

**POTENSI DAUN PEGAGAN (*Centella asiatica*) SEBAGAI PROSES
PENYEMBUHAN MUKOSITIS ORAL**

KARYA TULIS ILMIAH

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran Gigi



Diajukan oleh :

Tantri Salavia Reisli

31101700084

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2023



KARYA TULIS ILMIAH

**POTENSI DAUN PEGAGAN (*Centella asiatica*) SEBAGAI PROSES
PENYEMBUHAN MUKOSITIS ORAL**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Tantri Salavia Reisli

31101700084

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

Pada tanggal 19 Januari 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Ketua Tim Penguji

drg. Islamy Rahma Hutami, Ph.D

Anggota Tim Penguji I

drg. Rina Kartika Sari, Sp.PM

Anggota Tim Penguji II

drg. Tahta Danifatis Sunnah, M.H.Kes

Semarang, ... 2 Agustus 2023
Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Islam Sultan Agung
Dekan,



Dr. drg. Yavun Siti Rochmah Sp.BM
NIK. 210100058

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Tantri Salavia Reisli

NIM : 31101700084

Dengan ini saya menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang berjudul:

"POTENSI DAUN PEGAGAN (*Centella asiatica*) SEBAGAI PROSES PENYEMBUHAN MUKOSITIS ORAL"

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan Tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan Tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 2 Agustus 2023



Tantri Salavia Reisli

PERNYATAAN PERSETUJUAN UNGGAH KARYA ILMIAH

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Tantri Salavia Reisli
NIM	: 31101700084
Program Studi	: Kedokteran Gigi
Fakultas	: Kedokteran Gigi

Dengan ini menyerahkan karya ilmiah berupa ~~Tugas Akhir/Skripsi/Tesis/Disertasi*~~ dengan judul :

POTENSI DAUN PEGAGAN (*Centella asiatica*) SEBAGAI PROSES PENYEMBUHAN MUKOSITIS ORAL

dan menyetujuinya menjadi hak milik Universitas Islam Sultan Agung serta memberikan Hak Bebas Royalti Non-eksklusif untuk disimpan, dialihmediakan, dikelola dalam pangkalan data, dan dipublikasikannya di internet atau media lain untuk kepentingan akademis selama tetap mencantumkan nama penulis sebagai pemilih Hak Cipta.

Pernyataan ini saya buat dengan sungguh-sungguh. Apabila dikemudian hari terbukti ada pelanggaran Hak Cipta/Plagiarisme dalam karya ilmiah ini, maka segala bentuk tuntutan hukum yang timbul akan saya tanggung secara pribadi tanpa melibatkan pihak Universitas Islam Sultan Agung.

Semarang, 2 Agustus 2023
Yang menyatakan



Tantri Salavia Reisli

*coret yang tidak perlu

MOTTO DAN PERSEMBAHAN

Motto:

“Allah SWT tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya (QS. Al-Baqarah: 286).”

Persembahan:

*Karya Tulis Ilmiah ini saya persembahkan untuk
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung
Dosen Pembimbing dan Dosen Penguji
Orang Tua
Keluarga
Sahabat dan Teman-teman*

Semua pihak yang telah membantu dalam terselesainya Literature Review ini



PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillah penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan berkah, rahmat, hidayah dan inayahnya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan karya tulis ilmiah dengan judul **“Potensi Daun Pegagan (*Centella asiatica*) Sebagai Proses Penyembuhan Mukositis Oral”**. Shalawat dan salam semoga senantiasa terlimpahkan kepada Muhammad SAW yang penulis harapkan syafaatnya karenanya penulis dapat menyelesaikan tugas *Literature Review*.

Penulis merasa bahwa karya tulis ilmiah ini bukan merupakan hasil karya tulis penulis seorang, akan tetapi juga merupakan hasil bimbingan dari berbagai pihak. Penulis menyadari atas kekurangan dan keterbatasan dalam penyusunan *Literature Review* ini. Selanjutnya penulis haturkan terimakasih kepada semua pihak atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan sehingga tugas *Literature Review* penulis dapat terselesaikan. Sebagai rasa syukur, penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Dr. drg. Yayun Siti Rochmah, Sp.BM selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung;
2. drg. Islamy Rahma Hutami, Ph.D selaku penguji yang telah memberikan pertanyaan, pengarahan dan saran yang sangat membangun dan membantu;
3. drg. Rina Kartika Sari, Sp.PM selaku pembimbing I yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran, memberikan arahan, dukungan, nasihat, motivasi serta doa kepada penulis dalam penelitian, penyusunan dan penyelesaian *Literature Review*;
4. drg. Tahta Danifatis Sunnah, M.H.Kes selaku pembimbing II yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran, memberikan arahan, dukungan, nasihat, motivasi serta doa kepada penulis dalam penelitian, penyusunan dan penyelesaian *Literature Review*;
5. Kedua orang tua saya, Bapak Muslih dan Ibu Ari Nuryani, kedua adik saya, Musyarofatul Ummah Aulia Qisthi dan Hanif Mahiib Al-Baihaqi beserta

- keluarga besar penulis yang selalu mendoakan, memberi semangat, motivasi dan pengorbanan kepada penulis;
6. Seluruh dosen dan staff pengajar di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung yang telah mendidik, membimbing dan membantu selama menuntut ilmu di masa pendidikan;
 7. Teman-teman, Ainan Salsabila Rosyada, Aufa Nazila, Indah Setia Ningrum, Wiwik Dwi Astuti dan seluruh rekan-rekan Xalvadenta 2017 terimakasih atas Kerjasama, kebersamaan dan dukungannya sampai hingga saat ini;
 8. Lee Jen0, Sim Jake, Park Sunghoon dan Seol Yoon Ah yang telah memberikan motivasi dan semangat dengan karya dan perjuangan mereka;
 9. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan yang telah banyak membantu dalam menyelesaikan *Literature Review*.

Akhir kata, semoga Allah SWT senantiasa membalas semua kebaikan serta bantuan yang telah diberikan. Penulis memiliki harapan semoga *Literature Review* dapat bermanfaat bagi kemajuan dan perkembangan ilmu pengetahuan dalam bidang kedokteran gigi.

Wassalamualaikum Wr. Wb.

Semarang,

Tantri Salavia Reisli

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN	iii
PERNYATAAN PERSETUJUAN UNGGAH KARYA ILMIAH	iv
MOTTO DAN PERSEMBAHAN.....	v
PRAKATA.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xii
ABSTRAK	xiii
<i>ABSTRACT</i>	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan <i>Review</i>	6
1.3 Tujuan <i>Review</i>	6
1.3.1 Tujuan Umum.....	6
1.3.2 Tujuan Khusus.....	6
BAB II METODE PENELITIAN.....	7
2.1 Pencarian <i>Literature</i>	7
2.2 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	7
2.2.1 Kriteria Inklusi.....	7
2.2.2 Kriteria Eksklusi.....	8
2.3 Alur Pencarian <i>Literature</i>	9
BAB III HASIL KAJIAN LITERATUR DAN PEMBAHASAN	10
3.1 Hasil Kajian <i>Literature Review</i>	10
3.2 Pembahasan.....	20
3.2.1 Fase Inisiasi	20
3.2.2 Fase Respon Primer dan Amplifikasi Sinyal.....	21
3.2.3 Fase Ulserasi.....	21
3.2.4 Fase Penyembuhan	22
3.2.5 Penggunaan Ekstrak Daun Pegagan (<i>Centella asiatica</i>) Sebagai Penyembuhan Lesi Mukosa Mulut.....	25
BAB IV KESIMPULAN DAN REKOMENDASI.....	27
4.1 Kesimpulan	27

4.2	Rekomendasi.....	27
DAFTAR PUSTAKA.....		28
LAMPIRAN.....		33



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1 Timeline penggunaan daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>)	5
Gambar 2. 1 Alur pencarian literature review.....	9



DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Hasil Temuan Literature Review	8
Tabel 3. 1 Hasil Kajian Literature Review	11



DAFTAR SINGKATAN

AUBM	: <i>Applications of Porcine Acellular Urinary Bladder Matrix</i>
CD31	: <i>Cluster of Differentiation 31</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
HPTLC	: <i>High Performance Thin Layer Chromatography</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1 Beta</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
MDA	: <i>Malondialdehyde</i>
MiRAU	: <i>Minor Recurrent Aphthous Ulcer</i>
MMPs	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
MPO	: <i>Myeloperoxidase</i>
NF κ B	: <i>Nuclear Factor Kappa Beta</i>
PDGF	: <i>Platelet Derived Growth Factor</i>
PG	: <i>Polyethylene Glycol</i>
RAS	: <i>Recurrent Aphthous Stomatitis</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>



ABSTRAK

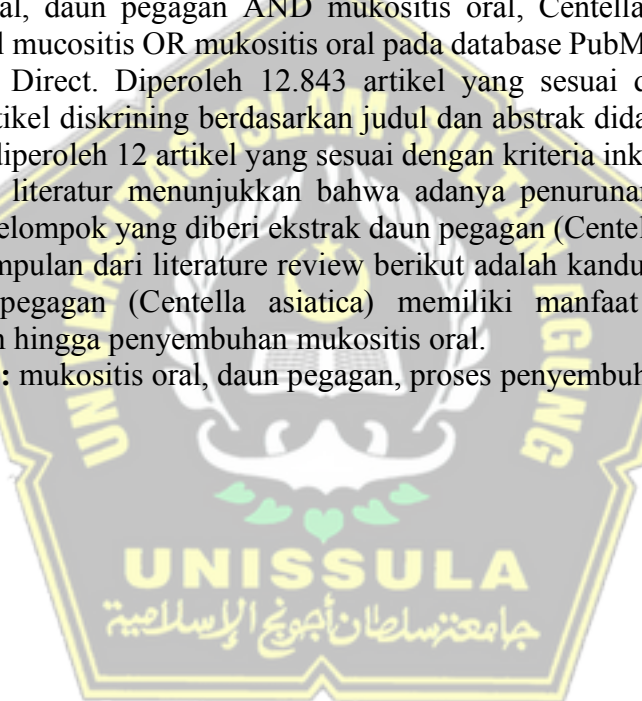
Mukositis oral adalah ulserasi pada mukosa mulut dengan gejala klinis seperti rasa sakit, xerostomia, eritema pada pasien yang menjalani pengobatan kemoterapi. Manajemen klinis yang dilakukan pada pasien untuk mengurangi risiko dan keparahan mukositis oral yaitu dengan meningkatkan kebersihan mulut dan pemberian kortikosteroid. Namun, pemberian kortikosteroid memiliki efek samping, sehingga diperlukan alternatif lain yang memiliki efek samping minimal yaitu pengobatan menggunakan tanaman herbal. Penelitian berikut bertujuan menyediakan referensi publikasi yang relevan terkait potensi daun pegagan (*Centella asiatica*) sebagai proses penyembuhan mukositis oral.

Penelitian ini berjenis literature review. Digunakan kata pencarian *Centella asiatica*, oral mucositis, *Centella asiatica* AND oral mucositis, daun pegagan, mukositis oral, daun pegagan AND mukositis oral, *Centella asiatica* OR daun pegagan, oral mucositis OR mukositis oral pada database PubMed, Google Scholar dan Science Direct. Diperoleh 12.843 artikel yang sesuai dengan kata kunci, kemudian artikel diskrining berdasarkan judul dan abstrak didapatkan 332 artikel, selanjutnya diperoleh 12 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

Hasil literatur menunjukkan bahwa adanya penurunan kadar MDA dan MPO pada kelompok yang diberi ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*).

Kesimpulan dari literature review berikut adalah kandungan yang terdapat pada daun pegagan (*Centella asiatica*) memiliki manfaat pada setiap fase pembentukan hingga penyembuhan mukositis oral.

Kata Kunci : mukositis oral, daun pegagan, proses penyembuhan



ABSTRACT

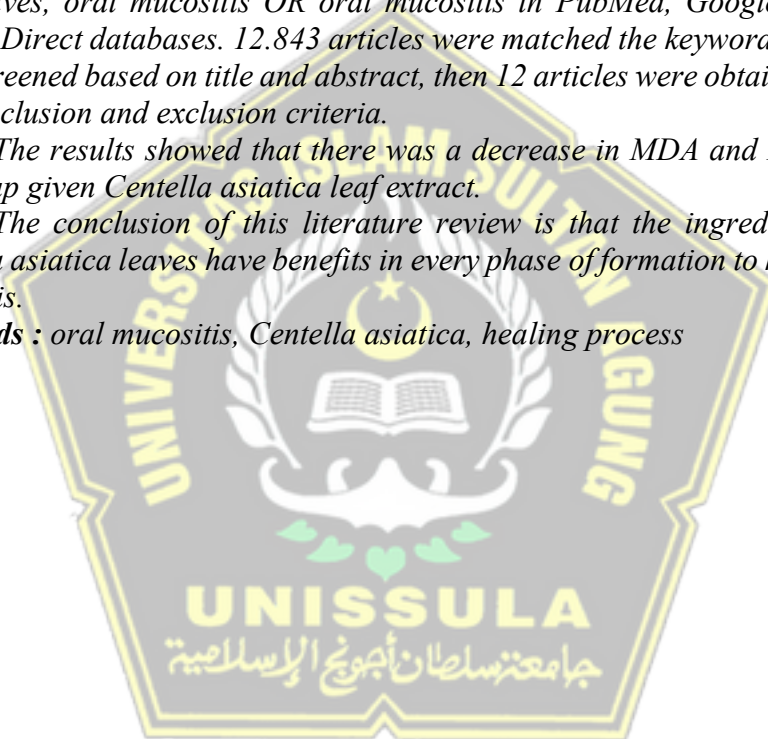
Oral mucositis is an oral mucosa ulcerative lesion with clinical symptoms such as pain, xerostomia, erythema in patients with chemotherapy treatment. Improving oral hygiene and corticosteroids will reduce the risk and severity of oral mucositis, but corticosteroids has side effects. So another alternative that has minimal side effects is using herbal plants. This research aims to provide relevant reference publications regarding the potential of Centella asiatica leaves as a healing process for oral mucositis.

This research is a literature review type. Keywords were used Centella asiatica, oral mucositis, Centella asiatica AND oral mucositis, gotu kola leaves, oral mucositis, gotu kola leaves AND oral mucositis, Centella asiatica OR gotu kola leaves, oral mucositis OR oral mucositis in PubMed, Google Scholar and Science Direct databases. 12.843 articles were matched the keywords, 332 articles were screened based on title and abstract, then 12 articles were obtained according to the inclusion and exclusion criteria.

The results showed that there was a decrease in MDA and MPO levels in the group given Centella asiatica leaf extract.

The conclusion of this literature review is that the ingredients found in Centella asiatica leaves have benefits in every phase of formation to healing of oral mucositis.

Keywords : *oral mucositis, Centella asiatica, healing process*



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker menjadi salah satu penyebab kematian kedua di seluruh dunia karena lingkungan atau faktor bawaan dimana terjadi mutasi pada sel normal dan sel abnormal secara tidak terkontrol sehingga mengubah fungsi sel, replikasi sel secara terus menerus dan resistensi terhadap kematian sel (Perez *et al.*, 2015). Kanker kepala dan leher merupakan jenis kanker yang menyebabkan kematian dalam jumlah besar di Indonesia (Bungan *et al.*, 2015).

Allah SWT. menciptakan sesuatu pasti memiliki tujuan dan hikmah. Seperti segala penyakit yang Allah SWT. ciptakan memiliki penawar yang tepat. Sebagaimana diriwayatkan dalam hadist Muslim Nomor 4048:

حَدَّثَنَا هَارُونُ بْنُ مَعْرُوفٍ وَأَبُو الطَّاهِرِ وَأَحْمَدُ بْنُ عِيسَى قَالُوا حَدَّثَنَا ابْنُ وَهْبٍ أَخْبَرَنِي عَمْرُو وَهُوَ ابْنُ الْحَارِثِ عَنْ عَبْدِ رَبِّهِ بْنِ سَعِيدٍ عَنْ أَبِي الرَّبِيعِ عَنْ جَابِرٍ
عَنْ رَسُولِ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ أَنَّهُ قَالَ لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

“... *Rasulullah shallallahu 'alaihi wasallam, beliau bersabda: "Setiap penyakit ada obatnya. Apabila ditemukan obat yang tepat untuk suatu penyakit, maka akan sembuhlah penyakit itu dengan izin Allah 'azza wajalla"* (HR. Muslim: 4048).

Pengobatan kanker yang sering dipilih yaitu kemoterapi karena dapat menjangkau setiap organ dalam tubuh melalui aliran darah dan dapat menghambat pembelahan sel-sel yang tidak terkontrol. Akan tetapi,

pengobatan tersebut memiliki efek samping seperti menghambat sel normal yang seharusnya berproliferasi dengan cepat (Perez *et al.*, 2015). Setiap tahun terdapat 400.000 pasien mengalami komplikasi pada mulut akibat kemoterapi dan 30% hingga 75% dari pasien yang dikemoterapi mengalami mukositis pada mukosa mulut (Jayalekshmi *et al.*, 2015).

Mukositis oral adalah ulserasi pada mukosa mulut dengan gejala klinis seperti rasa sakit, *xerostomia*, eritema pada pasien yang menjalani pengobatan kemoterapi berbasis 5-fluorourasil (Barbosa *et al.*, 2019). Mukositis oral dapat mempengaruhi proses terapi karena adanya perubahan terapi, seperti pengurangan dosis, penundaan dan penghentian pengobatan kemoterapi (Nascimento *et al.*, 2017). Mukositis oral memiliki lima fase, fase pertama adalah fase inisiasi yaitu ketika radioterapi dan kemoterapi merusak *deoxyribonucleic acid* (DNA) dan memicu timbulnya *reactive oxygen species* (ROS). Jika ROS terus meningkat, maka akan terjadi peningkatan kerusakan sel dan pembuluh darah. Kemudian diikuti oleh fase respon primer yaitu mengaktifasi faktor transkripsi seperti *nuclear factor kappa beta* (NFkB), yang menyebabkan peningkatan produksi sitokin proinflamasi seperti *interleukin-1 beta* (IL-1 β), *interleukin-6* (IL-6) dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) (Mallick *et al.*, 2016).

Setelah itu, terdapat amplifikasi sinyal di mana sitokin proinflamasi, seperti IL-1 β , IL-6 dan TNF- α mengaktifkan *matrix metalloproteinase* (MMPs). Hal ini dapat menyebabkan eritema dan atropi epitelial 4 hingga 5 hari setelah tahap awal kemoterapi. Selanjutnya fase ulserasi, yaitu terjadinya

kehilangan konsistensi dan integritas pada mukosa akibat kerusakan sel yang semakin parah. Respon inflamasi yang terlihat pada mukosa yaitu eritema dan rasa sakit yang disebabkan oleh terbukanya jalan masuk jalan bagi bakteri, virus dan jamur. Kolonisasi mikroorganisme tersebut masuk ke submukosa dan mengaktifkan makrofag, yang terjadi kira-kira dua minggu setelah terapi (Mallick *et al.*, 2016).

Tahap akhir dari mukositis oral adalah fase penyembuhan. Sel-sel epitel dikendalikan oleh sinyal yang dikeluarkan oleh matriks ekstraseluler, yang kemudian diregulasi ke bawah untuk menghindari hiperplasia, bermigrasi, tumbuh, dan berdiferensiasi untuk membentuk luka. Selama proses penyembuhan berlangsung, gejala mulai mereda dan penyembuhan selesai dalam waktu 4 minggu setelah dosis kemoterapi terakhir (Mallick *et al.*, 2016; Moneim *et al.*, 2017).

Manajemen klinis yang dilakukan pada pasien untuk mengurangi risiko dan keparahan mukositis oral yaitu dengan meningkatkan kebersihan mulut dan pemberian kortikosteroid. Namun, pemberian kortikosteroid memiliki efek samping, sehingga diperlukan alternatif lain yang memiliki efek samping minimal yaitu pengobatan menggunakan tumbuhan herbal (Baharvand *et al.*, 2017).

Salah satu tumbuhan herbal yang diteliti saat ini yaitu daun pegagan (*Centella asiatica*). Daun pegagan (*Centella asiatica*) adalah tumbuhan herbal yang berasal dari Asia (Roy *et al.*, 2017). Bahan aktif dalam daun pegagan adalah *flavonoid* yang merupakan metabolit sekunder dari polifenol memiliki

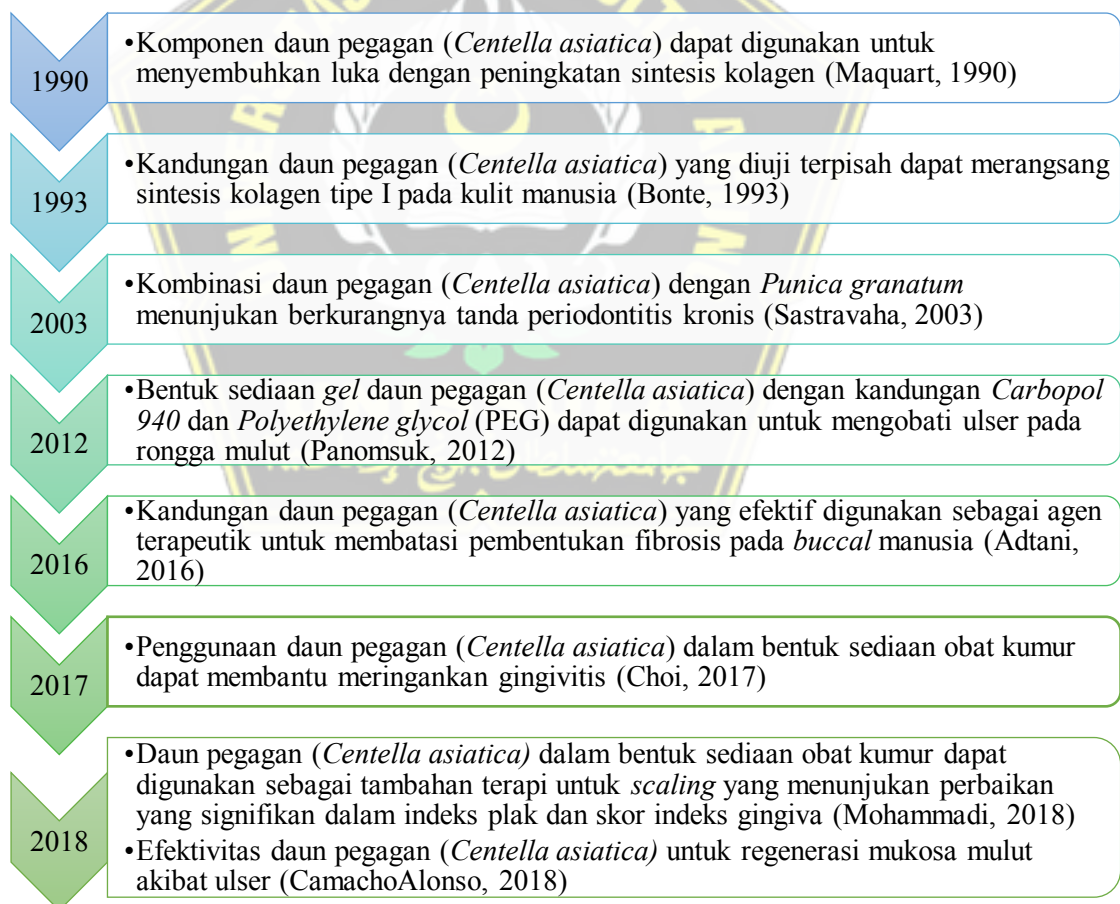
peran utama dalam tubuh manusia sebagai antioksidan, *triterpenoid* yang merangsang pembentukan matriks ekstraseluler dan meningkatkan jumlah kolagen dalam sediaan sel *fibronectin* sehingga terjadi percepatan waktu penyembuhan luka, *asiatic acid* yang digunakan sebagai antiinflamasi dan penyembuhan luka dan *madecassoside* yang berperan penting dalam memperbaiki kerusakan sel dengan mensintesis kolagen (Arumugam *et al.*, 2011; Arifin *et al.*, 2018; Chandrika *et al.*, 2015; Siahaan *et al.*, 2018; Mus *et al.*, 2015).

Penggunaan daun pegagan (*Centella asiatica*) pada penelitian untuk medis semakin berkembang. Pada tahun 1990, peneliti membuktikan komponen daun pegagan (*Centella asiatica*) yaitu *asiaticoside*, asam asiatik dan *madecassoside* dapat digunakan untuk penyembuhan luka dengan meningkatkan sintesis kolagen sehingga dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan. (Maquart *et al.*, 1990). Pada tahun 2012, formulasi bentuk sediaan daun pegagan (*Centella asiatica*) yang menunjukkan sifat dan stabilitas yang sesuai serta dapat digunakan untuk mengobati ulser pada rongga mulut adalah ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*) berbentuk gel dengan kandungan *Carbopol 940* dan *Polyethylene glycol* (PEG) (Panomsuk *et al.*, 2012).

Bentuk sediaan lainnya berdasarkan penelitian oleh Choi (2017) membuktikan bahwa penggunaan daun pegagan (*Centella asiatica*) dalam bentuk sediaan obat kumur dapat membantu meringankan gingivitis. Mohammadi (2018) melakukan penelitian yang serupa untuk mengevaluasi efek klinis daun pegagan (*Centella asiatica*) dalam bentuk sediaan obat kumur

dapat digunakan sebagai tambahan terapi untuk *scaling* yang menunjukkan perbaikan yang signifikan dalam indeks plak dan skor indeks gingiva. Pada tahun yang sama, terdapat penelitian mengenai efektivitas daun pegagan (*Centella asiatica*) untuk regenerasi mukosa mulut akibat ulser. Hasilnya terdapat peningkatan berat badan pasca-bedah yang menunjukkan pengurangan nyeri oral dan perbaikan luka histologis lebih luas yang menunjukkan reepitelisasi (CamachoAlonso *et al.*, 2018).

Perkembangan penggunaan daun pegagan (*Centella asiatica*) pada penelitian ilmu medis dapat dilihat pada gambar 1.1



(Sumber : diolah peneliti)

Gambar 1. 1 Timeline penggunaan daun pegagan (*Centella asiatica*)

Berdasarkan uraian diatas dan penelitian mengenai penyembuhan mukositis oral menggunakan daun pegagan (*Centella asiatica*) masih terbatas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut tentang potensi daun pegagan (*Centella asiatica*) sebagai proses penyembuhan mukositis oral akibat kemoterapi.

1.2 Rumusan Review

Bagaimana potensi daun pegagan (*Centella asiatica*) sebagai proses penyembuhan mukositis oral?

1.3 Tujuan Review

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui potensi daun pegagan (*Centella asiatica*) sebagai proses penyembuhan mukositis oral.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui proses penyembuhan mukositis oral.
2. Untuk mengetahui tentang penggunaan daun pegagan (*Centella asiatica*) untuk penyembuhan lesi mukosa mulut.
3. Untuk mengetahui mekanisme terbaru dari daun pegagan (*Centella asiatica*) pada proses penyembuhan mukositis oral.

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1 Pencarian *Literature*

PubMed, *Science Direct* dan *Google Scholar* merupakan sumber literatur yang digunakan dalam penelitian ini dengan menggunakan kata kunci *Centella asiatica*, *oral mucositis*, *Centella asiatica* AND *oral mucositis*, daun pegagan, mukositis oral, daun pegagan AND mukositis oral, *Centella asiatica* OR daun pegagan, *oral mucositis* OR mukositis oral. Kriteria inklusi dan eksklusi digunakan untuk menyeleksi di tahap selanjutnya. Aplikasi *Mendeley* membantu penulis manajemen referensi.

2.2 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

2.2.1 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi yang digunakan dalam penelitian adalah sebagai berikut:

1. Jurnal penelitian dengan rentang 10 tahun terakhir yaitu terbitan tahun 2012-2022. جامعنا سلطان أبجوع الإسلامك
2. Jurnal Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris
3. Jurnal yang dipublikasikan dapat diakses *fulltext*.
4. Membahas tentang potensi daun pegagan (*Centella asiatica*) sebagai proses penyembuhan mukositis oral.

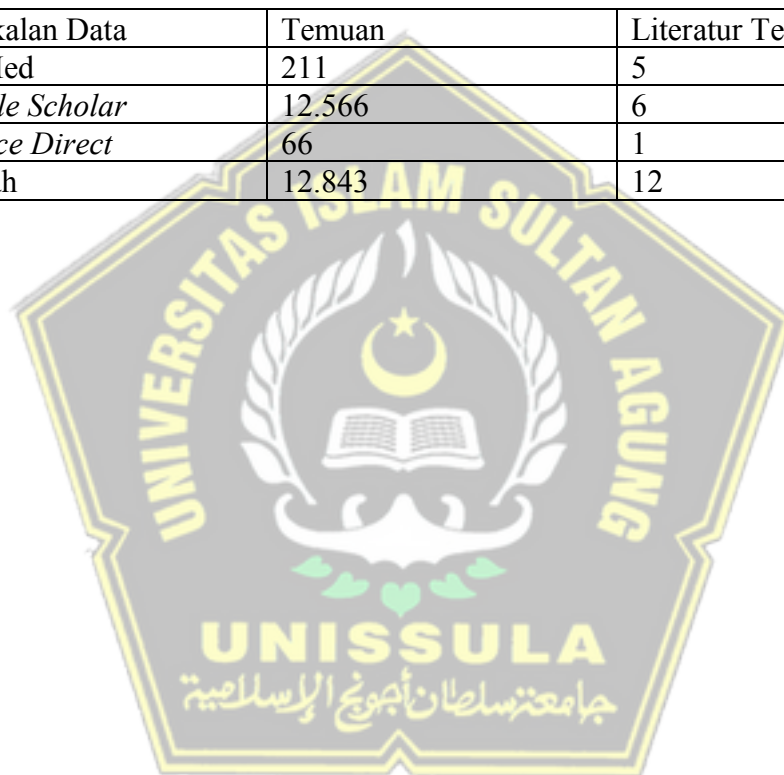
2.2.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi yang digunakan dalam penelitian adalah sebagai berikut:

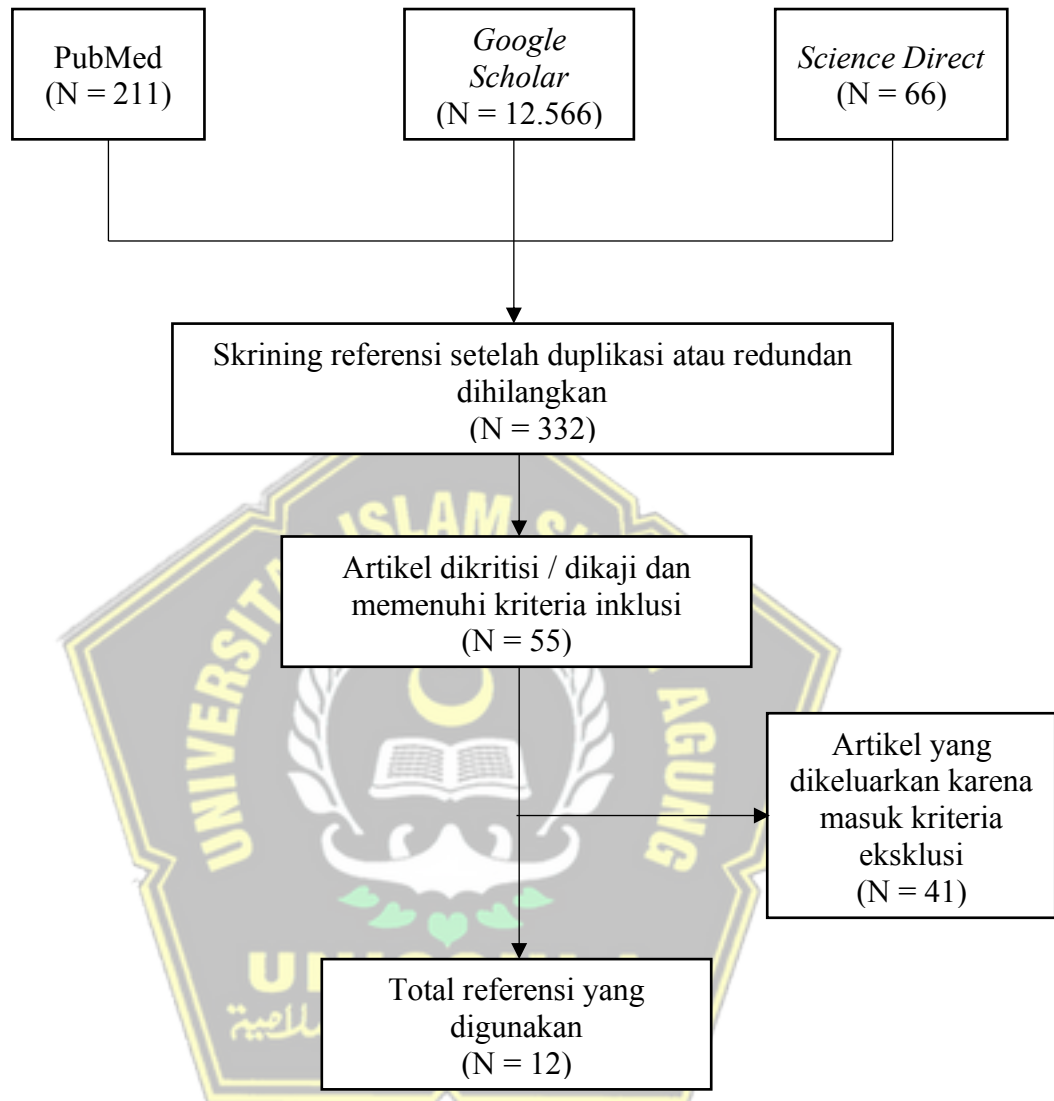
1. Jurnal dan artikel terbit sebelum tahun 2012
2. Jurnal dan artikel penelitian tidak dapat diakses secara *fulltext*

Tabel 2. 1 Hasil Temuan *Literature Review*

Pangkalan Data	Temuan	Literatur Terpilih
PubMed	211	5
<i>Google Scholar</i>	12.566	6
<i>Science Direct</i>	66	1
Jumlah	12.843	12



2.3 Alur Pencarian *Literature*



N = jumlah artikel

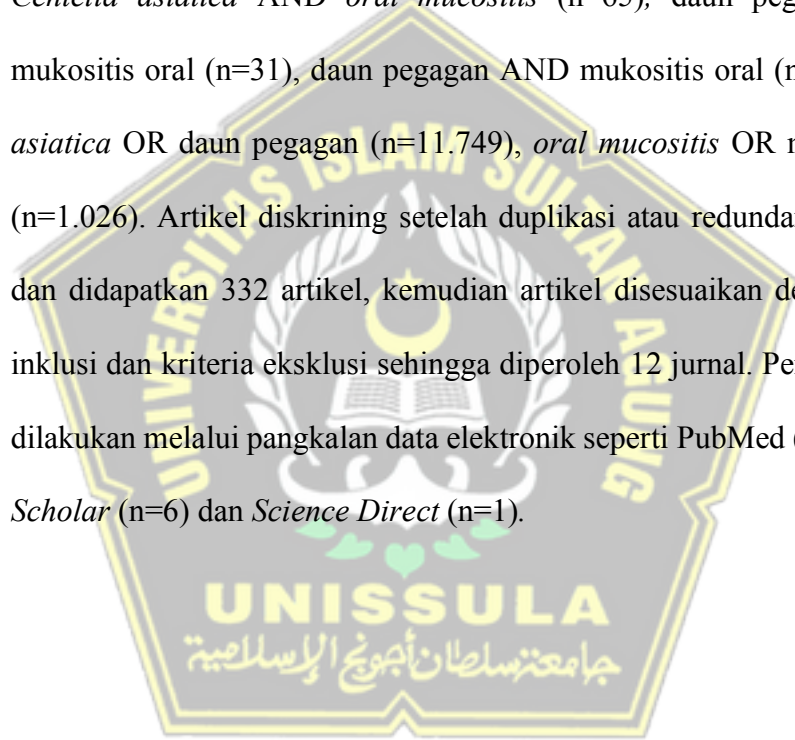
Gambar 2. 1 Alur pencarian *literature review*

BAB III

HASIL KAJIAN LITERATUR DAN PEMBAHASAN

3.1 Hasil Kajian *Literature Review*

Proses pencarian literatur sebanyak 12.843 artikel yang diperoleh sesuai dengan *keyword Centella asiatica* (n=11.700), *oral mucositis* (n=995), *Centella asiatica AND oral mucositis* (n=65), daun pegagan (n=49), mukositis oral (n=31), daun pegagan AND mukositis oral (n=3), *Centella asiatica OR daun pegagan* (n=11.749), *oral mucositis OR mukositis oral* (n=1.026). Artikel diskriming setelah duplikasi atau redundan dihilangkan dan didapatkan 332 artikel, kemudian artikel disesuaikan dengan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi sehingga diperoleh 12 jurnal. Pencarian jurnal dilakukan melalui pangkalan data elektronik seperti PubMed (n=5), *Google Scholar* (n=6) dan *Science Direct* (n=1).



Tabel 3. 1 Hasil Kajian Literature Review

No	Penulis (Tahun)	Judul	Bahasa	Sumber Artikel	Tujuan	Metode Penelitian	Hasil	Kesimpulan
1.	(Panomsuk <i>et al.</i> , 2012)	Basis Oral Yang Mengandung Ekstrak <i>Centella asiatica</i> : Formulasi Dan Evaluasi	Inggris	Google Scholar	Untuk meneliti ekstrak daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) 4% dalam bentuk oral gel minyak (<i>oleaginous</i>) dan air (<i>aqueous</i>) pada rongga mulut.	<i>Cross Sectional</i>	Ekstrak daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) 4% dalam bentuk oral gel minyak (<i>oleaginous</i>) dan air (<i>aqueous</i>) yang mengandung karbopol 940 dan PEG sebagai bahan pembentuk gel, menunjukkan sifat dan stabilitas yang sesuai untuk digunakan di rongga mulut.	Ekstrak daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) 4% yang berbentuk oral gel menunjukkan sifat dan stabilitas yang sesuai untuk rongga mulut.
2.	(Arundina <i>et al.</i> , 2014)	<i>Effects of Gotu Kola (Centella asiatica L.) on Mesenchymal Stem Cell Proliferation</i>	Indonesia	Google Scholar	Untuk meneliti potensi daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) sebagai <i>growth factor</i> alami terhadap sel punca.	<i>Cross Sectional</i>	Hasilnya menunjukkan bahwa penambahan terpenoid yang memiliki kandungan <i>asiaticoside</i> daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) pada kultur <i>mesenchymal stem cell</i> dapat meningkatkan proliferasi fibroblast. <i>Asiaticoside</i> juga dapat	Peningkatkan proliferasi terjadi pada kultur <i>mesenchymal stem cell</i> dari Daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>).

							meningkatkan proliferasi sel fibroblas melalui TGF- β . TGF- β menstimulasi makrofag untuk mensekresi sitokin TNF- α dan IL-1 serta FGF dan PDGF dalam proses penyembuhan luka.	
3.	(Yunita, <i>et al.</i> , 2022)	<i>Antioxidant Activity and Toxicity of the Ethyl Acetate Fraction and the N-Hexane Fraction of Gotu Kola (Centella Asiatica L.) Leaves</i>	Indonesia	<i>Google Scholar</i>	Untuk meneliti aktivitas antioksidan dan toksisitas dari fraksi etil asetat dan n-heksan daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>).	<i>Cross Sectional</i>	Hasilnya yaitu terdapat aktivitas antioksidan fraksi etil asetat daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) karena adanya kandungan kimia seperti flavonoid dan fenol yang dapat menangkap radikal bebas. Pada uji toksisitas menunjukkan kategori tidak toksik.	Daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) tidak menunjukkan sifat toksik.
4.	(Harun <i>et al.</i> , 2018)	Pengaruh Pemberian Asam Asiatik Dan <i>Madecassoside</i> Yang Berasal Dari	Inggris	<i>Google Scholar</i>	Untuk meneliti viabilitas dan perubahan morfologi sel makrofag oleh <i>asiatic acid</i> dan	<i>Cross Sectional</i>	Hasil penelitian ini mengungkapkan bahwa kombinasi <i>asiatic acid</i> dan <i>madecassoside</i> yang terdapat pada daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) tidak	Kombinasi <i>asiatic acid</i> dan <i>madecassoside</i> yang terdapat pada daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) tidak menunjukkan tanda-tanda sitotoksitas

		<p><i>Centella asiatica</i> (Linn.) Secara Individu Dan Kombinasi Terhadap Persentase Viabilitas Dan Perubahan Morfologi Galur Sel Makrofag Tikus</p>			<p><i>madecassoside</i> yang terdapat pada daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>).</p>		<p>menunjukkan tanda-tanda sitotoksitas pada sel makrofag.</p>	
5.	(Saha <i>et al.</i> , 2013)	<p>Evaluasi Aktivitas Analgesik Dan Anti Inflamasi Ekstrak Kloroform Dan Metanol Pegagan</p>	Inggris	PubMed	<p>Untuk meneliti daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) memiliki aktivitas analgesik dan antiinflamasi yang signifikan.</p>	<i>Cross Sectional</i>	<p>Penelitian ini menunjukkan efek analgesik yang signifikan dari ekstrak kloroform dan metanol daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) pada dosis 100 dan 200 mg/kg pada tikus, sedangkan ekstrak metanol daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) pada dosis 200mg/kg</p>	<p>Daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) menunjukkan efek analgesic dan antiinflamasi.</p>

							memiliki efek antiinflamasi.	
6.	(Hao <i>et al.</i> , 2017)	Asam Asiatik Menghambat Respon Peradangan yang Diinduksi LPS Pada Fibroblas Gingiva Manusia	Inggris	PubMed	Untuk meneliti efek antiinflamasi pada asam asiatik dari daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>).	Penelitian laboratorium eksperimental dengan kelompok kontrol hanya setelah pengujian	Hasilnya menunjukkan asam asiatik dari daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) memiliki efek antiinflamasi karena terdapat perbedaan yang signifikan pada penghambatan ekspresi NF-kB, IL-6 dan IL-8 sehingga dapat membantu proses penyembuhan.	Daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) memiliki efek penghambatan ekspresi NF-kB, IL-6 dan IL-8.
7.	(Adtani <i>et al.</i> , 2016)	Efek Antifibrotik <i>Centella asiatica</i> Linn Dan Asam Asiatik Terhadap Fibrosis Terinduksi Arecoline Pada Fibroblas Bukal Manusia	Inggris	PubMed	Untuk meneliti efek etanol daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) dan <i>asiatic acid</i> pada <i>human buccal fibroblast</i> (HBF).	Penelitian laboratorium eksperimental dengan kelompok kontrol hanya setelah pengujian	Analisis HPTLC menentukan 1,2% <i>asiatic acid</i> per 100 g ekstrak daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) menghasilkan penurunan yang signifikan sehingga pegagan (<i>Centella asiatica</i>) dan <i>asiatic acid</i> dapat digunakan sebagai agen antifibrotik.	Daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) dapat digunakan sebagai agen antifibrotik.

8.	(Nurdin <i>et al.</i> , 2021)	Pengaruh Ekstrak <i>Centella asiatica</i> (L.) Terhadap Kadar TNF Alpha	Inggris	<i>Science Direct</i>	Untuk menganalisis efektivitas ekstrak daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) terhadap kadar TNF- α pada tikus yang diinduksi <i>S. aureus</i> .	Penelitian laboratorium eksperimental dengan kelompok kontrol hanya setelah pengujian	Pada hari ke-3, kadar TNF α antar kelompok tidak memiliki perbedaan yang signifikan. Pada hari ke-6, kelompok I (Na CMC) memiliki perbedaan yang signifikan pada kelompok III (ekstrak daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) dan kelompok IV (kombinasi cefadroxil dan ekstrak daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>)), dimana kelompok III dan IV memiliki kadar TNF α lebih rendah.	Ekstrak daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) efektif menurunkan kadar TNF- α .
9.	(Chaushu <i>et al.</i> , 2015)	Evaluasi Patch Herbal Topikal Untuk Penyembuhan Luka Jaringan Lunak:	Inggris	PubMed	Untuk meneliti efek dari patch herbal topikal (PerioPatch) dengan kandungan daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>),	Penelitian laboratorium eksperimental dengan kelompok kontrol acak sebelum dan setelah pengujian	Pada hari ke 5, tidak ada perbedaan yang signifikan antara semua kelompok. Pada hari ke 12 terdapat perbedaan yang signifikan terhadap celah epitel pada kelompok I yaitu patch herbal topikal	Topikal (PerioPatch) dengan salah satu kandungan yaitu daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) dapat mensintesis kolagen yang berguna untuk meningkatkan penyembuhan luka.

		Penelitian pada Hewan			<i>Echinacea purpurea</i> and <i>Sambucus nigra</i> untuk penyembuhan luka gingiva pada tikus		(PerioPatch) dengan kandungan daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>), <i>Echinacea purpurea</i> and <i>Sambucus nigra</i> . Pada hari ke 5 dan 12 terdapat perbedaan yang signifikan pada kandungan kolagen.	
10.	(CamachoA lonso <i>et al.</i> , 2018)	Pengaruh Aplikasi Topikal Matriks Kandung Kemih Aseluler Babi Dan Ekstrak <i>Centella asiatica</i> Terhadap Penyembuhan Luka Mulut Pada Model Tikus	Inggris	PubMed	Untuk meneliti efek <i>acellular urinary bladder matrix</i> (AUBM) babi dan ekstrak daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) pada penyembuhan luka pada lidah tikus.	Penelitian laboratorium eksperimental dengan kelompok kontrol acak sebelum dan setelah pengujian	Hasil kenaikan berat tikus setelah pembentukan ulkus traumatik yaitu pada hari ke 7, 14 dan 21 terdapat perbedaan yang signifikan dengan urutan kenaikan berat badan terbesar hingga terkecil yaitu kelompok III > II > IV > I. Semakin besar kenaikan berat tikus, maka semakin berkurangnya nyeri dari ulkus traumatik. Analisis morfometrik makroskopik, kadar	Daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) dapat mempercepat proses penyembuhan pada ulkus traumatik.

						<p>MPO dan MDA pada hari ke 2, 7, 14, dan 21 memiliki perbedaan yang signifikan dengan urutan dari yang terendah hingga tertinggi adalah kelompok III < II < IV < I. Semakin kecil luka, kadar MPO dan MDA, maka semakin besar penyembuhan pada ulkus traumatik.</p> <p>Perbaikan luka secara histologis pada hari ke 2 dan 7 terdapat perbedaan yang signifikan dengan urutan derajat reepitelisasi, inflamasi dan CD31 terbesar sampai terkecil, kelompok III > II > IV > I. Semakin besar derajat reepitelisasi, inflamasi dan CD31, maka luka dan peradangan kronis semakin berkurang serta</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

							adanya peningkatan pembentukan pembuluh darah.	
11.	(Poernomo <i>et al.</i> , 2022)	Pengaruh Pemberian Gel Pegagan (<i>Centella asiatica</i> (L.)) Terhadap Proses Penyembuhan Luka Pada Mencit (<i>Mus Musculus</i>) Secara In Vivo	Indonesia	Google Scholar	Untuk meneliti efek ekstrak gel daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) pada luka mukosa oral mencit (<i>Mus musculus</i>) dalam berbagai konsentrasi terhadap jumlah sel fibroblas.	Penelitian laboratorium eksperimental dengan kelompok kontrol hanya setelah pengujian	Terdapat perbedaan yang signifikan terhadap jumlah fibroblas pada kelompok III dengan konsentrasi ekstrak gel daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) 15% memiliki jumlah fibroblast lebih besar daripada kelompok lainnya sebanyak 400 sel, kelompok II dengan konsentrasi 10% sebanyak 291 sel, kelompok I dengan konsentrasi 5% sebanyak 262 sel dan kelompok IV menggunakan Na CMC sebanyak 74 sel.	Daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) dapat meningkatkan jumlah fibroblast.
12.	(Khofifah <i>et al.</i> , 2022)	Efektivitas Ekstrak Etanolik Pegagan (L.)	Inggris	Google Scholar	Untuk meneliti efek ekstrak etanol pada daun pegagan	Penelitian laboratorium eksperimental dengan	Tidak terdapat perbedaan lesi yang signifikan pada kelompok eksperimen	Daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) tidak terdapat perbedaan ukuran lesi.

		<p>Terhadap Penyembuhan <i>Minor Recurrent Aphthous Stomatitis</i> Pada Tikus Wistar Jantan (<i>Rattus Norvegicus</i>)</p>		<p>(<i>Centella asiatica</i>) terhadap penyembuhan RAS Minor pada tikus wistar jantan.</p>	<p>kelompok kontrol acak sebelum dan setelah pengujian</p>	<p>dan kelompok kontrol negatif ($p > 0,05$). Hal tersebut disebabkan oleh beberapa faktor, yaitu perbedaan lesi awal dan pengurangan ukuran lesi pada setiap kelompok hewan uji dapat dipengaruhi oleh perbedaan tingkat stres dan asupan nutrisi, kelarutan serta bentuk sediaan ekstrak yang dapat mengakibatkan zat aktif dalam ekstrak etanol daun pegagan (<i>Centella asiatica</i>) tidak mampu memberikan efek penyembuhan yang maksimal pada stomatitis.</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

3.2 Pembahasan

3.2.1 Fase Inisiasi

Mukositis oral adalah ulserasi pada mukosa mulut yang terjadi karena radioterapi dan kemoterapi. Pembentukan mukositis oral terdiri dari lima fase, yaitu fase inisiasi, fase respon primer, fase amplifikasi sinyal, fase ulserasi dan fase penyembuhan. Fase inisiasi dimulai saat radioterapi dan kemoterapi merusak DNA dan memicu timbulnya ROS. Jika ROS terus meningkat, maka akan terjadi peningkatan kerusakan sel dan pembuluh darah (Mallick *et al.*, 2016).

Analisis kadar *malondialdehyde* (MDA) dilakukan untuk memberi penanda radikal bebas sebagai penyebab kerusakan sel. Penelitian tentang perbandingan kadar MDA pada penyembuhan ulkus traumatik di dorsum lidah yang diberi ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*), kombinasi *applications of porcine acellular urinary bladder matrix* (AUBM) dan karbopol serta pengobatan yang hanya menggunakan karbopol menunjukkan hasil kadar MDA mengalami penurunan pada kelompok yang diberi ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*). Namun kombinasi AUBM dan karbopol menunjukkan hasil yang lebih baik (CamachoAlonso *et al.*, 2018).

Pada penelitian Yunita, *et al.* (2022) tentang terdapatnya aktivitas antioksidan pada daun pegagan (*Centella asiatica*) karena adanya kandungan kimia seperti flavonoid dan fenol yang dapat menangkap radikal bebas serta tidak adanya sifat toksik yang terkandung pada daun

pegagan (*Centella asiatica*). Tubuh terlindung dari pengaruh radikal bebas, memperkuat sel dan merangsang sel darah oleh bahan aktif lainnya seperti *asiatic acid*, methanol *asiaticoside* sehingga dapat mempengaruhi fase inisiasi dan perbaikan pada mukositis oral (Kant *et al.*, 2019; Yunita *et al.*, 2022).

3.2.2 Fase Respon Primer dan Amplifikasi Sinyal

Pada fase kedua yaitu fase respon primer terjadi beberapa peristiwa secara bersamaan. Adanya aktivasi faktor transkripsi seperti *nuclear NFkB*, dapat menyebabkan peningkatan apoptosis sel dan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6 dan TNF- α . Sitokin proinflamasi tersebut merangsang sekresi MMPs pada fase amplifikasi sinyal. MMPs menyebabkan kerusakan epitel dan submukosa pada membran basal dan produksi tambahan TNF- α (Mallick *et al.*, 2016; Dantas *et al.*, 2017). *Asiatic acid* dan *madecassic acid* pada daun pegagan (*Centella asiatica*) menunjukkan efek antiinflamasi yang ditandai dengan pengurangan IL-1 β , IL-6 dan TNF- α . Hal tersebut dapat membantu meningkatkan proses penyembuhan mukositis oral (Seevaratnam *et al.*, 2012; Hao *et al.*, 2017; ArribasLopez *et al.*, 2022).

3.2.3 Fase Ulserasi

Fase ulserasi, yaitu terjadinya kehilangan konsistensi dan integritas pada mukosa akibat kerusakan sel yang semakin parah. Respon inflamasi yang terlihat pada mukosa yaitu eritema dan rasa sakit yang disebabkan oleh terbukanya jalan masuk bagi virus jamur dan bakteri seperti *C.*

albicans. Kolonisasi mikroorganisme tersebut masuk ke submukosa dan mengaktifkan makrofag, yang terjadi kira-kira dua minggu setelah terapi (Mallick *et al.*, 2016). Pada sebuah penelitian, daun pegagan (*Centella asiatica*) menunjukkan efek antibakteri karena mampu melawan *E. coli*, *S. typhi* dan menurunkan kadar TNF- α yang dihasilkan oleh bakteri *S. aureus* (Mallick *et al.*, 2016; Biswas *et al.*, 2021; Nurdin *et al.*, 2021).

Neutrofil berperan pada sistem pertahanan terhadap inflamasi, tetapi jika tingkat akumulasi neutrofil semakin banyak pada area luka dapat menyebabkan terhambatnya penyembuhan. Analisis aktivitas *myeloperoxidase* (MPO) dilakukan untuk mengetahui tingkat akumulasi neutrofil pada dorsum lidah tikus yang memiliki ulser. Analisis tersebut menunjukkan bahwa daun pegagan (*Centella asiatica*) dapat menurunkan aktivitas MPO sehingga dapat membantu proses penyembuhan ulser. Hal tersebut juga berkaitan dengan kandungan metanol dari daun pegagan (*Centella asiatica*) yang memiliki efek antiinflamasi dan analgesik (Saha *et al.*, 2013; CamachoAlonso *et al.*, 2018).

3.2.4 Fase Penyembuhan

Adanya pergantian matriks provisional oleh platelet dan makrofag dengan migrasi sel fibroblast dan deposisi sintesis matriks ekstraselular merupakan penanda terjadinya fase terakhir dari mukositis oral yaitu fase penyembuhan (Seevaratnam *et al.*, 2012). Pada fase ini terjadi angiogenesis dan neovaskularisasi merupakan pertumbuhan dan pembentukan pembuluh darah baru di dalam tubuh (Primadina *et al.*,

2019). Kandungan *asiaticoside* pada daun pegagan (*Centella asiatica*) berfungsi dalam merangsang pertumbuhan dan pembentukan sel darah serta dapat mengurangi pembentukan ulkus untuk membantu proses penyembuhan mukositis oral (CamachoAlonso *et al.*, 2018). Daun pegagan (*Centella asiatica*) terbukti dapat meningkatkan *cluster of differentiation 31* (CD31) atau sel progenitor endotel yang memiliki potensi dalam meregenerasi pembuluh darah melalui mekanisme angiogenesis (Zahara *et al.*, 2014).

Pada penelitian lainnya tentang potensi daun pegagan (*Centella asiatica*) sebagai *growth factor* alami terhadap sel punca (*stem cell*) menunjukkan hasil bahwa kandungan *asiaticoside* pada daun pegagan (*Centella asiatica*) dapat meningkatkan proliferasi sel fibroblas melalui *transforming growth factor beta* (TGF- β). TNF- α , *interleukin-1* (IL-1), *fibroblast growth factor* (FGF) dan *platelet derived growth factor* (PDGF) disekresi oleh makrofag yang merupakan hasil stimulasi TGF- β dalam proses penyembuhan luka (Arundina *et al.*, 2014).

Penambahan terpenoid yang memiliki kandungan *asiaticoside* daun pegagan (*Centella asiatica*) pada kultur *mesenchymal stem cell* dapat meningkatkan proliferasi fibroblast (Arundina *et al.*, 2014). Adanya perbedaan yang signifikan terhadap jumlah fibroblas pada kelompok dengan konsentrasi ekstrak gel daun pegagan (*Centella asiatica*) 15% memiliki jumlah fibroblas lebih banyak yaitu 400 sel. Produksi matriks ekstraselular untuk mengisi kavitas luka dan sebagai penyedia tempat

untuk migrasi keratinosit merupakan peran penting fibroblas (Primadina *et al.*, 2019). Fibroblas juga memproduksi kolagen tipe III untuk menggantikan matriks ekstraselular. Penggunaan daun pegagan (*Centella asiatica*) dalam bentuk sediaan *patch* terdapat peningkatan persentasi kolagen pada hari ke 5 dan 12 (Chaushu *et al.*, 2015). *Madecosside* didalam daun pegagan (*Centella asiatica*) berfungsi untuk mensintesis kolagen yang selanjutnya pada fase maturase kolagen tipe I menggantikan kolagen tipe III (Gonzalez *et al.* 2016; Irham *et al.*, 2019; Poernomo *et al.*, 2022).

Fase maturasi (*remodelling*) terjadi pada hari ke-21 hingga sekitar 1 tahun untuk memaksimalkan kekuatan, integritas struktural jaringan baru, pertumbuhan epitel, pembentukan jaringan parut dan keseimbangan antara proses sintesis dan degradasi kolagen serta matriks ekstraseluler (Primadina *et al.*, 2019; Shedoeva *et al.*, 2019). Fase maturasi dari penyembuhan jaringan luka mulai saat kadar produksi dan degradasi kolagen mencapai keseimbangan (Shih *et al.*, 2019). Kandungan 1,2% *asiatic acid* dengan analisis *high performance thin layer chromatography* (HPTLC) per 100 gram ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*) terbukti memiliki efek antifibrotik sehingga dapat menurunkan skor keparahan mukositis oral agar tidak membentuk jaringan fibrosa (Adtani *et al.*, 2016). Kandungan *asiaticoside* dalam daun pegagan (*Centella asiatica*) dapat menstimulasi kolagen dan membantu aktivitas penyembuhan luka (Roy *et al.*, 2013).

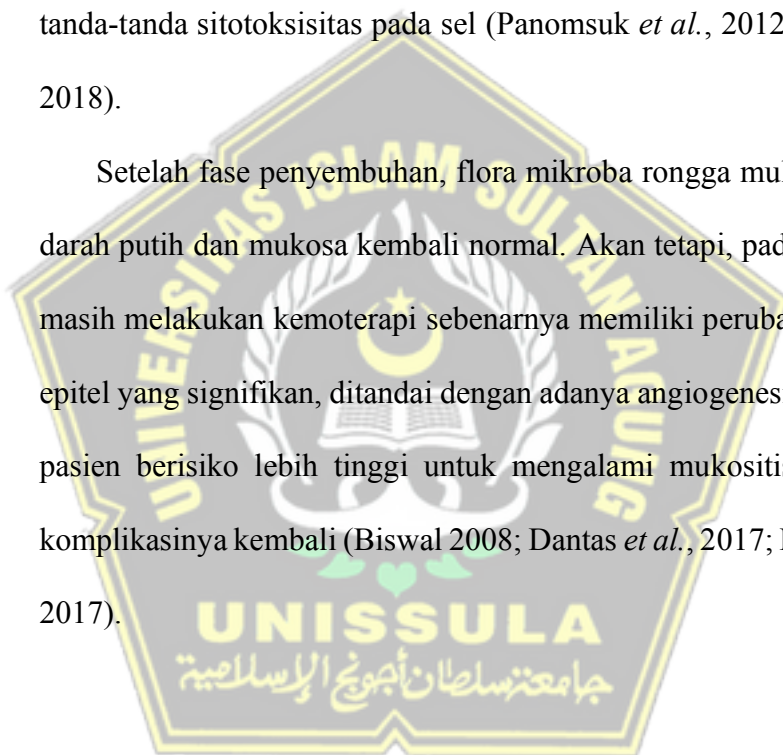
3.2.5 Penggunaan Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica*) Sebagai Penyembuhan Lesi Mukosa Mulut

Penelitian Naidu (2005) pada pasien yang terkena mukositis oral akibat perawatan radioterapi dan kemoterapi terdapat penurunan yang signifikan pada skor mukositis oral yang diberi MF 5232 (Mucotrol™). MF 5232 (Mucotrol™) merupakan gel yang berisi beberapa ekstrak tanaman herbal yaitu daun pegagan (*Centella asiatica*), *Polygonum cuspidatum* dan *Camellia sinensis*.

Penelitian Ruengprasertkit *et al.* (2010) dan Khofifah *et al.* (2022) pada penyembuhan *minor recurrent aphthous ulcer* (MiRAU) dan *recurrent aphthous stomatitis* (RAS) yang memiliki bentuk luka sama seperti mukositis oral yaitu ulser terjadi pengurangan eritema dan penurunan skor nyeri pada kelompok yang menggunakan ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*) dengan konsentrasi 0,05%, 0,10% dan 0,20% pada hari ke 3. Adanya pengurangan ukuran ulkus yang signifikan pada hari ke 2, 4 dan 6 pada MiRAU, akan tetapi tidak ada pengurangan ukuran lesi pada RAS. Hal tersebut disebabkan oleh beberapa faktor, yaitu perbedaan tingkat stres model penelitian dan asupan nutrisi, kelarutan serta bentuk sediaan ekstrak yang dapat mengakibatkan zat aktif dalam ekstrak etanol daun pegagan (*Centella asiatica*) tidak mampu memberikan efek penyembuhan yang maksimal pada RAS (Khofifah *et al.*, 2022; Ruengprasertkit *et al.*, 2010).

Ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*) 4% dalam bentuk sediaan oral gel minyak (*oleaginous*) dan air (*aqueous*) yang mengandung karbopol 940 dan *polyetilen glycol* (PEG) sebagai bahan pembentuk gel, menunjukkan sifat dan stabilitas yang sesuai untuk digunakan di rongga mulut. Kandungan kombinasi *asiatic acid* dan *madecassoside* yang terdapat pada daun pegagan (*Centella asiatica*) juga tidak menunjukkan tanda-tanda sitotoksisitas pada sel (Panomsuk *et al.*, 2012; Harun *et al.*, 2018).

Setelah fase penyembuhan, flora mikroba rongga mulut, jumlah sel darah putih dan mukosa kembali normal. Akan tetapi, pada pasien yang masih melakukan kemoterapi sebenarnya memiliki perubahan jaringan epitel yang signifikan, ditandai dengan adanya angiogenesis residual dan pasien berisiko lebih tinggi untuk mengalami mukositis oral beserta komplikasinya kembali (Biswal 2008; Dantas *et al.*, 2017; Moneim *et al.*, 2017).



BAB IV

KESIMPULAN DAN REKOMENDASI

4.1 Kesimpulan

Daun pegagan (*Centella asiatica*) memiliki kandungan *asiaticoside*, *madecosside*, *asiatic acid*, fenol, kloroform, metanol dan *madecassic acid*. Kandungan tersebut memiliki manfaat pada setiap fase pembentukan hingga penyembuhan mukositis oral karena memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, antibakteri dan antiulser. Ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*) 4% dalam bentuk sediaan gel yang mengandung karbopol 940 dan *polyetilen glycol* (PEG) menunjukkan sifat dan stabilitas yang sesuai untuk digunakan di rongga mulut.

4.2 Rekomendasi

1. Dilakukan penelitian lebih lanjut terkait potensi daun pegagan (*Centella asiatica*) sebagai proses penyembuhan mukositis oral agar dapat tersedianya referensi dan jurnal sebagai acuan penelitian berikutnya.
2. Untuk penelitian selanjutnya dapat dilakukan analisis perbandingan potensi daun pegagan (*Centella asiatica*) dengan obat standar pada penyembuhan mukositis oral.

DAFTAR PUSTAKA

- Adtani, P.N., Narasimhan, N., Punnoose, A.M. dan Kambalachenu, H.R. 2017. Antifibrotic Effect Of Centella Asiatica Linn And Asiatic Acid On Arecoline-Induced Fibrosis In Human Buccal Fibroblasts. *J. Investig. Clin. Dent.* 8(2):1–9.
- ArribasLopez, E., Zand, N., Ojo, O., Snowden, M. J. dan Kochhar, T. 2022. A Systematic Review of the Effect of Centella asiatica on Wound Healing. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 19(6):1-13.
- Arifin, B. dan Ibrahim, S. 2018. Struktur, Bioaktivitas Dan Antioksidan Flavonoid. *Jurnal Zarah.* 6(1):21–29.
- Arumugam, T., Ayyanar, M., Pillai, Y.J.K. dan Sekar, T. 2011. Phytochemical Screening And Antibacterial Activity Of Leaf And Callus Extracts Of Centella Asiatica. *Bangladesh J. Pharmacol.* 6(1):55–60.
- Arundina, I. dan Suardita, K. 2014. Efek Pegagan (Centella Asiatica L.) Terhadap Proliferasi Mesenchymal Stem Cell. *J. Dentomaxillofacial Sci.* 13(1):43-47.
- Baharvand, M., Jafari, S. dan Mortazavi, H. 2017. Herbs In Oral Mucositis. *J. Clin. Diagn. Res.* 11(3):5-11.
- Barbosa, S.C.M., Pereira, V.B.M., Wong, D.V.T., Santana, A.P.M., Lucetti, L.T., Carvalho, L.L. *et al.* 2019. Amifostine Reduces Inflammation And Protects Against 5-Fluorouracil-Induced Oral Mucositis And Hyposalivation. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 52(3):1–9.
- Biswal, B. M. 2008. Current Trends In The Management Of Oral Mucositis Related To Cancer Treatment. *Malaysian J. Med. Sci.* 15(3): 4–13.
- Biswas, D., Mandal, S., Saha, S.C., Tudu, C.K., Nandy, S., Batiha, G. *et al.* 2021. Ethnobotany, Phytochemistry, Pharmacology, And Toxicity Of Centella Asiatica (L.) Urban: A Comprehensive Review. *Phytother. Res.* 35(12):6624–6654.
- Bonte, F., Dumas M. dan Meybeck, A. 1993. Influence Of Asiatic Acid, Madecassic Acid, And Asiaticoside On Human Collagen I Synthesis. *Planta Med.* 60(2):133–135.
- Bungan, N., Aliyah, S.H., Wijayanti, N., dan Fachiroh, J. 2015. Epidemiologi, Stadium, Dan Derajat Diferensiasi Kanker Kepala Dan Leher. *Jurnal Ilmiah Biologi.* 3(1):47–52.
- CamachoAlonso, F., TorralbaRuiz, M., GarciaCarrillo, N., LacalLujan, J., MartinezDiaz, M. dan SanchezSiles, M. 2018. Effects Of Topical Applications Of

- Porcine Acellular Urinary Bladder Matrix And Centella Asiatica Extract On Oral Wound Healing In A Rat Model. *Clin. Oral Invest.* 23(5):2083–2095.
- Chandrika, U.G. dan Kumara, P.A. 2015. Gotu Kola (Centella Asiatica): Nutritional Properties And Plausible Health Benefits, Amsterdam:Elsevier Inc.
- Chaushu, L., Weinreb, M., Beitlitum, M., Moses, O. dan Nemcovsky, C.E. 2015. Evaluation Of A Topical Herbal Patch For Soft Tissue Wound Healing: An Animal Study. *J. Clin. Perio.* 42(3):288–293.
- Choi, S., Paik, D. dan Jin, B. 2017. Comparative Effects Of Aqueous Single-Phase And Oil-Water Two-Phase Mouthrinses Containing Bamboo Salt, Magnolia Bark And Centella Asiatica Extracts On Reducing Gingivitis: A Randomized Clinical Trial. *J. Korean Acad. Oral Health.* 41(3):181-187.
- Dantas, J.B.L., Martins, G.B., Lima, H.R., Carrera M.P., Reis, S.R.A. dan Medrado, A.P. 2017. Immunopathogenesis Of Oral Mucositis Induced By Chemotherapy And/Or Radiotherapy: State Of Art. *Braz. J. Med. Human Health.* 5(2):63–74.
- Gonzalez, A.C.O., Andrade, Z.A., Costa, T.F. dan Medrado, A.R.A. 2016. Wound Healing - A Literature Review. *An Bras Dermatol.* 91(5):614–620.
- Hao, C., Wu, B., Hou, Z., Xie, Q., Liao, T., Wang, T. *et al.* 2017. Asiatic Acid Inhibits LPS-Induced Inflammatory Response In Human Gingival Fibroblasts. *Int. Immunopharm.* 50(5):313–318.
- Harun, N. H., Ahmad, W.A.N.W. dan Suppian, R. 2018. The Effects Of Individual And Combination Of Asiatic Acid And Madecassoside Derived From Centella Asiatica (Linn.) On The Viability Percentage And Morphological Changes Of Mouse Macrophage Cell Lines. *J. Appl. Pharm. Sci.* 8(11):109–115.
- Irham, W.H. Marpaung, L., Marpongahtun dan Tamrin. 2019. Bioactive Compounds In Pegagan Leaf (Centella Asiatica L. Urban) For Wound Healing. *J. Physics: Conf. Series.* 1232(1):6–11.
- Jayalekshmi, J.L., Lakshmi, R., Mukerji, A. dan Nisha, S. 2015. Effect Of Application Of Honey On Oral Mucositis : Randomized Clinical Trial. *Int. J Adv. Res.* 3(3):498–505.
- Kant, R., Srivastav, P.P. dan Datta, A.K. 2019. The Medicinal Role Of Centella Asiatica And Its Applications In The Dahi: A Research Review. *J. Pharm. Res. Int.* 28(6):1–9.
- Khofifah, S.D., Suparno, N, R., Sari, M., Vernanda, M.R. dan Azmi, N.M. 2022. The Effectiveness Of Ethanolic Extract Of Centella Asiatica (L.) On Healing Minor Recurrent Aphthous Stomatitis In Wistar Male Rats (*Rattus Norvegicus*). *Int. Conf.*

Health. 49(1):53–58.

- Mallick, S., Benson, R. dan Rath, G. K. 2016. Radiation Induced Oral Mucositis: A Review Of Current Literature On Prevention And Management. *Eur. Arch. Oto Rhino L.* 273(9):2285–2293.
- Maquart, F., Bellon, G., Gillery, P., Wegrowski, Y. dan Borel, J. 1990. Stimulation Of Collagen Synthesis In Fibroblast Cultures By A Triterpene Extracted From *Centella Asiatica*. *Connect. Tissue Res.* 24(2):107–120.
- Mohammadi, T., Ravindra, S. dan Rangaraju, M. 2018. Clinical Evaluation Of *Centella Asiatica* (Gotukola) Mouthwash As An Adjunct To Mechanical Plaque Control. *World J. Adv. Si. Res.* 1(2):59–75.
- Moneim, A.E.A., GuerraLibrero, A., Florido, J., Shen, Y., FernandezGil, B., Castriviejo, D., *et al.* 2017. Oral Mucositis: Melatonin Gel An Effective New Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 18(5):1–20.
- Mus, I. 2015. Isolasi dan Karakterisasi Asam Asiatat dari Ekstrak Etanol. *Jurnal Farmasi Indonesia.* 7(4):203–209.
- Naidu, M.U.R., Ramana, G.V., Ratnam, S.V., Sudhavani, T., Roy, J., Rani, P.U., *et al.* 2005. A Randomised, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study To Evaluate The Efficacy Of MF 5232 (Mucotrol™), A Concentrated Oral Gel Wafer, In The Treatment Of Oral Mucositis. *Drugs in R and D.* 6(5):291–298.
- NascimentoJunior, B.J., Brito, L.S., Barros, W.N., Goncalves, D.M., Matos, L.S., Nascimento, C.R., *et al.* 2017. Anti-Inflammatory And Healing Action Of Oral Gel Containing Borneol Monoterpene In Chemotherapy-Induced Mucositis In Rats (*Rattus Norvegicus*). *Braz. J. Pharm. Sci.* 53(3):1–10.
- Nurdin, M., Yulianty, R., Latief, S., Abu, J., Usman, N. dan Prihantono. 2021. Effect Of *Centella Asiatica* (L.) Urban Extract In TNF Alpha Levels. *Gac. Sanit.* 35(2):281-283.
- Panomsuk, S., Indis, S., Panyasaroj, P., Chootrakulwattana, S. 2012. Oral Bases Containing *Centella Asiatica* Extract: Formulations And Evaluations. *Adv. Mater. Res.* 506(1):501–504.
- PerezHerrero, E. dan FernandezMedarde, A. 2015. Advanced Targeted Therapies In Cancer: Drug Nanocarriers, The Future Of Chemotherapy. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 93(28):52–79.
- Poernomo, H. dan Setiawan, D.S. 2022. The Effect Of Pegagan Gel (*Centella Asiatica* (L.)) On Wound Healing Processes In Mice (*Mus Musculus*) In Vivo. *Odonto. Dent. J.* 9(1):137–146.

- Primadina, N., Basori, A. dan Perdanakusuma, D.S. 2019. Proses Penyembuhan Luka Ditinjau Dari Aspek Mekanisme Seluler Dan Molekuler. *Med. Journal Faculty of Medicine Muhammadiyah Surabaya*. 3(1):31-43.
- Roy, A., Ahuja, S. dan Bharadvaja, N. 2017. Anticancer Activity of Medicinal Plants. *MedPub Journals*. 2(1):1-5.
- Roy, D.C., Barman, S.K. dan Shaik, M. 2013. Current Updates On Centella Asiatica: Phytochemistry, Pharmacology And Traditional Uses. *Med. Plant Res*. 3(4):20-36.
- Ruengprasertkit, C., Hongprasong, N., Tantisira, B. dan Tantisira, M. 2010. Preliminary Study Of Effects Of A Standardized Extract Of Centella Asiatica Eca 233 On Minor Aphthous Ulcers. *CU Dent J*. 33(1):131-142.
- Saha, S., Guria, T., Singha, T. dan Maity, T.K. 2013 Evaluation Of Analgesic And Anti-Inflammatory Activity Of Chloroform And Methanol Extracts Of Centella Asiatica Linn. *Int. Schol. Res. Net. Pharm*. 124(1):1-6.
- Sastravaha, G., Gassman, G., Sangtherapitikul, P. dan Grimm, W.D. 2005. Adjunctive Periodontal Treatment with Centella Asiatica and Punica Granatum Extracts in Supportive Periodontal Therapy. *J. Int. Aca. Perio*. 7(1):1-10.
- Seevaratnam, V., Banumathi, P., Premalatha, M.R., Sundaram, S.P. dan Arumugam, G. 2012. Functional Properties Of Centella Asiatica (L.): A Review. *Int. J. Pharm. Sci*. 4(5):8-14.
- Shedoeva, A., Leavesley, D., Upton, Z. dan Fan, C. 2019. Wound Healing And The Use Of Medicinal Plants. *Evidence-based Comp. Alt. Med*. 1(1):1-30.
- Shih, Y.H., Wang, T.H., Shieh, T.M. dan Tseng, Y.H. 2019. Oral Submucous Fibrosis: A Review On Etiopathogenesis, Diagnosis, And Therapy. *Intl. J. Mol. Sci*. 20(12):1-22.
- Siahaan, A. V. 2018. Formulasi Sediaan Gel Luka Bakar Dari Ekstrak Etanol Daun Pegagan (Centellaasiacita L) Dan Daun Pepaya (Carica Papaya L) Burn Medicine Gel Formulation Of Ethanol Extract Of Pegagan Leves (Centella Asiatica L .) And Papaya Leaves (Carica Papaya L .). *Jurnal Dunia Farmasi*. 2(2):59-69.
- Sriepindonnta, P.M., Fitriani, F.N., Thirza, S.Q., Pratiwi, M.D., Noviardi, D.E.P.P., Kalsum, U. et al. 2021. The Potential Effects Of Centella Asiatica Ethanolic Extracts As An Anti-Inflammatory Agent Through Decreasing TNF- A Expression In Indomethacin-Induced Gastric Ulcer Model Rats. *Int. Conf. on Life Sci. Techn*. 2353(30054):1-8.
- Yunita, E. dan Sari, D.R.A.P. 2022. Aktivitas Antioksidan Dan Toksisitas Fraksi Etil Asetat Dan Fraksi N- Heksan Daun Pegagan (Centella Asiatica L.). *Jurnal Mandala*

Pharmacom Indonesia. 8(1)58-66.
Zahara, K., Bibi. Y. dan Tabassum, S. 2014. Clinical And Therapeutic Benefits Of Centella Asiatica. *Pure Appl. Bio.* 3(4):152–159.

