

POTENTIAL PEGAGAN LEAVES (*CENTELLA ASIATICA* (L.)) AS BURN HEALER AND ANTIBACTERIAL AGAINST *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Fadila Fauzia Mutmaina Ulupalu^{1*}, Rizqi Nur Azizah¹, Sukmawati¹

¹Laboratorium Farmakologi-Biofarmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Indonesia, Makassar

Article info

Received: 29/07/2022
Review: 16/08/2022

Available online: 30/09/2022

Corresponding Author:

Fadila Fauzia Mutmaina Ulupalu
Laboratorium Farmakologi-
Biofarmasi, Fakultas Farmasi,
Universitas Muslim Indonesia,
Makassar.
email: fadilah.fauziah12@gmail.com

ABSTRACT

Pegagan leaves (Centella asiatica (L.)) in the know contain flavonoids, saponins tannin and asiaticosides which have the effect of wound healing and antibacterial. This research aims to review scientific articles related to the potential of pegagan leaves in healing burns and as an antibacterial against Staphylococcus aureus. In this study using the literature study method where articles were obtained from the Google Scholar database, then obtained 10 articles that fit the inclusion and exclusion criteria. The review results show that pegagan leaves have activity in healing burn and antibacterial activity against Staphylococcus aureus because they contain asiatic acid, saponins, flavonoids and tannins. The conclusion of this study is that pegagan leaves have the potential as wound healing of burns with an effective extract concentration of ethanol extract concentration of 25 % and ethyl acetate extract 0.33 % and pegagan leaves potentially as antibacterial to Staphylococcus aureus with effective extract concentrations, viz ethanol extract concentrations of 100 % and ethyl acetate extracts of concentrations of 70 %.

Keywords :

Pegagan leaves, Wound burn, Antibacterial, Staphylococcus aureus



Copyright ©2022 by Author

Journal Microbiology Science by Faculty of Pharmacy Universitas Muslim Indonesia is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

PENDAHULUAN

Luka bakar adalah suatu luka atau cedera yang disebabkan oleh kontak dengan sumber panas, contohnya seperti kontak dengan kobaran api, air panas, minyak panas, logam panas, sengatan listrik, senyawa kimia sehingga menyebabkan rusak atau hilangnya jaringan tubuh ¹.

Menurut WHO tahun 2014 sekitar 265.000 kematian setiap tahunnya diakibatkan oleh luka bakar. Luka bakar merupakan insiden yang diperkirakan

terjadi sekitar 2,4 juta kasus di berbagai negara yang berbeda, 650.000 dan 75.000 di antaranya memerlukan perawatan segera dan rawat inap ².

Adapun 3 fase utama dalam penyembuhan luka diantaranya, fase inflamasi yang terjadi segera setelah perlukaan dan mencapai puncaknya pada hari ketiga. Selanjutnya fase profilerasi yang berlangsung pada hari keempat sampai hari ketujuh yang ditandai dengan adanya fibroblas yang terus meningkat jumlahnya

pada fase ini. Fibroblas merupakan faktor utama yang mendominasi kesembuhan luka sekaligus sebagai rangka atau struktur dasar untuk menghasilkan kolagen. Fase maturasi merupakan fase kesembuhan luka yang berlangsung dalam jangka waktu lama (3-6 bulan bahkan sampai tahun)³.

Infeksi dapat terjadi jika luka bakar tidak diatasi dengan baik. Infeksi luka bakar dapat disebabkan oleh banyak hal, salah satunya bakteri *Staphylococcus aureus*. Bakteri ini normalnya berada pada tubuh dibagian kulit, hidung serta ketiak serta menyebabkan infeksi yang dapat meluas karena kondisi kulit yang hangat dan lembab atau kulit terbuka akibat luka sayat, luka bedah maupun luka bakar. Infeksi ini dapat meluas hingga ke jaringan sekitarnya bahkan dapat sampai ke paru-paru, otak dan organ dalam tubuh yang lain apabila tidak segera ditangani⁴.

Pengobatan menggunakan bahan alam merupakan salah satu terapi alternatif yang diminati oleh masyarakat selain tidak menimbulkan resistensi, harganya terjangkau. Salah satu tanaman yang bisa dijadikan tanaman obat adalah daun pegagan (*Centella asiatica* (L.)). Daun pegagan mengandung saponin, flavonoid dan Asiaticoside yang berperan sebagai antimikroba dan merangsang serta memperkuat jaringan luka⁵. Flavonoid memiliki potensi sebagai antioksidan dan penangkap radikal bebas sehingga mampu

mencegah atau memperlambat nekrosis sel, memperbaiki vaskularisasi dan antiinflamasi. Tanin memiliki zat anti bakteri dan mengandung astrigen yang bertanggung jawab atas kontraksi luka dan epitelisasi.

Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik untuk melakukan literature review terkait daun pegagan berpotensi sebagai penyembuh luka bakar sekaligus memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*.

METODE

Rancangan Strategi Penelusuran Literatur

Desain penelitian yang digunakan yaitu literature review dengan cara mengumpulkan data atau sumber yang berkaitan dengan sebuah topik tertentu yang diperoleh dari beberapa sumber seperti jurnal, buku dan pustaka lain yang berstandar. Sumber pencarian literature dengan menggunakan database elektronik yang terakreditasi/ terindeks seperti Google Scholar dan sumber database lainnya yang di lengkapi dengan ISSN dan DOI pada setiap artikel. Proses pencarian yang di lakukan dengan menggunakan kata kunci yang digunakan, yakni: daun pegagan, luka bakar, *Staphylococcus aureus*.

Kriteria Literatur Review

Hasil pencarian artikel menggunakan kata kunci diskriming berdasarkan kriteria

inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Adapun kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu: artikel yang diterbitkan maksimal 10 tahun terakhir (2011-2021), merupakan artikel penelitian, tersedia *fulltext*, artikel menggunakan bahasa Indonesia dan bahasa Inggris, artikel yang memiliki nomor ISSN atau nomor DOI, menggunakan objek tikus dan *Staphylococcus aureus* pada penelitian serta artikel memiliki tema efek daun pegagan dalam perawatan luka dan efek antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*. Sedangkan kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu artikel yang tidak membahas tentang luka bakar.

Tahapan Literatur Review

Literatur review ini menggunakan metode naratif dengan membaca dari berbagai sumber seperti buku, jurnal atau artikel yang berstandar nasional maupun internasional yang berkaitan dengan penelitian sehingga dapat menjawab permasalahan yang ada. Hasil pencarian artikel penelitian yang sesuai dengan kata kunci diperoleh 1.128 artikel, selanjutnya diskriminasi berdasarkan kriteria inklusi diperoleh sebanyak 19 artikel dan kemudian diperoleh hasil *skinning* akhir berdasarkan kriteria eksklusi seperti artikel yang tidak membahas luka bakar, sebanyak 10 artikel.

Hasil *skinning* artikel yang relevan ini diolah dengan cara merangkum isi artikel yang terdapat didalam isi, tujuan dan hasil dari jurnal penelitian lalu menyajikan

hasilnya dalam pembahasan. Setelah mendapatkan data yang telah dikumpulkan kemudian dicari persamaan dan perbedaannya lalu dibahas untuk dapat menarik suatu kesimpulan yang dapat menjawab semua tujuan penelitian.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Daun pegagan (*Centella asiatica*) merupakan tumbuhan yang berasal dari famili *Apiaceae* dan tumbuh pada dataran rendah hingga dataran tinggi. Pegagan memiliki sifat dingin sehingga dimanfaatkan untuk mengatasi berbagai penyakit kulit seperti luka, luka bakar dan membersihkan infeksi pada kulit. Efek farmakologis pegagan antara lain adalah sebagai anti infeksi, penurun panas dan demam, peluruh kencing (diuretic), antibakteri, menghentikan pendarahan (hemostatika) dan meningkatkan kesuburan wanita⁶.

Hasil dari kajian literature pada **tabel 1.** mengenai potensi daun pegagan dalam mempercepat penyembuhan luka bakar diperoleh sebanyak 5 artikel.

Pada artikel penelitian terkait beberapa jenis ekstrak daun pegagan dalam perawatan luka bakar, hasil yang diperoleh yaitu epitelisasi dan keratinisasi berkembang penuh pada hari keempat belas, jika dibandingkan dengan ekstrak lainnya ekstrak etil asetat daun pegagan yang paling efektif berdasarkan fase peradangan dan proliferasi yang meningkat secara bertahap

terjadi pada hari ketujuh dan hari kesepuluh⁷.

Artikel selanjutnya terkait gel ekstrak etanol daun pegagan dalam perawatan luka bakar memberikan hasil yang lebih baik yaitu pada hari ketiga bengkak dan kemerahan sudah tidak terlihat dan lama waktu penyembuhannya yaitu pada hari ke 12,72 dibanding normal saline 0,9% penyembuhan luka rata-rata pada hari ke 15,67⁸.

Artikel penelitian lainnya terkait ekstrak etanol daun pegagan konsentrasi 10%, 25% dan 40% sebagai agen terapi

luka bakar derajat dengan berturut-turut memiliki rata-rata lama penyembuhan yaitu $11,6 \pm 2,41$ hari, $10,8 \pm 0,84$ hari dan $13 \pm 1,23$ hari sedangkan pada kelompok kontrol normal saline 0,9% rata-rata penyembuhan yaitu $12,6 \pm 1,52$ hari. Hasil menunjukkan waktu penyembuhan luka bakar yang diterapi dengan ekstrak daun pegagan 10% dan 25% lebih cepat jika dibandingkan dengan ekstrak 40%⁹. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya menunjukkan hal yang sama bahwa ekstrak daun pegagan dosis 25% lebih cepat waktu penyembuhan luka kontaminasi

Tabel 1. Analisis potensi daun pegagan dalam mempercepat proses penyembuhan luka bakar.

No	Bahan Penelitian	Objek	Model Uji	Hasil	Sitasi
1.	Beberapa jenis ekstrak daun pegagan	Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	Luka bakar derajat II	Ekstrak yang efektif dalam menyembuhkan luka bakar yaitu ekstrak etil asetat 0,33% berdasarkan fase peradangan dan proliferasi yang meningkat lebih cepat.	(Somboonwong et al, 2012)
2.	Gel daun pegagan	Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	Luka bakar derajat II	Pemberian gel daun pegagan lebih efektif dibanding dengan normal saline dilihat dari kemerahan dan bengkak hilang pada hari ketiga dan lama penyembuhannya yaitu 12,78 hari.	(Artawan, IK., Made J dan Luh Gede M, 2013)
3.	Ekstrak etanol daun pegagan	Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	Luka bakar derajat II	Perawatan menggunakan ekstrak daun pegagan 25% lebih cepat menyembuhkan luka bakar berdasarkan parameter waktu penyembuhannya adalah $10,8 \pm 0,84$ hari.	(Widianingtyas, D., Titin A. W., Nanik S 2014)
4.	Gel Ekstrak etanol daun pegagan	Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	Luka Bakar Derajat II	Gel ekstrak daun pegagan 25% mampu menyembuhkan luka bakar tetapi tidak lebih efektif dibandingkan dengan ekstrak daun petai cina berdasarkan parameter waktu penyembuhannya.	(Kurnianto, S., Kusnanto dan Padoli, 2017)

5.	Gerusan daun pegagan	Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	Luka Bakar Derajat II	Gerusan daun pegagan dapat mempercepat penyembuhan luka bakar berdasarkan kemerahan, bengkak, dan diameter luka.	(Darmalaksana et al, 2018)
----	----------------------	--	-----------------------	--	----------------------------

dibandingkan dengan ekstrak daun pegagan dosis 50% dan 75%¹⁰. Kedua penelitian tersebut didukung oleh hasil penelitian Gaylencee (2000) bahwa ekstrak yang lebih kental akan mempermudah terjadinya oksidasi yang menghalangi hidroksilasi prolin dan lisin sehingga kolagen tidak dikeluarkan oleh fibroblast.

Sementara itu artikel penelitian menggunakan sampel gel ekstrak etanol daun pegagan 25% yang dioles sekali 100mg/hari. Diperoleh hasil gel ekstrak daun pegagan 25% mampu menyembuhkan luka bakar berdasarkan rerata waktu penyembuhan pada 13,14 ± 1,06 hari tetapi tidak lebih efektif dari penggunaan gel ekstrak daun petai cina 30% dengan rerata waktu penyembuhannya terjadi pada 11,14 ± 0,89 hari¹¹.

Sedangkan artikel ke-5 menggunakan gerusan daun pegagan sebanyak 3 lembar yang diaplikasikan setiap hari selama 14 hari pada luka bakar yang dibuat pada tikus. Hasil yang diperoleh yaitu kelompok tikus yang diberi gerusan daun pegagan pada hari kedelapan bengkak dan kemerahan sudah tidak terlihat pada 16 ekor tikus serta keropeng yang hilang pada hari ketigabelas. Hal ini berbeda nyata dengan pemberian vaselin pada luka bakar yang bengkak dan

kemerahan sudah tidak terlihat pada hari kesepuluh dan keropeng masih ada pada ke-4 ekor tikus hingga hari keempatbelas¹².

Staphylococcus aureus merupakan organisme penyebab infeksi yang paling dominan, salah satunya pada luka bakar. Studi terdahulu melaporkan bahwa pasien luka bakar memiliki resiko tinggi mengalami infeksi jika tidak ditangani dengan baik, karena hilangnya fungsi fisiologis kulit dan menurunnya imunitas sehingga pasien tidak dapat melawan infeksi. Luka bakar juga merupakan tempat yang ideal untuk pertumbuhan mikroba karena kaya akan protein dan lipid yang terdenaturasi sehingga rentan timbul infeksi¹³.

Selanjutnya hasil dari kajian literature pada **tabel 2.** mengenai potensi daun pegagan sebagai antibakteri terhadap *S.aureus* yang diperoleh 5 artikel.

Pada artikel ke-1 penelitian menggunakan ekstrak etanol daun pegagan dengan seri konsentrasi 20%, 40%, 60%, 80% dan 100% pada pengujian aktivitas antimikroba dengan metode sumuran. Hasil zona hambat yang diperoleh pada ekstrak daun pegagan dengan konsentrasi 20% tidak signifikan ($p > 0,05$) dengan rata-rata diameter 6,3 ± 0,1 mm sedangkan pada zona hambat dengan konsentrasi 40%, 60%, 80% dan

100% menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) dengan masing-masing rata-rata diameter hambat yaitu $6,67 \pm 0,15$ mm, $7,1 \pm 0,2$ mm, $8,67 \pm 0,1$ mm dan $9,4 \pm 0,1$ mm¹⁴.

Selanjutnya penelitian artikel ke-2 pengujian aktivitas antibakteri menggunakan ekstrak etanol daun pegagan dalam bentuk ekstrak etanol dan gel secara in vitro dengan metode cakram kertas dengan menggunakan media nutrient agar. Zona hambat yang terbentuk pada pemberian ekstrak etanol

daun pegagan konsentrasi 0,5%, 2,5%, dan 5% dengan masing-masing rata-rata yaitu 5 mm, 15 mm, dan 15 mm¹⁵. Pada penelitian ini disimpulkan bahwa ekstrak etanol pegagan memiliki aktivitas daya hambat yang lemah pada bakteri, tetapi pada menurut penelitian Susanto, Sudrajat dan Ruga (2012) range diameter zona hambat zona hambat terbagi menjadi beberapa kategori, yaitu lemah (≤ 5 mm), sedang (6-10 mm), kuat (11-20 mm) dan sangat kuat (≥ 21 mm)¹⁶.

Tabel 2. Analisis potensi daun pegagan sebagai antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*

No.	Bahan Penelitian	Pelarut	Uji Daya Hambat	Medium	Objek	Hasil	Sitasi
1.	Ekstrak Etanol Daun Pegagan 20%, 40%, 60%, 80% dan 100%	Etanol 70%	Metode sumuran	NA (Nutrient Agar)	<i>S.aureus</i>	Ekstrak etanol konsentrasi 100% memiliki diameter daya hambat yang sangat besar yaitu $9,4 \pm 0,1$ mm	(Widiastuti, R et al, 2016)
2.	Ekstrak Daun Pegagan 0,5%, 2,5% dan 5%	Etanol 96%	Cakram Kertas	NA (Nutrient Agar)	<i>S.aureus</i>	Aktivitas antibakteri ekstrak pegagan terhadap <i>S.aureus</i> memiliki zona hambat yang paling besar dengan rata-rata 15 mm yaitu pada konsentrasi 2,5% dan 5%	(Nurrosyidah, Iif H, Retna H dan Milu Asri, 2019)
3.	Ekstrak daun pegagan	Etanol 70%	Cakram Kertas	NA (Nutrient Agar)	<i>S.aureus</i>	Pada penelitian ini zona hambat yang dihasilkan paling besar adalah pada konsentrasi ekstrak 6400 $\mu\text{g/mL}$ (0,64%) dengan diameternya yaitu $0,09 \pm 0,084$ mm.	(Sitepu, R, Ririn Nurdiani, Rollando R, 2020)

4.	Ekstrak daun pegagan 30%, 50% dan 70%	- Etanol 95% - Etil asetat	Metode Sumuran	MHA (Muller Hinton Agar)	<i>S.aureus</i>	Hasil uji aktivitas antibakteri ekstrak etil asetat daun pegagan dengan konsentrasi 70% memiliki zona hambat yang paling besar yaitu 30 mm.	(Murdiansyah, S., Dewa A. C.R., I Gde M., 2020)
5.	Ekstrak etanol daun pegagan 20%, 40%, 60%, 80% dan 100%	Etanol 96%	Cakram Kertas	MHA (Muller Hinton Agar)	<i>S.aureus</i>	Ekstrak etanol daun pegagan 100% memiliki kategori yang kuat dalam menghambat bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> dengan rata-rata zona hambat 18,6 mm.	(Raudah, S., Kamil, Winda Listyani, 2020)

Kemudian penelitian pada artikel ke-3 dilakukan penelusuran daya antibakteri ekstrak etanol daun pegagan dengan beberapa seri konsentrasi dan ciprofloxacin sebagai kontrol positif dan kontrol negatifnya yaitu DMSO. Diameter zona bening *Staphylococcus aureus* yang terbentuk dengan seri konsentrasi 400 µg/mL (0,04%), 800 µg/mL (0,08%), 1600 µg/mL (0,16%), 3200 µg/mL (0,32%) dan 6400 µg/mL (0,64%) dengan masing-masing diameter zona hambatnya yaitu 0,03±0 mm, 0,03±0 mm, 0,04±0,007 mm, 0,04±0,021 mm, 0,09±0,084 mm. Dari hasil tersebut dapat terlihat bahwa konsentrasi ekstrak pegagan berbanding lurus dengan diameter zona hambat¹⁷.

Hasil serupa juga dilaporkan pada penelitian artikel ke-4 menggunakan 2 jenis ekstrak yaitu ekstrak etanol 95% dan ekstrak etil asetat daun pegagan untuk pengujian aktivitas antibakteri terhadap

pertumbuhan *Staphylococcus aureus*. Masing-masing ekstrak dibuat seri konsentrasi 30%, 50% dan 70% dengan menggunakan medium MHA dan metode sumuran sebagai pengujian aktivitas antibakterinya. Hasil uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun pegagan dengan seri konsentrasi 30%, 50% dan 70% terhadap *Staphylococcus aureus* masing-masing memiliki zona hambat 9,3mm, 10,7mm, dan 11,3 mm, sedangkan pada ekstrak etil asetat daun pegagan seri konsentrasi 30%, 50% dan 70% terhadap *Staphylococcus aureus* memiliki zona hambat 16 mm, 23 mm dan 30 mm¹⁸.

Selanjutnya pada penelitian artikel ke-5 menggunakan ekstrak etanol daun pegagan yang diekstraksi menggunakan etanol 96% yang dibuat menjadi beberapa seri konsentrasi yaitu konsentrasi 20%, 40% 60%, 80% dan 100% dan dibuat 3 kali replikasi yang kemudian diperoleh hasil

dari penelitian tersebut dengan masing-masing rata-rata zona hambat yang terbentuk yaitu 7,3 mm, 8 mm, 9,7 mm, 14 mm, 18,6 mm¹⁹.

Dari beberapa artikel yang telah direview, dapat dirangkum bahwa daun pegagan memiliki efek sebagai penyembuh luka bakar yang terinfeksi *Staphylococcus aureus*. Pada terapi luka bakar menggunakan ekstrak etanol daun pegagan berdasarkan konsentrasinya berbanding terbalik dengan lama waktu penyembuhan luka bakar, semakin kecil konsentrasi ekstrak maka semakin cepat pula penyembuhan luka bakar. Sedangkan penggunaan ekstrak etanol daun pegagan sebagai antibakteri pada *Staphylococcus aureus* antara konsentrasi dan zona hambat berbanding lurus, semakin besar konsentrasi ekstrak maka semakin besar juga zona hambat yang terbentuk.

Hal ini dikarenakan bahwa pegagan dapat mengontrol bengkak pada luka, filtrasi kapiler, sebagai antioksidan terhadap infeksi atau inflamasi, mengatur pembentukan kolagen, growfactor serta angiogenesis²⁰. Studi lain juga menyatakan daun pegagan dapat meningkatkan jumlah fibroblas dan kolagen karena memiliki kandungan kimia tannin dan flavonoid. Tanin dapat meningkatkan pembentukan pembuluh darah kapiler dan mengaktifasi fibroblast²¹. Selain itu tannin dan saponin juga dilaporkan dapat digunakan sebagai

antibakteri karena dapat menghambat dan mengganggu permeabilitas sel bakteri²².

Flavonoid berpotensi sebagai antioksidan sehingga dapat mencegah atau memperlama nekrosis sel, memperbaiki proses pembentukan pembuluh darah serta sebagai antiinflamasi²¹. Flavonoid juga dapat membentuk senyawa kompleks, inaktivasi metabolisme sel bakteri dengan cara mendenaturasi protein dan merusak struktur DNA bakteri dengan cara menghambat enzim topoisomerase sehingga menyebabkan kematian sel bakteri²³. Selanjutnya asiaticoside yang terkandung dalam daun pegagan juga mampu melakukan induksi pembentukan kolagen melalui jalur aktivasi TGF- β dan berfungsi sebagai factor pertumbuhan alami sehingga mampu meningkatkan pembentukan kolagen, proliferasi fibroblast, angiogenesis dan migrasi epitel. Hasil penelitian ini mendukung gagasan bahwa daun pegagan dapat meningkatkan penyembuhan luka dengan menghambat inflamasi, menginduksi sintesis kolagen, mempromosikan angiogenesis, menginduksi vasodilatasi, dan mengurangi stres oksidatif luka⁷.

SIMPULAN

Dari hasil penelitian literature review ini, peneliti menarik kesimpulan bahwa daun pegagan (*Centella asiatica* (L.)) memiliki potensi dalam menyembuhkan

luka bakar dan sebagai antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*. Untuk ekstrak daun pegagan yang efektif pada perawatan luka yaitu ekstrak etanol daun pegagan konsentrasi 25%, dan ekstrak etil asetat daun pegagan konsentrasi 0,33%, sedangkan ekstrak daun pegagan yang efektif terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* yaitu pada ekstrak etanol daun pegagan konsentrasi 100% dan ekstrak etil asetat daun pegagan konsentrasi 70%.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, et al. Burn injury. *Nature Review Disease Primers Article citation*. 2020; 6(11). DOI: 10.1038/s41572-020-0145-5
2. Ardabili FM, Abdi S, Ghezalje TN, et al. Evaluation Of The Effects Of Patient-Selected Music Therapy On The Sleep Quality And Pain Intensity Of Burn Patients. *Med - Surgical Nursing Journal*. 2016; 5(2): 27–34
3. Theoret C. *Physiology of Wound Healing in Equine Wound Management*. 3thEd. 2017
4. Ekawati ER. *Bakteriologi : Mikroorganisme Penyebab Infeksi*. Yogyakarta : Deepublish. 2018
5. Anu HV, Amat ALS, Sasputra IN. Perbandingan Efektivitas Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica* (L .) URBAN) Dengan Salep Gentamisin Terhadap Penyembuhan Luka Insisi Tikus Putih *Sprague dawley*. *Cendana Medical Journal*. 2019; 18(3): 472–478
6. Vinolina, NS. *Pegagan (Centella asiatica L. Urban) Dan Metabolit Sekundernya*. Medan : Yayasan Kita Menulis. 2021
7. Somboonwong J, Kankaisre M, Tantisira B, et al. Wound Healing Activities Of Different Extracts Of *Centella asiatica* In Incision And Burn Wound Models: An Experimental Animal Study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2012; 12(103): 1
8. Artawan I. Efek Ekstrak Gel Daun Pegagan (*Centella asiatica*) Dalam Mempercepat Waktu Penyembuhan Luka Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus Strain Wistar*). *Open J Syst*. 2013; 1(2): 1–6
9. Widianingtyas D, Wihastuti TA, Setijowati N. Pengaruh Perawatan dengan Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica*) dalam Mempercepat Penyembuhan Luka Bakar Derajat 2 Dangkal pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Strain Wistar. *Majalah Kesehatan FKUB*. 2014; 1(4): 223–227
10. Amaliya S, Soematri B, Utami YW. Efek Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica*) Dalam Mempercepat Penyembuhan Luka Terkontaminasi Pada Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Galur Wistar. *Jurnal Ilmu Keperawatan*. 2013; 1(1): 19–25
11. Kurnianto S, Kusnanto K, Padoli P. Penyembuhan Luka Bakar Pada Tikus Putih Dengan Menggunakan Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica*) 25% Dan Ekstrak Daun Petai Cina (*Leucaena leucocephala*) 30%. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*. 2018; 10(2): 250-255. DOI: 10.33086/jhs.v10i2.137
12. Darmalaksana IGN, Sudimantini LM, Jayawarditha AAG, et al. Gerusan Daun Pegagan Mempercepat Kesembuhan Luka Bakar pada Tikus Putih. *Bul Vet Udayana*. 2018; 10(2): 137-146
13. Stone R, Natesan S, Kowalczewski CJ,

- et al. Advancements In Regenerative Strategies Through The Continuum Of Burn Care. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 672. DOI: 10.3389/fphar.2018.00672
14. Widiastuti R, Nurhaeni R, Dian Luluk Marfuah GSW. Potensi Antibakteri Dan Anticandida Ekstrak Etanol Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urb.). *Jurnal Ilmu Kesehatan Bhakti Setya Medika.* 2016; 1(1)
 15. Nurrosyidah IH, Hermawati R AM. Uji Aktivitas Antibakteri Sediaan Gel Ekstrak Etanol Pegagan (*Centella asiatica* L.) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* Secara In Vitro. *J Pharm Care Anwar Med* 2019; 1(2): 45–57
 16. Susanto DS RR. Studi Kandungan Bahan Aktif Tumbuhan Meranti Merah (*Shorea leprosula* Miq) Sebagai Sumber Senyawa Antibakteri. *Mulawarman Sci.* 2012; 11(2): 181–190
 17. Sitepu R, Nurdiani R RR. Aplikasi Metode Bioautografi Dalam Penelusuran Daya Antibakteri Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica* (L.)). *J Katalisator.* 2020; 5: 32–46
 18. Murdiyansah S, Citra Rasmi DA, Mertha IG. *Centella asiatica* Activities towards *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* Growth. *J Biologi Tropis.* 2020; 20(3): 499–506
 19. Raudah S & Kamil WL. Pengaruh Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus* Pada Luka Penderita Diabetes Mellitus Secara Invitro. *Jurnal Medika Karya Ilmiah Kesehatan.* 2020; 5(1): 1–11
 20. Belcaro G, Maquart FX, Scoccianti M, Dugall M, Hosoi M, Cesarone MR, Luzzi R, Cornelli U, Ledda A FB. TECA (Titrated Extract of *Centella asiatica*): New Microcirculatory, Biomolecular, And Vascular Application In Preventive And Clinical Medicine. A status paper. *Panminerva Med.* 2011; 1: 105–118
 21. Palumpun EF, Wiraguna AA PW. Pemberian ekstrak daun sirih (*Piper betle*) secara topikal meningkatkan ketebalan epidermis, jumlah fibroblas, dan jumlah kolagen dalam proses penyembuhan luka pada tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*). *eBiomedik.* 2017; 5(1)
 22. Sieberi BM, Omwenga GI, Wambua RK, et al. Screening of the Dichloromethane: Methanolic Extract of *Centella asiatica* for Antibacterial Activities against *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Shigella sonnei*, *Bacillus subtilis*, and *Staphylococcus aureus*. *Sci World J.* 2020. DOI: 10.1155/2020/6378712
 23. Yudistira, F. A., Sri, M., Pratiwi T. Potensi Antimikroba Ekstrak Air Daun Kelor (*Moringa oelfera*) terhadap *Salmonella enteridis* (SP_1-PKH) secara In Vitro. Universitas Brawijaya. 2013