

Effect Of Black Nanoemulgel (Nigella Sativa) On The Number Of Fibroblas In Healing The Wound After Dental Cutting In Rats

Nagita Dari Karini*, Rizki Amalina**, Yunita Styaningrum***

* Fakultas Kedokteran Gigi UNISSULA

** Departemen Oral Biologi, Fakultas Kedokteran Gigi UNISSULA

*** Departemen Conservative Dentistry, Fakultas Kedokteran Gigi UNISSULA

Correspondence: nagitadk@std.unissula.ac.id

Received 23 September 2023; 1st revision 26 March 2023; Accepted 26 March 2024; Published online 31 March 2024

Keywords:

Black Cumin; Number of Fibroblasts; Post-Tooth Extraction Wound Healing

ABSTRACT

Background: Tooth extraction is said to be successful when accompanied by a good wound healing process. An innovation for the treatment of post-tooth extraction wounds is necessary with the use of herbal plants. Black cumin (*Nigella sativa*) has active ingredients that function as anti-inflammatories, one of which can increase fibroblast levels. The formulation used is nanoemulgel because it has the advantages of stability and good adhesion, providing good delivery of drugs and active substances.

Purpose: To see the effect of black cumin extract nanoemulgel (*Nigella sativa*) on the number of fibroblasts in the wound healing process after tooth extraction in rats.

Method: this study was conducted with a post-test only control group design design with a total sample of 22 samples divided into 4 groups with each group totaling 5 samples and 2 samples as a drop out of the black cumin nanoemulgel treatment group, 4 groups consisting of the black cumin nanoemulgel group (*Nigella sativa*) with a concentration of 10% and 15%, gengigel gel and, aquades. The application of black cumin nanoemulgel preparations with a concentration of 10% and 15%, gengigel gel, and aquades is carried out as much as 3x a day for 5 days. Tissue retrieval in experimental animals was carried out by cutting the lower jaw of the rat then ahistological preparation was made from a paraffin block. The calculation was carried out using *hematoxylin eosin* (HE) staining with a magnification of 400x and was carried out in the apical 1/3 area of 3 field of view with a V-pattern of the letter V, namely on the left, middle and right. The test used is the One Way Anova test and *Post Hoc LSD* test.

Result: The number of fibroblasts in the black cumin nanoemulgel treatment group with a concentration of 15% is more than that of the black cumin nanoemulgel treatment group with a concentration of 10% and aqueous. The results of the One Way Anova test showed a value of $p < 0.05$ ($p = 0.000$) that there was a significant difference in the number of fibroblasts between the study groups. The results of *Post Hoc LSD* test showed that there was a significant difference in the number of fibroblasts ($p < 0.05$) between groups.

Conclusion: Nanoemulgel black cumin (*Nigella sativa*) can increase the number of fibroblasts in wound healing post tooth extraction in rats.

Copyright ©2022 National Research and Innovation Agency. This is an open access article under the CC BY-SA license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).

DOI: <http://dx.doi.org/10.30659/medali.5.2.43-51>

2460-4119 / 2354-5992 ©2024 National Research and Innovation Agency

This is an open access article under the CC BY-SA license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)

How to Cite: Karini et al. Effect Of Black Nanoemulgel (Nigella Sativa) On The Number Of Fibroblas In Healing The Wound After Dental Cutting In Rats. MEDALI Jurnal: Media Dental Intelektual, v.6, n.1, p.43-51, March 2024.

PENDAHULUAN

Pencabutan gigi merupakan prosedur pada kedokteran yang dilakukan dengan mengeluarkan gigi dari dalam soket, pencabutan gigi juga dikenal sebagai ekstraksi gigi (1). Pencabutan gigi ini disertai dengan adanya suatu luka yang minimal di tulang pendukung gigi maupun jaringan lunak (2). Keberhasilan pencabutan gigi seharusnya juga didampingi dengan penyembuhan luka yang baik dan cepat. Penyembuhan luka adalah indikator penting karena berkaitan dengan kenyamanan dari pasien dan meminimalisir terjadinya komplikasi luka (2). Lamanya penyembuhan luka pasca pencabutan gigi dapat menyebabkan nyeri, edema, fungsiolesa, infeksi sekunder bahkan perdarahan (3).

Penyembuhan luka mempunyai 4 fase yaitu fase hemostasis kemudian dilanjutkan fase inflamasi serta proliferasi dan di akhiri dengan fase remodeling (4). Tahap proliferasi terjadi proliferasi dari sel fibroblast dan biasanya dimulai dari hari ke 3 atau setelah fase inflamasi. Tahapan ini akan berlangsung hingga hari ke 21 yang kemudian digantikan oleh fase remodeling. Migrasi dari sel fibroblas di inisiasi oleh bantuan growth factor berupa *platelet derived growth factor* (5). Salah satu gold standart dari penyembuhan luka pasca pencabutan gigi adalah pemberian gengigel yang terkandung hyaluronic acid (6). Asam hialuronat mempunyai fungsi sebagai anti mikroorganisme, anti inflamasi, antioksidan sehingga proses penyembuhan luka menjadi lebih baik (7).

Sebuah inovasi untuk penyembuhan luka pasca pencabutan gigi dapat dilakukan dengan menggunakan tanaman herbal dikarenakan efek samping yang minimal, mudah didapat dan murah. Bahan kimia sintesis juga memiliki dampak alergi pada beberapa pasien. Beberapa literature juga menyebutkan bahwa penggunaan tanaman herbal sebagai obat mendapatkan hasil yang lebih aman,

efisien, ekonomis dan efektif (8). Salah satu tanaman herbal yang bisa digunakan adalah jintan hitam (9).

Jintan hitam (*Nigella sativa*) mengandung *saponin* yang berperan dalam membantu proses penyembuhan luka (angiogenesis) melalui *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Jintan hitam (*Nigella sativa*) juga mengandung mineral *zinc* yang diketahui mampu membantu proses penyembuhan luka. *Zinc* ini berfungsi dalam proliferasi fibroblas serta sintesis kolagen (10). Jintan hitam (*Nigella sativa*) mengandung senyawa flavonoid yang bisa meningkatkan ekspresi reseptor *Insulin Like Growth Factor* (IGF-1) sebagai perantara proliferasi fibroblas serta sintesis kolagen (11).

Pada penelitian ini, sediaan yang akan digunakan yaitu nanoemulgel, nanoemulgel ialah sediaan emulsi dengan ukuran droplet 1-100 nm yang disuspensikan pada basis gel (12). Formulasi nanoemulgel mempunyai keunggulan stabilitas dan adhesi baik, memberikan penghantaran obat dan zat aktif yang baik dengan kelarutannya yang rendah, serta memperpanjang pengaruh obat (13). Memiliki ukuran droplet yang kecil juga ikut memudahkan nanoemulgel berpenetrasi ke dalam kulit juga mukosa (14). Nanoemulgel juga memiliki viskositas yang lebih rendah dibandingkan dengan sediaan hidrogel, sehingga menghasilkan daya sebar yang lebih baik. Karakteristik fisik nanoemulgel ini berupa sediaan semisolid yang kental, bertekstur lembut, dan mudah diratakan pada kulit ataupun mukosa (15).

Penelitian terdahulu oleh (16) dengan menggunakan konsentrasi gel ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) sebesar 10% menunjukkan hasil bahwa terjadi peningkatan jumlah sel fibroblas terbanyak pada hari ke-8 setelah diaplikasikan pada luka gingiva. Penelitian lain oleh (17) didapatkan hasil terjadi peningkatan jumlah

fibroblas pada luka ulseratif yang diberikan emulgel minyak jintan hitam (*Nigella sativa*).

Berdasarkan uraian tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian yang berjudul pengaruh nanemulogel jintan hitam (*Nigella sativa*) terhadap jumlah fibroblas dalam penyembuhan luka pasca pencabutan gigi pada tikus.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan rancangan penelitian *post test group control design* dengan sediaan nanoemulgel ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) dengan konsentrasi 10%, 15%, gengingel dan aquades. Pembuatan nanoemulgel jintan hitam konsentrasi 10% dilakukan dengan cara mencampurkan massa nanoemulsi jintan hitam sebanyak 1 gr dengan massa basis gel sebanyak 9 ml dan pembuatan nanoemulgel jintan hitam konsentrasi 15% dilakukan dengan cara mencampurkan massa nanoemulsi jintan hitam sebanyak 1,5 gr dengan massa basis gel sebanyak 8,5 ml. Pencabutan gigi dilakukan pada gigi insisivus kiri rahang bawah tikus wistar jantan menggunakan anestesi *ketamine-xylazine* dengan dosis yang diberikan pada tikus sebanyak 0,1 mL/100g menggunakan spuit 1 ml dengan jarum

suntik pendek berukuran 26Gx1/2 inch, larutan *ketamine-xylazine* dipilih karena memiliki onset kerja yang tidak terlalu lama. Anestesi diberikan secara *intrapertoneal*, yaitu anestesi pada kuadran bawah abdomen bagian kiri ataupun bagian kanan dengan sudut injeksi 30-45 derajat. Pencabutan gigi dilakukan dengan menggunakan *artery clamp* dengan gerakan *luxation* secara hati-hati agar gigi tidak fraktur, setelah pencabutan gigi selesai dilakukan irigasi soket dengan menggunakan aquades untuk menghilangkan debris atau sisa-sisa pencabutan gigi (6).

Penelitian ini dilakukan dengan mengambil fibroblas pada soket gigi yang telah dilakukan pencabutan. Pewarnaan fibroblas menggunakan *hematoxylin eosin*. Pengukuran kadar fibroblast dilakukan dengan menggunakan *hematoxylin eosin* (HE). Perhitungan kadar fibroblast dilakukan dengan pembesaran mikroskop sebesar 400x. Pengukuran dilakukan pada bagaian 1/3 apikal dengan lapang pandang sebanyak 3. Lapang pandang mempunyai bentuk V dengan bagian tengah bawah serta atas kiri dan kanan. Uji statistic yang digunakan adalah Uji One Way Anova

HASIL PENELITIAN

Fibroblas diamati dengan menggunakan mikroskop dan perbesaran 400x pada 3 lapang pandang (ditunjukkan gambar 4.1). Jumlah rerata fibroblas yang diperoleh pada penelitian disajikan dalam tabel 4.1 berikut :

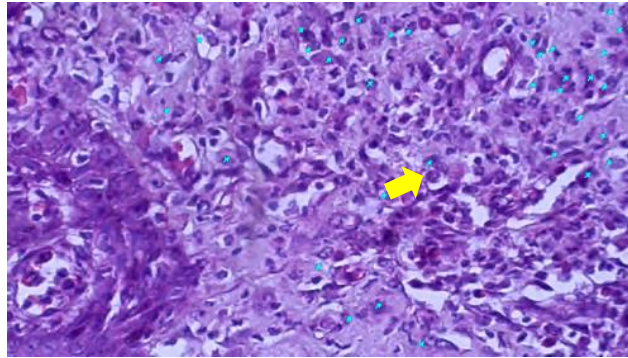
Tabel 4.1 Rerata Jumlah Fibroblas

Perlakuan	N	Mean	Standar deviasi
Kelompok Perlakuan Konsentrasi 10%	5	10,9	0,8
Kelompok Perlakuan Konsentrasi 15%	5	27,4	1,8
Kelompok Perlakuan Kontrol positif	5	47,5	2,1
Kelompok Perlakuan Kontrol	5	7,4	1,3

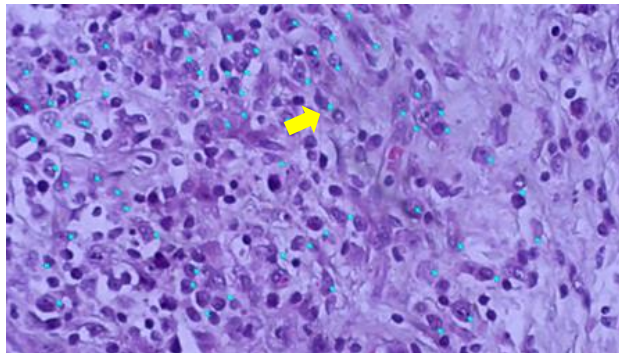
negatif

Berdasarkan tabel 4.1 diketahui bahwa kelompok kontrol negatif mempunyai jumlah fibroblas paling sedikit. Kelompok kontrol positif yang mempunyai jumlah fibroblas paling banyak. Kelompok perlakuan nanoemulgel jintan hitam dengan konsentrasi 15% mempunyai jumlah fibroblas yang lebih banyak dibandingkan dengan kelompok perlakuan nanoemulgel jintan hitam dengan konsentrasi 10%.

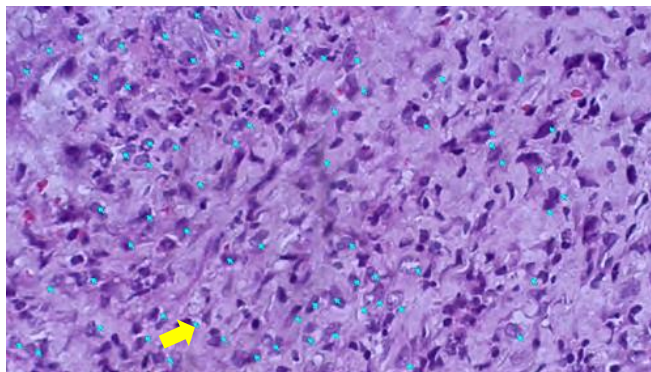
Gambaran histologi dari hasil pemberian nanoemulgel jintan hitam konsentrasi 10%, 15%, kontrol positif, kontrol negatif dapat dilihat pada gambar dibawah ini.



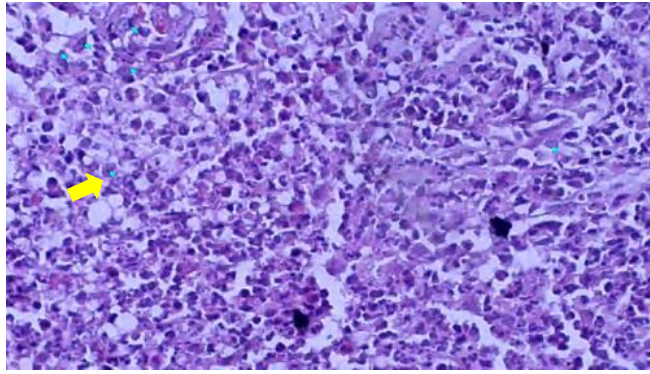
a. Kelompok Perlakuan Konsentrasi 10%



b. Kelompok Perlakuan Konsentrasi 15%



c. Kelompok Perlakuan Kontrol Positif



d. Kelompok Perlakuan Kontrol Negatif

Gambar 4.1 Gambaran Histologi Jumlah Fibroblas Pasca Pencabutan Gigi

keterangan → : sel fibroblas dengan inti lonjong atau memanjang dan berbentuk gelondong. (kontras)

→ : sel fibroblas dengan inti lonjong atau memanjang dan berbentuk gelondong.

Tabel 4.2 Hasil Analisis Uji Normalitas (*Shapiro-Wilk*)

Kelompok	Sig. (P)	Keterangan
Konsentrasi 10%	0,09	Data terdistribusi normal
Konsentrasi 15%	0,09	Data terdistribusi normal
Kontrol positif	0,29	Data terdistribusi normal
Kontrol negatif	0,54	Data terdistribusi normal

Uji normalitas dapat dilihat pada tabel 4.2 yang menunjukkan hasil bahwa kelompok nanoemulgel jintan hitam (*Nigella sativa*) 10%, nanoemulgel jintan hitam (*Nigella sativa*) 15%, kelompok kontrol positif dan kelompok negatif memiliki nilai $p > 0,05$ yang menunjukkan data terdistribusi normal.

Tabel 4.3 Hasil Analisis Uji Homogenitas (*Levene Test*)

	Sig.	Keterangan
<i>Levene test</i>	0.22	Variasi data homogen

Hasil uji homogenitas dapat dilihat pada table 4.3. Hasil uji homogenitas menunjukkan $p > 0,05$ ($p = 0,220$) sehingga hasil penelitian menunjukkan bahwa hasil penelitian yang dilakukan data homogen. Berdasarkan uji normalitas dan homogenitas didapatkan data homogen dan semua kelompok terdistribusi normal, maka uji hipotesis dilakukan dengan menggunakan uji parametrik *One Way Anova*.

Tabel 4.4 Hasil Analisis Uji Beda Dalam Kelompok (*One Way Anova*)

Kelompok	P	Sig 0.05	Keterangan
Konsentrasi 10%			
Konsentrasi 15%			
Kontrol positif	0,00	P<0,05	Beda signifikan
Kontrol negatif			

Hasil uji *One Way Anova* dapat dilihat pada table 4.4 yang menunjukkan nilai $p < 0,05$ ($p = 0,000$) bahwa terdapat perbedaan yang signifikan terhadap jumlah fibroblas antar kelompok penelitian. Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc LSD* untuk mengetahui perbedaan antar 2 kelompok.

Tabel 4.5 Hasil Analisis Uji Beda antar 2 Kelompok (*Post Hoc LSD*)

kelompok	Konsentrasi 10%	Konsentrasi 15%	Kontrol positif	Kontrol negatif
Konsentrasi 10%		0,000	0,000	0,003
Konsentrasi 15%			0,000	0,000
Kontrol positif				0,000
Kontrol negatif				

Hasil uji *Post Hoc LSD* dapat dilihat pada tabel 4.5. Hasil uji antar kelompok perlakuan terhadap nilai ekspresi jumlah fibroblas menunjukkan terdapat perbedaan jumlah fibroblas yang signifikan ($p < 0,05$) pada antar kelompok.

DISKUSI

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian nanoemulgel jintan hitam (*Nigella sativa*) dapat mempengaruhi jumlah fibroblas pada luka pasca pencabutan gigi. Hasil analisis data pada tabel 4.1 menunjukkan bahwa jumlah fibroblas yang paling banyak diperoleh pada kelompok kontrol positif dan untuk kelompok perlakuan nanoemulgel jintan hitam (*Nigella sativa*) 15% mempunyai jumlah fibroblas lebih banyak dibandingkan nanoemulgel jintan hitam (*Nigella sativa*) 10%.

Pasca pencabutan gigi membutuhkan proses penyembuhan luka. Proses penyembuhan luka dapat dipercepat dengan menggunakan obat topikal yang beredar dipasaran yaitu gengigel yang mengandung *hyaluronic acid* 0,2%. *Hyaluronic acid* pada fase awal penyembuhan luka akan menjadi struktur sementara pada jaringan luka dalam membantu difusi nutrisi dan sel serta bertindak sebagai antiinflamasi. Kandungan *hyaluronic acid* pada gengigel ini dapat meningkatkan proliferasi

sel fibroblas dan mempercepat penyembuhan luka pasca pencabutan gigi (6).

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang telah dilakukan oleh (10) menyimpulkan bahwa sediaan salep jintan hitam (*Nigella sativa*) dapat meningkatkan jumlah fibroblas pada luka sayatan di tikus. Penelitian lain yang telah dilakukan oleh (16) dengan menggunakan sediaan gel ekstrak jintan hitam konsentrasi 10% didapatkan hasil dapat meningkatkan jumlah fibroblas yang diaplikasikan pada luka gingiva. Sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (17) yang menggunakan sediaan nanoemulgel minyak jintan hitam pada luka ulseratif didapatkan hasil terjadi peningkatan jumlah fibroblas. Penelitian sebelumnya oleh (10) menjelaskan penggunaan salep ekstrak jintan hitam dengan konsentrasi 40% dan 60% dapat meningkatkan jumlah fibroblas pada luka sayat mencit, dengan jumlah fibroblas lebih tinggi pada kelompok perlakuan salep ekstrak jintan hitam 40% pada hari ke-7 dikarenakan pada proses penyembuhan luka yang berlangsung lebih singkat, maka banyak fibroblas yang telah diubah menjadi fibrosit kemudian menjadi kolagen.

Nanoemulgel jintan hitam (*Nigella sativa*) mampu membuat sel fibroblast berproliferasi menjadi lebih baik sehingga jumlahnya menjadi meningkat. Hal ini terjadi karena jintan hitam mempunyai kandungan *flavonoid*, *saponin*, dan *thymoquinone*. Senyawa aktif saponin yang ada di jintan hitam berfungsi untuk mengekskresikan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Senyawa flavonoid yang ada di jintan hitam mampu meningkatkan makrofrag sehingga epitalisasi dapat terjadi dengan baik. Flavonoid juga dinilai mampi memproduksi growth factor, memicu terjadinya angiogenesis, serta sitokin sitokin sehingga mampu membantu penyembuhan luka (18). *Thymoquinone*

dari jintan hitam juga berfungsi untuk memodulasi dari limfosit B serta limfosit T. Limfosit T ini akan melakukan pembentukan dari sel T helper sehingga memicu fagosit sel sel inflamasi dan menyebabkan fase inflamasi berjalan dengan baik dan penyembuhan luka dapat berlangsung lebih cepat (19).

Bentuk sediaan nanoemulgel juga dapat berpengaruh baik, nanoemulgel ini merupakan sediaan emulgel dan termasuk ke dalam bentuk nanopartikel yang dibuat dengan sistem nanoteknologi dan memiliki partikel yang kecil (20). Semakin kecil ukuran partikel maka akan semakin mudah untuk berpenetrasi pada kulit (12).

Hasil uji *post hoc* LSD menunjukkan kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan nanoemulgel jintan hitam (*Nigella sativa*) dengan konsentrasi 10% dan 15% memiliki perbedaan yang signifikan. Penelitian ini menunjukkan terdapat pengaruh nanoemulgel jintan hitam (*Nigella sativa*) terhadap jumlah fibroblas pada luka pasca pencabutan gigi. Hal ini dibuktikan dengan adanya perbedaan yang signifikan jumlah fibroblas pada penyembuhan luka pasca pencabutan gigi antara kelompok perlakuan nanoemulgel jintan hitam (*Nigella sativa*) 10% dan 15% terhadap kelompok kontrol negatif. Pada penelitian ini kelompok kontrol positif mendapatkan hasil fibroblas yang tertinggi dikarenakan jumlah gengigel yang diberikan pada setiap perlakuan sebanyak 0,1 ml sehingga kandungan bahan aktif dari gengigel lebih banyak dibandingkan dari nanoemulgel jintan hitam yang diberikan sebanyak 0,02 ml setiap perlakuannya.

KESIMPULAN

Nanoemulgel jintan hitam (*Nigella sativa*) dapat meningkatkan jumlah fibroblas

dalam penyembuhan luka pasca pencabutan gigi pada tikus.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nurhaeni H, Asridiana A. Prevalensi Pencabutan Gigi Permanen Di Poliklinik Gigi Puskesmas Kaluku Bodoa Di Kota Makassar. *Media Kesehat Gigi Politek Kesehat Makassar*. 2020;19(1):12–9.
2. Jannah Tamara Ah, Rochmah Ys, Mujayanto R. Pengaruh Aplikasi Virgin Coconut Oil Terhadap Peningkatan Jumlah Fibroblas Pada Luka Pasca Pencabutan Gigi Pada Rattus Novergicus. *Odonto Dent J*. 2015;1(2):29.
3. Yusuf Ms. Efektivitas Penggunaan Jintan Hitam (Nigella Sativa) Dalam Proses Percepatan Penyembuhan Luka Setelah Pencabutan Gigi. *Fak Kedokt Gigi Univ Hasanuddin*. 2014;
4. Violeta B V., Hartomo Bt. Tata Laksana Perawatan Ulkus Traumatik Pada Pasien Oklusi Traumatik: Laporan Kasus. *E-Gigi*. 2020;8(2):86–92.
5. Destri C, Suidiana Ik, Nugraha J. Potensi Jatropha Multifida Terhadap Jumlah Fibroblast Pada Aphthous Ulcer Mukosa Mulut Tikus. *J Biosains Pascasarj*. 2017;19(1):14.
6. Livita. Pengaruh Gel Ekstrak Daun Binahong (Anredera Cordifolia) 3 % Terhadap Proliferasi Osteoblas Dan Osteosit Pada Penyembuhan Luka Soket Pasca Pencabutan Gigi Tikus Wistar (Rattus Norvegicus). *Fak Kedokt Gigi Univ Sumatera Utara*. 2021;
7. Daulay Ak. Efektivitas Gel Ekstrak Daun Pirdot 1% Dan 3% Terhadap Proses Penyembuhan Luka Soket Pasca Pencabutan Gigi Tikus Putih Galur Wistar (Rattus Novergicus) Secara Hematoksilin Eosin (He). *Fak Kedokt Gigi Univ Sumatera Utara*. 2020;
8. Yassir M, Asnah A. Pemanfaatan Jenis Tumbuhan Obat Tradisional Di Desa Batu Hampan Kabupaten Aceh Tenggara. *Biot J Ilm Biol Teknol Dan Kependidikan*. 2019;6(1):17.
9. Widjaja Ch. Manfaat Jintan Hitam (Nigella Sativa) Sebagai Antiinflamasi Dan Pereda Nyeri Pada Osteoarthritis (Oa). *J Ilm Kesehat Sandi Husada*. 2020;9(2):901–7.
10. Mastuti S, Hadi Dt, Chodidjah. Nigella Sativa Seed Extract Ointment Increasing The Amount Of Healing Fibroblast And Collagen On Balb/C Mice. *Sains Med*. 2017;8(1):15–9.
11. Elitasari D, Andriani I. Pengaruh Pemberian Gel Biji Jintan Hitam (Nigella Sativa) Pada Proses Penyembuhan Luka Gingiva (Di Tinjau Dari Jumlah Sel Limfosit) Effect Of Black Cumin Seed (Nigella Sativa) Gel To The Gingiva Healing Process (Reviewed From The Number Of Lymphocy. *Fkik Univ Muhammadiyah Yogyakarta*. 2017;
12. Imanto T, Prasetiawan R, Wikantyasning Er. Formulation And Characterization Of Nanoemulgel Containing Aloe Vera L. Powder. *J Farm Indones [Internet]*. 2019;16(1):28–37. Available From: [Http://journals.ums.ac.id/index.php/pharmacon](http://journals.ums.ac.id/index.php/pharmacon)
13. Stefanus F. Formulasi Dan Evaluasi Sediaan Nanoemulgel Ekstrak Etanol Daun Gaharu (Aquilaria Malacensis Lam.). *Fak Farm Univ Sumatera Utara*. 2021;
14. Hidayah Mn, Feranisa A, Septiana L. Efektivitas Nanoemulgel Ekstrak Alga Merah (Eucheuma Cottonii) 5% Terhadap Jumlah Fibroblas Pada Proses Penyembuhan Ulkus Traumatikus (Kajian Pada Tikus Wistar). *Konstelasi Ilm Mhs Unissula* 7. 2022;102–10.
15. Amna Sr. Formulasi Dan Evaluasi Sediaan Nanoemul Gel Minyak Atsiri Sereh Wangi (Cymbopogon Nardus L.) Yang Berpotensi Sebagai Anti Jerawat. *Progr Stud Farm Fak Mat Dan Ilmu Pengetah Alam Univ Islam Indones [Internet]*. 2020; Available From: [Http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Ndteint.2014.07.001](http://dx.doi.org/10.1016/j.ndteint.2014.07.001)[https://Doi.Org/10.1016/J.Ndteint.2017.12.003](https://doi.org/10.1016/j.ndteint.2017.12.003)[http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Matdes.2017.02.024](http://dx.doi.org/10.1016/j.matdes.2017.02.024)
16. Wulandari Tk, Andriani I. Pengaruh Pemberian Gel Biji Jintan Hitam (Nigella Sativa) Pada Proses Penyembuhan Luka Gingiva (Di Tinjau Dari Jumlah Sel Fibroblas). *Naskah Publ Fak Kedokt Gigi Dan Ilmu Kesehat Univ Muhammadiyah Yogyakarta*. 2017;
17. Septiana L. Pengaruh Emulgel Minyak Jintan Hitam Terhadap Jumlah Fibroblas,

- Vegf, Dan Diameter Ulkus. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung; 2019.
18. Sari W, Chiuman L, Ginting Sf, Ginting Cn. Pengaruh Krim Ekstrak Jintan Hitam (Nigella Sativa) Terhadap Kadar Kolagen Dan Hidrasi Kulit Pada Tikus (Rattus Norvegicus) Galur Wistar Jantan Yang Dipapar Sinar Ultraviolet-B. Ber Biol. 2020;19(3a).
19. Febrianto V, Bulan S, Lesmana D. Effect Of Black Cumin Extract (Nigella Sativa Linn.) On Closure Time Of Incision Wound In Swiss Webster Mice. E-Gigi. 2022;10(1):109.
20. Sanaji Jb, Krismala Ms, Liananda Fr. Pengaruh Konsentrasi Tween 80 Sebagai Surfaktan Terhadap Karakteristik Fisik Sediaan Nanoemulgel Ibuprofen. Ijms-Indonesian J Med Sci. 2019;6(2):88–91.