

Potential of Marine Algae as Peripheral Neuropathy Therapy: An Article Review

Najwa Widad^{1*}, Lalu Dane Pembani Paerdoe¹, Ahmad Sa'bi Al Qindi¹, Arwinda Febri Yulianti¹, Ilsa Hunaifi²

¹Medical Education Study Program, Faculty of Medicine and Health Science, University of Mataram, Mataram, Indonesia;

²Department of Neurology, Faculty of Medicine and Health Science, University of Mataram, Mataram, Indonesia;

Article History

Received : June 19th, 2025

Revised : June 24th, 2025

Accepted : August 24th, 2025

*Corresponding Author:

Najwa Widad, Medical Education Study Program, Faculty of Medicine and Health Science, University of Mataram, Mataram, Indonesia; Email:

najwawidad114@gmail.com

Abstract: Peripheral neuropathy is a peripheral nerve disorders involving sensory, motor, or mixed nerves. First-line therapies for peripheral neuropathy, such as analgesics and SSRIs, often yield suboptimal therapeutic responses, have side effects, and provide inadequate disease control. Therefore, there is a need for adjuvant therapy utilizing bioactive compounds from natural sources, one of which is marine algae. Marine algae contain various compounds that have the potential to serve as safe and effective alternative adjuvant therapies for peripheral neuropathy. The literature used was collected from the PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar databases with restrictions: publication years from 2015 to 2025 and in either Indonesian or English. The review indicated that several compounds found in marine algae, such as florotanins, terpenoids, polysaccharides, peptide proteins, essential amino acids, and omega-3 fatty acids, exhibited biological activities such as antioxidant, anti-inflammatory, and neuroprotective effects. These compounds showed potential as alternative adjuvant therapies for peripheral neuropathy. In conclusion, the compounds in marine algae demonstrated various biological activities, suggesting their potential for development as alternative adjuvant therapies for peripheral neuropathy. Further research is needed to test their safety and effectiveness before being applied in clinical practice.

Keywords: Peripheral neuropathy therapy, Marine algae, Neuroinflammation, Neuropathic pain.

Pendahuluan

Neuropati perifer adalah gangguan pada saraf perifer yang dapat melibatkan saraf sensorik, motorik, atau campuran, dengan gejala yang biasanya lebih dominan di area distal ekstremitas. Kondisi ini sering kali simetris dan dapat ditemukan pada berbagai penyakit, termasuk diabetes melitus. Gejala seperti lemas, dan nyeri yang terasa seperti ditusuk atau terbakar pada anggota tubuh, dapat menjadi tanda dan gejala umum neuropati perifer. Gejala awal neuropati perifer umumnya berupa rasa kebas, kesemutan, atau sensasi geli yang muncul di ujung jari tangan atau kaki.

Seiring waktu, gejala ini dapat menjalar ke seluruh tangan atau kaki, dan disertai sensasi seperti terbakar, dingin, berdenyut, atau nyeri tajam yang biasanya terasa lebih intens di malam hari. Nyeri dapat bersifat terus-menerus atau muncul secara berkala, namun sering kali terjadi secara simetris di kedua sisi tubuh, misalnya di kedua tangan atau kedua kaki. Beberapa bentuk neuropati muncul secara mendadak, sementara yang lain berkembang perlahan dalam rentang waktu bertahun-tahun (Hutapea *et al.*, 2016).

Walaupun obat analgesik dan SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) merupakan terapi lini pertama untuk nyeri neuropati dan telah banyak digunakan, respon

terapinya seringkali tidak optimal. Efektivitasnya hanya memberikan penurunan nyeri sekitar 30-40% pada pasien. Keterbatasan lainnya seperti efek samping dan pengendalian penyakit yang tidak memadai (Davari *et al.*, 2020; Putra *et al.*, 2018; Wijaya, 2021). Hal ini mendorong pencarian terapi adjuvan yang memiliki potensi melengkapi terapi konvensional serta efek samping lebih minimal dengan memanfaatkan senyawa bioaktif dari bahan alam. Salah satu sumber dari bahan alam yang memiliki potensial adalah marine algae (Pereira & Valado, 2023).

Marine algae mudah didapat serta tumbuh dengan baik di perairan Indonesia. Marine algae di Indonesia memiliki keanekaragaman spesies biodiversitas yang tinggi (Erniati *et al.*, 2024; Septiady *et al.*, 2023). Kandungan marine algae yang kaya akan senyawa bioaktif seperti florotanin, terpenoid, polisakarida, peptida bioaktif, asam lemak omega-3 dan lain-lain memiliki berbagai fungsi sebagai antioksidan, antiinflamasi, antitumor, antidiabetik, antimikroba, antikoagulan, imunomodulatori, dan neuroprotektif yang berpotensi sebagai alternatif terapi adjuvan untuk neuropati perifer yang aman dan efektif (Barbalace *et al.*, 2019; Ghallab *et al.*, 2024; Pereira & Valado, 2023).

Bahan dan Metode

Tinjauan pustaka disusun dengan mengumpulkan hasil penelitian yang terpublikasi, mengkurasi secara manual oleh tim penulis, serta memadukan seluruh informasi menjadi komprehensif. Pencarian literatur dilakukan utamanya pada domain PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar. Rumusan masalah utama yang digunakan yakni “Bagaimana potensi marine algae sebagai terapi neuropati perifer?” Seluruh tipe artikel diinklusi dengan retriaksi tahun publikasi 2015-2025. Bahasa yang diinklusi terbatas pada artikel berbahasa Indonesia dan Inggris. Tinjauan pustaka ini hanya mencakup informasi yang bersifat pro terhadap konsep dasar yakni “Marine algae memiliki potensi sebagai terapi neuropati perifer.” Tiap referensi yang digunakan dicantumkan pada bagian daftar pustaka.

Hasil dan Pembahasan

Neuropati Perifer

Neuropati perifer adalah gangguan pada saraf perifer yang dapat melibatkan saraf sensorik, motorik, atau campuran, dengan gejala yang biasanya lebih dominan di area distal ekstremitas. Neuropati perifer mencakup gangguan sel dan serabut saraf perifer, yang bermanifestasi sekunder akibat berbagai macam patologi. Ini termasuk saraf kranial, akar saraf tulang belakang dan ganglia, batang saraf dan divisinya, dan saraf sistem saraf otonom (Hutapea *et al.*, 2016).

Etiologi

1. Diabetes

Neuropati diabetik merupakan salah satu penyebab tersering, terutama pada pasien diabetes yang tidak terkontrol. Seiring berjalannya waktu, setidaknya 50% penderita diabetes mengalami neuropati diabetik. Pengendalian glukosa secara efektif menghentikan perkembangan neuropati diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 1, tetapi efeknya lebih ringan pada mereka yang menderita diabetes melitus tipe 2 (Feldman *et al.*, 2019).

2. Infeksi

Infeksi bakteri atau virus, seperti herpes zoster, HIV, dan hepatitis C, juga dapat memicu neuropati perifer. Infeksi HIV dikaitkan dengan spektrum manifestasi sentral dan perifer, dengan hingga 53% mengalami satu atau lebih temuan neurologis dalam 12 minggu pertama setelah diagnosis. Dengan diperkenalkannya terapi antiretroviral kombinasi, penderita HIV dapat hidup lebih lama, dan umumnya menghadapi komplikasi neuromuskular kronis (Kaku & Simpson, 2018).

3. Cedera

Kerusakan saraf dapat terjadi akibat cedera traumatis atau kecelakaan. neuropati perifer traumatis dapat diklasifikasikan menurut tingkat kerusakan akson dan struktur pendukungnya. Klasifikasi ini merupakan penentu hasil yang signifikan dengan 3 tingkatan klasifikasi: (1) neurapraxia, (2) axonotmesis, dan (3) neurotmesis. Neurapraxia merupakan cedera demielinasi primer yang memiliki prognosis baik, karena sebagian besar pasien mengalami pemulihan dalam waktu 2 hingga 3 bulan saat remielinisasi terjadi dan blok konduksi teratasi.

Pada axonotmesis, terjadi disrupsi akson dengan setidaknya pelestarian sebagian struktur pendukung, seperti perineurium (fasikel di sekitarnya) atau epineurium (penutup luar saraf). Cedera axonotmesis memiliki prognosis yang bervariasi, tergantung pada kemampuan akson untuk tumbuh kembali. Pada neurotmesis, terjadi gangguan total pada akson dan struktur pendukung saraf dan kecil kemungkinan pemulihan tanpa intervensi bedah (Robinson, 2018).

Patofisiologi

Inflamasi

Neuroinflamasi adalah kondisi kadar faktor proinflamasi dan antiinflamasi dalam tubuh meningkat secara drastis setelah terjadi cedera, sementara mengaktifkan respons imun sehingga mengakibatkan gejala-gejala seperti inflamasi dan nyeri. Neuroinflamasi dapat dikategorikan menjadi fase akut dan kronis. Fase akut, inflamasi membantu dalam perbaikan saraf dan fagositosis sel-sel yang tidak diinginkan sehingga mencapai perlindungan, sedangkan pada fase kronis, neuroinflamasi sangat mungkin menyebabkan kerusakan neuron yang cedera. Respons inflamasi mengaktifkan makrofag, neutrofil, limfosit, dan membuat sel-sel ini terakumulasi di lokasi luka, sehingga menyebabkan kematian neuron, jaringan parut glia, degenerasi akson, dan lain-lain (Gu *et al.*, 2024).

Makrofag berperan dalam regenerasi akson melalui fagositosis fragmen akson, disintegrasi selubung mielin, dan sekresi sitokin dan faktor pertumbuhan. Pada tahap awal cedera saraf, makrofag M1 terutama mendominasi respons pro-inflamasi dalam perkembangan neuroinflamasi dan nyeri setelah PNI (*peripheral nerve injury*) melalui ekspresi tinggi sitokin proinflamasi, seperti faktor nekrosis tumor- α (TNF- α), IL-1 β , dan interleukin (IL)-6. Setelah itu makrofag M1 terpolarisasi menjadi makrofag M2, yang biasanya dianggap bermanfaat untuk perbaikan saraf setelah PNI, mengeluarkan lebih banyak TGF- β dengan efek neuroprotektif dan menghambat lingkungan mikro neuroinflamasi. Namun, aktivasi migrasi makrofag tidak selalu menguntungkan untuk perbaikan cedera saraf. Migrasi makrofag infiltrasi berlebih berpotensi menyebabkan lebih banyak faktor proinflamasi

dilepaskan, sehingga merangsang lingkungan mikro lokal dan menyebabkan kerusakan jaringan lebih lanjut. Makrofag juga dapat memperburuk NPP (*neuropathic pain*) dengan melepaskan mediator proinflamasi yang memicu nyeri (Gu *et al.*, 2024).

Neutrofil, sebagai leukosit myeloid, merupakan garis pertahanan pertama dari sistem imun intrinsik dan mencakup 50–70% dari semua leukosit yang bersirkulasi dalam tubuh. Neutrofil melepaskan sitokin dan kemokin untuk memulai respons imun adaptif. Faktor-faktor ini dilepaskan ke ruang ekstraseluler atau melalui eksosom. Neutrofil menghasilkan IL-1 β dan TNF- α yang mendorong produksi sitokin oleh sel-sel lain untuk mengarahkan sel-sel imun ke lokasi cedera. Neutrofil juga mengeluarkan peptida neutrofil-1 (NP-1), anggota polipeptida defensin yang merekrut monosit dan makrofag (Gu *et al.*, 2024). Limfosit T adalah sel imun terakhir yang mencapai lokasi saraf yang cedera. Limfosit T yaitu sel Th1 (*Th1 helper*) berkontribusi pada respons imun pada tahap akhir cedera dengan memproduksi sitokin proinflamasi (misalnya, TNF- α , interferon- γ) yang mengaktifkan makrofag, neutrofil, dan sel NK (*natural killer*) yang berdekatan (Gu *et al.*, 2024).

Sel Schwann dikategorikan menjadi dua jenis berdasarkan produksi mielinnya: sel Schwann bermielin (MSC) dan sel Schwann tidak bermielin (NMSC). Fungsi sel Schwann ini terutama untuk membentuk dan memelihara selubung mielin, yang penting untuk propagasi sinyal saraf yang efisien dan kualitas pembentukan selubung mielin pada gilirannya menentukan pemulihan fungsional setelah regenerasi saraf. Setelah PNI, sel Schwann terlepas dari akson dan mengalami perubahan fenotipik. Perubahan ini mengaktifkan faktor transkripsi seluler, gen, dan sinyal, yang menyebabkan pelepasan faktor neurotropik (Wu *et al.*, 2025). Selain itu terjadi aktivasi respons imun bawaan, termasuk peningkatan regulasi sitokin seperti TNF- α , sitokin IL-1 α , sitokin IL-1 β , dan protein kemoatraktan monosit-1. Respons imun merekrut makrofag untuk membantu sel Schwann dalam membersihkan sisa mielin yang berlebih (Wei *et al.*, 2024). Protein S100B yang diekspresikan dalam sel Schwann saat terjadi cedera perifer akut pada saraf yang dilepaskan oleh sel Schwann pada saraf yang cedera,

menstimulasi RAGE (*the receptor for advanced glycation end products*) (Hussain *et al.*, 2020). RAGE berkontribusi terhadap neuroinflamasi dengan meningkatkan faktor nuklir- κ B (NF- κ B) serta sitokin (Wang *et al.*, 2020).

Stres Oksidatif

Oksigen sangat penting untuk fungsi mitokondria dan pasokan energi. Peran oksigen yang berbeda dalam regenerasi saraf perifer berkisar dari pasokan energi, peradangan, fagositosis, dan penghancuran sel oksidatif dalam konteks cedera reperfusi hingga kaskade pensinyalan redoks penting yang diperlukan untuk pertumbuhan akson yang efektif. Keseimbangan yang baik antara produksi spesies oksigen reaktif dan aktivitas antioksidan menarik garis antara regenerasi saraf fisiologis dan patologis (André-Lévine *et al.*, 2024).

Stres oksidatif adalah jalur fisiologis dan ketidakseimbangannya (peningkatan produksi agen oksidan yang lebih besar daripada kemampuan kapasitas antioksidan endogen untuk membersihkannya) memainkan peran penting dalam patogenesis cedera saraf dan nyeri neuropatik (Rostami *et al.*, 2020; Shim *et al.*, 2019). Oksidan biologis utama adalah spesies oksigen reaktif (ROS) yang dalam kondisi normal fisiologis memiliki peran yang bermanfaat. Produksi ROS dalam jumlah besar yang terpadu oleh sel imun sangat penting untuk pertahanan host yang efektif dan aktivasi inflamasi (Rostami *et al.*, 2020).

Namun, ketidakseimbangan antara produksi ROS dan netralisasinya oleh sistem pertahanan sel antioksidan menyebabkan stres oksidatif yang dapat merusak makromolekul secara ireversibel dan dikaitkan dengan degenerasi saraf tepi dan gangguan terkait (André-Lévine *et al.*, 2024). ROS dapat mendorong reaksi menyebabkan ketidakstabilan molekuler termasuk peroksidasi lipid, kerusakan DNA, dan apoptosis. ROS mampu mengaktifkan jalur pensinyalan intraseluler mengakibatkan transkripsi faktor nuklir- κ B (NF- κ B) yang pada gilirannya menyebabkan transkripsi dan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 memperburuk kondisi (Carrasco *et al.*, 2018; Rostami *et al.*, 2020). Sitokin-sitokin ini menginduksi migrasi neutrofil dan makrofag dan memfasilitasi fagositosis, dan biosintesisnya telah terbukti diinduksi ROS (André-Lévine *et*

al., 2024).

Nyeri Neuropatik

Nyeri neuropatik yang diakibatkan oleh cedera saraf perifer merupakan hasil dari sensitisasi neuron nosiseptif baik perifer maupun sentral. GFAP (*glial fibrillary acidic protein*) baik sentral maupun perifer juga telah terlibat dalam nyeri neuropatik melalui pelepasan molekul inflamasi. Glia yang teraktivasi menghasilkan sitokin proinflamasi, seperti interleukin-1 β (IL-1 β) dan faktor nekrosis tumor α (TNF α) yang memberikan setidaknya sebagian efeknya melalui aktivasi faktor transkripsi NF- κ B. NF κ B secara positif mengatur ekspresi beberapa sitokin proinflamasi, termasuk oksida nitrat (NO) dan dinorfin serta meningkatkan ekspresi enzim siklooksigenase-2 (COX2) (Barbalace *et al.*, 2019; Xie *et al.*, 2022). Produk hilir utama dari aktivasi COX2 adalah prostaglandin E2 (PGE2) (Xie *et al.*, 2022). PGE2 dapat merangsang nociceptor yang menyebabkan pembentukan dan kronifikasi lebih lanjut dari gejala nyeri (Carrasco *et al.*, 2018).

Manifestasi Klinis

Gejala Sensorik

Gejala sensorik dari neuropati perifer adalah parestesia (sensasi kesemutan atau terbakar) di ekstremitas terutama pada kaki, nyeri neuropatik yang dapat berupa rasa sakit yang tajam atau terbakar dan kehilangan sensasi (mati rasa). Hal ini dapat menyebabkan ketidakmampuan untuk merasakan suhu atau rasa sakit (Putri *et al.*, 2020; Sim *et al.*, 2023).

Gejala Motorik

Gejala Motorik dari neuropati perifer adalah kelemahan otot terutama pada otot-otot distal yang dapat berlanjut ke bagian proksimal, atrofi otot dan deformitas seperti hammertoes dan pes cavus dan penurunan refleks tendon yang dapat menyebabkan masalah keseimbangan (Putri *et al.*, 2020; Sim *et al.*, 2023).

Gejala Otonom

Gejala otonom dari neuropati perifer adalah gangguan pada sistem saraf otonom yang dapat menyebabkan perubahan dalam fungsi kardiovaskular, seperti hipotensi ortostatik, perubahan keringat berlebihan atau tidak cukup,

masalah gastrointestinal, genitourinari termasuk disfungsi ereksi dan retensi urin (Putri *et al.*, 2020; Sim *et al.*, 2023).

Marine Algae

Marine algae kaya akan senyawa bioaktif. Kandungan nutrisi yang tinggi yaitu berupa karbohidrat (20-51%), protein, mineral, serat pangan (36-60%), asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) dan asam lemak (FA). *Marine algae* juga diketahui kaya akan nutrisi esensial, seperti enzim, asam nukleat, asam amino, mineral, trace elements khususnya yodium, dan vitamin A, B, C, D, E dan K. Alga laut diketahui mengandung komponen serat yang tinggi. Kandungan serat pada *marine algae* bervariasi yaitu 36-60%, dimana 55-70% merupakan serat terlarut yang terdiri dari alginat dan carrageenan dengan jumlah yang bervariasi tergantung dari jenis rumput laut dan kondisi lingkungan (Rizkaprilisa *et al.*, 2023).

Marine algae diketahui mengandung komponen bioaktif yaitu senyawa fenolik, pigmen alami, polisakarida sulfat, serat ataupun senyawa halogen. Berbagai jenis senyawa fenolik dengan kadar yang berbeda-beda telah diekstraksi pada *marine algae* dan diuji khasiatnya untuk kesehatan, diantaranya asam fenolat, catechin, phlorotannins, flavonoid termasuk flavon dan flavonol glycosides. Senyawa ini telah teridentifikasi dalam rumput laut coklat, rumput laut hijau dan rumput laut merah. Pigmen alami yang utama terdapat pada rumput laut yaitu klorofil, karotenoids dan *phycobiliproteins*. Polisakarida sulfat pada rumput laut coklat yaitu laminaran alginate dan fucan. Rumput laut merah sulfated galactans seperti agar dan carrageenan dan rumput laut hijau yaitu ulvans, senyawa halogen berupa *bromophenols* dan terpene (Rizkaprilisa *et al.*, 2023).

Florotanin

Florotanin adalah kelompok senyawa polifenol yang alami ditemukan dalam alga laut coklat. Florotanin telah dilaporkan menunjukkan berbagai aktivitas biologis seperti aktivitas antioksidan, antibakteri, dan antiinflamasi. Selain itu, florotanin telah terbukti memberikan efek terapeutik potensial dalam pengobatan berbagai macam penyakit, termasuk kondisi dermatologis, kanker, dan penyakit metabolik.

Khususnya, senyawa florotanin diekstraksi telah terbukti melewati sawar darah-otak (BBB) (Kwon *et al.*, 2023). Baru-baru ini, florotanin telah menarik perhatian khusus ahli kimia pangan, produsen kosmetik dan apoteker karena aktivitas biologisnya, khususnya antioksidan. Florotanin memiliki aktivitas antioksidan dengan kapasitas yang tinggi, yang berpengaruh terhadap spesies oksigen reaktif (ROS) (Meshalkina *et al.*, 2023).

Terpenoid

Terpenoid merupakan salah satu kandungan yang melimpah pada alga, terutama alga coklat (Gade *et al.*, 2024). Terpenoid memiliki sifat antioksidan yang sangat baik dan dapat digunakan dalam berbagai terapi, seperti terapi kanker (Ferdous & Yusof, 2021). Beberapa penelitian lain menyatakan bahwa terpenoid memiliki berbagai Aktivitas farmakologi lainnya seperti antimikroba, antiviral, dan antimalaria (Azalia *et al.*, 2023; Hartati *et al.*, 2016).

Polisakarida

Polisakarida adalah jenis biomakromolekul yang merupakan komponen struktural dinding sel alga laut. Polisakarida telah terbukti memiliki beberapa sifat penting, seperti antikoagulan dan/atau antitrombotik, imunomodulatori, antitumor dan pencegahan kanker, antilipidemia dan hipoglikemik, antibiotik, antiinflamasi, dan antioksidan (De Jesus Raposo *et al.*, 2015). Hal ini menjadikannya produk bioaktif dan biomaterial yang menjanjikan sehingga mendapat minat besar dalam bidang farmasi dan aplikasi kosmetik dalam beberapa tahun terakhir (Xu *et al.*, 2017).

Protein Peptida dan Asam Amino

Alga laut, khususnya alga merah, memiliki kadar protein yang signifikan. Bahkan pada beberapa kasus mengandung jumlah protein yang lebih tinggi daripada beberapa makanan kaya protein konvensional (Pangestuti & Kim, 2015). Alga laut mengandung asam amino esensial tingkat tinggi dan beberapa protein spesifik dengan aktivitas biologis yang berbeda (Echave *et al.*, 2022). Protein dalam alga laut memiliki berbagai manfaat kesehatan, seperti efek antioksidan, antiinflamasi, antidiabetes, dan antikanker (Pangestuti & Kim, 2015). Oleh karena itu, pengetahuan tentang protein alga dan

senyawa turunannya telah memperoleh perhatian khusus bagi industri nutrasetika, kosmetik, atau farmasi potensial berdasarkan bioaktivitas ini (Echave *et al.*, 2022).

Asam Lemak Omega-3

Alga laut merupakan sumber utama asam lemak omega-3 karena organisme inilah yang pertama kali menyintesis kandungan ini (Priyadarsini *et al.*, 2022). Asam lemak omega-3 adalah nutrisi penting dan memiliki manfaat sebagai makanan fungsional bagi manusia. Misalnya, mengonsumsi asam lemak omega-3 selama kehamilan diperlukan untuk perkembangan saraf dan kecerdasan janin. Asam lemak omega-3 juga sangat penting untuk perkembangan sistem saraf pusat pada orang dewasa guna memastikan fungsi retina dan otak yang baik. Selain itu, asam lemak omega-3 memiliki sifat antiinflamasi, antibiotik, antiproliferasi, antiaritmia, antiaterosklerosis, dan antitrombotik. Dengan demikian, asam lemak omega-3 memiliki peran potensial dalam pengobatan terapeutik (Perdana *et al.*, 2021).

Potensi Marine Algae sebagai Terapi Neuropati Perifer

Aktivitas Antioksidan dan Antiinflamasi Florotanin

Florotanin yang berasal dari alga laut memiliki aktivitas antioksidan yang kuat dalam melawan kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas. Beberapa penelitian sebelumnya menggunakan reduksi spesies oksigen reaktif (ROS) sebagai parameter untuk menilai aktivitas antioksidan florotanin (Carpena *et al.*, 2024). Florotanin secara langsung membersihkan radikal oksigen untuk mengurangi kadar ROS intraseluler (Kwon *et al.*, 2023). Selain sifat antioksidannya, florotanin terlibat dalam berbagai proses antiinflamasi dengan menghambat ekspresi sitokin proinflamasi, mengatur aktivitas dan/atau ekspresi enzim esensial, dan menghambat regulasi transkripsi (Carpena *et al.*, 2024). Florotanin menghambat jalur NF- κ B pada sel imunisasi seperti makrofag M1 sehingga dapat menghambat pelepasan sitokin pro-inflamasi dan kemokin oleh sel tersebut serta menghambat aktivasi sel Th1 yang abnormal, yang dikaitkan dengan respon autoimun dan inflamasi (Kwon *et*

al., 2023; T. Liu *et al.*, 2017).

Florotanin dapat menghambat produksi NO dan prostaglandin E2 (PGE2) yang diinduksi lipopolisakarida (LPS) dengan menurunkan regulasi ekspresi NO sintase dan siklooksigenase-2 (COX-2). Selain itu, florotanin menurunkan kadar sitokin proinflamasi seperti interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), atau faktor nekrosis tumor α (TNF- α), menghambat faktor transkripsi (translokasi nuklir subunit p50 dan p65, dan AP-1) pada makrofag dan sel Schwann dan menghambat mediator inflamasi (iNOS dan COX-2). Florotanin juga dapat meredakan badai sitokin (Carpena *et al.*, 2024).

Aktivitas Antioksidan, Neuroprotektif, dan Antiinflamasi Terpenoid

Terpenoid memiliki sifat biologis penting seperti antioksidan, neuroprotektif, dan antiinflamasi. Terpenoid memiliki kemampuan antioksidan yang kuat dan dapat menurunkan regulasi ROS. Terpenoid bekerja melindungi sel terhadap kerusakan oksidatif melalui beberapa mekanisme aktivitas antioksidan, termasuk mengurangi aktivitas katalitik enzim yang terlibat dalam pembentukan ROS. Terpenoid menurunkan kadar H₂O₂ melalui peningkatan aktivitas enzimatis antioksidan sehingga melindungi sel dari stres oksidatif yang diinduksi oleh H₂O₂ (Kim *et al.*, 2020). Aktivitas neuroprotektif terpenoid dalam alga laut juga berpotensi menjadi terapi untuk neuropati (Carpena *et al.*, 2024).

Efek neuroprotektif terpenoid yaitu meningkatkan Nrf2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*), faktor transkripsi yang terlibat dalam respons seluler terhadap kerusakan oksidatif dan inflamasi. Peningkatan aktivitas Nrf2 melindungi sel dari kerusakan oksidatif. Sebagian besar fungsi antiinflamasi dari terpenoid terbukti memediasi penurunan kadar mediator pro-inflamasi seperti NO, COX-2, IL-4, IL-6, IL-13, TNF- α , dan PGE2. Terpenoid juga menghambat produksi mediator pro-inflamasi dengan mengurangi aktivitas atau regulasi ekspresi dari NF- κ B (Kim *et al.*, 2020).

Aktivitas Antioksidan dan Antiinflamasi Polisakarida

Polisakarida adalah konstituen alga laut yang paling melimpah. Polisakarida biasanya

merupakan komponen utama alga laut seperti alga merah, hijau, dan coklat, oligosakarida juga ada. Polisakarida tersulfatisasi pada alga laut, memiliki aktivitas antioksidan yang lebih baik dari polisakarida non-sulfat. Senyawa ini memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan, dan lain-lain (Barbalace *et al.*, 2019). Polisakarida memiliki aktivitas antioksidan yang berpotensi menjadi terapi untuk neuropati perifer.

Polisakarida menghambat stres oksidatif dengan mengurangi kadar malondialdehid (MDA) dan meningkatkan ekspresi enzim antioksidan (subunit katalitik ligase γ -glutamat-sistein (GCLC), superoksida dismutase (SOD), dan glutathione reductase (GR)) di sel Schwann (He *et al.*, 2022). Hal ini dapat meningkatkan viabilitas dan proliferasi sel Schwann (Solomevich *et al.*, 2023). Polisakarida juga meningkatkan Nrf2 yang berperan sebagai proteksi sel terhadap stres oksidatif dan inflamasi (He *et al.*, 2022). Aktivitas antiinflamasi pada polisakarida mengurangi peningkatan kadar sitokin proinflamasi termasuk IL-6, IL-8, TNF- α , IL-1 β , dan NF- κ B. Pada tingkat molekuler, polisakarida menurunkan kadar mRNA IL-6, IL-8, TNF- α , dan IL-1 β pada saraf skiatik (Xie *et al.*, 2021). Selain itu, polisakarida menghambat ekspresi gen iNOS dan COX-2 yang diinduksi LPS serta produksi NO dan PGE2 (Hu *et al.*, 2021).

Aktivitas Antiinflamasi Protein Peptida dan Asam Amino Esensial

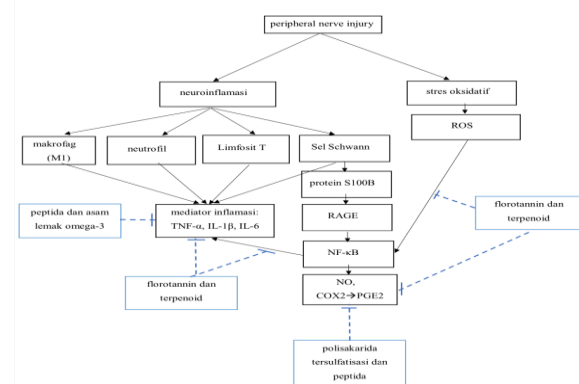
Sebagian besar alga laut merupakan sumber asam amino esensial yang baik dan mengandung peptida dan asam amino bioaktif. Peptida bioaktif memiliki berbagai aktivitas biologis, salah satunya antiinflamasi (Martins *et al.*, 2022). Peptida bioaktif memberikan antiinflamasi dengan menghambat ekspresi mediator proinflamasi, termasuk COX-2 dan iNOS (Elbandy, 2023). Peptida bioaktif dapat secara efektif menghambat pelepasan sitokin proinflamasi seperti, IL-6, dan IL-1 β , IFN- γ , dan TNF- α . Peptida juga meningkatkan produksi sitokin IL-4 dan IL-10 yang merupakan sitokin antiinflamasi sehingga berperan dalam menghambat inflamasi. Selain itu, peptida dapat menghambat respon inflamasi yang diinduksi oleh limfosit T. Ekspresi gen inflamasi juga dihambat melalui

pemblokiran jalur pensinyalan NF- κ B. Di samping itu, kandungan ini juga bekerja dengan mengaktifkan jalur Nrf2 untuk meredakan stres oksidatif dan inflamasi (H. Liu *et al.*, 2024).

Aktivitas Antiinflamasi dan Neuroprotektif Asam Lemak Omega-3

Asam eikosapentaenoat (EPA) dan asam dokosaheksaenoat (DHA) merupakan asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) omega-3 yang umum diproduksi dari sumber akuatik (Elbandy, 2023). Asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) omega-3 merupakan asam lemak esensial dapat memperbaiki neuroinflamasi dengan mengurangi ekspresi faktor proinflamasi, termasuk IL-6, IL-1 β , dan TNF- α (Martins *et al.*, 2022). Asam lemak omega-3 juga memiliki peran neuroprotektif yang signifikan dan efektif yang memperbaiki degenerasi akson pada pasien neuropati perifer (Zhang *et al.*, 2019).

Pasien neuropati diabetik, terjadinya disfungsi seluler yang dipicu oleh kelebihan pasokan lemak ke jaringan yang tidak sesuai untuk penyimpanan lipid, lipotoksitas. Sel saraf sangat sensitif terhadap stres oksidatif yang dimediasi lipotoksitas. Stres lipotoksik memulai kaskade cedera yang luas, ditandai dengan hilangnya produksi ATP yang memicu disfungsi seluler dan kematian. Asam lemak omega-3 dapat menghambat kematian sel saraf akibat stres lipotoksik ini, mendukung peran neuroprotektifnya (Durán *et al.*, 2019). Mekanisme kerja dari kandungan-kandungan marine algae di atas dirangkum dalam gambar bagan berikut.



Gambar 1. Patofisiologi neuropati perifer dan mekanisme kerja kandungan marine algae sebagai potensi terapi

Tabel 1. Kandungan marine algae dan potensinya sebagai terapi neuropati perifer

Sumber	Kandungan Marine Algae	Keterangan
Carpena et al., 2024	Florotanin	Florotanin melawan radikal bebas, menghambat sitokin proinflamasi, serta NO dan PGE2.
Kwon et al., 2023	Terpenoid	Terpenoid memiliki aktivitas neuroprotektif.
	Florotanin	Florotanin mengurangi kadar ROS intraseluler dan menghambat jalur NF-κB pada makrofag.
Kim et al., 2020	Terpenoid	Terpenoid sebagai antioksidan, neuroprotektif, dan antiinflamasi.
Barbalace et al., 2019	Polisakarida	Polisakarida memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan, dan lain-lain.
He et al., 2022	Polisakarida	Polisakarida sebagai antioksidan dan neuroprotektif.
Xie et al., 2021	Polisakarida	Polisakarida mengurangi sitokin proinflamasi.
Hu et al., 2021	Polisakarida	Polisakarida menghambat produksi NO dan PGE2.
Martins et al., 2022	Protein peptide dan asam amino	Peptida bioaktif sebagai antiinflamasi.
	Asam lemak omega-3	Asam lemak omega-3 mengurangi ekspresi faktor inflamasi.
Elbandy, 2022	Protein peptida dan asam amino	Peptida menghambat ekspresi mediator inflamasi.
Liu et al., 2024	Protein peptida dan asam amino	Peptida memblokir jalur pensinyalan NF-κB dan mengaktifkan jalur Nrf2.
Zhang et al., 2020	Asam lemak omega-3	Asam lemak omega-3 memiliki peran neuroprotektif dan memperbaiki degenerasi saraf.
Durán et al., 2019	Asam lemak omega-3	Asam lemak omega-3 menghambat kematian sel saraf akibat stres lipotoksik.

Kesimpulan

Neuropati perifer merupakan gangguan sistem saraf tepi yang ditandai oleh kerusakan pada fungsi sensorik, motorik, maupun otonom. Kondisi ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk stres oksidatif, inflamasi kronis, gangguan metabolik, infeksi, dan cedera neurotoksik. Penatalaksanaan neuropati perifer saat ini masih terbatas pada pereda gejala, sementara upaya untuk menghambat progresivitas kerusakan saraf masih menjadi tantangan klinis. Marine algae menunjukkan potensi sebagai agen terapeutik melalui kandungan senyawa bioaktifnya seperti florotanin, terpenoid, polisakarida, peptida bioaktif, serta asam lemak omega-3. Berbagai penelitian pra-klinis menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan neuroprotektif, yang bekerja dengan menghambat jalur inflamasi seperti NF-κB, serta melindungi neuron dari stres oksidatif dan kematian sel. Potensi farmakologis yang dimiliki, marine algae dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai alternatif terapi adjuvan untuk neuropati perifer. Namun, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memastikan keamanan,

efektivitas, dan standar yang diperlukan sebelum dapat diterapkan dalam praktik kedokteran modern saat ini.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan dan kontribusi selama proses penyusunan. Semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat dalam pengembangan terapi neuropati perifer, terutama dari bahan alam marine algae.

Referensi

André-Lévigne, D., Pignel, R., Boet, S., Jaquet, V., Kalbermatten, D. F., & Madduri, S. (2024). Role of Oxygen and Its Radicals in Peripheral Nerve Regeneration: From Hypoxia to Physoxia to Hyperoxia. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(4). <https://doi.org/10.3390/ijms25042030>

Azalia, D., Rachmawati, I., Zahira, S., Andriyani, F., Melia Sanini, T., & Rahmi Aulya. (2023). Uji Kualitatif Senyawa Aktif Flavonoid Dan Terpenoid Pada

- Beberapa Jenis Tumbuhan Fabaceae Dan Apocynaceae Di Kawasan Tngpp Bodogol. *Bioma: Jurnal Biologi Makassar*, 8(1), 32–43.
<https://journal.unhas.ac.id/index.php/bioma/article/view/23622>
- Barbalace, M. C., Malaguti, M., Giusti, L., Lucacchini, A., Hrelia, S., & Angeloni, C. (2019). Anti-inflammatory activities of marine algae in neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(12).
<https://doi.org/10.3390/ijms20123061>
- Carpena, M., Pereira, C. S. G. P., Silva, A., Barciela, P., Jorge, A. O. S., Perez-Vazquez, A., Pereira, A. G., Barreira, J. C. M., Oliveira, M. B. P. P., & Prieto, M. A. (2024). Metabolite Profiling of Macroalgae: Biosynthesis and Beneficial Biological Properties of Active Compounds. *Marine Drugs*, 22(10).
<https://doi.org/10.3390/md22100478>
- Carrasco, C., Naziroglu, M., Rodríguez, A. B., & Pariente, J. A. (2018). Neuropathic pain: Delving into the oxidative origin and the possible implication of transient receptor potential channels. *Frontiers in Physiology*, 9(FEB), 1–15.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00095>
- Davari, M., Amani, B., Amani, B., Khanijahani, A., Akbarzadeh, A., & Shabestan, R. (2020). Pregabalin and gabapentin in neuropathic pain management after spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *Korean Journal of Pain*, 33(1), 3–12. <https://doi.org/10.3344/kjp.2020.33.1.3>
- De Jesus Raposo, M. F., De Moraes, A. M. B., & De Moraes, R. M. S. C. (2015). Marine polysaccharides from algae with potential biomedical applications. *Marine Drugs*, 13(5), 2967–3028.
<https://doi.org/10.3390/md13052967>
- Durán, A. M., Salto, L. M., Câmara, J., Basu, A., Paquien, I., Beeson, W. L., Firek, A., Cordero-Macintyre, Z., & De León, M. (2019). Effects of omega-3 polyunsaturated fatty-acid supplementation on neuropathic pain symptoms and sphingosine levels in Mexican-Americans with type 2 diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 12, 109–120.
<https://doi.org/10.2147/DMSO.S187268>
- Echave, J., Otero, P., Garcia-Oliveira, P., Munekata, P. E. S., Pateiro, M., Lorenzo, J. M., Simal-Gandara, J., & Prieto, M. A. (2022). Seaweed-Derived Proteins and Peptides: Promising Marine Bioactives. *Antioxidants*, 11(1), 1–26.
<https://doi.org/10.3390/antiox11010176>
- Elbandy, M. (2023). Anti-Inflammatory Effects of Marine Bioactive Compounds and Their Potential as Functional Food Ingredients in the Prevention and Treatment of Neuroinflammatory Disorders. *Molecules*, 28(1).
<https://doi.org/10.3390/molecules28010002>
- Erniati, Syahrial, Erlangga, Imanullah, & Andika, Y. (2024). Total Phenolic Content and Antioxidant Activity of Seaweed Sargassum in Simeulue Water, Aceh. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 27(3), 186–196.
<https://doi.org/10.17844/jphpi.v27i3.46981>
- Feldman, E. L., Callaghan, B. C., Pop-Busui, R., Zochodne, D. W., Wright, D. E., Bennett, D. L., Bril, V., Russel, J. W., & Viswanathan, V. (2019). Diabetic neuropathy. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1).
<https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41572-019-0092-1>
- Ferdous, U. T., & Yusof, Z. N. B. (2021). Medicinal Prospects of Antioxidants From Algal Sources in Cancer Therapy. *Frontiers in Pharmacology*, 12(March), 1–22.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.593116>
- Gade, J. v, Gupta, N., Yadav, R. K., Rawat, R., & Jain, B. (2024). Terpenes from marine algae: isolation, identification, and applications. In P. O. Fuertes & D. K. Verma (Eds.), *Marine Molecules from Algae and Cyanobacteria* (1st ed.). Elsevier.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/b978-0-443-21674-9.00010-6>
- Ghallab, D. S., Ibrahim, R. S., Mohyeldin, M. M., & Shawky, E. (2024). Marine algae: A treasure trove of bioactive anti-inflammatory compounds. *Marine Pollution Bulletin*, 199.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2023.116023>
- Gu, D., Xia, Y., Ding, Z., Qian, J., Gu, X., Bai,

- H., Jiang, M., & Yao, D. (2024). Inflammation in the Peripheral Nervous System after Injury. *Biomedicines*, 12(6), 1–15.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines12061256>
- Hartati, I., Nurfaizin, S., Suwardiyono, & Kurniasari, L. (2016). Ekstraksi Gelombang Mikro Terpenoid Daun Surian (Toona sureni merr). *Inovasi Teknik Kimia*, 1(2), 98–103.
<https://publikasiilmiah.unwahas.ac.id/intek/article/view/1656/1731>
- He, L., Huan, P., Xu, J., Chen, Y., Zhang, L., Wang, J., Wang, L., & Jin, Z. (2022). Hedysarum polysaccharide alleviates oxidative stress to protect against diabetic peripheral neuropathy via modulation of the keap1/Nrf2 signaling pathway. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 126.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2022.102182>
- Hu, D., Su, F., Yang, G., Wang, J., & Zhang, Y. (2021). Purification, structural characterization, and anti-inflammatory effects of a novel polysaccharide isolated from orostachys fimbriata. *Molecules*, 26(23).
<https://doi.org/10.3390/molecules26237116>
- Hussain, G., Wang, J., Rasul, A., Anwar, H., Qasim, M., Zafar, S., Aziz, N., Razzaq, A., Hussain, R., de Aguiar, J. L. G., & Sun, T. (2020). Current status of therapeutic approaches against peripheral nerve injuries: A detailed story from injury to recovery. *International Journal of Biological Sciences*, 16(1), 116–134.
<https://doi.org/10.7150/ijbs.35653>
- Hutapea, F. S., Kembuan, M. A. H. N., & P.S., J. M. (2016). Gambaran klinis neuropati pada pasien diabetes melitus di Poliklinik Neurologi RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou periode Juli 2014 – Juni 2015. *E-CliniC*, 4(1).
<https://doi.org/10.35790/ecl.4.1.2016.12115>
- Kaku, M., & Simpson, D. M. (2018). Neuromuscular complications of HIV infection. In *Handbook of Clinical Neurology* (pp. 201–212).
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63849-6.00016-5>
- Kim, T., Song, B., Cho, K. S., & Lee, I. S. (2020). Therapeutic potential of volatile terpenes and terpenoids from forests for inflammatory diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6).
<https://doi.org/10.3390/ijms21062187>
- Kwon, Y. J., Kwon, O. I., Hwang, H. J., Shin, H. C., & Yang, S. (2023). Therapeutic effects of phlorotannins in the treatment of neurodegenerative disorders. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 16(May), 1–16.
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1193590>
- Liu, H., Zhang, L., Yu, J., & Shao, S. (2024). Advances in the application and mechanism of bioactive peptides in the treatment of inflammation. *Frontiers in Immunology*, 15(August), 1413179.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1413179>
- Liu, T., Zhang, L., Joo, D., & Sun, S. C. (2017). NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2(March).
<https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>
- Martins, B., Vieira, M., Delerue-matos, C., Grosso, C., & Soares, C. (2022). and Bioavailability of Algae-Derived Compounds with Neuroprotective Activity: A Comprehensive Review. *Marine Drugs*, 20(362), 1–55.
<https://doi.org/https://doi.org/10.3390/md20060362>
- Meshalkina, D., Tsvetkova, E., Orlova, A., Islamova, R., Grashina, M., Gorbach, D., Babakov, V., Francioso, A., Birkemeyer, C., Mosca, L., Tarakhovskaya, E., & Frolov, A. (2023). First Insight into the Neuroprotective and Antibacterial Effects of Phlorotannins Isolated from the Cell Walls of Brown Algae Fucus vesiculosus and Pelvetia canaliculata. *Antioxidants*, 12(3).
<https://doi.org/10.3390/antiox12030696>
- Pangestuti, R., & Kim, S. (2015). Seaweed proteins, peptides, and amino acids. In *Seaweed Sustainability* (pp. 125–140).
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-418697-2.00006-4>
- Perdana, B. A., Chaidir, Z., Kusnanda, A. J., Dharma, A., Zakaria, I. J., Syafrizayanti,

- Bayu, A., & Putra, M. Y. (2021). Omega-3 fatty acids of microalgae as a food supplement: A review of exogenous factors for production enhancement. *Algal Research*, 60. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.algal.2021.102542>
- Pereira, L., & Valado, A. (2023). Algae-Derived Natural Products in Diabetes and Its Complications—Current Advances and Future Prospects. *Life*, 13(9), 1–33. <https://doi.org/10.3390/life13091831>
- Priyadarsini, M., Nivetha, X. R., Mathimani, T., Anto, S., Krishnan, H. H., Glivin, G., Premalatha, M., Mariappan, V., & Sekhar, J. (2022). Omega-3-fatty acids from algae for health benefits. *Materials Today: Proceedings*, 66(3), 1514–1518. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.matpr.2022.07.177>
- Putra, I., Anwar, Y., & Surbakti, K. P. (2018). Perbedaan Efek Analgesik Amitriptilin, Gabapentin, Dan Pregabalin Pada Neuropati Diabetik Dan Neuralgia Trigeminal. *Majalah Kedokteran Neurosains Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia*, 35(2), 109–115. <https://doi.org/10.52386/neurona.v35i2.19>
- Putri, A. M., Hasneli, Y., & Safri. (2020). Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Derajat Keparahan Neuropati Perifer Pada Pasien Diabetes Melitus: Literature Review. *Jurnal Ilmu Keperawatan*, 8(1), 38–53. <https://doi.org/https://doi.org/10.52199/jik.v8i1.17892>
- Rizkaprilisa, W., Griselda, A., Hapsari, M. W., & Paramastuti, R. (2023). PEMANFAATAN RUMPUT LAUT SEBAGAI PANGAN FUNGSIONAL: SYSTEMATIC REVIEW Info Artikel. *Science, Technology and Management Journal*, 3(182), 28–33. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.26623/jt.php.v13i1.1845.kodeartikel>
- Robinson, L. R. (2018). Predicting Recovery from Peripheral Nerve Trauma. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 29(4), 721–733. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pmr.2018.06.007>
- Rostami, Z., Ghasemi, S., Farzadmanesh, H., Safari, M., & Ghanbari, A. (2020). Sex Difference in Trigeminal Neuropathic Pain Response to Exercise: Role of Oxidative Stress. *Pain Research and Management*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/3939757>
- Septiady, D., Hendrawan, I. G., & Putra, I. N. G. (2023). Keanekaragaman Jenis Makroalga di Perairan Teluk Gilimanuk Bali. *Jurnal Ilmiah Multidisiplin*, 2(10), 4831–4843. <https://doi.org/https://doi.org/10.56799/jim.v2i10.2253>
- Shim, H. S., Bae, C., Wang, J., Lee, K. H., Hankerd, K. M., Kim, H. K., Chung, J. M., & La, J. H. (2019). Peripheral and central oxidative stress in chemotherapy-induced neuropathic pain. *Molecular Pain*, 15. <https://doi.org/10.1177/1744806919840098>
- Sim, A. S., Wijaya, D. A., Nathaniel, F., Yogie, G. S., Firmansyah, Y., Sugiarto, H., Amadea, S., & Santoso, A. H. (2023). Profil Neuropati Perifer Dan Korelasinya Dengan Kadar Gula Darah Sewaktu di Panti Lansia Santa Anna. *Malahayati Nursing Journal*, 5(9), 3240–3250. <https://doi.org/https://doi.org/10.33024/mn.j.v5i9.11121>
- Solomevich, S. O., Oranges, C. M., Kalbermatten, D. F., Schwendeman, A., & Madduri, S. (2023). Natural polysaccharides and their derivatives as potential medical materials and drug delivery systems for the treatment of peripheral nerve injuries. *Carbohydrate Polymers*, 315. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2023.120934>
- Wang, X., Sun, X., Niu, M., Zhang, X., Wang, J., Zhou, C., & Xie, A. (2020). RAGE Silencing Ameliorates Neuroinflammation by Inhibition of p38-NF-κB Signaling Pathway in Mouse Model of Parkinson's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 14(April), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00353>
- Wei, C., Guo, Y., Ci, Z., Li, M., Zhang, Y., & Zhou, Y. (2024). Advances of Schwann cells in peripheral nerve regeneration: From mechanism to cell therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 175. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116645>
- Wijaya, L. (2021). Tatalaksana Nyeri Neuropatik

-
- Perifer dengan Sediaan Patch. *Cermin Dunia Kedokteran*, 48(9), 318. <https://doi.org/10.55175/cdk.v48i9.1484>
- Wu, L., He, J., Shen, N., & Chen, S. (2025). Molecular and cellular mechanism underlying peripheral nerve injury-induced cellular ecological shifts: Implications for neuroregeneration. *IBRO Neuroscience Reports*, 18, 120–129. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2024.12.013>
- Xie, A. X., Taves, S., & McCarthy, K. (2022). Nuclear Factor κ B-COX2 Pathway Activation in Non-myelinating Schwann Cells Is Necessary for the Maintenance of Neuropathic Pain in vivo. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 15(January). <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.782275>
- Xie, H., Chen, Y., Wu, W., Feng, X., & Du, K. (2021). *Gastrodia elata* Blume Polysaccharides Attenuate Vincristine-Evoked Neuropathic Pain through the Inhibition of Neuroinflammation. *Mediators of Inflammation*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/9965081>
- Xu, S. Y., Huang, X., & Cheong, K. L. (2017). Recent advances in marine algae polysaccharides: Isolation, structure, and activities. *Marine Drugs*, 15(12), 1–16. <https://doi.org/10.3390/md15120388>
- Zhang, A. C., De Silva, M. E., MacIsaac, R. J., Roberts, L., Kamel, J., Craig, J. P., Busija, L., & Downie, L. E. (2019). Omega-3 polyunsaturated fatty acid oral supplements for improving peripheral nerve health: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 78(4), 323–341. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz054>