



Pengaruh Gel Kombinasi Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella sativa L.*) dan Kulit Manggis (*Garcinia mangostana L.*) terhadap Pembentukan Kolagen Penyembuhan Luka Ulkus Traumatikus pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)

Zahrah, Annisa Lathifah^{1*}; Permatasari, Nur²

¹ Program Studi Pendidikan Dokter Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Brawijaya

² Departemen Biologi Oral, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Brawijaya

*annisazahrah984@student.ub.ac.id

KATA KUNCI

Kolagen;
Ulkus
Traumatikus;
Jintan Hitam;
Kulit Manggis.

ABSTRAK

Ulkus traumatikus merupakan lesi pada mukosa mulut yang sering terjadi akibat adanya trauma. Terapi dengan *triamcinolone acetonide* umumnya efektif, tetapi memiliki efek samping dalam jangka panjang. Sebagai alternatif, jintan hitam dan kulit manggis yang mengandung *thymoquinone* dan *xanthone* dapat meningkatkan kolagen pada proses penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh gel kombinasi ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa L.*) dan kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) terhadap pembentukan kolagen pada penyembuhan ulkus traumatikus pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). Metode *randomized post test only controlled group design* dilakukan pada 40 ekor tikus Wistar dengan 2 waktu pengamatan (hari ke-6 dan 12). Tikus dibagi menjadi 5 kelompok: kelompok kontrol dengan gel tanpa ekstrak (K-) dan *triamcinolone acetonide* 0,1% (K+), serta kelompok perlakuan dengan gel ekstrak jintan hitam 40% (P1), kulit manggis 15% (P2), serta kombinasi jintan hitam 20% dan kulit manggis 10% (P3). Kolagen kemudian dianalisis menggunakan pewarnaan *Masson's trichrome*, lalu diuji statistik dengan *Independent t-Test* dan *One-Way ANOVA*. Hasil menunjukkan kelompok gel kombinasi memiliki rata-rata luas area kolagen yang lebih tinggi pada hari ke-6 dan 12 dibanding kelompok lain. Dapat disimpulkan bahwa gel kombinasi ekstrak jintan hitam dan kulit manggis berpengaruh terhadap pembentukan kolagen pada penyembuhan ulkus traumatikus pada tikus Wistar.

1. PENDAHULUAN

Ulkus traumatikus merupakan lesi jaringan lunak mulut yang umum dijumpai, dengan prevalensi mencapai 93,3% di Indonesia, serta sering menimbulkan nyeri yang mengganggu fungsi mastikasi dan bicara [1,2]. Proses penyembuhan ulkus traumatikus melibatkan kolagen sebagai protein yang berperan dalam berbagai fase penyembuhan luka, seperti angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi, serta maturasi jaringan [3,4]. Kortikosteroid topikal, seperti *triamcinolone acetonide*, sering digunakan untuk meredakan nyeri pada ulkus traumatikus, tetapi penggunaan jangka panjang dapat menimbulkan berbagai efek samping [5,6]. Oleh karena itu, diperlukan alternatif pengobatan dengan efek samping minimal menggunakan tanaman herbal, seperti jintan hitam (*Nigella sativa L.*) dan kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*).

Thymoquinone pada jintan hitam diketahui mampu meningkatkan PDGF, sementara kandungan *xanthone* dalam kulit manggis dapat meningkatkan TGF- β dan EGF, yang seluruhnya merupakan *growth factors* dalam sintesis kolagen [7,8]. Kombinasi jintan hitam dan kulit manggis ini berdasarkan prinsip pengobatan tradisional China yang memanfaatkan bahan aktif berbeda untuk menargetkan berbagai jalur secara sinergis sekaligus mengurangi efek samping [9,10]. Sediaan gel dipilih karena memberikan sensasi dingin dan memiliki penyerapan yang baik [11].

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengevaluasi efektivitas masing-masing tanaman dalam mempercepat penyembuhan luka [7,8,12,13]. Namun, kombinasi gel ekstrak jintan hitam dan kulit manggis untuk penyembuhan ulkus traumatikus belum pernah dievaluasi pada penelitian lain hingga saat ini. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh gel kombinasi ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa L.*) dan kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) terhadap pembentukan kolagen pada proses penyembuhan luka ulkus traumatikus pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*).

DOI: <https://doi.org/10.14710/actodont.29472>

Submitted: 21/09/2025 Revised: 26/11/2025

Accepted: 30/11/2025 Available Online: 07/01/2026

Published: 01/06/2026

2. METODOLOGI

Penelitian ini dilakukan di Javaplant, Laboratorium Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Ma Chung, Laboratorium Biologi Oral dan *Animal House* Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya, dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Jenis penelitian adalah eksperimental laboratorik dengan *randomized post test only controlled group design*. Sampel penelitian ini menggunakan 40 tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar berumur 3 bulan dengan berat 150-200 gram. Kriteria inklusi tikus penelitian, antara lain tikus yang sehat, ditandai dengan gerakan yang aktif, dan belum pernah digunakan untuk penelitian. Tikus dibagi menjadi 5 kelompok yang diamati pada hari ke-6 dan 12 dengan tikus berbeda untuk setiap waktu pengamatan. Masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor tikus, termasuk 1 ekor sebagai cadangan untuk mencegah kehilangan sampel selama penelitian. Kelompok kontrol negatif (K-) diberikan gel tanpa ekstrak, kelompok kontrol positif (K+) diberikan *triamcinolone acetonide* 0,1%, kelompok perlakuan 1 (P1) diberikan gel ekstrak jintan hitam 40%, kelompok perlakuan 2 (P2) diberikan gel ekstrak kulit manggis 15%, dan kelompok perlakuan 3 diberikan gel kombinasi ekstrak jintan hitam 20% dan kulit manggis 10%. Tikus diadaptasi selama 7 hari dengan pemberian makan dan minum yang terkontrol. Apabila seluruh tikus dalam kelompok bertahan hidup hingga akhir waktu pengamatan, 3 ekor dipilih secara acak menggunakan *simple random sampling* untuk dianalisis.

Jintan hitam dan kulit manggis yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari Javaplant Karangpandan, Jawa Tengah. Kemudian, kulit manggis yang telah dipotong dan biji jintan hitam dikeringkan, dihaluskan, lalu dimasukkan ke perkolator. Setelah itu, jintan hitam direndam dalam hidroetanol 80%, sementara kulit manggis direndam dalam etanol 70%. Setelah 24 jam, keran perkolator dibuka dan hasil ekstraksi dibiarkan menetes sambil menambahkan pelarut sedikit demi sedikit. Selanjutnya, perkolat dikumpulkan dan diuapkan menggunakan *rotary evaporator*.

Gel dibuat dengan karbopol 940 yang dilarutkan dengan akuades. Setelah itu, trietanolamin 2% dan gliserin 10% ditambahkan. Kemudian, 0,2% metil paraben, 0,2% propil paraben, dan gel yang sudah terbentuk diaduk hingga homogen. Selanjutnya, propilen glikol dicampur dengan ekstrak yang telah ditimbang. 40 g ekstrak jintan hitam digunakan untuk membuat 100 g gel ekstrak jintan hitam 40%, 15 g ekstrak kulit manggis digunakan untuk membuat 100 g gel ekstrak kulit manggis 15%, serta 20 g ekstrak jintan hitam dan 10 g ekstrak kulit manggis digunakan untuk membuat 100 g gel kombinasi ekstrak jintan hitam 20% dan kulit manggis 10%. Gel diaplikasikan menggunakan *cotton bud* setiap pagi dan sore sampai hari ke-6 dan 12 setelah terbentuknya ulkus traumatikus. Pembuatan ulkus traumatikus dilakukan oleh satu operator menggunakan *cement stopper* dengan ukuran penampang ± 3 mm yang dipanaskan selama 60 detik dan disentuh pada mukosa labial tikus putih selama 4 detik tanpa penekanan.

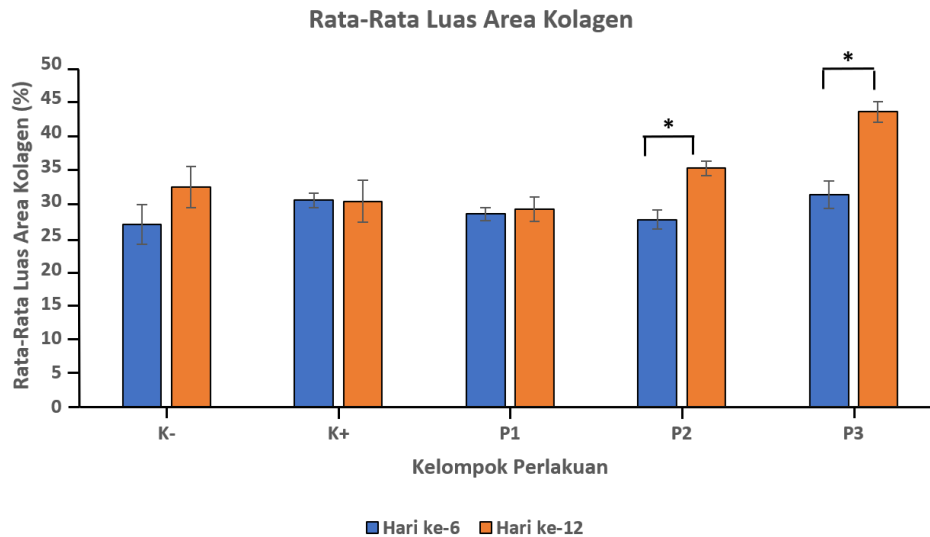
Hewan coba dikorbankan pada hari ke-6 dan 12, lalu dilakukan eksisi area ulkus pada mukosa labial rahang bawah. Jaringan difiksasi dengan formalin 10% dan diberi label. Setelah 24 jam, proses dehidrasi jaringan dilakukan menggunakan alkohol. Setelah itu, jaringan direndam dalam larutan xylol, dilanjutkan dengan pembuatan blok parafin. Preparat dibuat dengan memotong blok parafin setebal 3-10 μ m menggunakan mikrotom, kemudian dilakukan pengecatan *Masson's trichrome*. Pengamatan dilakukan pada 5 lapang pandang dengan perbesaran 100x menggunakan *digital slide scanner*. Luas area kolagen dihitung menggunakan *software* ImageJ dengan cara menyesuaikan *slider threshold* untuk mencakup seluruh area kolagen yang ditandai oleh serabut berwarna biru.

Data dianalisis menggunakan *software* SPSS dengan uji normalitas *Shapiro-Wilk* (nilai signifikansi normal $p > 0,05$) dan uji homogenitas *Levene's Test*. Perbedaan luas area kolagen pada setiap kelompok antara hari ke-6 dan 12 diuji menggunakan *Independent t-Test*, sementara perbedaan luas area kolagen pada seluruh kelompok dalam 1 hari diuji menggunakan *One-Way ANOVA* dan uji *Post-hoc* LSD.

3. HASIL

Perbedaan rata-rata kolagen yang terbentuk antara hari ke-6 dan 12 dapat dilihat berdasarkan hasil analisis statistik luas area kolagen pada Gambar 1.

Gambar 1. Diagram Rata-Rata Luas Area Kolagen antara Hari ke-6 dan 12. K-: Kontrol Negatif dengan Gel Tanpa Ekstrak; K+: Kontrol Positif dengan *triamcinolone acetonide* 0,1%; P1: Perlakuan dengan Gel Ekstrak Jintan Hitam 40%; P2: Perlakuan dengan Gel Ekstrak Kulit Manggis 15%; P3: Perlakuan dengan Gel Kombinasi Ekstrak Jintan Hitam 20% dan Kulit Manggis 10%



Keterangan: *Terdapat Perbedaan Bermakna ($p < 0,05$)

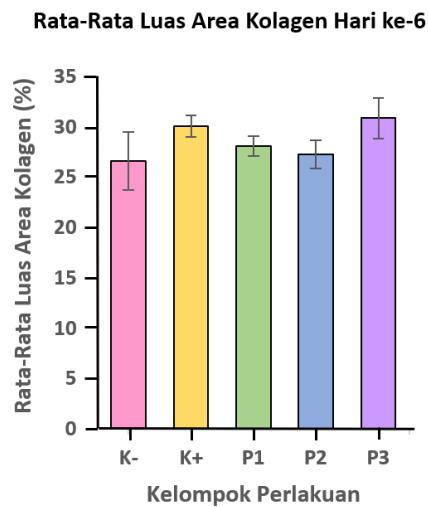
Uji normalitas dilakukan dengan uji *Shapiro-Wilk* dan didapatkan data berdistribusi normal ($p > 0,05$). Nilai signifikansi seluruh kelompok perlakuan pada uji homogenitas menunjukkan $p > 0,05$ sehingga dapat dikatakan bahwa variansi data homogen dan analisis dapat dilanjutkan dengan *Independent t-Test*. Hasil uji komparatif dapat dilihat pada Tabel 1.

Kelompok Perlakuan	N	Hari ke-6 (Mean ± SD)	Hari ke-12 (Mean ± SD)	Uji <i>Shapiro-Wilk</i>	<i>Levene's Test</i>	<i>Independent t-Test</i>
K-	3	26,59 ± 2,91	32,04 ± 3,00	0,560	0,933	0,087
K+	3	30,08 ± 1,07	29,93 ± 3,05	0,506	0,188	0,940
P1	3	28,09 ± 0,96	28,79 ± 1,79	0,661	0,478	0,580
P2	3	27,25 ± 1,39	34,73 ± 1,07	0,364	0,555	0,002
P3	3	30,87 ± 2,01	42,98 ± 1,49	0,278	0,481	0,001

Tabel 1. Hasil Uji Komparatif dari Rata-Rata Luas Area Kolagen antara Hari ke-6 dan 12. K-: Kontrol Negatif dengan Gel Tanpa Ekstrak; K+: Kontrol Positif dengan *triamcinolone acetonide* 0,1%; P1: Perlakuan dengan Gel Ekstrak Jintan Hitam 40%; P2: Perlakuan dengan Gel Ekstrak Kulit Manggis 15%; P3: Perlakuan dengan Gel Kombinasi Ekstrak Jintan Hitam 20% dan Kulit Manggis 10%

Independent t-Test pada Tabel 1 menunjukkan nilai $p < 0,05$ pada kelompok P2 dan P3 antara hari ke-6 dan ke-12 sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna pada luas area kolagen. Gambar 2 menunjukkan perbedaan rata-rata kolagen yang terbentuk antarkelompok pada hari ke-6 berdasarkan hasil analisis statistik luas area kolagen.

Gambar 2. Diagram Rata-Rata Luas Area Kolagen antarkelompok pada Hari ke-6. K-: Kontrol Negatif dengan Gel Tanpa Ekstrak; K+: Kontrol Positif dengan *triamcinolone acetonide* 0,1%; P1: Perlakuan dengan Gel Ekstrak Jintan Hitam 40%; P2: Perlakuan dengan Gel Ekstrak Kulit Manggis 15%; P3: Perlakuan dengan Gel Kombinasi Ekstrak Jintan Hitam 20% dan Kulit Manggis 10%



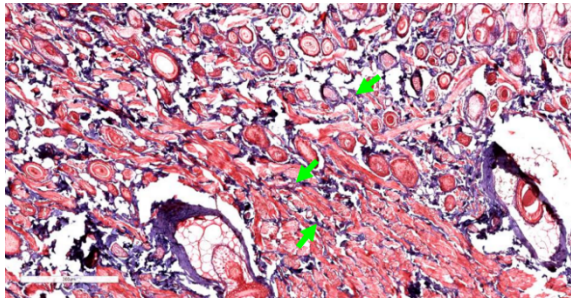
Analisis luas area kolagen dilakukan dengan uji *One-Way ANOVA* (Tabel 2).

Kelompok Perlakuan	N	Mean ± SD	<i>One-Way ANOVA</i>
K-	3	26,59 ± 2,91	
K+	3	30,08 ± 1,07	
P1	3	28,09 ± 0,96	0,069
P2	3	27,25 ± 1,39	
P3	3	30,87 ± 2,01	

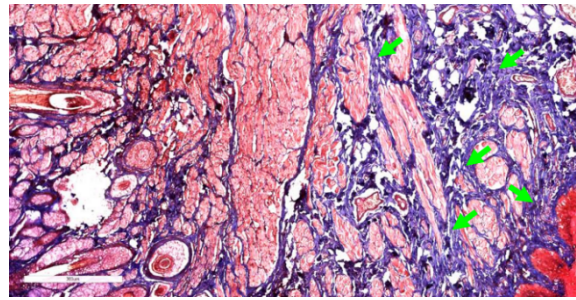
Tabel 2. Hasil Uji Komparatif dari Rata-Rata Luas Area Kolagen antarkelompok pada Hari ke-6. K-: Kontrol Negatif dengan Gel Tanpa Ekstrak; K+: Kontrol Positif dengan *triamcinolone acetonide* 0,1%; P1: Perlakuan dengan Gel Ekstrak Jintan Hitam 40%; P2: Perlakuan dengan Gel Ekstrak Kulit Manggis 15%; P3: Perlakuan dengan Gel Kombinasi Ekstrak Jintan Hitam 20% dan Kulit Manggis 10%

Uji *One-Way ANOVA* pada Tabel 2 menunjukkan nilai 0,069 sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna pada luas area kolagen antarkelompok hari ke-6. Kolagen tampak sebagai serabut berwarna biru pada preparat histologi (Gambar 3).

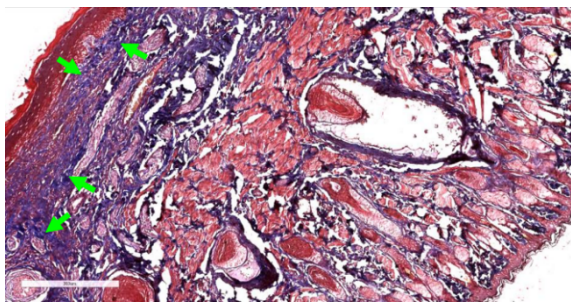
Gambar 3. Hasil Pengamatan Kolagen (Panah Hijau) pada Preparat Histologi Mukosa Labial Tikus Wistar pada Hari ke-6. Pewarnaan *Masson's trichrome* (100x). (a) Kelompok Kontrol Negatif dengan Gel Tanpa Ekstrak; (b) Kelompok Kontrol Positif dengan *triamcinolone acetonide* 0,1%; (c) Kelompok Gel Ekstrak Jintan Hitam 40%; (d) Kelompok Gel Ekstrak Kulit Manggis 15%; (e) Kelompok Gel Kombinasi Ekstrak Jintan Hitam 20% dan Kulit Manggis 10%



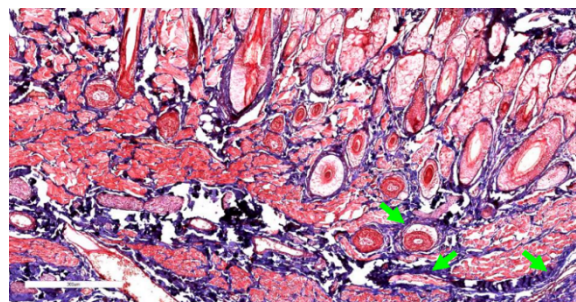
(a)



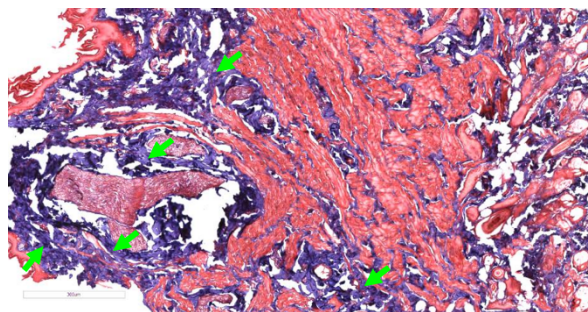
(b)



(c)



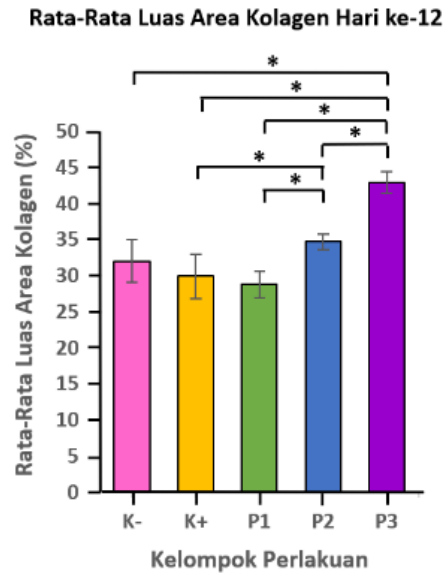
(d)



(e)

Perbedaan rata-rata kolagen yang terbentuk antarkelompok pada hari ke-12 dapat dilihat berdasarkan hasil analisis statistik luas area kolagen pada Gambar 4.

Gambar 4. Diagram Rata-Rata Luas Area Kolagen antarkelompok pada Hari ke-12. K-: Kontrol Negatif dengan Gel Tanpa Ekstrak; K+: Kontrol Positif dengan *triamcinolone acetonide* 0,1%; P1: Perlakuan dengan Gel Ekstrak Jintan Hitam 40%; P2: Perlakuan dengan Gel Ekstrak Kulit Manggis 15%; P3: Perlakuan dengan Gel Kombinasi Ekstrak Jintan Hitam 20% dan Kulit Manggis 10%



Keterangan: *Terdapat Perbedaan Bermakna ($p < 0,05$)

Hasil uji komparatif dengan *One-Way ANOVA* dapat dilihat pada Tabel 3.

Kelompok Perlakuan	N	Mean ± SD	<i>One-Way ANOVA</i>
K-	3	32,04 ± 3,00	
K+	3	29,93 ± 3,05	
P1	3	28,79 ± 1,79	0,000
P2	3	34,73 ± 1,07	
P3	3	42,98 ± 1,49	

Tabel 3. Hasil Uji Komparatif dari Rata-Rata Luas Area Kolagen antarkelompok pada Hari ke-12. K-: Kontrol Negatif dengan Gel Tanpa Ekstrak; K+: Kontrol Positif dengan *triamcinolone acetonide* 0,1%; P1: Perlakuan dengan Gel Ekstrak Jintan Hitam 40%; P2: Perlakuan dengan Gel Ekstrak Kulit Manggis 15%; P3: Perlakuan dengan Gel Kombinasi Ekstrak Jintan Hitam 20% dan Kulit Manggis 10%

Uji *One-Way ANOVA* pada Tabel 3 menunjukkan nilai 0,000 sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna pada luas area kolagen antarkelompok hari ke-12.

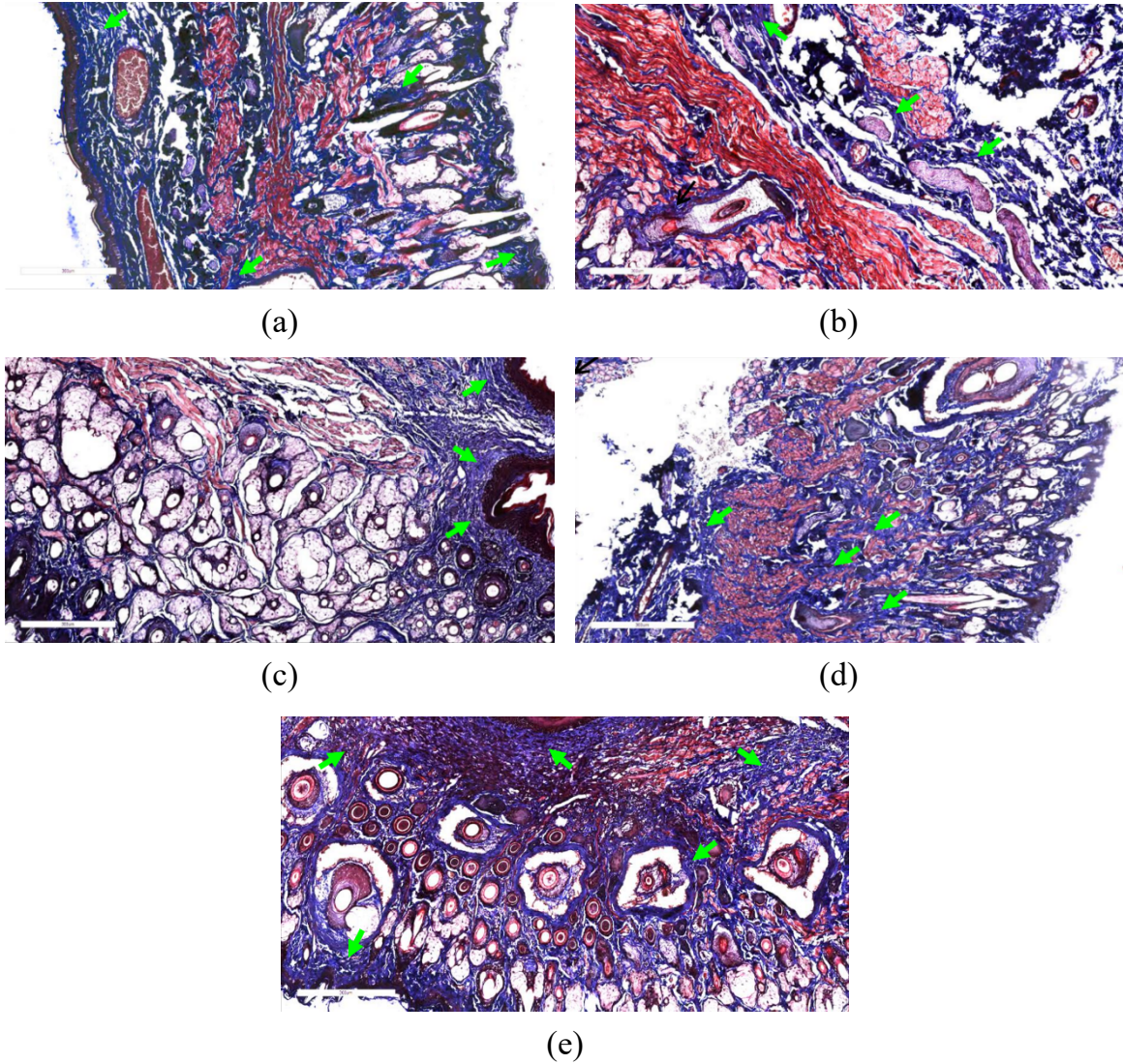
Kelompok	Kelompok	Signifikansi
K-	K+	0,272
	P1	0,104
	P2	0,171
	P3	0,000*
K+	K-	0,272
	P1	0,547
	P2	0,025*
	P3	0,000*
P1	K-	0,104
	K+	0,547
	P2	0,009*
	P3	0,000*
P2	K-	0,171
	K+	0,025*
	P1	0,009*
	P3	0,001*
P3	K-	0,000*
	K+	0,000*
	P1	0,000*
	P2	0,001*

Tabel 4. Hasil dari Uji *Post-hoc* LSD Hari ke-12: * Perbedaan Rata-Rata Signifikan pada Taraf 0,05

Tabel 4 menunjukkan bahwa hasil dari uji *Post-hoc* LSD antara kelompok P3 dengan kelompok kontrol dan perlakuan lain memiliki nilai signifikansi $p < 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna pada luas area kolagen antara kelompok P3 dengan kelompok kontrol dan perlakuan lain pada hari ke-12.

Gambar 5 menunjukkan distribusi kolagen pada hari ke-12.

Gambar 5. Hasil Pengamatan Kolagen (Panah Hijau) pada Preparat Histologi Mukosa Labial Tikus Wistar pada Hari ke-12. Pewarnaan *Masson's trichrome* (100x). (a) Kelompok Kontrol Negatif dengan Gel Tanpa Ekstrak; (b) Kelompok Kontrol Positif dengan *triamcinolone acetonide* 0,1%; (c) Kelompok Gel Ekstrak Jintan Hitam 40%; (d) Kelompok Gel Ekstrak Kulit Manggis 15%; (e) Kelompok Gel Kombinasi Ekstrak Jintan Hitam 20% dan Kulit Manggis 10%



4. PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat pengaruh dari gel kombinasi ekstrak jintan hitam dan kulit manggis terhadap peningkatan luas area kolagen pada penyembuhan ulkus traumatikus. Peningkatan luas area kolagen tersebut disebabkan oleh senyawa bioaktif pada jintan hitam dan kulit manggis yang bersifat antimikroba, antiinflamasi, antioksidan, imunomodulator, serta dapat meningkatkan sintesis kolagen pada proses penyembuhan luka. Jintan hitam dipilih karena kaya akan kandungan fitokimia yang berkontribusi terhadap aktivitas farmakologisnya, seperti *thymoquinone*, *thymohydroquinone*, *4-terpineol*, *carvacrol*, *dithymoquinone*, *thymol*, *t-anethole*, β -sitosterol, alkaloid, *kaempferol*, flavonoid, tannin, *linoleic acid*, *oleic acid*, serta *palmitic acid* [14,15]. Selain itu, tanaman ini mengandung beragam vitamin, di antaranya vitamin A, B kompleks, C, dan E, yang mendukung fungsi biologis ekstrak secara keseluruhan [14]. Berbagai mineral, termasuk zat besi, seng, fosfor, serta kalsium, juga ditemukan pada jintan hitam dan merupakan komponen pendukung yang penting dalam proses perbaikan jaringan [15]. Sementara itu, kandungan senyawa kimia dalam kulit manggis, antara lain *xanthone*, flavonoid, tannin, *anthocyanin*, *saponin*, steroid, dan quinone [16,17]. Kulit manggis diperkaya dengan adanya vitamin B1, B2, dan C yang juga membantu mempercepat proses penyembuhan luka [13]. Selain vitamin dan berbagai senyawa bioaktif, kulit manggis juga memiliki kandungan mineral, seperti natrium, kalium, zat besi, seng, tembaga, magnesium, kalsium, dan mangan [16,17].

Berbagai senyawa pada jintan hitam dan kulit manggis tersebut memiliki peran penting dalam aktivitas antimikroba, antiinflamasi, serta imunomodulasi. Aktivitas antimikroba pada jintan hitam mempercepat penyembuhan luka melalui pencegahan infeksi oleh senyawa antimikroba, seperti *thymoquinone*, *thymohydroquinone*, dan *thymol* [12,18,19]. Selain mencegah infeksi, jintan hitam menunjukkan aktivitas antiinflamasi yang dihasilkan oleh *thymoquinone*, melalui penekanan terhadap mediator proinflamasi, di antaranya TNF- α , IL-1, IL-6, COX-2, serta PGE2 [20,21]. *Thymoquinone* juga bertindak sebagai imunomodulator yang mengatur proses aktivasi dan supresi sel-sel inflamasi, seperti neutrofil, makrofag, dan limfosit [21]. Sementara itu, pada kulit manggis terdapat *xanthone*, flavonoid, saponin, tannin, dan *anthocyanin* yang terbukti memiliki aktivitas antibakteri sehingga dapat mendukung proses penyembuhan luka [17,22,23]. Selain itu, keberadaan senyawa-senyawa tersebut juga berperan dalam menekan respon inflamasi dengan menghambat COX-2 dan PGE2, serta menurunkan jumlah sel inflamasi, seperti neutrofil, makrofag, dan limfosit [17,24,25]. Penekanan pada berbagai mediator inflamasi dapat mengurangi vasodilatasi serta aliran darah lokal sehingga akan memengaruhi migrasi sel-sel inflamasi [17]. Dengan demikian, fase inflamasi, yang menimbulkan rasa nyeri dan pembengkakan, akan berlangsung lebih singkat dan fase proliferasi dapat segera terjadi [17]. Saat memasuki fase akhir inflamasi, fibroblas segera memulai migrasi, proliferasi, dan sintesis kolagen untuk memperbaiki jaringan yang rusak pada area luka [23].

Sifat antioksidan jintan hitam dan kulit manggis turut berkontribusi dalam mempercepat transisi ke fase proliferasi. Mekanisme antioksidan tersebut melibatkan berbagai jalur biokimia untuk menetralkan radikal bebas serta melindungi sel dari stres oksidatif. *Thymoquinone* dan beberapa senyawa antioksidan lain dalam jintan hitam, yakni *carvacrol*, *4-terpineol*, *t-anethole*, *kaempferol*, dan flavonoid, dapat membantu penyembuhan luka berlangsung lebih singkat melalui penghambatan proses oksidasi serta penangkapan radikal bebas [15,26]. Adapun pada kulit manggis, *α -mangostin* dan *γ -mangostin*, yang keduanya merupakan senyawa turunan *xanthone*, memiliki sifat antioksidan yang dapat menangkal *reactive oxygen species* (ROS) [27]. Interaksi berbagai senyawa aktif dari kedua tanaman tersebut menciptakan efek sinergis serta kondisi yang optimal untuk proliferasi fibroblas, sintesis kolagen, dan regenerasi jaringan.

Kelompok perlakuan dengan gel ekstrak kulit manggis 15% serta gel kombinasi ekstrak jintan hitam 20% dan kulit manggis 10% memiliki peningkatan luas area yang signifikan antara hari ke-6 dan 12. Hal ini didukung oleh penelitian Gondokesumo *et al.* yang mengindikasikan efek ekstrak kulit manggis dalam proses penyembuhan luka melalui penargetan TGF- β dan EGF [8]. Peningkatan ekspresi TGF- β dan EGF dapat meningkatkan proses sintesis kolagen pada area luka. Hasil penelitian juga sejalan dengan penelitian lainnya oleh Gondokesumo *et al.* yang melaporkan bahwa rata-rata penyembuhan luka pada kelompok perlakuan gel ekstrak kulit manggis 10% lebih baik daripada rata-rata penyembuhan kelompok kontrol [27]. Selain itu, penelitian Palanisamy *et al.* menyatakan bahwa *thymoquinone* pada jintan hitam mampu merangsang sintesis kolagen melalui peningkatan ekspresi PDGF [7]. Peningkatan ekspresi PDGF, TGF- β , dan EGF memiliki pengaruh terhadap pembentukan kolagen pada proses penyembuhan luka [7,8].

Gel kombinasi ekstrak jintan hitam 20% dan kulit manggis 10% pada penelitian ini memiliki pengaruh terhadap peningkatan sintesis kolagen dibandingkan dengan kelompok kontrol dan perlakuan lainnya. Hal ini juga terlihat pada penelitian Nourbar *et al.* yang menyatakan bahwa ekstrak *Nigella sativa* 40% memiliki durasi penyembuhan luka tercepat, diikuti oleh ekstrak *Nigella sativa* 20% [12]. Aktivitas antiinflamasi, antioksidan, antibakteri, serta peningkatan migrasi fibroblas menghasilkan serabut kolagen yang tersusun lebih tebal dan lebih teratur [12]. Temuan ini juga konsisten dengan penelitian Sugihartini dan Wiradhika yang memperlihatkan efek ekstrak kulit manggis 15% dalam mempercepat proses penyembuhan luka [13]. Namun, hasil yang didapat dalam penelitian ini menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok gel kombinasi dengan kelompok lainnya pada hari ke-6 karena sintesis kolagen masih berlangsung dan belum mencapai puncaknya, yaitu pada minggu ke-2 setelah munculnya luka [28].

5. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa gel kombinasi ekstrak jintan hitam 20% dan kulit manggis 10% berpengaruh terhadap pembentukan kolagen pada proses penyembuhan ulkus traumatikus. Luas area kolagen pada kelompok gel kombinasi ekstrak menunjukkan rata-rata yang lebih tinggi daripada kelompok kontrol. Peningkatan luas area kolagen antara hari ke-6 dan 12 pada kelompok gel kombinasi ekstrak menunjukkan proses penyembuhan luka yang lebih cepat.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak memiliki konflik kepentingan dalam penelitian ini.

Pendanaan

Tidak berlaku.

Kontribusi Penulis

Konseptualisasi: ALZ, NP; Metodologi: ALZ, NP; Analisis Formal: ALZ, NP; Pendanaan: ALZ; Kurasi data: ALZ; Penulisan awal: ALZ; Supervisi dan Penyuntingan: ALZ, NP; Administrasi: ALZ.

Ucapan Terima Kasih

Tidak berlaku.

Referensi

- [1] Sa'adah N, Hendarti HT, Prehananto H, Soebadi B, Pertiwi EP, Adriansyah AA. The Effect of Basil Leaves (*Ocimum Sanctum* L.) Extract Gel to Traumatic Ulcer Area in *Rattus Norvegicus*. *J Kesehat Gigi*. 2020;8(1):11–5.
- [2] Violeta B V, Hartomo BT. Tata Laksana Perawatan Ulkus Traumatik pada Pasien Oklusi Traumatik: Laporan Kasus. *E-GiGi*. 2020;8(2):86–92.
- [3] Mathew-Steiner SS, Roy S, Sen CK. Collagen in wound healing. *Bioengineering*. 2021;8(5):63.
- [4] Singh S, Young A, McNaught CE. The physiology of wound healing. *Surgery*. 2017;35(9):473–7.
- [5] Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*. 7th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2017.
- [6] Jeske AH. *Mosby's dental drug reference*. 12th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2018.
- [7] Palanisamy CP, Alugoju P, Jayaraman S, Poompradub S. *Nigella sativa* L. seed extracts promote wound healing progress by activating VEGF and PDGF signaling pathways: An in vitro and in silico study. *F1000Research*. 2023;12(436):1–26.
- [8] Gondokesumo ME, Sumitro SB, Handono K, Pardjianto B, Widowati W, Utomo DH. A Computational Study to Predict Wound Healing Agents from the Peel of the Mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) Extract. *Int J Bioautomation*. 2020;24(3):265–76.
- [9] Huang K, Zhang P, Zhang Z, Youn JY, Wang C, Zhang H, et al. Traditional Chinese Medicine (TCM) in the treatment of COVID-19 and other viral infections: Efficacies and mechanisms. *Pharmacol Ther*. 2021;225:107843.
- [10] Zhou X, Seto SW, Chang D, Kiat H, Razmovski-Naumovski V, Chan K, et al. Synergistic effects of Chinese herbal medicine: A comprehensive review of methodology and current research. *Front Pharmacol*. 2016;7:201.
- [11] Afifah H, Nurwaini S. Uji Aktivitas Antijamur Gel Serbuk Lidah Buaya (*Aloe vera* L.) Berbasis Carbopol 934 Terhadap *Candida albicans* dan *Trichophyton mentagrophytes*. *Pharmacon J Farm Indones*. 2018;15(2):42–51.
- [12] Nourbar E, Mirazi N, Yari S, Rafieian-Kopaei M, Nasri H. Effect of Hydroethanolic Extract of *Nigella sativa* L. on Skin Wound Healing Process in Diabetic Male Rats. *Int J Prev Med*. 2019;10(18):1–7.
- [13] Sugihartini N, Wiradhika RY. Gel formulation of ethanol extract of mangosteen peel (*Garcinia mangostana* L.) as a medication for burns in Wistar Rats. *Indones J Med Heal*. 2017;8(2):110–7.
- [14] Hannan MA, Rahman MA, Sohag AAM, Uddin MJ, Dash R, Sikder MH, et al. Black Cumin (*Nigella sativa* L.): A Comprehensive Review on Phytochemistry, Health Benefits, Molecular Pharmacology, and Safety. *Nutrients*. 2021;13(6):1784.
- [15] Kooti W, Hasanzadeh-Noohi Z, Sharafi-Ahvazi N, Asadi-Samani M, Ashtary-Larky D. Phytochemistry, pharmacology, and therapeutic uses of black seed (*Nigella sativa*). *Chin J Nat Med*. 2016;14(10):732–45.
- [16] Shafy GM, Jassim AMN, Mohammed MT. Study of phytochemical, antioxidant and anti-inflammatory of mangosteen (*G. Mangostana*) and its ability to wound healing. *Plant Arch*. 2019;19(1):665–73.
- [17] Dwintanandi C, Nahzi MYI, Raharja SD. Pengaruh ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) terhadap jumlah makrofag pada inflamasi pulpa. *Dentino J Kedokt Gigi*. 2016;1(2):151–7.
- [18] Yimer EM, Tuem KB, Karim A, Ur-Rehman N, Anwar F. *Nigella sativa* L. (Black Cumin): A Promising Natural Remedy for Wide Range of Illnesses. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2019;2019:1528635.
- [19] Ahmad MF, Alhmad FA, Ashraf SA, Saad HH, Wahab S, Khan MI, et al. An updated knowledge of Black seed (*Nigella sativa* Linn.): Review of phytochemical constituents and pharmacological properties. *J Herb Med*. 2021;25:100404.
- [20] Yusmin A, Ahmad N. Effect of thymoquinone on wound healing in alloxan-induced diabetic rats. *Asian J Pharm Clin Res*. 2017;10(9):242–5.
- [21] Kmail A, Said O, Saad B. How Thymoquinone from *Nigella sativa* Accelerates Wound Healing through Multiple Mechanisms and Targets. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(11):9039–59.
- [22] Kibria MG, Chowdhury KP, Ashik AH, Riyad MEH. Wound Healing Functionality of Mangosteen Extracts on Viscose

Fabric. Text Leather Rev. 2022;5:147–64.

- [23] Putri K, Darsono L, Mandalas H. Anti-inflammatory properties of mangosteen peel extract on the mice gingival inflammation healing process. *Padjajaran J Dent.* 2017;29(3):190–5.
- [24] Widowati W, Darsono L, Suherman J, Fauziah N, Maesaroh M, Erawijantari PP. Anti-inflammatory effect of mangosteen (*Garcinia mangostana* l.) peel extract and its compounds in lps-induced raw264.7 cells. *Nat Prod Sci.* 2016;22(3):147–53.
- [25] Zonouz AM, Rahbardar MG, Hosseinzadeh H. Antidotal and protective effects of mangosteen (*Garcinia mangostana*) against natural and chemical toxicities: A review. *Iran J Basic Med Sci.* 2023;26(5):492–503.
- [26] Rahmani AH, Aly SM. *Nigella Sativa* and its active constituents thymoquinone shows pivotal role in the diseases prevention and treatment. *Asian J Pharm Clin Res.* 2015;8(1):48–53.
- [27] Gondokesumo ME, Antonius Y, Agustin YE. Effectivity of Patch Herbal Mixture Composed of Mangosteen Peel Extract and Bacterial Cellulose for Wound Healing. *Pharmacogn J.* 2023;15(3):461–6.
- [28] Pramono WB, Leksana E, Satoto HH. Pengaruh Pemberian Ropivakain Infiltrasi Terhadap Tampilan Kolagen Di Sekitar Luka Insisi Pada Tikus Wistar. *J Anesthesiol Indones.* 2016;8(1):1–10.