji pada mencit. Defisiensi kolagen ini mengakibatkan deformasi struktur hierarki tendon dan menurunkan kekakuan jaringan.</p> <p>5. Diuji pada ikan zebra. Kolagen ini berperan dalam regenerasi jantung.</p> <p>6. Diuji pada mencit. Apabila kolagen ini berkurang akan menyebabkan penyembuhan luka yang tertunda.</p>	
--	--	--	---	---	--

XIII	<i>Transmembrane</i>	Epidermis, folikel rambut, endomisium, usus, kondrosit di tulang rawan sendi, dan sel akar kuku.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Menjaga integritas postsinaptik, sinaptik, dan presinaptik serta mempertahankan kapasitas fungsional dari sinaps neuromuskular. 2. Berperan dalam regulasi homeostasis tulang. 3. Berpotensi sebagai terapi <i>congenital myasthenic syndrome-19</i>. 	<p>In vivo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diuji pada mencit. Jika kolagen tidak ada, maka menyebabkan atrofi otot. 2. Diuji pada mencit. Kolagen ini berperan dalam adhesi matriks sel dan regulasi homeostasis tulang. 3. Diuji pada mencit. Apabila kolagen ini tidak ada maka menyebabkan gangguan diferensiasi dan fungsi NMJ. 	[21,67–69]
XIV	FACIT	Kulit, tendon, kornea, tulang rawan hialin, dan jantung.	1. Berpotensi sebagai terapi kasifikasi vaskular.	<p>In vitro:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mengganggu transdiferensiasi <i>osteochondrocytic</i> dari 	[21,62,70–74]

			<p>2. Berpotensi sebagai target terapi kanker hati.</p> <p>3. Berperan dalam fibrillogenesis tendon dan kulit.</p> <p>4. Berperan dalam pembentukan interstitium jantung.</p> <p>5. Mempengaruhi perkembangan dan fungsi kornea.</p>	<p>VSMC (<i>vascular smooth muscle cells</i>).</p> <p>2. Apabila ekspresi kolagen ini terganggu akan menyebabkan pembaruan diri CSCs (<i>liver cancer stem cells</i>).</p> <p>In vivo:</p> <p>1. Pada mencit, apabila kolagen ini tidak ada terjadi penurunan kekuatan tarik dan kekakuan pada tendon dan kulit.</p> <p>2. Jika kolagen ini tidak ada pada mencit maka dapat meningkatkan kerentanan stress jantung dan walaupun mencit dapat hidup, beberapa jaringan ikat seperti pada tendon, kulit, ataupun miokardium menunjukkan kelainan struktural dan kelemahan fungsional.</p>	
--	--	--	--	--	--

				3. Pada mencit, jika tidak ada kolagen ini, kornea menjadi abnormal.	
XV	Endostatin	Otot, ginjal, dan pankreas.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Berperan dalam proses osteogenik. 2. Berpotensi menghambat tumor. 3. Berpotensi sebagai terapi <i>skeletal myopathy</i>. 4. Berperan dalam mielinisasi saraf perifer. 5. Berperan dalam <i>motor axon pathfinding</i>. 6. Berperan dalam menjaga permeabilitas 	<p>In vitro:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kolagen ini berperan dalam proses osteogenik sebagai tahap pembentukan tulang. 2. Kolagen ini menstabilkan E-Cad sehingga menghambat perkembangan tumor adenokarsinoma pankreas. 3. Kolagen ini menghambat migrasi sel endotel sehingga menghambat tumor. <p>In vivo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diuji pada mencit. Apabila kolagen ini tidak ada, akan menyebabkan <i>skeletal myopathy</i>. 2. Diuji pada mencit. Apabila kolagen ini tidak ada, dapat menyebabkan mielinisasi saraf perifer yang rusak. 	[21,37,75–79]

			kapiler pada otot lurik.	<p>3. Diuji pada ikan zebra. Kurangnya kolagen ini dapat menyebabkan atrofi otot dan hewan menjadi sulit berenang.</p> <p>4. Diuji pada mencit. Apabila kekurangan kolagen ini dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular.</p>	
XVI	FACIT	Otot polos, fibroblas, amnion, dan keratinosit.	Berperan dalam proses regenerasi saraf.	<p>In vivo:</p> <p>Diuji pada mencit. Ekspresi kolagen ini meningkat di sekitar badan sel saraf sebagai respons terhadap cedera saraf.</p>	[21,37]
XVII	<i>Transmembrane</i>	<i>Dermo-epidermal junction.</i>	<p>1. Berperan dalam pertumbuhan rambut.</p> <p>2. Berpotensi sebagai antikanker payudara.</p> <p>3. Mungkin berperan dalam</p>	<p>In vivo:</p> <p>1. Diuji pada mencit. Apabila kekurangan kolagen ini maka dapat menyebabkan rambut beruban prematur dan rambut rontok.</p> <p>2. Diuji pada mencit. Kolagen ini dapat menekan migrasi dan invasi sel kanker</p>	[21,54,80-83]

			<p>filtrasi glomerulus.</p> <p>4. Berperan penting dalam pembentukan gigi.</p> <p>5. Menjaga kestabilan adhesi antara epidermis dan dermis.</p>	<p>payudara, dimana ekspresi kolagen yang lebih tinggi mengarah pada prognosis yang lebih baik pada pasien karsinoma invasif payudara.</p> <p>3. Diuji pada mencit. Defisiensi kolagen ini menyebabkan penipisan <i>foot processes</i> podosit.</p> <p>4. Diuji pada mencit. Apabila kekurangan kolagen ini menyebabkan malformasi gigi.</p> <p>5. Diuji pada 43 pasien dengan penyakit penyakit <i>junctional epidermolysis bullosa</i>. Konsumsi kolagen ini dapat meningkatkan stabilitas kulit dan mengurangi gejala.</p>	
XVIII	Endostatin	Membran basal.	<p>1. Antikanker.</p> <p>2. Berpotensi sebagai antidiabetes.</p>	<p>In vivo:</p> <p>1. Penambahan terapi endostatin terhadap kemoterapi meningkatkan kelangsungan</p>	[14,15,21,79,84-87]

			<p>3. Regenerasi hati.</p> <p>4. Terlibat dalam pembentukan retina mata.</p> <p>5. Menjaga permeabilitas kapiler pada otot lurik.</p> <p>6. Terlibat dalam perkembangan gigi.</p>	<p>hidup pasien kanker paru non-sel kecil (NSCLC).</p> <p>2. Tidak adanya kolagen ini pada mencit menyebabkan tanda khas sindrom metabolik yaitu resistensi insulin, intoleransi glukosa, dan peningkatan kadar serum <i>triglyceride</i> (TG).</p> <p>3. Diuji pada mencit. Kolagen ini melindungi hepatosit dari kerusakan yang lebih cepat.</p> <p>4. Defisiensi kolagen ini pada mencit dapat menyebabkan kelainan mata.</p> <p>5. Pada mencit, apabila kolagen ini tidak ada maka dapat menyebabkan kehilangan penglihatan.</p> <p>6. Diuji pada mencit. Apabila kekurangan kolagen ini dapat menyebabkan peningkatan</p>	
--	--	--	---	--	--

				<p>aliran darah dan permeabilitas vaskular.</p> <p>7. Diuji dari gigi satu wanita dan satu pria normal. Kolagen ini terlibat dalam perkembangan gigi.</p>	
XIX	FACIT	<p>Pembuluh darah, zona membran basal saraf dan otot dari otot rangka, limpa, kulit, ginjal, usus besar, prostat dan di hipokampus di otak. Dapat diisolasi dari rhabdomyosarcoma manusia.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Terlibat dalam perkembangan otak. 2. Antikanker. 3. Berperan dalam fisiologi dan diferensiasi otot. 	<p>In vivo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kekurangan kolagen pada tikus dapat menghambat perkembangan otak. Sementara jika kolagen ini hilang total dapat menyebabkan kejang dan perubahan perilaku yang berkaitan dengan skizofrenia. 2. Kolagen ini mengandung domain C-terminal NC1 yang dapat menurunkan pertumbuhan tumor pada mencit. 3. Diuji pada mencit. Apabila kolagen ini tidak ada maka dapat menyebabkan 	[21,37,88,89]

				gangguan konversi sel otot polos ke rangka di segmen perut esofagus.	
XX	FACIT	Epitel kornea, kulit embrio, tulang rawan sternum, dan tendon.	Membentuk jembatan yang menghubungkan kolagen fibrillar seperti tipe XII dan XIV dan berperan dalam adhesi sel, migrasi, diferensiasi, dan pensinyalan (komunikasi antar sel).	-	[21,37]
XXI	FACIT	Jantung, plasenta, otot rangka, dan ginjal.	Mungkin memiliki peran dalam perakitan pembuluh darah.	-	[21,37,90]
XXII	FACIT	<i>Myotendinous</i> junction, jantung, otot rangka, permukaan artikular tulang rawan, dan	1. Mungkin berperan dalam menjaga perlekatan otot.	In vivo: 1. Diuji coba pada ikan zebra, apabila kekurangan kolagen ini pada ikan tersebut menyebabkan distrofi otot	[21,91-94]

		cairan tulang rawan-sinovial.	<ol style="list-style-type: none"> Berperan dalam menjaga struktural jaringan ikat. Berperan dalam menjaga integritas vaskular⁵⁴. 	<p>karena destabilisasi myosepta.</p> <ol style="list-style-type: none"> Diuji coba pada ikan zebra dan mencit, kolagen ini berfungsi dalam menjaga struktural jaringan ikat. Diuji coba pada ikan zebra dan mencit. Apabila tidak ada kolagen ini, terjadi pendarahan di daerah mata serta terjadi dilatasi pembuluh darah. 	
XXIII	<i>Transmembrane</i>	Epidermis, lidah, usus, paru-paru, otak, ginjal, dan prostat, dan jantung.	Berpotensi menyembuhkan luka.	In vitro: Kolagen ini menginduksi adhesi dan penyebaran keratinosit yang mempunyai fungsi dalam penyembuhan luka.	[21,95]
XXIV	<i>Fibril-forming collagen</i>	Otak, kornea mata, dan tulang.	<ol style="list-style-type: none"> Berperan dalam diferensiasi osteoblas dan mineralisasi. Berpotensi mendorong 	In vitro: Kolagen ini memediasi aktivasi <i>transforming growth factor beta</i> (TGF- β) yang mengatur diferensiasi osteoblas.	[21,90,96]

			regenerasi dan penyembuhan tulang.		
XXV	<i>Transmembrane</i>	Otak, jantung, testis, dan neuron, dan otot rangka.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mungkin terlibat dalam adhesi sel selama perkembangan neuromuskular. 2. Berpotensi untuk perkembangan otot rangka. 	<p>In vitro: Mengatur pematangan NMJ dan regenerasinya sehingga mungkin terlibat dalam adhesi sel dalam perkembangan neuromuskular.</p> <p>In vivo: Diuji pada mencit, berperan selama miogenesis dalam perkembangan otot rangka mencit.</p>	[21,97,98]
XXVI	<i>Beaded filament forming collagen</i>	Testis dan ovarium.	Berperan dalam perkembangan testis dan ovarium.	-	[21,99]
XXVII	<i>Fibril-forming collagen</i>	Tulang rawan embrionik dan lapisan sel epitel (lambung, paru-paru, kulit, dan gigi).	Kondroprotektif.	<p>In vivo: Diuji pada mencit. Tanpa kolagen ini maka dapat menurunkan kecepatan pertumbuhan tulang.</p>	[21,100]

XXVIII	<i>Beaded filament forming collagen</i>	Saraf perifer dan paru-paru.	Berpotensi untuk perbaikan cedera jaringan paru-paru.	In vivo: Diuji pada mencit cedera paru-paru, kolagen ini membantu perbaikan cedera jaringan atau fibrosis.	[21,101]
XXIX	<i>Beaded filament forming collagen</i>	Kulit, paru-paru, dan saluran pencernaan.	Mungkin berperan dalam organisasi arsitektur jaringan.	In vivo: Terdeteksi kolagen ini di anjing yang atopik dermatitis.	[21,102,103]

Keterangan:

IC50: *the half maximal inhibitory concentration*; DPPH-RSA: *2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl-Radical Scavenging Activity*; HPSA: *Hydrogen Peroxide Scavenging Activity*; HRSA: *Hydroxyl Radical Scavenging Activity*; ABTS-RSA (*2,2 azinobis (3-etilbenzotiazolin)-6-asam sulfonat-Radical Scavenging Activity*); PEG-CS: *polyethylene glycol-chondroitin sulfate*.

4. Pembahasan

Telah diperoleh 107 artikel dari rentang tahun 2011-2021 tentang potensi kolagen sebagai bahan aktif sediaan farmasi. Kolagen mempunyai banyak peran dalam tubuh sehingga memiliki banyak aktivitas dalam bidang kesehatan. Potensi kolagen sebagai sediaan farmasi, antara lain adalah antioksidan, antiinflamasi, antidiabetes, antikanker, antimikroba, antiaging, kondroprotektif, pencegahan diastasis rekti, perawatan rambut, stabilisasi plak aterosklerosis, terapi jantung, pertumbuhan dan homeostasis mata, gigi, tendon, saraf, otot, kulit, dan tulang, pematangan *neuromuscular junction* (NMJ), dan lainnya.

Perbedaan kolagen tipe I-XXIX adalah berdasarkan urutan asam amino, struktur, dan fungsinya masing-masing. Masing-masing tipe kolagen dapat dibentuk dari tiga rantai identik (homotrimer) atau dua atau tiga rantai berbeda (heterotrimer) tergantung dari tipe kolagen tersebut. Berdasarkan fungsinya, pada umumnya semua tipe kolagen berperan dalam menyembuhkan luka luar karena sebagian besar kolagen terdapat di kulit. Namun, kolagen tersebar di seluruh tubuh sehingga memiliki banyak peran lain.

ANTIOKSIDAN

Antioksidan adalah molekul yang mampu memperlambat atau mencegah efek dari ROS (*radical oxygen species*). ROS dapat merusak DNA, lipid, dan protein karena rusaknya jaringan akibat peningkatan ROS [104]. Kolagen tipe 1 memiliki aktivitas antioksidan. Setelah diteliti, kolagen ini mempunyai kandungan antioksidan dari pemeriksaan kemampuan mengkelat tembaga, mengkelat besi, DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) *Radical Scavenging Activity*, *Hydrogen Peroxide Scavenging Activity* dan *Hydroxyl Radical Scavenging Activity*, dan ABTS (2,2-azinobis (3-etilbenzotiazolin)-6-asam sulfonat) *Radical Scavenging Activity* [23]. Tembaga merupakan kofaktor untuk enzim di kulit seperti lisil oksidase yang terlibat dalam produksi kolagen dan elastin, dan superoksida dismutase (enzim antioksidan). Kemampuan pengkelat kolagen ini sangat bergantung pada konsentrasi fraksi hidrolisat (bergantung pada berat molekul dan komposisi asam amino). Umumnya, jika panjang peptida terlalu pendek, kelasi tidak stabil. Asam amino yang memiliki aktivitas pengkelat yang tinggi adalah histidin karena mempunyai cincin imidazol dan secara langsung berimplikasi pada pengikatan peptida pada tembaga [23].

Besi berperan dalam pembuatan ROS. Sehingga perlu diikat agar tidak terjadinya efek ROS. Asam amino yang berperan adalah Glu (glutamat), Asp (aspartat), Ser (serin), dan His (histidin) yang dapat mengikat besi karena Glu, Asp, Ser mengkelat besi dengan gugusnya yang kaya oksigen seperti oksigen dari gugus karboksil dan His mengkelat besi dengan gugus kaya nitrogen dari imidazol [23].

DPPH *Radical Scavenging Activity* adalah pemeriksaan antioksidan yang paling banyak dilakukan. Mekanisme kerja metode ini adalah ketika DPPH bertemu dengan zat pendonor proton seperti antioksidan, radikal akan terbuang/terbuang (*scavenged*). Kapasitas antioksidan dapat dipengaruhi oleh konformasi peptida, kelimpahan, dan posisi asam amino tertentu dalam urutan peptida. Asam amino yang berperan dalam hal ini adalah Gly dan Pro yang meningkatkan kapasitas pembersihan radikal [23].

Hydrogen Peroxide Scavenging Activity dan *Hydroxyl Radical Scavenging Activity* adalah pemeriksaan antioksidan yang saling berhubungan karena hidrogen peroksida merupakan molekul yang tidak terlalu reaktif, tetapi beracun bagi sel ketika terurai menjadi radikal hidroksil. Radikal hidroksil adalah spesies paling reaktif, yang terbentuk dari anion superoksida dan hidrogen

peroksida dengan adanya besi. Molekul ini dapat merusak biomolekul yang berdekatan dalam sel hidup dan dapat menyebabkan penuaan dini, perkembangan kanker, dan beberapa penyakit. Kapasitas antioksidan sangat bergantung pada komposisi asam amino dan jumlah asam amino hidrofobik. Polipeptida yang digunakan sebagai *hydrogen peroxide* dan *hydroxyl scavenging* mungkin terkait dengan kapasitas pengikatan besinya [23].

ABTS Radical Scavenging Activity adalah salah satu pemeriksaan antioksidan yang melihat kemampuan suatu zat untuk menyumbangkan atom elektron dan hidrogen ke spesies radikal ABTS yang tidak aktif. Asam amino yang berperan adalah Gly (glisin), Pro (prolin), Phe (fenilalanin), dan Gly (glisin). Gly (glisin) dan Pro (prolin) dapat meningkatkan kapasitas pembersihan radikal dari beberapa peptida. Sedangkan Phe (fenilalanin) dan Gly (glisin) bertindak sebagai *scavenging* radikal langsung karena kemampuannya untuk mendonorkan proton sehingga elektron tidak berpasangan atau radikal tidak reaktif [23].

ANTIINFLAMASI

Antiinflamasi adalah suatu zat yang dapat menekan atau mengurangi peradangan [105]. Kolagen yang memiliki aktivitas ini adalah kolagen tipe I dan II sebagai pengobatan nyeri pada osteoarthritis [22,28]. Pada osteoarthritis, akan terjadi peradangan. Pada saat itu, tubuh akan memproduksi lebih banyak sel di dalam dan di sekitar sendi. Sel-sel ini melepaskan zat peradangan ke dalam cairan sinovial, pelumas yang memungkinkan persendian bergerak dengan lancar. Selama osteoarthritis, cairan sinovial menjadi kurang kental dan zat inflamasi ini bersentuhan langsung dengan sel saraf sensorik di sendi, menghasilkan sensasi nyeri [106]. Oleh karena ini, kolagen tipe I berperan dalam mengurangi nyeri dengan menurunkan protein TNF (*tumor necrosis factor*). Hiperplasia sinovial terkait trauma berkurang pada tikus yang diberi suplemen kolagen tipe I, dan efek ini terjadi bersamaan dengan penurunan ekspresi TNF sinovial [22]. Sedangkan kolagen tipe II mengurangi nyeri sendi dengan mekanisme yaitu kolagen ini akan berinteraksi dengan *Peyer's patches* di usus yang akan mencegah serangan sel T ke serat kolagen di tulang rawan. Proses di *Peyer's patches*, juga dikenal sebagai toleransi oral untuk menghindari pengenalan kolagen tipe 2 di tulang rawan [28].

ANTI DIABETES

Antidiabetes adalah senyawa yang dapat menurunkan kadar gula darah [107]. Kolagen yang memiliki aktivitas ini adalah kolagen tipe VI dan XVIII [14,42]. Kolagen tipe VI ada pada antarmuka *islet-exocrine* sehingga dapat berperan dalam menjaga kelangsungan hidup sel islet. Dalam menjaga kelangsungan hidup sel islet, kolagen berperan dalam tiga mekanisme. Kolagen ini menstimulasi penghambatan kematian dari beta-1 integrin. Kolagen ini juga berkontribusi dalam perakitan ulang jaringan islet ECM (*extracellular matrix*) dan mencegah kematian sel. Selain itu, kolagen ini dapat mengurangi kerentanan pelepasan sitokin yang dapat merusak sel islet karena isolasi islet. Sehingga kolagen ini berpotensi untuk perkembangan terapi transplantasi islet sebagai terapi yang menjanjikan untuk diabetes tipe 1 [42]. Sedangkan kolagen tipe XVIII mempunyai mekanisme yang berbeda, yaitu dapat meningkatkan pertumbuhan jaringan adiposa dengan mempengaruhi jumlah sel progenitor adiposit dalam *epididymal white adipose tissue* (eWAT). Selain itu, kolagen ini juga berperan dalam regulasi homeostasis glukosa dan sensitivitas insulin sebagai akibat dari akumulasi lipid ektopik. Kekurangan kolagen ini dapat menyebabkan kerusakan pada perkembangan jaringan adiposa. Pada tikus, akan menyebabkan disfungsi metabolik, lebih khusus lagi pada akumulasi lipid yang abnormal di hati yang dikombinasikan dengan gangguan sensitivitas insulin dan toleransi glukosa [14].

ANTIANKER

Antikanker adalah senyawa yang digunakan untuk membunuh atau menghambat tumbuhnya sel kanker [108]. Kolagen yang memiliki aktivitas antikanker adalah kolagen tipe XIV, XV, XVII, XVIII, dan XIX [15,37,73,76,81,88]. Kolagen tipe XIV dapat menjadi target terapi *hepatocellular carcinoma* karena berperan penting dalam regulasi CSCs (*liver cancer stem cells*). Apabila ekspresi kolagen ini terganggu akan menyebabkan peningkatan fosforilasi protein ERK (*extracellular-regulated signal kinase*) untuk mengaktifkan persinyalan ERK yang akan meningkatkan ekspresi NANOG dan mendorong pembaruan diri CSC [73]. Kolagen XV dapat menghambat perkembangan tumor dengan menghambat migrasi sel endotel [37]. Adapun penelitian menyatakan bahwa kolagen ini dapat menghambat perkembangan tumor adenokarsinoma pankreas dengan cara menstabilkan E-Cad dan menghambat *epithelial to mesenchymal transition* [76]. Kolagen tipe XVII dapat menekan migrasi dan invasi sel kanker payudara pada mencit, dimana ekspresi kolagen yang lebih tinggi mengarah pada prognosis yang lebih baik pada pasien karsinoma invasif payudara [81]. Kolagen tipe XVIII mempunyai fragmen C-terminal yaitu endostatin. Endostatin menghambat proliferasi sel endotel, migrasi, invasi, dan pembentukan sel kanker [15]. Sedangkan kolagen tipe XIX mengandung domain C-terminal NCI yang dapat menurunkan pertumbuhan tumor pada mencit. Penurunan tumor dimediasi dari penghambatan proliferasi, migrasi dan angiogenesis sel tumor [88].

ANTIMIKROBA

Antimikroba adalah senyawa yang dapat menghambat atau mencegah infeksi dari mikroba [109]. Kolagen VI faktor von Willebrand domain tipe A menunjukkan aktivitas antimikroba spektrum luas terhadap bakteri Gram-positif dan Gram-negatif pada infeksi kulit manusia. Kolagen ini termasuk peptida antimikroba yang merupakan molekul kuat dari sistem pertahanan kekebalan bawaan yang memberikan respons cepat dan tidak spesifik terhadap patogen yang menyerang. Kolagen ini dapat berikatan dan bersifat bakterisidal terhadap *Streptococcus pneumoniae* dan *streptokokus* grup A, C, dan D. Selain itu, kolagen ini juga membunuh patogen seperti *S. aureus*, *E. coli*, dan *P. aeruginosa* dengan destabilisasi membran dan eksudasi sitoplasma dari patogen [50].

ANTIAGING

Antiaging adalah senyawa yang dapat memperlambat dan mengurangi tanda penuaan [110]. Produk Pure Gold Collagen® mengandung kolagen tipe I. Produk ini mempunyai dua mekanisme kerja. Pertama, peptida akan meningkatkan jumlah kolagen di dermis, dan jaringan fibrillar yang ditingkatkan meningkatkan integritas keseluruhan kulit, sehingga mengurangi kerutan. Kedua, jaringan dermal mengandung fibroblas dirangsang oleh peptida kolagen untuk menghasilkan kolagen, elastin, dan asam hialuronat baru. Produk ini dapat meningkatkan densitas kolagen dan kekencangan kulit setelah 12 minggu pemakaian. Selain itu, juga dapat mengurangi kekeringan kulit dan mengurangi tanda-tanda penuaan seperti keriput dan garis lipatan nasolabial setelah 60 hari pemakaian [11].

KONDROPROTEKTIF

Kondroprotektif adalah senyawa yang memperbaiki atau mempertahankan tulang rawan sendi dengan melindungi kondrosit. Kolagen yang memiliki aktivitas kondroprotektif adalah tipe I, II, III, VI, IX, X, XI, dan XXVII [22,30,34,37,40,57,58,61,100]. Konsumsi kolagen tipe I setelah 12 minggu dapat melindungi dari penurunan volume dan ketebalan tulang rawan dan merangsang produksi

proteoglikan oleh kondrosit pada menci yang osteoarthritis [22]. Kolagen tipe II pada tikus osteoarthritis meningkatkan rasio makrofiag M2, meningkatkan kadar sitokin pro-kondrogenik (TGF- β 1 dan TGF- β 3) dalam cairan sinovial, dan menghambat apoptosis kondrosit dan produksi MMP13 [30]. Kolagen tipe III pada menci berperan dalam perakitan fibril dan fungsi biomekanik dari tulang rawan artikular dan meniskus. Pada tulang rawan artikular, kolagen tipe III memediasi tahap awal fibrillogenesis kolagen tipe II dan mekanotransduksi kondrosit. Defisiensi kolagen ini menyebabkan peningkatan heterogenitas dan ketebalan rata-rata diameter kolagen fibril [34]. Kolagen tipe VI pada menci berperan meningkatkan pembentukan jaringan tulang rawan dengan merangsang proliferasi kondrosit. Kekurangan kolagen ini dapat menyebabkan penurunan perkembangan kondrosit yang menyebabkan kemungkinan cacat regenerasi dan percepatan osteoarthritis. Selain itu, jika kolagen ini tidak ada, maka terjadi gangguan pada struktur tulang trabekuler dan mineralisasi yang berimplikasi pada disregulasi proses osifikasi endokondral. Kolagen ini telah digunakan dengan *PEG-CS 3D biomimetic hydrogel* untuk pembentukan jaringan tulang rawan. Setelah 3 minggu, terbentuk jaringan tulang rawan yang kuat. Sehingga disimpulkan, kolagen ini dapat menjadi bahan biologis untuk prosedur implantasi autologus untuk rekayasa jaringan tulang rawan sebagai terapi cedera tulang rawan [40]. Kolagen tipe IX pada menci berperan dalam stabilitas dan integritas matriks tulang rawan. Kolagen tipe IX adalah jembatan molekuler antara komponen matriks dan kondrosit. Tidak ada kolagen ini menyebabkan degradasi tulang rawan artikular. Hilangnya interaksi NC4 (domain kolagen tipe IV)-*Fibronectin* ini dapat mengganggu kemampuan kondrosit untuk merespon sinyal mekanis dan dapat mempengaruhi matriks tulang rawan menjadi terdegradasi seperti pada osteoarthritis [57]. Kolagen tipe X pada menci berperan penting dalam pembentukan tulang. Trans-aktivator Coll10a1 adalah promotor hipertrofi kondrosit dan merupakan target terapi untuk pertumbuhan tulang yang rendah seperti yang terlihat pada displasia skeletal. Jika kolagen ini berkurang akan menyebabkan penundaan hipertrofi kondrosit yang menyebabkan osteoarthritis [58]. Kolagen tipe XI diuji secara in vitro dan in vivo. ECM mempromosikan proliferasi MSC (*mesenchymal stem cells*), produksi matriks tulang rawan, dan kematangan diferensiasi kondrogenik, dan menghambat diferensiasi hipertrofik kondrosit yang diturunkan dari MSC. Kolagen ini secara in vitro meningkatkan produksi dan menghambat degradasi matriks tulang rawan dalam pelet kondrosit artikular manusia dan eksplan tulang rawan artikular sapi [61]. Pada pengujian menci, kekurangan kolagen ini menyebabkan *chondrodysplasia* yang terkait dengan kondrodistrofi [37]. Kolagen tipe XXVII pada menci berperan dalam mengatur *pericellular ECM of proliferative zone chondrocytes*. Tanpa organisasi yang benar dari matriks ini, pola pembelahan sel dan kemampuan pengaturan kondrosit proliferatif akan terganggu yang mengakibatkan penurunan yang signifikan dalam kecepatan pertumbuhan tulang endokondral [100].

PENCEGAHAN DIASTASIS REKTI

Diastasis rekti merupakan peningkatan lebar garis tengah perut yang secara eksklusif terdiri dari perluasan aponeurotik yang saling berhubungan dari otot perut anterolateral. Kadar kolagen tipe I dan tipe III yang rendah di garis tengah dinding perut mungkin memainkan peran kunci dalam perkembangan diastasis rekti. Kolagen berperan sebagai penyusun fascia abdominal dan aponeurosis, termasuk linea alba, sehingga kolagen memberikan dukungan dan ketahanan pada dinding abdominal terhadap tekanan intraabdomen. Kolagen tipe I memberikan ketahanan terhadap tegangan tarik abdominal. Sedangkan kolagen tipe III memberikan dukungan pada struktur abdominal. Tingkat kolagen tipe III juga meningkat selama tahap awal perbaikan luka [24].

PERAWATAN RAMBUT

Kolagen yang berperan dalam perawatan rambut adalah kolagen tipe VI dan XVII^[46,80]. Kolagen tipe VI pada mencit berperan dalam regenerasi folikel rambut. Tingkat ekspresi kolagen dalam *bulge stem cells* lebih tinggi daripada di keratinosit yang terdiferensiasi menunjukkan bahwa kolagen VI dapat berkontribusi pada fungsi *bulge* dan perkembangan rambut. Kekurangan kolagen ini mempengaruhi siklus dan pertumbuhan rambut. Sehingga kolagen ini dapat menjadi terapi potensial untuk rambut rontok^[46]. Kolagen tipe XVII pada mencit terlibat dalam pertumbuhan rambut. Kolagen ini sangat diekspresikan dalam HFSCs (*hair follicle stem cells*) di dalam folikel rambut dan diperlukan untuk pembaruan HFSCs sendiri. Apabila kekurangan kolagen ini maka dapat menyebabkan rambut berubah prematur dan rambut rontok^[80].

STABILISASI PLAK ATEROSKLEROSIS

Kolagen tipe VIII pada mencit berfungsi untuk mengatur perkembangan *fibrous cap* di atheroma. Kolagen ini meningkatkan proliferasi dan migrasi SMC (*smooth muscle cells*) ke intima, mempengaruhi kelangsungan hidup sel, dan deposisi kolagen fibrillar tipe I setelah cedera vaskular yang merupakan mekanisme penting dalam melindungi plak aterosklerosis agar tidak pecah. Setelah cedera femoralis, tidak adanya kolagen ini menyebabkan apoptosis SMC meningkat dan migrasi ke intima menurun sehingga terjadi penurunan jumlah sel dan penurunan penebalan dinding pembuluh darah. Sedangkan tidak adanya kolagen ini menyebabkan perubahan besar dalam arsitektur plak termasuk penurunan SMC dan dan penipisan *fibrous cap* yang jelas. Sehingga disimpulkan bahwa kolagen ini dapat mendorong pertumbuhan *fibrous cap* yang kuat sehingga berperan penting dalam stabilisasi plak selama aterosklerosis^[55]. Kolagen tipe XII berperan dalam menstabilkan struktur vaskular dan mencegah pembentukan lesi aterosklerosis. Kolagen ini biasanya ada di dinding aorta manusia, namun kolagen ini terdapat sedikit dalam intima plak aterosklerotik. Mekanisme kerjanya tidak pasti, namun diperkirakan karena domain von Willebrand factor A-like pada kolagen ini adalah mediator adhesif antara trombosit dan dinding pembuluh darah^[37].

JANTUNG

Kolagen tipe IV berfungsi sebagai penyangga struktural untuk membentuk jaringan fibrillar lamina basal dan juga memodulasi adhesi, proliferasi, migrasi, dan kelangsungan hidup ECs (sel endotel). Sehingga disimpulkan bahwa penggunaan kolagen ini merupakan teknik yang menjanjikan untuk memodifikasi *vascular graft material* untuk terapi penyakit arteri koroner^[35]. Kolagen tipe VIII pada mencit berperan dalam memfasilitasi interaksi ECM dan hilangnya kolagen ini dapat mengganggu integritas struktural miokardium yang menyebabkan dilatasi ventrikel kiri. Selain itu, kurangnya kolagen ini dapat menurunkan *TGF-β signaling* yang akan mengurangi diferensiasi CFB (*cardiac fibroblast*) menjadi miofibroblas dan fibroblas, serta meningkatkan dilatasi ventrikel kiri dan mortalitas dini^[56]. Kolagen tipe XII pada ikan zebra berperan dalam regenerasi jantung. Kolagen ini dianggap memodulasi susunan matriks dan fleksibilitas morfogenetiknya, terutama di bawah tekanan biofisik^[66]. Kolagen tipe XIV pada tikus dapat berperan dalam pembentukan interstitium jantung dalam miokardium. Jika kolagen ini tidak ada maka dapat meningkatkan kerentanan stress jantung dan walaupun mencit dapat hidup, beberapa jaringan ikat seperti pada tendon, kulit, ataupun miokardium menunjukkan kelainan struktural dan kelemahan fungsional^[74].

PERKEMBANGAN MATA

Kolagen tipe V pada mencit berperan dalam fibrillogenesis kornea. Jika tidak ada kolagen ini, maka menyebabkan disfungsi regulasi fibrillogenesis stroma kornea yang parah ^[38]. Kolagen tipe VIII pada mencit. Jika tidak ada kolagen ini menyebabkan disgenesis segmen anterior mata ^[37]. Kolagen tipe XII dan XIV mempengaruhi perkembangan dan fungsi endotel kornea dan fungsi kornea normal. Pada mencit, jika tidak ada kolagen ini, pematangan endotel kornea tertunda dan menjadi abnormal ^[62]. Kolagen tipe XVIII pada mencit berperan dalam pembentukan retina mata. Defisiensi kolagen ini dapat menyebabkan kelainan mata dimana adanya kerapuhan iris dan vaskularisasi retina yang abnormal ^[85]. Apabila kolagen ini tidak ada, maka dapat menyebabkan proteostais yang terganggu yang mungkin bertanggung jawab atas degenerasi RPE (retinal pigment epithelium). Hal ini akhirnya dapat menyebabkan kehilangan penglihatan ^[86].

PERTUMBUHAN DAN PERKEMBANGAN GIGI

Kolagen yang terlibat dalam pertumbuhan dan perkembangan gigi adalah kolagen tipe I, VII, XVII dan XVIII ^[25,54,87]. Kolagen tipe I berperan dalam regenerasi periodontal. Kolagen ini digunakan sebagai *scaffolding material* yang meningkatkan secara signifikan tinggi *alveolar crest* ^[25]. Kolagen tipe VII dan XVII pada mencit berperan dalam pembentukan gigi. Kolagen tipe VII berperan dalam mengatur diferensiasi sel ameloblas dan memainkan peran penting dalam enamelisasi. Pada mencit yang kekurangan kolagen ini mengalami diferensiasi ameloblas yang terhambat mengakibatkan malformasi proses Tomes. Namun, defisiensi kolagen tipe XVII tampaknya memiliki efek mengganggu yang lebih parah pada epitel email daripada defisiensi kolagen tipe VII. Kolagen tipe XVII berperan penting dalam beberapa stabilitas hemidesmosom dan perlekatan mesenkim epitel. Kekurangan kolagen ini menunjukkan berkurangnya pigmentasi kuning, deposisi besi berkurang, kalsifikasi tertunda, dan prisma email yang tidak teratur. Kekurangan kolagen ini menunjukkan ameloblas yang berdiferensiasi buruk ^[54]. Kolagen tipe XVIII diuji pada gigi satu wanita dan satu pria normal. Kolagen ini terbukti terlibat dalam perkembangan gigi karena sangat diekspresikan dalam DPSCs (*dental pulp stem cells*) ^[87].

PERKEMBANGAN TENDON

Kolagen yang berperan dalam regulasi fibrillogenesis selama perkembangan tendon adalah kolagen tipe I, III, V, VI, XI, XII, dan XIV. Apabila tidak ada kolagen tersebut, maka menyebabkan regulasi disfungsi fibrillogenesis tendon sehingga terjadi penurunan kekuatan tarik dan kekakuan tendon ^[27,39,43,65,74]. Selain itu, kolagen tipe I dan III dapat menyembuhkan ruptur *rotator cuff* tendon ^[27].

PERKEMBANGAN SARAF

Kolagen VI pada mencit berperan dalam regulator untuk regenerasi saraf perifer dengan memodulasi fungsi makrofag. Apabila kekurangan kolagen ini dapat menyebabkan penurunan regenerasi saraf perifer ^[47]. Kolagen ini juga berperan secara protektif di SSP selama penuaan fisiologis. Kurangnya kolagen ini menyebabkan apoptosis spontan dan autofagi yang rusak pada sel saraf sehingga dapat menurunkan memori ^[48]. Kolagen tipe XI mungkin berperan sebagai penyebar informasi mekanosensori ke sel *annulus fibrosus* yang mengatur homeostasis *annulus fibrosus*. Kolagen tipe XIII pada mencit berperan dalam menjaga integritas postsinaptik, sinaptik, dan presinaptik serta mempertahankan kapasitas fungsional dari sinaps neuromuskular. Jika kolagen tidak ada, maka menyebabkan atrofi otot ^[68]. Kolagen XV mungkin berperan dalam

mielinisasi saraf perifer karena apabila kolagen ini tidak ada pada menciit dapat menyebabkan mielinisasi saraf perifer yang rusak. Kolagen ini juga berperan dalam *motor axon pathfinding* karena diekspresikan oleh sel adaxial setelah aktivasi *Hedgehog* dan *unplugged/MuSK signaling* sehingga berperan dalam perkembangan neuromuskular. Kurangnya kolagen ini dapat menyebabkan atrofi otot dan hewan menjadi sulit berenang [78]. Kolagen tipe XVI pada menciit berperan dalam proses regenerasi saraf. Ekspresi kolagen ini meningkat di sekitar badan sel saraf sebagai respons terhadap cedera saraf [37]. Kolagen tipe XIX diperlukan untuk perkembangan otak. Kekurangan kolagen ini pada tikus dapat menghambat perkembangan otak. Sementara jika kolagen ini hilang total dapat menyebabkan kejang dan perubahan perilaku yang berkaitan dengan skizofrenia [89].

PERTUMBUHAN DAN HOMEOSTASIS OTOT

Kolagen tipe VI pada menciit meregulasi *satellite cell self-renewal* dan regenerasi otot. Kekurangan kolagen ini dapat menyebabkan regenerasi otot terganggu dan kemampuan *satellite cell self-renewal* berkurang setelah cedera. Dan apabila kolagen ini tidak ada menyebabkan penurunan kekakuan otot yang signifikan yang mengganggu aktivitas *satellite cell* dalam perbaikan otot [10]. Kolagen ini juga berperan dalam homeostasis otot. Apabila kolagen ini tidak ada pada menciit akan menyebabkan penurunan fluks autofagi yang menyebabkan apoptosis dan degenerasi serat otot [44]. Kolagen tipe XII pada menciit berperan dalam melindungi integritas otot dengan mengatur fibril kolagen [63]. Hilangnya kolagen ini menyebabkan kelemahan otot dan perubahan komposisi jenis serat di otot, serta perubahan elastisitas otot [64]. Kolagen tipe XV pada menciit berperan dalam menjaga permeabilitas kapiler pada otot lurik. Perubahan struktur atau integritas kolagen ini menyebabkan peningkatan kerapuhan dan permeabilitas vaskular, dan secara substansial berkontribusi pada beragam fungsi pembuluh darah [79]. Kekurangan kolagen ini dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular dan dapat menyebabkan *skeletal myopathy* [77,79]. Sama halnya dengan kolagen tipe XV, kolagen tipe XVIII juga berperan dalam menjaga permeabilitas kapiler pada otot lurik dan apabila kekurangan kolagen ini dapat menyebabkan peningkatan aliran darah dan permeabilitas vaskular [79]. Kolagen tipe XIX pada menciit berperan dalam fisiologi dan diferensiasi otot. Apabila kolagen ini tidak ada maka dapat menyebabkan gangguan konversi sel otot polos ke rangka di segmen perut esofagus [37]. Kolagen tipe XXII mungkin berperan dalam menjaga perlekatan otot. Pada ikan zebra, apabila kekurangan kolagen ini dapat menyebabkan distrofi otot karena destabilisasi myosepta [93]. Kolagen tipe XXV terlibat dalam fusi mioblast menjadi miofibril selama miogenesis dalam perkembangan otot rangka menciit [97].

PERTUMBUHAN DAN HOMEOSTASIS KULIT

Kolagen tipe I berfungsi dalam penyembuhan luka kronis. Matriks kolagen ini digunakan sebagai *sacrificial surface* untuk matriks metaloproteinase dan elastase yang ada pada luka kronis, sehingga melindungi pengendapan kolagen jaringan. Mempertahankan struktur matriks kolagen asli akan mendukung penyembuhan dan secara efektif mengatasi ketidakseimbangan protease yang terlihat pada luka kronis dan mendukung pembentukan jaringan granulasi dan epitelisasi [26]. Kolagen tipe III juga berperan dalam penyembuhan luka. Kolagen ini berkurang seiring bertambahnya usia yang mengubah ketegangan, elastisitas, dan penyembuhan kulit [32]. Kekurangan kolagen ini pada tikus menyebabkan adanya jaringan parut yang lebih banyak daripada tikus yang tidak kekurangan kolagen ini [31]. Kolagen tipe IV pada menciit berperan dalam regenerasi jaringan dan penyembuhan luka [37]. Kolagen tipe VI pada menciit berperan dalam

pembentukan karakteristik kulit. Apabila kolagen ini tidak ada akan menyebabkan penurunan kekuatan tarik kulit dan berubahnya fibril kolagen dan arsitektur membran basal [49]. Kolagen ini mungkin berperan penting dalam penyembuhan luka dan regenerasi jaringan karena kolagen ini merupakan pengatur kunci dari perakitan matriks dermal, komposisi, dan perilaku fibroblast [41]. Kolagen tipe VII pada mencit berperan dalam perlekatan epidermal dan dermal. Kolagen ini dapat mencegah pembentukan lepuh dan erosi kulit [52]. Secara topikal, kolagen ini dapat menyembuhkan luka dan mempercepat penutupan luka dengan meningkatkan re-epitelisasi. Sehingga berpotensi untuk terapi pasien RDEB dengan luka kulit kronis [53]. Kolagen tipe XII pada mencit berperan dalam homeostasis dan perbaikan kulit. Apabila kolagen ini berkurang akan menyebabkan penyembuhan luka yang tertunda [37]. Kolagen tipe XIV berperan dalam fibrillogenesis kulit. Pada mencit, apabila kolagen ini tidak ada terjadi disfungsi fibrillogenesis pada kulit [74]. Kolagen tipe XVII berperan dalam meningkatkan stabilitas kulit. Apabila kolagen ini berkurang dapat menyebabkan berkurangnya adhesi dermal-epidermal dan lepuh kulit [83]. Kolagen tipe XXIII berinteraksi dengan integrin $\alpha 2\beta 1$ yang menginduksi adhesi dan penyebaran keratinosit yang mempunyai fungsi dalam penyembuhan luka [95].

PEMBENTUKAN DAN HOMEOSTASIS TULANG

Kolagen tipe III pada mencit berperan dalam pembentukan osteoblast yang terlibat dalam pembentukan tulang. Apabila kolagen ini menurun maka secara signifikan menurunkan massa tulang trabekular [35]. Kolagen tipe VI pada mencit berperan dalam perakitan dan pematangan tulang. Kurangnya kolagen ini dapat menyebabkan kelainan tulang. Jika tidak ada kolagen ini dapat menyebabkan degenerasi tulang rawan dan menyebabkan kelainan muskuloskeletal pada lutut [45]. Kolagen tipe X pada mencit berperan dalam pembentukan tulang. Jika tidak ada kolagen ini dapat menyebabkan tulang trabekular abnormal, coxa vara, tulang rawan artikular abnormal [37]. Kolagen ini berperan dalam osifikasi endokondral dimana dapat menyembuhkan fraktur tulang [59]. Kolagen tipe XII pada mencit berperan dalam melindungi integritas tulang dengan mengatur fibril kolagen. Apabila terjadi mutasi kolagen ini dapat menyebabkan kelainan tulang [63]. Kolagen tipe XIII pada mencit berperan dalam adhesi matriks sel. Kolagen ini berperan dalam pengembangan, diferensiasi, dan pematangan jaringan muskuloskeletal serta menjaga integritas jaringan sehingga disimpulkan dapat berperan dalam regulasi homeostasis tulang [69]. Kolagen tipe XV berperan dalam proses osteogenik sebagai tahap pembentukan tulang [75]. Kolagen tipe XXIV berperan dalam diferensiasi osteoblas dan mineralisasi. Kolagen ini terikat dengan rantai integrin $\beta 3$ yang memediasi aktivasi TGF- β . Protein Smad yang merupakan komponen dari jalur persinyalan TGF- β mengatur diferensiasi osteoblas [96].

PEMATANGAN NEUROMUSCULAR JUNCTION

Kolagen tipe XIII pada mencit. Kolagen XIII adalah memiliki domain intraseluler terminal-N, domain transmembran hidrofobik, dan domain C-terminal ekstraseluler yang besar yang berinteraksi secara in vitro dengan ECM seperti fibronektin, reseptor seluler seperti subunit integrin $\alpha 1$ dan komponen BM perlecan dan nidogen-2. Tiga molekul terakhir adalah komponen NMJ sehingga kolagen mungkin berperan dalam menstabilkan dan pematangan NMJ (*neuromuscular junction*). Apabila kolagen ini tidak ada maka menyebabkan gangguan diferensiasi dan fungsi NMJ [67]. Kolagen tipe XXV mengatur pematangan NMJ serta regenerasinya setelah cedera sehingga kolagen ini mungkin terlibat dalam adhesi sel selama perkembangan neuromuskular. Untuk mencapai perkembangan neuromuskular yang akurat, akson motorik perlu menghentikan pemanjangan pada saat dan tempat yang tepat, yaitu di daerah

endplate. Gangguan pembentukan NMJ menyebabkan pertumbuhan berlebih atau percabangan akson motorik yang berlebihan sehingga disimpulkan kolagen ini berperan sebagai faktor pendorong pertumbuhan akson intramuskular^[98].

LAINNYA

Kolagen tipe IV mungkin berperan dalam pencegahan fibrosis hati karena CO4-MMP (fragmen kolagen IV terdegradasi) meningkat pada tikus fibrosis hati^[36]. Kolagen tipe XIV menghambat aktivasi *CalP-induced ERK1/2*, *NF-κB signaling*, dan *Wnt-signaling* yang terlibat dalam kalsifikasi vaskular dan mengganggu transdiferensiasi *osteochondrocytic* dari VSMC (*vascular smooth muscle cells*) sehingga berpotensi untuk terapi kalsifikasi vaskular^[72]. Kolagen tipe XVII pada menci mungkin memiliki fungsi dalam menempatkan *foot processes* podosit pada membran basal glomerulus. Ini mungkin berkontribusi pada pematangan podosit dan mungkin berperan dalam filtrasi glomerulus. Defisiensi kolagen ini menyebabkan penipisan *foot processes* podosit^[82]. Kolagen tipe XVIII pada menci berperan dalam regenerasi hati karena mengikat $\alpha1\beta1$ integrin dan interaksi tersebut menginduksi sinyal *hepatocyte survival* melalui *integrin-linked kinase* (ILK) sebagai respons cedera sehingga dapat melindungi hepatosit dari kerusakan yang lebih cepat^[84]. Kolagen tipe XX berperan dalam membentuk jembatan yang menghubungkan kolagen fibrillar seperti tipe XII dan XIV dan karena adanya domain vWA maka berperan dalam adhesi sel, migrasi, diferensiasi, dan pensinyalan (komunikasi antar sel). Kolagen tipe XXI mungkin berperan dalam perakitan pembuluh darah karena ekspresinya diatur oleh *platelet-derived growth factor* yang menginduksi proliferasi dan migrasi sel otot polos^[37]. Kolagen tipe XXII pada ikan zebra dan menci berperan dalam integritas struktural jaringan ikat. Selain itu, kolagen ini juga menjaga integritas vaskular karena kolagen ini merupakan komponen utama ECM di dalam dinding pembuluh darah. Dinding pembuluh darah mengandung membran basal subendotelial, intima, adventitia dan lapisan matriks interstisial yang masing-masing mengandung kolagen yang sangat penting untuk stabilitas vaskular. Apabila tidak ada kolagen ini, maka dapat terjadi pendarahan di daerah mata serta terjadi dilatasi pembuluh darah^[94]. Kolagen tipe XXVI berperan dalam perkembangan testis dan ovarium^[99]. Kolagen tipe XXVIII pada menci cedera paru-paru, kolagen ini membantu perbaikan cedera jaringan atau fibrosis^[101]. Kolagen tipe XXIX mungkin berperan dalam organisasi arsitektur jaringan dan adhesi sel karena kolagen ini terdeteksi di anjing yang atopik dermatitis^[103].

5. Kesimpulan

Kolagen memiliki berbagai aktivitas yaitu antioksidan, antiinflamasi, antidiabetes, antikanker, antimikroba, antiaging, kondroprotektif, pencegahan diastasis rekti, perawatan rambut, stabilisasi plak aterosklerosis, terapi jantung, pertumbuhan dan homeostasis mata, gigi, tendon, saraf, otot, kulit, dan tulang, pematangan *neuromuscular junction* (NMJ), dan lainnya. Selain itu, kolagen ini juga mempunyai karakteristik fisikokimia yang baik yaitu bersifat biokompatibel, *biodegradable*, antigenisitas yang rendah, dan nontoksik sehingga dapat diterima tubuh dengan baik. Kolagen sangat mempengaruhi tubuh dan dapat dijadikan sediaan farmasi sebagai suplemen, kosmetik, ataupun *scaffolding material* untuk kesehatan.



9 772686 250001
e-ISSN : 2686-2506

Majalah Farmasetika,
<https://doi.org/10.24198/mfarmasetika>.



Vicania Raisa

ORIGINALITY REPORT

0%

SIMILARITY INDEX

0%

INTERNET SOURCES

0%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

Exclude quotes On

Exclude bibliography On

Exclude matches < 1%