



Review : Aktivitas Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) pada Kulit

(Review: *Centella asiatica* (L.) Urban activity in dermatology)

Larysa Fernenda, Arba Pramundita Ramadhani, & Yandi Syukri*

Jurusan Farmasi Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia

ABSTRACT: Pegagan (*Centella asiatica* L.) is a herbal plant used in dermatology that has activity in treating skin diseases and skin lesions such as excoriations, burns, hypertrophic scars, antioxidants, anti-aging, skin whitening, and as a cosmetic ingredient. This review aims to collect data regarding the activity of *Centella asiatica* herb extracts in dermatology in both preclinical and clinical trial identification is done by searching literature through media Science Direct and Google Scholar using the keywords "Centella asiatica", "Gotu kola", "dermatology", "cosmetics", and "whitening". The search was based on the inclusion and exclusion criteria that had been set. The literature results show that the chemical constituents of *Centella asiatica*, such as asiaticoside, madecassoside, asiatic acid, and madecassic acid, are phytochemicals that play an essential role in the pharmacological activity of *Centella asiatica* in dermatology as a treatment and skin care. In both preclinical and clinical tests, it was shown that administration of *Centella asiatica* was capable of proliferating fibroblasts, activating the Smads pathway, increasing collagen synthesis, reducing metalloproteinase activity by increasing collagen deposition, and reducing melanin content in melanocytes so that it can modulate melanogenesis by inhibiting the expression of tyrosinase mRNA.

Keywords: *Centella asiatica* (L.) Urban; pegagan; dermatology; cosmetic; whitening.

ABSTRAK: Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) merupakan salah satu tanaman herbal digunakan dalam dermatologi yang memiliki aktivitas dalam pengobatan penyakit kulit dan lesi kulit seperti ekskoriasi, luka bakar, bekas luka hipertrofik, antioksidan, antiaging, pemutih kulit serta sebagai bahan kosmetik. Review ini bertujuan untuk mengumpulkan data mengenai aktivitas ekstrak pegagan pada dermatologi baik pada uji preklinis maupun uji klinis. Identifikasi dilakukan dengan mencari literatur melalui media Science Direct dan Google Scholar dengan menggunakan kata kunci "*Centella asiatica*", "pegagan", "dermatology", "cosmetics", dan "whitening". Pencarian didasarkan pada kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Hasil literatur menunjukkan kandungan kimia pegagan seperti asiaticosida, madecassosid, asam asiatica dan asam madecassic merupakan fitokimia yang berperan penting pada aktivitas farmakologi pegagan pada dermatologi sebagai pengobatan dan perawatan kulit. Pada pengujian baik preklinis maupun klinis menunjukkan bahwa pemberian pegagan mampu proliferasi fibroblas, mengaktifkan jalur Smads, meningkatkan sintesis kolagen, menurunkan aktivitas metalloproteinase dengan meningkatkan deposisi kolagen dan mengurangi kandungan melanin dalam melanosit sehingga dapat memodulasi melanogenesis dengan menghambat ekspresi mRNA tirosinase.

Kata kunci: *Centella asiatica* (L.) Urban; pegagan; kulit; kosmetik; pemutih kulit.

Pendahuluan

Kulit merupakan organ terluar dan terbesar dengan struktur berlapis yang berperan untuk melindungi tubuh dari lingkungan bahaya seperti bahan kimia, panas, racun, cedera dan patogen. Kulit dapat dibagi menjadi epidermis yang memiliki fungsi sebagai pelindung, dermis terletak di pembuluh darah dan menghasilkan sel-sel kulit [1,2]. Penggunaan produk dari tanaman herbal merupakan salah satu cara mengatasi masalah kulit. Saat ini, penggunaan produk kosmetik perawatan dan pengobatan kulit dengan bahan alam lebih disukai karena keamanannya [3]. Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) merupakan salah satu tanaman herbal yang digunakan dalam dermatologi [4].

Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban), sinonim

Hydrocotyle asiatica L. dari famili *Apiaceae*, dikenal dengan nama umum gotu kola atau *Indian pennywort* yang tumbuh di daerah tropis seperti Asia, Oseania, Afrika dan Amerika. Pegagan merupakan tumbuhan herba yang terdiri dari ujung daun bulat, dengan tangkai daun biasanya memiliki tingginya sekitar 20 cm [5]. Pegagan tumbuh di daerah tropis atau sedang dengan ketinggian mencapai 15-25 cm. Akar tumbuh vertikal ke bawah, tanaman ini berwarna hijau. memiliki tangkai hijau panjang dengan puncak bulat yang memberikan tekstur halus. Daun terhubung dengan 2-6 cm panjang petioles perikardial. Bunganya kecil (kurang dari 3 mm) berwarna putih, merah, pink, atau

Article history

Received: 01 Okt 2022

Accepted: 13 Des 2022

Published: 30 Des 2022

Access this article



*Corresponding Author: Yandi Syukri

Jurusan Farmasi Universitas Islam Indonesia, Umbulmartani, Ngemplak, Sleman Regency, Special Region of Yogyakarta 55584 | Email: yandisyukri@uii.ac.id

ungu [6].

Pegagan merupakan salah satu tanaman herbal yang digunakan dalam kulit yang direkomendasikan dalam pengobatan penyakit dan lesi kulit seperti ekskoriasi, luka bakar, bekas luka hipertrofik atau eksim [7]. Ekstrak pegagan juga dapat digunakan sebagai bahan kosmetik [8]. Kandungan terpenting yang diisolasi dari pegagan adalah saponin triterpenoid yang dikenal sebagai *centelloids*. Saponin dapat mencapai 1-8% dari semua komponen pegagan. *Centellosides* utama adalah saponin triterpenoid pentasiklik tipe *ursane* dan *oleanane*. Senyawa yang terpenting dari pegagan karena aktivitas farmakologisnya adalah asiaticosida, madekasosid, asam asiatica dan asam madekasik [9].

Review ini bertujuan untuk mengumpulkan data mengenai aktivitas ekstrak tanaman herbal pegagan pada kulit baik pada uji preklinis maupun uji klinis. Pegagan telah digunakan dalam pengobatan penyakit kulit serta perawatan kulit. Senyawa aktif dari pegagan yang memiliki aktifitas pada kulit adalah asiaticosida, madekasosid, asam asiatica dan asam madekasik.

Metode Penelitian

Pengumpulan data terkait aktivitas pegagan pada kulit dilakukan dengan menggunakan media elektronik atau database berupa Science Direct, dan Google Scholar. Pencarian literature dilakukan dengan menggunakan kata kunci yaitu "*Centella asiatica*", "pegagan", "dermatology", "cosmetics", dan "whitening". Literatur yang digunakan merupakan artikel berbahasa inggris dan bahasa Indonesia. Selain itu artikel juga disaring berdasarkan tipe artikel berupa review artikel dan research artikel.

Kriteria inklusi artikel yang diterima yaitu artikel yang terpublikasi dalam bahasa inggris dan bahas Indonesia, tersedia dalam teks lengkap, dengan rentang waktu 10 tahun terakhir. Artikel mengandung pembahasan terkait *Centella asiatica*, *dermatology*, *cosmetics* dan *whitening*. Kriteria eksklusi yaitu artikel yang tidak menggunakan aktivitas pegagan dalam dermatologi.

Hasil dan Diskusi

Preparasi Ekstrak Pegagan

Studi farmakologis dan klinis yang dilakukan pada ekstrak pegagan terkait dengan ekstrak air atau alkohol yang tidak ditentukan dan ekstrak yang ditentukan, sebagaimana tersaji pada Tabel 1. Penelitian farmakologi pada pegagan meliputi ekstrak : *titrated extract of Centella asiatica* (TECA) dan *total triterpenoid fraction of Centella*

asiatica (TTFCA), keduanya mengandung asam asiatic (30%), asam madekasik (30%), asiaticosida (40%) dan *total triterpenic fraction* (TTF) yang terdiri dari asam asiatica dan asam madekasik (60%) serta asiaticosida (40%) [10]. Namun, informasi tentang produk obat menunjukkan bahwa semua ekstrak yaitu TECA, TTFCA, TTF dan *Centella asiatica total triterpenic fraction* (CATTF) serta *estratto titolato di Centella asiatica* (ETCA) merupakan akronim berbeda dari ekstrak yang sama, terkandung dalam preparat yang digunakan yaitu Madecassol®, Centellase® atau Blastostimulina®. Ekstrak ini termasuk 40% asiaticosida dan 60% campuran asam asiatica dan madekasik. Uji klinis dilakukan dengan menggunakan TECA dan ETCA (*Estratto Titolato di Centella asiatica*) atau ekstrak yang diproduksi secara komersial yaitu *Centella asiatica total triterpenic fraction* (CATTF) dan TTFCA serta saponin triterpenoid terisolasi, terutama asiaticosida, madekasosid dan asam asiatica [10,11].

Sediaan pegagan yang digunakan pada pengobatan konvensional diaplikasikan dalam bentuk oral (tablet dan tetes), obat topikal (salep dan bedak), dalam bentuk injeksi (sc, im) dan sediaan homeopati eksternal atau internal [10]. Penggunaan yang direkomendasikan oleh European Medicines Agency (EMA) yaitu satu sampai dua tablet (10 mg/tablet.), tiga kali sehari untuk orang dewasa dan setengah dari dosis untuk anak di bawah usia 3 tahun dalam kasus luka yang tidak sembuh, bekas luka pertrofik atau keloid dalam fase aktif. Untuk penggunaan luar, pengobatan pendukung lokal untuk meningkatkan fase granulasi ulkus dan luka yang tidak sembuh, yaitu krim 1% yang direkomendasikan. Disinfeksi luka diperlukan sebelum perawatan dengan *total triterpenoid fraction of Centella Asiatica* (TTFCA). Selain itu, salep 1% dan bubuk 2% dapat digunakan untuk perawatan luka yang tidak sembuh. Dua hingga tiga aplikasi salep dan satu sampai tiga kali sehari yang direkomendasikan dalam bentuk powder [11].

Aktivitas Pegagan pada Kulit

Pegagan sebagai Penyembuh Luka

Pegagan memiliki aktivitas dalam pengobatan penyembuhan luka, luka yang terinfeksi, luka bakar dan bekas luka hipertrofik pasca operasi. Penyembuhan luka merupakan proses biologis kompleks yang melibatkan koagulasi, inflamasi, produksi sitokin, migrasi sel, proliferasi dan diferensiasi, angiogenesis, sintesis, dan remodeling matriks ekstraseluler (termasuk produksi dan deposisi kolagen). Kolagen tipe I dan III adalah komponen utama dari matriks ekstraseluler kulit. Kedua jenis ini berperan penting dalam proses penyembuhan luka. Akibatnya, terjadi proliferasi sel epitel dan kontraksi luka [12-14].

Ekstrak pegagan memiliki senyawa triterpen dan campuran triterpenoid yang telah terbukti memiliki efek penyembuhan luka dalam beberapa penelitian [7]. Aktivitas triterpen pada pegagan yaitu asam asiatik, asam madekasik, asiaticosida dan madekasosid merupakan komponen utama pegagan untuk penyembuhan luka pada uji in vitro dan in vivo. TECA memiliki mekanisme pada modulasi ekspresi gen yang terlibat dalam angiogenesis dan penyembuhan luka. TECA dapat melakukan perubahan ekspresi hyaladherin dan sitokin yang menyebabkan penurunan proteolisis dalam matriks ekstraseluler, sehingga terakumulasi kolagen dan fibronektin. Perubahan proangiogenik dalam ekspresi sejumlah faktor pertumbuhan terdeteksi [15].

Uji in vivo penyembuhan luka pada ekstrak air pegagan sediaan salep, krim dan gel 1% dengan penggunaan tiga kali sehari selama 24 hari pada luka terbuka pada tikus terdapat peningkatan proliferasi sel dan sintesis kolagen dilokasi luka dengan peningkatan kolagen. Luka yang dirawat mengalami epitelialisasi lebih cepat dan tingkat kontraksi luka lebih tinggi dibandingkan dengan luka kontrol. Proses penyembuhan paling baik dengan formulasi sediaan gel [16]. Ekstrak pegagan dapat mempersingkat proses penyembuhan luka pada pasien diabetes. Studi kontrol random pada 200 pasien diabetes diobati dengan dua kapsul ekstrak pegagan (50 mg asiaticosida/kapsul) tiga kali sehari. Hasil menunjukkan bahwa adanya kontraksi luka lebih baik daripada kelompok plasebo sehingga ekstrak pegagan dapat menekan pembentukan jaringan parut [17].

Pegagan sebagai Penyembuhan Luka Infeksi

Asiaticosida memiliki aktivitas dalam penyembuhan luka termasuk pada luka yang terinfeksi. Studi in vitro telah dikaji pada fibroblas dermal manusia dengan analisis DNA microarray membuktikan bahwa dengan adanya asiaticosida perubahan ekspresi gen diamati. Gen-gen ini bertanggung jawab untuk proliferasi sel, proses siklus sel, dan sintesis matriks ekstraseluler. Selanjutnya, level mRNA prokolagen tipe I dan tipe III dan level protein meningkat sebagai respons terhadap asiaticosida [13].

Studi lain menunjukkan bahwa asiaticosida secara signifikan menginduksi sintesis kolagen tipe I pada fibroblas kulit manusia. Sintesis kolagen tipe I dirangsang oleh transformasi *growth factor* β (TGF- β). Protein Smad mengirimkan sinyal ke hilir dari reseptor TGF- β ke dalam nukleus. Mengikuti pengikatan TGF- β ke reseptornya, Smads yang diatur reseptor (disebut R-Smads, yang meliputi Smad 1, 2, 3, 5 dan 8) difosforilasi dan kemudian ditranslokasi ke nukleus yang bertindak sebagai pengatur ekspresi gen target (gen kolagen tipe I). Asiaticosida dalam fosforilasi terinduksi Smad2 dan Smad3. Interaksi antara Smad3 dan Smad4 setelah stimulasi dengan asiaticosida juga diamati. Terbukti bahwa asiaticosida menginduksi translokasi kompleks Smad3-Smad4 ke dalam nukleus. Selain itu, fosforilasi Smad2 dan sintesis kolagen tipe I yang diinduksi oleh asiaticosida tidak dihambat oleh SB431542 (inhibitor reseptor I kinase TGF- β -aktivator jalur Smad). Sehingga asiaticosida menginduksi sintesis kolagen tipe I melalui aktivasi jalur Smad dengan cara T β RI kinase-independen [18].

Pegagan sebagai Penyembuh Bekas Luka Hipertrofik Pasca Operasi

Pengaruh asiaticosida pada sintesis kolagen dan proliferasi fibroblast yang berasal dari keloid juga diselidiki. Bekas luka keloid terjadi akibat patologis pada penyembuhan luka yang ditandai oleh hiperproliferasi fibroblas keloid, kelebihan produksi matriks ekstraseluler, aktivitas sitokin dan faktor pertumbuhan yang menyimpang. Jalur TGF- β terutama TGF- β 1 terlibat dalam pembentukan keloid. Penyembuhan luka yang lama dapat menyebabkan ketidakseimbangan dalam ekspresi TGF- β 1 yang dapat menyebabkan gangguan fibroproliferatif dan pembentukan bekas luka yang berlebihan. Smad3 dapat mengatur produksi kolagen dalam fibroblast dermal yang dirangsang oleh TGF- β . Asiaticosida dapat menghambat protein reseptor TGF- β dan ekspresi mRNA, meningkatkan protein Smad7, ekspresi mRNA, dan tidak mengubah ekspresi Smad2, Smad3, Smad4, dan Smad2 dan Smad3 terfosforilasi (pengurangan ekspresi

Tabel 1. Jenis ekstrak pegagan yang diteliti

Ekstrak	Komposisi ekstrak	Referensi
TECA (<i>titrated extract of Centella asiatica</i>)	asam asiatik (30%), asam madecassic (30%), asiaticoside (40%)	[10]
TTFCA (<i>total triterpenoid fraction of Centella asiatica</i>)	asam asiatik (30%), asam madecassic (30%), asiaticoside (40%)	[10]
TTF (<i>total triterpenic fraction</i>)	asam asiatik dan asam madekasat (60%) serta asiaticosidesida (40%)	[10]

TGF- β R1 menyebabkan penurunan ekspresi R-Smads) pada bekas luka keloid. Smad7 sebagai penghambat Smads bertindak sebagai pengatur umpan balik negatif yang merupakan antagonis dari R-Smads. Sehingga asiatikosida memiliki peran ganda dalam proses penyembuhan luka dan mencegah pembentukan bekas luka [19]. Pengaruh asiatikosida pada sel kulit manusia normal pada studi *in vitro* membuktikan bahwa asiatikosida memiliki pengaruh proliferasi fibroblas dermal kulit manusia serta meningkatkan laju migrasi dan mempercepat perlekatan sel kulit [20].

Pegagan sebagai Antioksidan

Ekstrak etanol pegagan dapat meningkatkan sintesis kolagen tiga kali lipat dari sel fibroblas manusia dibandingkan dengan kontrol. Sintesis kolagen tertinggi ditemukan pada ekstrak pegagan yaitu 50 mg/mL. Ekstrak ini menunjukkan aktivitas pembersihan radikal DPPH yang signifikan dengan penghambatan 84% pada konsentrasi 1 mg/mL. Aktivitas tersebut dibandingkan dengan ekstrak biji anggur dan vitamin C [21]. Triterpenoid ursane dapat menekan produksi nitrit oksida (NO) dan sekresi TNF- α di lipopolisakarida yang merangsang sel RAW 264.7 sehingga senyawa asiatikosida memiliki efek anti inflamasi pada pegagan [22].

Pegagan sebagai Penyembuhan Luka Bakar

Madekasosid memiliki efek penyembuhan luka bakar melalui peningkatan aktivitas antioksidan, meningkatkan sintesis kolagen dan mempengaruhi angiogenesis. Sebuah studi histopatologis menunjukkan bahwa madekasosid dapat meringankan infiltrasi sel inflamasi dan peningkatan epitelisasi yang dihasilkan dari proliferasi dermal fibroblas. Senyawa uji pada dosis 1 dan 24 mg/kg dapat menurunkan kadar oksida nitrat dan malonil kandungan dialdehid pada jaringan yang terbakar. Madekasosid dapat meningkatkan tingkat glutathione tereduksi dan hidroksi prolin, indikator sintesis kolagen pada luka bakar kulit. Sehingga efek positif pada proliferasi fibroblast dan sintesis kolagen selama perbaikan pada penyembuhan luka bakar. Efek dari madekasosid pada penyembuhan luka melibatkan beberapa mekanisme diantaranya sintesis kolagen, aktivitas antioksidan serta percepatan angiogenesis yang berperan dalam pembentukan jaringan granulasi baru pada proliferasi [12]. Ekstrak pegagan memiliki efek pada sayatan dan luka bakar dalam penelitian hewan percobaan. Jenis ekstrak yang digunakan dalam penelitian seperti *hexane*, *methanol*, *ethyl acetate* dan air dapat mempengaruhi proses penyembuhan luka. Ekstrak dengan etil asetat memiliki asam asiatik adalah yang paling

aktif [23]. Uji *in vivo* pada penyembuhan luka bakar, dilakukan uji pada mencit dan terdapat adanya pengaruh pada tingkat berbagai sitokin diproduksi di tempat luka bakar. Perbaikan dalam penyembuhan luka bakar dapat mempromosikan angiogenesis selama penyembuhan luka yang terjadi sebagai akibat dari stimulasi produksi faktor pertumbuhan *endotel vaskular* (VEGF). Sel epitel dan kontraksi pada luka yang terjadi dibuat lebih kecil oleh aktivitas myofibroblasts [24].

Pegagan sebagai Antiinflamasi

Asiatikosida secara oral menunjukkan efek antipiretik dan anti inflamasi yang kuat pada tikus yang diobati dengan lipopolisakarida. Efek ini dapat menghambat mediator proinflamasi, termasuk kadar *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) dan *interleukin-6* (IL-6), ekspresi protein *cyclooxygenase-2* (COX-2) dan produksi *prostaglandin E* (PGE₂), serta aktivitas myeloperoksidase hati. Asiatikosida dapat meningkatkan tingkat antiinflamasi IL-10 dalam serum dan mengatur ekspresi *heme oxygenase-1* (HO-1), enzim yang melindungi hati [25].

Pegagan dalam Kosmetik sebagai Agen Antiaging

Pegagan telah digunakan sebagai agen anti photoaging yang efektif terutama dalam peningkatan kolagen tipe I yang berkurang seiring bertambahnya usia. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa Pegagan memiliki aktivitas antiinflamasi pada kultur kulit manusia dengan pengaplikasian ekstrak pegagan 1% dalam standar 2 mg/kultur [26]. Kandungan asiatikosida mengandung sifat antioksidan yang berperan dalam mengurangi aktivitas ROS dalam sistem tubuh [27,28]. Penebalan jaringan kolagen epidermal dan pengurangan pada kedalaman dan volume kerutan yang signifikan diamati pada 70% sukarelawan yang diuji dengan 0,5 ekstrak pegagan selama 6 minggu [29]. Dikarenakan madekasosid dapat menginduksi ekspresi kolagen dengan mengaktifkan jalur pensinyalan yaitu Smad dan menginduksi proliferasi fibroblast serta peningkatan kadar *hydroxyproline* yang menyebabkan peningkatan epitelisasi [8,30]. Pada uji coba klinis secara acak pada 20 peserta wanita berusia 45-60 tahun dengan pengaplikasian topikal 0,1% madekasosid dengan 5% vitamin C pada kulit mereka. Pada perawatan selama enam bulan, menghasilkan adanya peningkatan yang signifikan pada kekencangan, elastisitas dan hidrasi pada kulit dengan tes biometrologi yang sesuai. Sehingga terdapat efek yang menguntungkan pada pegagan pada perbaikan kulit oleh madekasosid sebagai penginduksi ekspresi kolagen yang dikenal dengan mengaktifkan jalur pensinyalan SMAD. Pada penelitian sebelumnya,

terdapat efek yang menguntungkan dari 5% vitamin C pada kulit photoaging, yang dihasilkan dari stimulasi sintesis kolagen dalam fibroblas dan kontrol enzim matriks metalloproteinase yang bertanggung jawab dalam degradasi kolagen, sementara pada kulit yang menua, kadar vitamin C dalam jaringan berkurang secara signifikan. Dengan demikian, campuran vitamin C dan madekasosid merupakan kombinasi yang menguntungkan dari dua senyawa aktif dengan mekanisme aktivitas yang berbeda yaitu efek aditif atau sinergis yang dapat menyebabkan remodeling dari dermis superfisial [30]. Ekstrak kombinasi pegagan, *Camellia sinensis* dan *Glycine max extract* (CCGE) dapat secara signifikan meningkatkan elastisitas dan kekencangan kulit terkait penuaan [31].

Pegagan sebagai Pelembab Kulit

Ekstrak pegagan dapat menghambat aktivitas enzim hyaluronidase, anti inflamasi dan reepitelisasi. Ekstrak pegagan menunjukkan bahwa ekstrak pegagan memiliki elastase, matrix metalloproteinase dan penghambat hyaluronidase efek yang kuat. Pada penelitian, formulasi serum dengan kandungan ekstrak pegagan, gliserin, dan

hyaluronic acid (HA) dapat menghidrasi dengan mekanisme perpanjangan waktu serta aktivitas penghambatan hyaluronidase pada ekstrak pegagan sehingga memiliki efek pelembab yang tahan lama hingga 24 jam [32].

Pegagan sebagai Pemutih Kulit

Pegagan memiliki aktivitas sebagai penghambat enzim tirosinase dengan nilai penghambatan sebesar 31,25% pada konsentrasi 1,67 mg/mL sehingga berpotensi sebagai inhibitor sebagai bahan aktif pemutih kulit yang diformulasikan dalam bentuk sediaan kosmetik [33]. Kandungan utama pegagan yaitu asam asiatic, asiaticosida dan asam madekasik yang efektif untuk meregenerasi jaringan kulit, efek memperbaiki matriks ekstraseluler dengan produksi kolagen, mengurangi kandungan melanin dalam melanosit sehingga dapat memodulasi melanogenesis dengan menghambat ekspresi mRNA *tirosinase*. Melanogenesis merupakan proses hasil pigmentasi melalui sintesis dan pengiriman melanin. Tiga enzim kunci yaitu tirosinase, protein terkait *tirosinase* 1 (TRP1) dan TRP2, metabolisme melanin dari L- tirosin. Enzim sintesis melanin diatur oleh *microphthalmia-asso*

Tabel 2. Efek pegagan pada dermatologi

Ekstrak	Komposisi ekstrak	Referensi
Penyembuh luka	Memiliki mekanisme pada modulasi ekspresi gen yang terlibat dalam angiogenesis dan penyembuhan luka	[15]
Penyembuh luka infeksi	Fibroblas kulit manusia dengan analisis DNA microarray atau perubahan ekspresi gen yang bertanggung jawab untuk proliferasi sel, proses siklus sel, dan sintesis matriks ekstraseluler	[13]
Penyembuh luka bekas luka hipertrofik	Fibroblast turunan keloid, dapat meningkatkan sintesis kolagen dan menormalisasi proses penyembuhan	[19]
Penyembuh luka bakar	Pada luka bakar, meningkatkan aktifitas antioksidan, sintesis kolagen, meningkatkan angiogenesis	[12]
Antioksidan	Meningkatkan sintesis kolagen dengan uji DPPH pada sel fibroblast manusia	[21]
Antiinflamasi	Menghambat mediator proinflamasi (TNF- α dan IL-6, ekspresi protein COX-2 dan produksi PGE2, myeloperoksidase, meningkatkan antiinflamasi IL-10 dan mengatur ekspresi heme oxygenase-1 (HO-1)	[25]
Agen Antiaging	Peningkatan kolagen tipe I dan menurunkan fotodimerisasi timin sehingga dapat melindungi DNA dari kerusakan akibat sinar ultraviolet. Penurunan ekspresi ekspresi interleukin 1 α dapat mendukung potensi antiinflamasi. Densifikasi jaringan kolagen epidermal dapat mengatasi kerusakan kulit yang disebabkan oleh peradangan.	[26]
Pelembab kulit	Menghambat aktivitas enzim hyaluronidase, anti inflamasi, reepitelisasi dan memiliki elastase, matrix metalloproteinase dan penghambat hyaluronidase	[32]
Pemutih kulit	meregenerasi jaringan kulit, efek memperbaiki matriks ekstraseluler dengan produksi kolagen, mengurangi kandungan melanin dalam melanosit sehingga dapat memodulasi melanogenesis dengan menghambat ekspresi mRNA tirosinase	[4]
Bahan umum kosmetik (selulit)	Peningkatan metabolisme lisin dan proline, asam amino yang membangun molekul kolagen, meningkatkan sintesis tropokolagen, dan mukopolisakarida pada jaringan ikat sehingga terjadi peningkatan nutrisi jaringan dan stimulasi vaskular	[38]

ciated transcription factor (MITF). Ekstrak TECA dapat mengurangi kandungan melanin dalam melanosit. Selain itu, asiatikosida yang terkandung dalam TECA memodulasi melanogenesis dengan menghambat ekspresi mRNA *tyrosinase*. Penurunan kadar mRNA tirosinase dimediasi melalui MITF. Asiatikosida menghambat MITF dengan menurunkan afinitas pengikatan DNANYa. Sehingga ekstrak pegagan memiliki efek menguntungkan pada penyakit hiperpigmentasi untuk memutihkan kulit [4]. Pada studi *in vitro* dengan menggunakan fibroblas dermal manusia, terbukti bahwa pegagan memiliki pengaruh yang besar terhadap pengendapan protein matriks ekstraseluler, merangsang proliferasi fibroblas, meningkatkan sintesis kolagen, menurunkan aktivitas metaloproteinase sehingga meningkatkan deposisi kolagen [7]. Pada penelitian lain, ekstrak air dari pegagan menunjukkan pengurangan tertinggi kandungan melanin hingga 20% lebih banyak dari kelompok kontrol ketika diperiksa dengan sel melanoma B16F10, sehingga menunjukkan efek pemutihan kulit yang signifikan [34]. Pegagan memiliki aktivitas pemutihan kulit dengan menghambat tirosinase. Didapatkan hasil sekresi total fenol total pegagan tertinggi diperoleh pada kondisi optimal dan menghasilkan peningkatan yang signifikan dalam aktivitas pegagan [35]. Formulasi pegagan menggunakan sistem *delivery* phytosome dengan metode penguapan pelarut, dan pembawa primernya adalah fosfolipid menunjukkan bahwa hasil analisis histologis pegagan dapat menghambat hiperkeratosis dan sel mast yang diproliferasi oleh *phytosome* pegagan pada konsentrasi (5, 10, dan 20 $\mu\text{L}/\text{mL}$). Hasil analisis histologis yang disebabkan oleh fitosom yang menghambat produksi induksi nitrat oksida dalam lipopolisakarida (1 $\mu\text{L}/\text{mL}$) RAW 264,7 makrofag. Infiltrasi sel inflamasi dan pengurangan produksi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) dan protein *cyclooxygenase-2* (COX-2) terjadi pada konsentrasi tersebut [36,37].

Pegagan sebagai Bahan Umum Kosmetik

Pegagan sebagai bahan kosmetik yang digunakan untuk selulit dan *stretch mark*. Selulit atau yang dikenal sebagai liposklerosis merupakan perubahan non inflamasi dalam jaringan adiposa subkutan yang disebabkan oleh peningkatan volume sel lemak atau peningkatan pembelahan jaringan ikat yang menyebabkan penyempitan pembuluh darah kecil. Sehingga menyebabkan gangguan metabolisme pada jaringan adiposa subkutan, mengakibatkan sel-sel lemak mengembang pada jaringan ini, terutama di sekitar pinggul, bokong, perut, paha, dan lengan [8]. Pada penelitian, terdapat pengaruh triterpen pegagan pada peningkatan metabolisme lisin dan proline,

asam amino yang membangun molekul kolagen. Selain itu, senyawa ini meningkatkan sintesis tropokolagen, dan mukopolisakarida pada jaringan ikat dan hasilnya menunjukkan adanya peningkatan nutrisi jaringan dan stimulasi vaskular [38]. Uji *in vivo* pada studi histopatologi menunjukkan bahwa pada pasien yang mengkonsumsi ekstrak pegagan, diameter sel lemak (adiposit) menurun di kedua bagian tubuh yang diteliti dengan dominasi perubahan positif di bagian gluteofemoral. Dalam penelitian terjadi penurunan fibrosis interadipocyte [39].

Toksitas

Penggunaan pegagan dalam dosis yang dianjurkan tidak memiliki efek beracun/toksik dan jarang terjadi efek samping. Namun, kemungkinan dapat terjadi reaksi alergi dan terbakar yang digunakan secara eksternal. Pada pemberian oral, dosis anjuran pegagan dapat menyebabkan dispepsia, mual, sakit kepala dan overdosis dapat menyebabkan pusing [8].

Terdapat risiko hepatotoksitas pegagan pada manusia yang dirawat selama 20-60 hari [40]. Pengobatan dengan ekstrak pegagan selama lebih dari 6 minggu tidak dianjurkan dan istirahat 2 minggu sebelumnya aplikasi berikutnya. Tidak terdapat informasi tentang interaksi kandungan pegagan dengan obat lain dan efek teratogenik pada janin serta keamanan penggunaan oleh wanita menyusui sehingga kandungan ekstrak tidak direkomendasikan [41].

Kesimpulan

Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) memiliki aktivitas pada kulit sebagai penyembuh luka, luka infeksi, luka bakar, keloid, antioksidan, antifotoaging, antiinflamasi, pemutih kulit, pelembab serta selulit yang telah dibuktikan dengan uji preklinis maupun klinis. Beberapa senyawa aktif yang berperan pada dermatologi adalah asiatikosida, madekasosid, asam asiatika dan asam madekasik. Selain itu, pegagan terbukti aman/tidak toksik dan jarang terjadi efek samping.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kementerian Pendidikan Kebudayaan Riset dan Teknologi yang telah mendanai penelitian ini melalui hibah pendanaan penelitian program kompetitif nasional tahun anggaran 2022 berdasarkan keputusan kuasa pengguna anggaran direktorat riset, teknologi, dan pengabdian kepada masyarakat nomor 033/ E5/PG.02.00/2022.

Referensi

- [1]. Wang M, Luo Y, Wang T, Wan C, Pan L, Pan S, et al. Artificial Skin Perception. *Adv Mater Deerfield Beach Fla.* 2021;33(19):e2003014. <https://doi.org/10.1002/adma.202003014>
- [2]. Ali S, Shabbir M, Shahid N. The Structure of Skin and Transdermal Drug Delivery System-A Review. *Res J Pharm Technol.* 2015;8(2):103. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2015.00019.0>
- [3]. Draelos ZD. Cosmeceuticals: What's Real, What's Not. *Dermatol Clin.* 2019;37(1):107–15. <https://doi.org/10.1016/j.det.2018.07.001>
- [4]. Kwon KJ, Bae S, Kim K, An IS, Ahn KJ, An S, et al. Asiaticoside, a component of *Centella asiatica*, inhibits melanogenesis in B16F10 mouse melanoma. *Mol Med Rep.* 2014;10(1):503–7. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2159>
- [5]. microjpm07. Accession in *Centella asiatica*; Current Understanding and Future Knowledge [Internet]. *Journal of Pure and Applied Microbiology.* 2018. Available from: <https://microbiologyjournal.org/accession-in-centella-asiatica-current-understanding-and-future-knowledge/>
- [6]. Polash SA, Saha T, Hossain MS, Sarker SR. Phytochemical contents, antioxidant and antibacterial activity of the ethanolic extracts of *Centella asiatica*(L.) Urb.leaf and stem. *Jahangirnagar Univ J Biol Sci.* 2017;6(1):51–7. <https://doi.org/10.3329/jujbs.v6i1.33731>
- [7]. Bylka W, Znajdek-Awiżeń P, Studzińska-Sroka E, Dańczak-Pazdrowska A, Brzezińska M. *Centella asiatica* in dermatology: an overview. *Phytother Res PTR.* 2014;28(8):1117–24. <https://doi.org/10.1002/ptr.5110>
- [8]. Bylka W, Znajdek-Awiżeń P, Studzińska-Sroka E, Brzezińska M. *Centella asiatica* in cosmetology. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol.* 2013;30(1):46–9. <https://doi.org/10.5114/pdia.2013.33378>
- [9]. James J, Dubery I. Identification and Quantification of Triterpenoid Centelloids in *Centella asiatica* (L.) Urban by Densitometric TLC. *JPC - J Planar Chromatogr - Mod TLC.* 2011;24:82–7. <https://doi.org/10.1556/JPC.24.2011.1.16>
- [10]. Brinkhaus B, Lindner M, Schuppan D, Hahn EG. Chemical, pharmacological and clinical profile of the East Asian medical plant *Centella asiatica*. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* 2000;7(5):427–48. [https://doi.org/10.1016/s0944-7113\(00\)80065-3](https://doi.org/10.1016/s0944-7113(00)80065-3)
- [11]. EMA. European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. [cited 2022 Nov 22]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en>
- [12]. Liu M, Dai Y, Li Y, Luo Y, Huang F, Gong Z, et al. Madecassoside isolated from *Centella asiatica* herbs facilitates burn wound healing in mice. *Planta Med.* 2008;74(8):809–15. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1074533>
- [13]. Lu L, Ying K, Wei S, Liu Y, Lin H, Mao Y. Dermal fibroblast-associated gene induction by asiaticoside shown in vitro by DNA microarray analysis. *Br J Dermatol.* 2004;151(3):571–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.06146.x>
- [14]. Lu L, Ying K, Wei S, Fang Y, Liu Y, Lin H, et al. Asiaticoside induction for cell-cycle progression, proliferation and collagen synthesis in human dermal fibroblasts. *Int J Dermatol.* 2004;43(11):801–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02047.x>
- [15]. Coldren CD, Hashim P, Ali JM, Oh S-K, Sinskey AJ, Rha C. Gene expression changes in the human fibroblast induced by *Centella asiatica* triterpenoids. *Planta Med.* 2003;69(8):725–32. <https://doi.org/10.1055/s-2003-42791>
- [16]. Sunilkumar null, Parameshwaraiah S, Shivakumar HG. Evaluation of topical formulations of aqueous extract of *Centella asiatica* on open wounds in rats. *Indian J Exp Biol.* 1998;36(6):569–72.
- [17]. Paocharoen V. The efficacy and side effects of oral *Centella asiatica* extract for wound healing promotion in diabetic wound patients. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet.* 2010;93 Suppl 7:5166–170.
- [18]. Lee J, Jung E, Kim Y, Park J, Park J, Hong S, et al. Asiaticoside induces human collagen I synthesis through TGFbeta receptor I kinase (TbetaRI kinase)-independent Smad signaling. *Planta Med.* 2006;72(4):324–8. <https://doi.org/10.1055/s-2005-916227>
- [19]. Tang B, Zhu B, Liang Y, Bi L, Hu Z, Chen B, et al. Asiaticoside suppresses collagen expression and TGF-β/Smad signaling through inducing Smad7 and inhibiting TGF-βRI and TGF-βRII in keloid fibroblasts. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(8):563–72. <https://doi.org/10.1007/s00403-010-1114-8>
- [20]. Lee J-H, Kim H-L, Lee MH, You KE, Kwon B-J, Seo HJ, et al. Asiaticoside enhances normal human skin cell migration, attachment and growth in vitro wound healing model. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* 2012;19(13):1223–7. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2012.08.002>
- [21]. Hashim P, Sidek H, Helan MHM, Sabery A, Palanisamy UD, Ilham M. Triterpene composition and bioactivities of *Centella asiatica*. *Molecules.* 2011;16(2):1310–22. <https://doi.org/10.3390/molecules16021310>
- [22]. Nhiem NX, Tai BH, Quang TH, Kiem PV, Minh CV, Nam NH, et al. A new ursane-type triterpenoid glycoside from *Centella asiatica* leaves modulates the production of nitric oxide and secretion of TNF-α in activated RAW 264.7 cells. *Bioorg Med Chem Lett.* 2011;21(6):1777–81. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.01.066>
- [23]. Somboonwong J, Kankaisre M, Tantisira B, Tantisira MH. Wound healing activities of different extracts of *Centella asiatica* in incision and burn wound models: an experimental animal study. *BMC Complement Altern Med.* 2012;12:103. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-103>
- [24]. Kimura Y, Sumiyoshi M, Samukawa K-I, Satake N, Sakanaka M. Facilitating action of asiaticoside at low doses on burn wound repair and its mechanism. *Eur J Pharmacol.* 2008;584(2–3):415–23. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.02.036>
- [25]. Wan J, Gong X, Jiang R, Zhang Z, Zhang L. Antipyretic and anti-inflammatory effects of asiaticoside in lipopolysaccharide-treated rat through up-regulation of heme oxygenase-1. *Phytother Res PTR.* 2013;27(8):1136–42. <https://doi.org/10.1002/ptr.4838>
- [26]. Maramaldi G, Togni S, Franceschi F, Lati E. Anti-inflammaging and antiglycation activity of a novel botanical ingredient from African biodiversity (Centevita™). *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013;7:1–9. <https://doi.org/10.2147/CCID.S49924>
- [27]. Zahara K, Bibi Y, Tabassum S. Clinical and therapeutic benefits of *Centella asiatica*. *Pure Appl Biol.* 2014;3:152–9. <https://doi.org/10.19045/bspab.2014.34004>
- [28]. Saputri I, Damayanthi E. PENAMBAHAN PEGAGAN (*Centella asiatica*) DENGAN BERBAGAI KONSENTRASI DAN PENGARUHNYA TERHADAP SIFAT FISIKO-KIMIA COOKIES SAGU. *J Gizi Dan Pangan.* 2015;10(2). <https://doi.org/10.25182/jgp.2015.10.2.%p>
- [29]. Linda Yulianti W. A. Efektivitas ekstrak centella asiatica dalam nanopartikel kitosan terhadap aktivitas proliferasi sel fibroblas dan keratinosit sintesis kolagen I, III dan ekspresi protein aquaporin-3 secara in vitro = The Effectiveness of centella asiatica in chitosan nanoparticles to the activity of cell proliferation collagen synthesis I,III and protein expression of aquaporin-3 in vitro [Internet]. Universitas Indonesia Library. Universitas Indonesia; 2016 [cited 2022 Nov 28]. Available from: <https://lib.ui.ac.id>
- [30]. Haftek M, Mac-Mary S, Le Bitoux M-A, Creidi P, Seitè S, Rougier A, et al. Clinical, biometric and structural evaluation of the long-term effects of a topical treatment with ascorbic acid and madecassoside in photoaged human skin. *Exp Dermatol.* 2008;17(11):946–52. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2008.00732.x>
- [31]. Tilaar M, Tilaar K, M M, Junardy FD, Puspitosari D, Priyadi YS, et al. Study on the Safety and Efficacy of Indonesian Combination Plant Extract in Cosmetics. *J Young Pharm.* 2017;9(1s):s52–5. <https://doi.org/10.5530/jyp.2017.1s.14>
- [32]. Milani M, Sparavigna A. The 24-hour skin hydration and barrier function effects of a hyaluronic 1%, glycerin 5%, and *Centella asiatica* stem cells extract moisturizing fluid: an intra-subject, randomized, assessor-blinded study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:311–5. <https://doi.org/10.2147/CCID.S144180>
- [33]. Sungthong B, Phadungkit M, Phadungkit M, Phadungkit M. Anti-Tyrosinase and DPPH Radical Scavenging Activities of Selected Thai Herbal Extracts Traditionally Used as Skin Toner. *Pharmacogn J.* 2015;7(2):97–101. <https://doi.org/10.5530/pj.2015.2.3>

- [34]. Goo Y-M, Kil YS, Sin SM, Lee DY, Jeong WM, Ko K, et al. Analysis of antibacterial, anti-inflammatory, and skin-whitening effect of *Centella asiatica* (L.) Urban. *J Plant Biotechnol*. 2018;45(2):117–24. <https://doi.org/10.5010/JPB.2018.45.2.117>
- [35]. Seo SB, Kim YM. Improving Cosmetic Activity by Optimizing *Centella asiatica* Extraction Process. *Nat Prod Commun*. 2019;14(7):1934578X19867188. <https://doi.org/10.1177/1934578X19867188>
- [36]. Ju Ho P, Jun Sung J, Ki Cheon K, Jin Tae H. Anti-inflammatory effect of *Centella asiatica* phytosome in a mouse model of phthalic anhydride-induced atopic dermatitis. *Phytomedicine*. 2018;43:110–9. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.04.013>
- [37]. Susilawati Y, Chaerunisa AY, Purwaningsih H. Phytosome drug delivery system for natural cosmeceutical compounds: Whitening agent and skin antioxidant agent. *J Adv Pharm Technol Res*. 2021;12(4):327–34. https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR_100_20
- [38]. Goldman MP, Hexsel D. *Cellulite: Pathophysiology and Treatment*. CRC Press; 2010. 215 p.
- [39]. Rossi AB, Vergnanini AL. Cellulite: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2000;14(4):251–62. <https://doi.org/10.1046/j.1468-3083.2000.00016.x>
- [40]. Jorge OA, Jorge AD. Hepatotoxicity associated with the ingestion of *Centella asiatica*. *Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig*. 2005;97(2):115–24. <https://doi.org/10.4321/s1130-01082005000200006>
- [41]. Gohil KJ, Patel JA, Gajjar AK. Pharmacological Review on *Centella asiatica*: A Potential Herbal Cure-all. *Indian J Pharm Sci*. 2010;72(5):546–56. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.7851>



Copyright © 2022 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)