

OPTIMASI FORMULA KOMBINASI GEL MADU DAN LIDAH BUAYA (*Aloe Vera*) PADA PENYEMBUHAN LUKA GANGREN DIABETIK

Dwi Hadi Setya Palupi, Ririn Suharsanti

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang
dwi.palupi@gmail.com

ABSTRAK

Luka gangren adalah komplikasi serius pada diabetes mellitus yang berpotensi menimbulkan kematian. Madu dan Lidah buaya (*Aloe vera*) adalah bahan alam yang masing-masing telah terbukti memiliki aktivitas dalam penyembuhan luka. Riset ini bertujuan untuk mendapatkan formula polyherbal topikal madu dan lidah buaya yang terbaik sebagai sediaan topikal untuk terapi luka gangren diabetik. Formulasi gel kombinasi madu dan lidah buaya menggunakan carbophol 934, propilenglikol dan TEA dalam berbagai perbandingan. Evaluasi sediaan krim yang meliputi uji organoleptis, uji homogenitas fisik, uji pH, uji daya lekat, uji daya sebar, dan uji viskositas. Pengujian efektivitas sediaan dilakukan terhadap penyembuhan luka gangren diabetik pada mencit jantan galur swiss webster. Penentuan formula optimum gel dengan metode *simplex lattice design* menggunakan software Design Expert, yang diverifikasi secara statistik dengan uji T berpasangan taraf kepercayaan 95%. Hasil penelitian menunjukkan Formula optimum sediaan gel kombinasi lidah buaya 4,8% dan madu 15,2% menghasilkan sediaan yang baik dalam hal karakteristik fisik, dengan efektivitas penyembuhan luka gangren diabetik lebih maksimal.

Kata kunci: Gel polih herbal, madu, lidah buaya, luka gangren diabetik, *simplex lattice design*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus dengan durasi yang lama dan kontrol metabolik yang buruk, diketahui menyebabkan komplikasi mikrovaskuler (*microangiopathy*) maupun makrovaskuler (*macroangiopathy*). Mikroangiopati terdiri dari perubahan yang merugikan baik pada struktur maupun fungsi mikrosirkulasi, dan berdasar penelitian klinis terdahulu, pasien diabetes, mengalami kelainan histologis terutama pada arteriol dan kapiler kaki (Sharma dan Rayman, 2014). Cacat pada mikrosirkulasi, yang sering disertai dengan neuropati perifer dan penyakit arteri perifer, berkontribusi pada perkembangan masalah kaki diabetes. Trombosis dan insensitivitas kaki pada penderita diabetes berakibat pada kematian jaringan dan seringkali memicu terjadinya gangren. Adanya masalah vaskuler di perifer pada akhirnya akan menyebabkan suatu tindakan amputasi. Kompleksitas permasalahan kaki diabetes, mulai dari risiko terjadi amputasi sampai kematian karena gangren diabetes memerlukan terapi yang tepat.

Penggunaan herbal medicine dalam pengobatan luka sudah banyak digunakan, termasuk gangren diabetik, eliminasi

toksin, meningkatkan sirkulasi dan menghilangkan trombus darah, serta meningkatkan penyembuhan luka (Wang dan Jue, 2004). Penelitian oleh Viswanathan (2011) membuktikan bahwa aplikasi harian krim polih herbal (kombinasi beberapa tanaman) dapat mengurangi ukuran luka secara signifikan dalam waktu sekitar satu bulan setengah, dan tidak memberikan efek samping. Krim polih herbal diperkirakan memiliki efektifitas dalam mengobati gangren diabetik bersamaan dengan terapi diabetes standar.

Madu dan lidah buaya (*Aloe vera*), merupakan bahan-bahan alam yang telah terbukti memiliki aktivitas dalam penyembuhan luka. Berbagai penelitian ilmiah membuktikan bahwa kandungan fiskal dan kimiawi dalam madu, seperti kadar keasaman dan pengaruh osmotik, berperan besar membunuh kuman-kuman dan anti inflamasinya dapat mengurangi nyeri serta meningkatkan sirkulasi yang berpengaruh pada proses penyembuhan (Bogdanov *dkk.*, 2008). Kandungan vitamin A dan E, serta zat aktif manosa, *glukomannan*, asam krisofan dan *Acetylated mannose (acemannan)* dalam lidah buaya dapat dimanfaatkan untuk

penyembuhan luka. *Acemannan* terbukti meningkatkan respon imun Th1 sebagai pertahanan terhadap patogen intraseluler seperti virus, bakteri maupun parasit (Habeeb *dkk.*, 2007) dan dapat memicu pengeluaran faktor pertumbuhan *Keratinocyte Growth Factor (KGF)* sehingga sangat berperan dalam memicu proses reepitelisasi serta menghambat terjadinya proses infeksi (Jettanacheawchankit *dkk.*, 2009).

Peningkatan *acceptabilitas* penggunaan polyherbal topikal dalam pengobatan luka gangren diabetik merupakan pertimbangan yang kuat dilakukannya optimasi formula dalam sediaan gel. Tujuan umum penggunaan obat pada terapi dermatologi adalah untuk menghasilkan efek terapeutik pada tempat-tempat spesifik di jaringan epidermis. Gel mempunyai sifat yang menyejukkan, melembabkan, mudah penggunaannya, mudah berpenetrasi pada kulit sehingga diharapkan meningkatkan efektivitas pengobatan luka gangren diabetes.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini terbagi menjadi 2 tahapan yaitu, pembuatan dan optimasi sediaan gel

serta uji farmakologi polih herbal topikal. Penelitian ini adalah penelitian eksperimental murni di laboratorium yang juga menggunakan hewan percobaan mencit jantan galur swiss usia 2-3 bulan.

Alat

Alat-alat gelas, pH meter (*HANNA Instruments pH 210*), kaca pembesar, alat uji daya sebar, alat uji daya lekat, Viskosimeter *Brookfield*, alat ukur gula darah, sonde oral tikus, restrainer, jangka sorong, alat bedah, Spektrofotometer UV-Vis

Bahan

Bahan utama yang digunakan adalah madu dan lidah buaya yang dibuat menjadi serbuk dengan proses *freeze drying* (dengan penambahan dekstrin 15%). Tanaman lidah buaya (*Aloe vera*) diperoleh dari daerah Gunung Pati, sedangkan madu yang digunakan ini merupakan madu hutan, yang didapatkan dari daerah Jombang. Bahan untuk formulasi sediaan krim meliputi carbophol 934, propilenglikol, TEA, nipagin, dan air. Komposisi formula gel dapat dilihat pada tabel 1

Tabel 1. Formula Gel Kombinasi Madu dan Lidah Buaya (*Aloe vera*)

KOMPOSISI FORMULA	FORMULA 1	FORMULA 2	FORMULA 3	FORMULA 4	FORMULA 5
Aloe vera	20 %	15 %	10 %	5 %	0 %
Madu	0 %	5 %	10 %	15 %	20 %
Carbophol	1,5 %	1,5 %	1,5 %	1,5 %	1,5 %
Propilenglikol	5 %	5 %	5 %	5 %	5 %
TEA	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Nipagin	0,3 %	0,3 %	0,3 %	0,3 %	0,3 %
Aquadest	ad 100 g				

Pembuatan Serbuk Lidah Buaya

Lidah buaya yang sudah dikumpulkan, disortasi basah selanjutnya dikupas sampai tersisa daging buah yang berupa gel. Lidah buaya yang telah dikupas langsung dicuci dengan air mengalir. Gel lidah buaya dihaluskan dengan blender kemudian ditimbang sejumlah tertentu dan ditambah dengan dekstrin sebanyak 15%. Gel lidah buaya dicampur dengan dekstrin menggunakan mixer kemudian ditempatkan dalam loyang-loyang untuk dilakukan *freeze drying*.

Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia dilakukan terhadap serbuk lidah buaya, meliputi uji reaksi warna dan pengendapan serta penegasan dengan KLT untuk beberapa golongan senyawa, diantaranya: flavonoid, saponin, tanin, alkaloid, terpenoid/ steroid, antrakuinon, glikosida, phlobatannin, dan karbohidrat.

Pembuatan Gel

Carbophol 934 ditimbang dan dikembangkan dengan air panas selama

15 menit. Setelah Carbophol mengembang dimasukkan Propilenglikol dan TEA, aduk hingga homogen. Ditambahkan Nipagin, aduk hingga homogen. Ditambahkan serbuk lidah buaya, madu dan aquadest sedikit-sedikit, aduk hingga homogen. Dilakukan evaluasi sediaan yang meliputi uji organoleptis, uji daya sebar, uji daya lekat, uji pH dan viskositas.

Evaluasi Sediaan

1. Organoleptis

Sediaan gel diamati secara visual menggunakan kaca pembesar. Uji organoleptis meliputi bentuk, bau, dan warna.

2. Daya Lekat

Sediaan gel 0,5 g diletakkan di atas objek glass. Ditutup dengan objek glass yang lain, dan ditekan dengan beban 50 g selama 5 menit. Objek glass dikaitkan di antara statif dan diberi beban. Diukur waktu daya lekat sediaan (Indrayudha, 2010 : 60).

3. Daya Sebar

Kaca penutup ditimbang, kemudian sebanyak 0,5 g sediaan gel diletakkan di tengah kaca. Ditutup dengan kaca yang sudah ditimbang, dibiarkan 1 menit. kemudian diukur diameter sediaan. Ditambahkan beban 50 g, dibiarkan 1 menit, diukur kembali diameter sediaan gel. Dilakukan penambahan beban hingga sediaan gel tidak mampu untuk menyebar lagi. Dibuat hubungan grafik antara beban terhadap luas sediaan gel yang menyebar (Indrayudha, 2010 : 60).

4. Uji pH

Alat pH meter dikalibrasi. Diamati pH sediaan gel dengan pH meter. Alat pH meter dimasukkan ke dalam sediaan gel. Dilihat angka pada alat pH meter menunjukkan nilai pH pada sediaan gel (Indrayudha, 2010 : 60).

5. Viskositas

Dipilih spindel yang digunakan, kemudian pasang pada viskosimeter *brookfield*. Dimasukkan gel kedalam *cup* atau wadah, atur ketinggian sampai spindel tercelup sempurna. Diatur rpm yang digunakan, kemudian lihat angka yang muncul pada viskosimeter *brookfield*, dicatat.

Uji Farmakologi Polihebal Topikal

Seluruh mencit diadaptasikan selama 7 hari selanjutnya dibagi secara acak menjadi 6 kelompok masing-masing 5 ekor. Seluruh mencit diukur kadar gula darah puasa sebagai kadar gula darah awal, dilanjutkan dengan induksi diabetes melitus menggunakan aloksan dosis 150 mg/kgBB secara intra peritoneal sebanyak tiga kali berturut-turut dengan jeda 3 hari untuk setiap penyuntikan. Tiga hari setelah induksi kadar gula darah mencit diukur untuk memastikan kondisi diabetes melitus sudah terjadi (hari ke-0) dan kemudian dilakukan pencukuran bulu di area punggung. Hari ke-1 dilakukan penyayatan pada kulit punggung sepanjang 1-1,5 cm dengan kedalaman 2 mm yang sebelumnya telah dianestesi dengan etil klorida. Sehari setelah penyayatan semua kelompok diberi pengobatan dengan gel sesuai pengelompokan. Kelompok kontrol negatif diberikan basis gel, kelompok perlakuan diberikan gel kombinasi lidah buaya dan madu sediaan gel formula 1-5. Pemberian pengobatan diberikan 2 kali sehari sebanyak 100 mg selama 6 hari. Hari ke-1 sampai ke-7 dilakukan pemeriksaan makroskopis dan pada hari ke-7 dilakukan pemeriksaan mikroskopis. Pengamatan makroskopis adalah dengan mengukur panjang/luas luka dengan jangka sorong.

Analisa Data

Data evaluasi sediaan yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan *soft ware design expert* dengan parameter optimasi karakteristik fisik meliputi daya lekat, daya sebar, pH, dan viskositas, serta panjang luka yang merupakan parameter dari efektivitas penyembuhan luka gangren diabetik

Formula optimum yang diperoleh selanjutnya diverifikasi dengan melakukan pengujian ulang terhadap karakteristik fisik maupun efektivitas pengobatan luka. Data hasil pengujian kemudian dibandingkan dengan kontrol basis menggunakan uji T berpasangan untuk memastikan perbedaannya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Lidah buaya dibuat sebagai serbuk dengan metode Liofilisasi atau *Freeze Drying* terhadap daging buah lidah buaya, dimaksudkan untuk menjaga zat-zat yang mungkin rusak oleh pemanasan. Penambahan dekstrin sebagai pengisi bertujuan membantu proses pengeringan lidah buaya. Rendemen serbuk kering gel lidah buaya yang diperoleh sebesar 7,92 %. Hasil pengujian fitokimia terhadap serbuk lidah buaya seperti dilihat pada Tabel 2, menunjukkan adanya kandungan senyawa flavonoid, saponin, alkaloid, karbohidrat, glikosida, dan antrakuinon.

Formula gel dibuat mengandung kombinasi serbuk lidah buaya, madu dalam berbagai perbandingan konsentrasi dan basis gel (Tabel 1). Pemilihan basis dilakukan dengan memperhatikan tujuan yang diharapkan untuk perbaikan luka bakar. Tingginya sensitifitas luka bakar iritasi dari luar atau bahan-bahan yang melekat pada luka menjadikan viskositas atau kekentalan gel sangat penting untuk diperhatikan. Basis utama yang digunakan pada sediaan gel kali ini adalah carbophol 934 sebagai basis gel hidrofilik dengan stabilitas tinggi. Propilenglikol dalam formula sebagai humektan yang mempunyai kemampuan menarik air dan

berpenetrasi pada kulit serta meningkatkan derajat hidrasi *stratum corneum*. Trietanolamin (TEA) dalam sediaan gel sebagai zat pengemulsi memiliki kemampuan menstabilkan pH (*neutralizing agent*) untuk mengoptimalkan viskositas gel.

Karakterisasi fisik formulasi gel dapat dilihat pada tabel 3 dan 4 serta gambar 1. Secara organoleptis, tampak bahwa besaran konsentrasi serbuk lidah buaya maupun madu pada formula sediaan gel sangat mempengaruhi warna yang terbentuk. Bau dan tekstur gel kurang lebih sama pada semua formula. Hasil pengamatan homogenitas pada kelima formula memperlihatkan bahwa kelima sediaan homogen. Homogenitas sediaan sangat penting karena dengan sediaan yang homogen diharapkan mendapatkan terapi dengan dosis yang seragam, oleh karena zat aktif terdistribusi merata dalam basis. Hasil pengukuran pH menunjukkan bahwa semua formulasi gel berada di rentang pH ideal sediaan topikal yaitu 4,5 – 6,5 yang merupakan pH kulit. Nilai pH ini pun bersifat *acceptable* untuk kulit yang mengalami luka dan stabil dalam penyimpanan.

Tabel 2. Hasil uji Hasil Uji Kualitatif Senyawa Aktif Serbuk Lidah Buaya (*Aloe vera*)

JENIS UJI	HASIL PERCOBAAN
Senyawa flavonoid	+
Senyawa saponin	+
Senyawa tannin	-
Senyawa alkaloid	+
Senyawa kuinon	-
Senyawa karbohidrat	+
Senyawa glikosida	+
Senyawa antrakuinon	+
Senyawa steroid	-
Senyawa triterpenoid	-

Keterangan : (+) menunjukkan adanya senyawa uji
(-) menunjukkan tidak terdapat senyawa

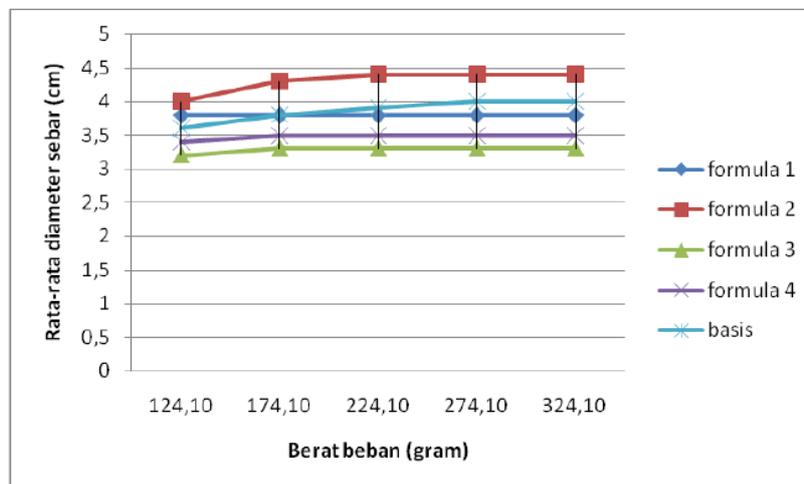
Tabel 3. Hasil Pengamatan Organoleptis dan Homogenitas Gel Lidah Buaya, Madu serta Kombinasinya

FORMULA	WARNA	BAU	TEKSTUR	HOMOGENITAS
Formula 1	coklat muda	khas aloe	lengket, agak kental	homogen
Formula 2	coklat tua	khas aloe dan madu	sedikit lengket dan agak kental	homogen
Formula 3	coklat tua	khas aloe dan madu	sedikit lengket, kental	homogen
Formula 4	coklat kehijauan	khas aloe dan madu	tidak lengket, kental	homogen

Formula 5	kuning transparan	khas madu	sedikit lengket, kental	homogen
Basis	bening transparan	tidak berbau	lengket, agak kental	homogen

Tabel 4. Hasil Pengujian Daya Lekat, pH, dan Viskositas Gel Lidah Buaya, Madu, serta Kombinasinya

FORMULA	DAYA LEKAT (detik)	pH	VISKOSITAS (poise)
Formula 1	1,27 ± 0,16	4,81 ± 0,11	1028 ± 29,50
Formula 2	1,39 ± 0,31	4,67 ± 0,17	811 ± 72,62
Formula 3	1,04 ± 0,03	4,66 ± 0,16	439,2 ± 58,76
Formula 4	4,05 ± 0,39	4,93 ± 0,26	1084 ± 69,50
Formula 5	2,26 ± 0,17	5,34 ± 0,13	1066 ± 49,30
Basis	4,06 ± 0,48	5,37 ± 0,47	1112 ± 44,38



Gambar 1. Kurva Hubungan Penambahan Berat Beban Terhadap Diameter Sebar Gel Lidah Buaya, Madu, serta Kombinasinya

Hasil uji daya lekat menunjukkan bahwa kemampuan daya lekat gel berubah dengan penambahan serbuk lidah buaya dan madu. Daya lekat gel lebih kecil dibanding basis dan nilai ini sedikit jauh dari standar daya lekat sediaan topikal yang baik. Waktu lekat gel yang singkat akan memperkecil efek pengobatan karena adsorpsi obat pada kulit semakin kecil. Selain daya lekat, daya sebar juga diperhitungkan untuk meningkatkan *acceptability* sediaan topikal. Daya sebar yang baik menjamin pemerataan gel saat diaplikasikan pada kulit. Gel harus mampu tersebar dengan sedikit tekanan sehingga tidak memberikan rasa sakit saat dioleskan. Hasil pengukuran daya sebar sediaan gel kombinasi lidah buaya dan madu, seperti pada gambar 1

menunjukkan bahwa kemampuan penyebaran gel berubah dengan penambahan lidah buaya dan madu.

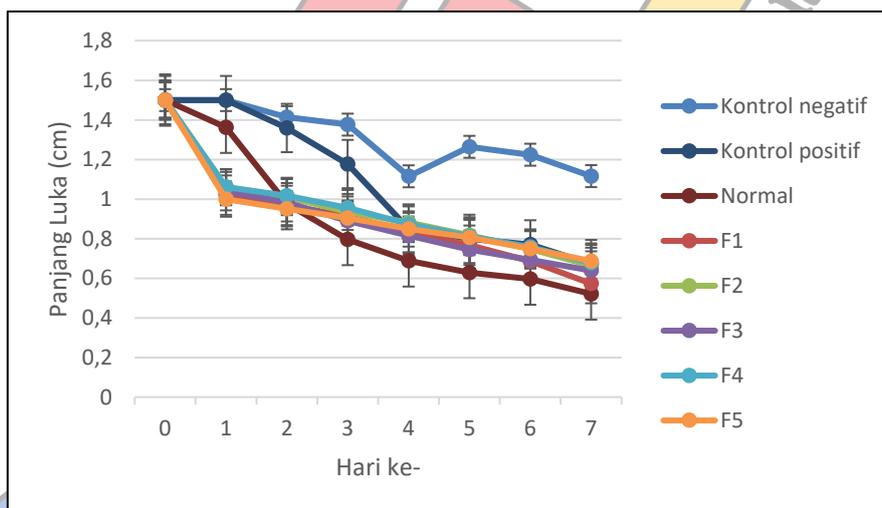
Viskositas berkaitan langsung dengan konsistensi gel yang dibuat, dalam hal ini adalah konsistensi gel kombinasi lidah buaya dan madu. Berdasarkan pengukuran tampak bahwa nilai viskositas gel berubah dengan adanya penambahan serbuk lidah buaya maupun madu. Kombinasi lidah buaya dan madu pada formula 3 mempunyai viskositas yang paling kecil yaitu 439,2 poise. Kombinasi dengan persentase yang sama (10%) ternyata memberikan konsistensi yang cenderung lebih tidak kental.

Metode baku untuk pembentukan ganggren secara eksperimental sampai saat ini belum tersedia, dan dalam

penelitian ini telah dilakukan orientasi terhadap cara maupun waktu pembentukan gangren. Hasil orientasi memperlihatkan bahwa pembentukan gangren dapat dilakukan dengan menginduksi mencit dengan aloksan dosis 120 mg/kgBB. secara berulang (3 kali dalam waktu yang berturut-turut, setiap 3 hari sekali). Setelah kadar gula darah mencit tinggi dan stabil kemudian disayat kulit pada bagian punggung untuk membuat luka. Kondisi luka diabetik untuk lebih mendekati luka gangren dicapai dengan memberikan suspensi bakteri *Staphylococcus aureus*. Penelitian secara klinis terhadap penderita diabetes mellitus yang mengalami gangren menunjukkan bahwa *Staphylococcus aureus* adalah bakteri yang umumnya menginfeksi luka yang dialami penderita diabetes melitus

(Trivedi *dkk.*, 2014). Tabel 5 memuat hasil pengukuran kadar gula darah mencit selama masa induksi.

Proses pemulihan luka selama pemberian gel diamati dengan panjang luka, Gambar 2 memperlihatkan kurva hubungan antara panjang luka terhadap waktu. Pemulihan luka pada kondisi mencit diabetes melitus tanpa pengobatan adalah selama 14 hari, sedangkan pada kelompok dengan pengobatan gel lidah buaya, madu maupun kombinasinya terjadi lebih cepat. Pada hari ke-7, panjang luka untuk kelompok dengan pengobatan gel teruji lebih pendek dibandingkan kelompok kontrol. Gel formula 5 yang berisi lidah buaya 20%, menunjukkan penyembuhan yang lebih baik dibandingkan formula lainnya.



Gambar 2. Kurva Hubungan antara Panjang Luka dan Waktu Penyembuhan setelah Pemberian Topikal Gel Lidah Buaya, Madu, serta Kombinasinya

Hasil pengujian fisik dan efektivitas penyembuhan luka gangren diabetik diolah menggunakan metode *simplex lattice design* menggunakan software Design Expert untuk menghasilkan suatu persamaan sebagai hubungan interaksi antara kedua faktor seperti pada Tabel 6. Berdasar persamaan diketahui bahwa lidah buaya dan madu mempengaruhi secara positif pada nilai pH, daya lekat, dan daya sebar, sedangkan terhadap nilai viskositas berpengaruh negatif. Lidah buaya dan madu mempengaruhi secara positif terhadap efektivitas penyembuhan luka gangren diabetik. Secara

keseluruhan, berdasarkan hasil pengolahan data dengan metode *design expert* diperoleh simpulan bahwa konsentrasi formula optimum untuk lidah buaya sebesar 0,24 bagian (4,8%) dan madu 0,76 bagian (15,29%). Hasil ini ditetapkan sebagai formula optimum, meskipun jika dilihat dari *desirability* nya hanya 0,619.

Verifikasi hasil dilakukan dengan membuat gel formula optimum, kemudian diuji karakteristik fisik maupun efektivitas terhadap penyembuhan luka gangren diabetik. Pengujian dilakukan dengan pembandingan kontrol negatif, yaitu gel yang

hanya berisi basis saja. Hasil pengujian dapat dilihat pada Tabel 7. Karakteristik fisik formula optimum memperlihatkan nilai berada di rentang standar sediaan topikal dan meningkatkan acceptability untuk kulit yang mengalami luka. Uji efektivitas penyembuhan luka diabetik formula optimum pada mencit menunjukkan bahwa

lama waktu penyembuhan luka oleh gel kombinasi lebih cepat secara bermakna dibandingkan dengan kontrol negatif. Hal tersebut berarti bahwa dengan formula optimum (lidah buaya 4,8% dan madu 15,2%) ini menghasilkan efektivitas penyembuhan luka yang lebih maksimal.

Tabel 6. Persamaan Hasil Pengolahan dengan Design Expert Kombinasi Lidah Buaya (*Aloe Vera*) dan Madu

UJI	PERSAMAAN
pH	$y = 4,81A + 5,35B - 1,61AB$
Daya Lekat	$y = 1,01A + 2,86B + 0,52AB$
Daya Sebar	$y = 4,42A + 3,29B + 2,59AB$
Viskositas	$y = -1,018A + 1,158B - 1,62AB$
Efektivitas Penyembuhan Luka	$y = 0,44A + 0,32 + 0,07AB$

Tabel 7. Hasil Uji T Karakteristik Fisik dan Efektivitas Penyembuhan Luka Gangren Diabetik Gel Kombinasi Lidah Buaya dan Madu Formula Optimum terhadap Kontrol

PENGUJIAN	HASIL VERIFIKASI	
	FORMULA OPTIMUM	KONTROL
Organoleptis		
• Bentuk	Gel	Gel
• Warna	Coklat muda	Bening
• Bau	Khas aromatic	Tidak berbau
• Tekstur	Agak kental	Agak kental
Homogenitas	Homogen	Homogen
pH	4,87*	5,37
Daya Lekat	2,212*	4,062
Daya Sebar	4,135*	3,450
Viskositas	841, 4*	1390
Efektivitas Penyembuhan Luka	$1,116 \pm 0,12^*$	$0,757 \pm 0,03$

Keterangan : (*) terdapat perbedaan

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan Formula optimum sediaan gel kombinasi lidah buaya 4,8% dan madu 15,2% menghasilkan sediaan yang baik dalam hal karakteristik fisik, dengan efektivitas penyembuhan luka gangren diabetik lebih maksimal.

DAFTAR PUSTAKA

Bogdanov, S., Jurendic, T., Sieber, R., Gallmann, P., (2008) Honey for Nutrition and Health : a Review, *American Journal of the College of Nutrition*, 27, 677-689

Habeeb F, Stables G, Bradbury F, (2007): The inner gel component of Aloe vera suppresses bacterial-induced pro-inflammatory cytokines from human immune cells. *Methods*, 42, 388-393

Jettanacheawchankit, S., Sasithanasate, S., Sangvanich, P., Banlunara, W., dan Thunyakitpisal, P., (2009), Acemannan Stimulates Gingival Fibroblast Proliferation; Expressions of Keratinocyte Growth Factor-1, Vascular Endothelial Growth Factor, and Type I Collagen; and Wound Healing, *J Pharmacol Sci.*, 109, 525 – 531

- Sharma S, Rayman G (2014) Microvascular disease. In: Hinchliffe RJ, Schaper NC, Thompson MM, Tripathi RK, Timaran CH (eds) *The diabetic foot*, 1st edn. JP Medical Publishers, London, 101– 110
- Viswanathan, V., Kesavan, R., Kavitha K.V., dan Kumpatla S., (2011) A pilot study on the effects of a polyherbal formulation cream on diabetic foot ulcers, *Indian J Med Res*, 134, August 2011, 168-173.

