

**EFEKTIVITAS GEL EKSTRAK BIJI PINANG (*Areca catechu* L.)
TERHADAP *BLEEDING TIME* PASCA PENCABUTAN GIGI PADA
MENCIT (*Mus musculus*)**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk
mencapai gelar Sarjana Kedokteran Gigi*



OLEH

JOE MAZMUR WATTIMENA

J011191041

**DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN GIGI MASYARAKAT DAN
PENCEGAHAN**

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

**EFEKTIVITAS GEL EKSTRAK BIJI PINANG (*Areca catechu* L.)
TERHADAP *BLEEDING TIME* PASCA PENCABUTAN GIGI PADA
MENCIT (*Mus musculus*)**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk
mencapai gelar Sarjana Kedokteran Gigi*

OLEH

JOE MAZMUR WATTIMENA

J011191041

**DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN GIGI MASYARAKAT DAN
PENCEGAHAN
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

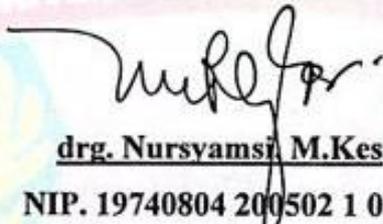
LEMBAR PENGESAHAN

Judul : Efektivitas Gel Ekstrak Biji Pinang (*Areca Catechu L.*)
Terhadap *Bleeding Time* Pasca Pencabutan Gigi pada Mencit (*Mus Musculus*)

Oleh : Joe Mazmur Wattimena/J011191041

Telah Diperiksa dan Disahkan
Pada Tanggal 13 November 2022

Oleh:
Pembimbing



drg. Nursyamsi M.Kes

NIP. 19740804 200502 1 006

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi

Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. Edy Machmud, drg., Sp.Prof (K)

NIP. 19631104 199401 1 001

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan mahasiswa yang tercantum dibawah ini:

Nama : Joe Mazmur Wattimena

NIM : J011191041

Judul Skripsi : Efektivitas Gel Ekstrak Biji Pinang (*Areca Catechu L.*)
Terhadap *Bleeding Time* Pasca Pencabutan Gigi pada Mencit
(*Mus Musculus*)

Menyatakan bahwa judul skripsi yang diajukan adalah judul yang baru dan tidak terdapat di perpustakaan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

Makassar, 13 November 2022

Koordinator Perpustakaan

FKG UNHAS



Amiruddin, S.Sos

NIP. 19661121 199201 1 003

PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Joe Mazmur Wattimena

NIM : J011191041

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul “Efektivitas Gel Ekstrak Biji Pinang (*Areca Catechu* L.) Terhadap *Bleeding Time* Pasca Pencabutan Gigi pada Mencit (*Mus Musculus*)” adalah benar merupakan karya sendiri dan tidak melakukan tindakan plagiat dalam penyusunannya. Adapun kutipan yang ada dalam penyusunan karya ini telah saya cantumkan sumber kutipannya dalam skripsi. Saya bersedia melakukan proses yang semestinya sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku jika ternyata skripsi ini sebagian atau keseluruhannya merupakan plagiat dari orang lain.

Demikian pernyataan ini dibuat untuk dipergunakan semestinya.

Makassar, 13 November 2022



Joe Mazmur Wattimena

NIM J011191041

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan berkat dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Efektivitas Gel Ekstrak Biji Pinang (*Areca Catechu L.*) Terhadap *Bleeding Time* Pasca Pencabutan Gigi Pada Mencit (*Mus Musculus*)”** sebagai syarat dalam menyelesaikan studi S1 pendidikan dokter gigi.

Perjalanan panjang telah penulis lalui dalam rangka menyelesaikan penulisan skripsi ini. Banyak hambatan yang dihadapi dalam penyusunannya. Namun, berkat kehendak-Nya dan segala dukungan yang diberikan penulis berhasil menyelesaikan penyusunan skripsi ini. Oleh karena itu, dengan penuh kerendahan hati, pada kesempatan ini patutlah kiranya penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset dan Teknologi Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi Republik Indonesia yang telah mendanai kegiatan Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) 2021 yang menunjang tersusunnya skripsi ini.
2. Orangtua serta saudara yang senantiasa mendoakan dan menjadi motivasi terbesar penulis dalam menempuh pendidikan dan penyelesaian skripsi ini.
3. Prof. Dr. Edy Machmud, drg., Sp.Pros (K) selaku dekan Fakultas Kedokteran Gigi di Universitas Hasanuddin.
4. drg. Nursyamsi, M.Kes selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu dan tenaganya dalam mendampingi, membimbing, mengarahkan, dan memberikan saran hingga akhir penyusunan skripsi.
5. Seluruh civitas akademika FKG Universitas Hasanuddin terutama staf Departemen Ilmu Kesehatan Gigi Masyarakat Universitas Hasanuddin yang telah banyak membantu penulis.
6. Teman-teman angkatan Alveolar 2019 yang tentu saja tidak bisa penulis sebutkan satu persatu.
7. Serta seluruh pihak yang telah membantu dalam proses penulisan skripsi ini baik secara langsung maupun tidak langsung.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritikan dan saran yang sifatnya membangun dari berbagai pihak.

Terakhir penulis berharap semoga tulisan ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan mendapat berkah dari Tuhan Yang Maha Esa.

Makassar, 13 November 2021

Joe Mazmur Wattimena

**EFEKTIVITAS GEL EKSTRAK BIJI PINANG (*Areca catechu* L.)
TERHADAP *BLEEDING TIME* PASCA PENCABUTAN GIGI PADA
MENCIT (*Mus musculus*)**

Joe Mazmur Wattimena¹, Nursyamsi²

¹Mahasiswa S1 Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin

²Dosen Departemen Ilmu Kesehatan Gigi Masyarakat Fakultas Kedokteran Gigi,
Universitas Hasanuddin

ABSTRAK

Latar belakang: Perdarahan pasca pencabutan gigi dapat berakibat fatal bila tidak ditangani dengan efektif. Tindakan lokal yang umum dilakukan dokter gigi adalah dengan penekanan oklusal menggunakan kasa kepada pasien untuk digigit pada bekas pencabutan. Terdapat metode lain dalam mempersingkat waktu perdarahan atau *bleeding time* (BT), seperti pemberian epinefrin atau asam traneksamat. Namun, penggunaan obat hemostatik tersebut memiliki efek samping. Epinefrin dapat mempengaruhi sirkulasi sistemik, sementara asam traneksamat dapat menimbulkan efek samping seperti reaksi hipersensitivitas, stroke, serangan jantung, emboli paru, dan deep vein thrombosis. Salah satu tumbuhan yang memiliki efek mempersingkat BT adalah buah pinang (*Areca catechu* L.) **Tujuan:** Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas pemberian gel ekstrak biji pinang (*Areca catechu* L.) dalam mempersingkat BT pasca pencabutan gigi. **Metode:** Penelitian ini merupakan *experimental laboratories* dengan desain *post test only control group design*. Objek yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 25 ekor mencit jantan. Terdapat 5 kelompok hewan uji yang terdiri dari satu kontrol negatif, kelompok kontrol positif dengan pemberian epinefrin, dan tiga kelompok perlakuan dengan pemberian gel ekstrak biji pinang dengan tiga konsentrasi berbeda yaitu 2%, 4%, dan 8%. Ekor mencit dipotong 3 mm dari ujung ekor kemudian bahan diaplikasikan pada luka potong ekor mencit. Darah ditetaskan pada kertas serap sampai berhenti sambil BT dihitung dan dianalisis. **Hasil:** terdapat perbedaan BT yang signifikan antar kelompok. **Kesimpulan:** Gel ekstrak biji pinang (*Areca catechu* L.) konsentrasi 8% lebih efektif dalam mempersingkat BT.

Kata kunci: biji pinang (*Areca catechu* L.), perdarahan, *bleeding time* (BT), gel

EFFECTIVENESS OF ARECA NUT (*Areca catechu* L.) SEED EXTRACT GEL ON BLEEDING TIME POST TOTAL REVOCATION IN MICE (*Mus musculus*)

Joe Mazmur Wattimena¹, Nursyamsi²

¹Student of Dentistry, Hasanuddin University

²Department of public dental health Faculty of Dentistry, Hasanuddin University

ABSTRACT

Background: Bleeding after tooth extraction can be fatal if not treated effectively. The local action that is commonly performed by dentists is occlusal pressure using gauze on the patient to bite on the extraction site. There are other methods of shortening the *bleeding time* (BT), such as administering epinephrine or tranexamic acid. However, the use of these hemostatic drugs has side effects. Epinephrine can affect systemic circulation, while tranexamic acid can cause side effects such as hypersensitivity reactions, stroke, heart attack, pulmonary embolism, and deep vein thrombosis. One of the plants that has the effect of shortening BT is areca nut (*Areca catechu* L.). **Objective:** The purpose of this study was to determine the effectiveness of betel nut extract gel (*Areca catechu* L.) in shortening BT after tooth extraction. **Methods:** This research is an experimental laboratory with a post test only control group design. The objects used in this study were 25 male mice. There were 5 groups of test animals consisting of one negative control, positive control group with epinephrine administration, and three treatment groups with areca seed extract gel with three different concentrations, namely 2%, 4%, and 8%. The mice tail was cut 3 mm from the tip of the tail then the material was applied to the mice tail cut wound. Blood was dripped on absorbent paper until it stopped while BT was counted and analyzed. **Results:** there was a significant difference in BT between groups. **Conclusion:** Areca seed extract gel (*Areca catechu* L.) concentration of 8% is more effective in shortening BT.

Keywords: Areca nut (*Areca catechu* L.), bleeding, bleeding time (BT), gel

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	iii
SURAT PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Pencabutan Gigi	4
2.2 Hemostasis.....	4
2.3 Mekanisme Hemostasis	4
2.3.1 Konstriksi Vaskular.....	4
2.3.2 Pembentukan Platelet Plug.....	5
2.3.3 Pembekuan Darah	7
2.3.4 Pembentukan Jaringan Fibrosa	8
2.4 Pinang (<i>Areca catechu</i> L.).....	8
2.4.1 Kebiasaan Mengunyah Pinang.....	9
2.4.2 Kandungan Biji Pinang	10
2.4.3 Kandungan Biji Pinang yang Berperan dalam Proses Hemostasis .	10
2.5 Mencit (<i>Mus musculus</i>)	12
2.5.1 Sistem Kardiovaskular Mencit.....	13
2.5.2 Pemeliharaan Mencit.....	14
2.6 <i>Bleeding Time</i>	14
BAB III KERANGKA TEORI DAN KONSEP	16
3.1 Kerangka Teori.....	16
3.2 Kerangka Konsep	17
BAB IV METODE PENELITIAN	18

4.1	Jenis Penelitian	18
4.2	Desain Penelitian	18
4.3	Tempat Penelitian	18
4.4	Waktu Penelitian	18
4.5	Sampel Penelitian	18
4.6	Besar Sampel	18
4.7	Kriteria Sampel.....	19
4.7.1	Kriteria Inklusi	19
4.7.2	Kriteria Eksklusi.....	19
4.8	Variabel Penelitian	19
4.9	Definisi Operasional Variabel	20
4.10	Alat dan Bahan Penelitian	20
4.10.1	Alat.....	20
4.10.2	Bahan.....	21
4.11	Prosedur Penelitian.....	21
4.11.1	Pembuatan Ekstrak Biji Pinang.....	21
4.11.2	Pembuatan Gel Ekstrak Biji Pinang.....	22
4.11.3	Perlakuan Hewan Uji	23
4.11.4	Pengukuran Bleeding Time.....	23
4.12	Alur Penelitian.....	24
4.13	Analisis Data	24
BAB V HASIL		25
5.1	Hasil Pengukuran Berat Badan Mencit	25
5.2	Hasil Pengukuran Bleeding Time.....	25
5.3	Uji Normalitas	27
5.4	Uji Kruskal-Wallis	28
5.5	Uji Mann-Whitney	28
BAB VI PEMBAHASAN.....		30
BAB VII PENUTUP.....		35
7.1	Kesimpulan.....	35
7.2	Saran	35
Lampiran 1. Surat Rekomendasi Persetujuan Etik.....		42

Lampiran 2. Surat Penugasan	43
Lampiran 3. Surat Persetujuan Pembimbing	44
Lampiran 4. Surat Izin Penelitian	45
Lampiran 5. Kartu Kontrol	46
Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian.....	48
Lampiran 7. Analisis Data.....	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.3 Proses Pembekuan Darah	7
Gambar 2.4 Pinang	9
Gambar 2.4.3.1 Struktur Molekul Flavonoid.	10
Gambar 2.4.3.2 Struktur Molekul Tanin	11
Gambar 2.5 Mencit	13
Gambar 5.2 Grafik Rerata <i>Bleeding Time</i> (detik) Tiap Kelompok Perlakuan	26

DAFTAR TABEL

Tabel 4.11 Formula Gel Ekstrak Biji Pinang	22
Tabel 5.1 Rerata Berat Badan Mencit	25
Tabel 5.2 Hasil Pengukuran <i>Bleeding Time</i> Setiap Kelompok Perlakuan	26
Tabel 5.3 Uji Normalitas	27
Tabel 5.4 Uji <i>Kruskal-Wallis</i>	28
Tabel 5.5 Uji <i>Mann-Whitney</i>	28

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pencabutan gigi adalah salah satu prosedur yang paling umum yang dilakukan dalam praktik kedokteran gigi. Pencabutan gigi dilakukan apabila gigi sudah tidak bisa dipertahankan lagi di dalam rongga mulut.¹ Pencabutan gigi yang ideal adalah pencabutan seluruh gigi atau akar gigi tanpa rasa sakit dengan trauma yang minimal sehingga bekas pencabutan akan sembuh secara normal dan tidak menimbulkan komplikasi.²

Salah satu komplikasi yang sangat sering terjadi setelah pencabutan adalah perdarahan. Perdarahan berarti keluarnya darah dari pembuluh darah yang disebabkan rusaknya dinding pembuluh darah akibat dari trauma atau penyakit.³ Perdarahan yang normal setelah pencabutan gigi biasanya akan berhenti setelah 3-10 menit.^{2,4,5} *Post extraction bleeding* (PEB) adalah perdarahan yang terjadi setelah proses ekstraksi gigi dilakukan. PEB umumnya berhenti dalam waktu delapan jam setelah ekstraksi. Namun, terkadang perdarahan dapat terus berlanjut dan berujung pada situasi yang mengancam jiwa. Lockhart telah memberikan empat kriteria untuk mendefinisikan PEB, yaitu:⁶

- a. Berlanjut lebih dari 12 jam;
- b. Menyebabkan pasien menelepon atau kembali ke dokter gigi, atau pergi ke unit gawat darurat dan kecelakaan;
- c. Menghasilkan perkembangan hematoma besar atau ekimosis di dalam jaringan lunak mulut; atau
- d. Memerlukan transfusi darah, rawat inap, atau keduanya.

Perdarahan yang berlangsung selama lebih dari 30-60 menit, bahkan hingga berjam-jam memerlukan tindakan khusus baik secara lokal ataupun sistemik untuk mencegah terjadinya kehilangan darah yang lebih banyak.⁷

Tindakan lokal yang umum dilakukan dokter gigi adalah dengan penekanan oklusal menggunakan kasa yang diberikan kepada pasien untuk digigit pada bekas pencabutan gigi selama 30-45 menit untuk mengontrol perdarahan yang terjadi^{2,7}.

Terdapat metode lain dalam mengontrol perdarahan, seperti pemberian epinefrin sebagai vasokonstriktor dengan cara menyempitkan pembuluh darah atau pemberian asam traneksamat sebagai antidibrinolitik yang bekerja dengan menghambat pemecahan fibrin polimer oleh plasmin sehingga waktu perdarahan menjadi lebih singkat.^{8,9} Namun, penggunaan obat hemostatik tersebut memiliki efek samping. Epinefrin dapat mempengaruhi sirkulasi sistemik, sementara asam traneksamat dapat menimbulkan efek samping seperti reaksi hipersensitivitas, stroke, serangan jantung, emboli paru, dan *deep vein thrombosis*.¹⁰

Indonesia merupakan suatu negara yang kaya akan tumbuhan obat. Pinang merupakan salah satu tumbuhan yang telah dikenal sejak ratusan tahun lalu dapat mengobati berbagai masalah kesehatan gigi dan mulut. Kebiasaan mengunyah pinang telah lama ada di Indonesia. Di Indonesia, pinang diambil bijinya dan dikunyah bersama dengan sirih. Kebiasaan ini telah dilakukan hampir seluruh daerah di Indonesia seperti Sumatera, Jawa, Kalimantan, Nusa Tenggara, Tana Toraja, dan Papua. Masyarakat meyakini dengan mengunyah biji pinang akan memberikan manfaat seperti menghilangkan nafas, menguatkan gigi, dan tubuh terasa segar.^{11,12} Biji pinang mengandung polifenol berupa flavonoid dan tanin yang berfungsi dalam mempersingkat waktu perdarahan. Beberapa penelitian telah menunjukkan adanya efek hemostasis ekstrak biji pinang yang diberikan secara sistemik pada hewan percobaan.¹³

Berdasarkan pemaparan diatas, penulis tertarik untuk meneliti efek gel ekstrak biji pinang yang diaplikasikan secara topikal terhadap waktu perdarahan pada luka potong ekor mencit untuk nantinya diaplikasikan pada pencabutan gigi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka rumusan masalah dalam penelitian ini ialah, bagaimana efektivitas gel ekstrak biji pinang (*Areca catechu* L.), dalam mempersingkat *bleeding time*?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui efektivitas pemberian gel ekstrak biji pinang (*Areca catechu* L.) dalam mempersingkat *bleeding time* dan melihat konsentrasi gel mana yang paling baik digunakan sebagai kontrol perdarahan.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini bermanfaat untuk membuktikan efektivitas pemberian gel ekstrak biji pinang dalam mempersingkat *bleeding time* pasca cabut gigi dan diharapkan dapat menjadi acuan untuk mengembangkan obat tradisional untuk mempersingkat *bleeding time* dalam upaya peningkatan kesehatan gigi dan mulut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pencabutan Gigi

Pencabutan gigi didefinisikan sebagai pencabutan seluruh gigi atau akarnya tanpa rasa sakit dengan trauma minimal dari tulang alveolar sehingga luka sembuh dengan komplikasi yang minimal.² Pencabutan dilakukan apabila gigi tidak dapat dipertahankan lagi di dalam rongga mulut. Gigi yang tidak dapat dipertahankan dapat disebabkan oleh karies, penyakit periodontal, fraktur, atau perawatan ortodontik.¹ Setelah gigi dicabut akan terbentuk luka atau soket pada tulang alveolar. Soket gigi akan sembuh dengan sendirinya yang dimulai dari pembekuan darah hingga terbentuk jaringan ikat baru yang akan menutup soket.¹⁴

2.2 Hemostasis

Hemostasis didefinisikan sebagai pencegahan kehilangan darah. Hemostasis adalah mekanisme alami tubuh untuk menghentikan perdarahan. Keadaan hemostasis dapat dicapai dalam beberapa mekanisme: (1) penyempitan pembuluh darah, (2) pembentukan sumbat trombosit, (3) pembekuan darah, dan (4) pembentukan jaringan fibrosa ke dalam bekuan darah untuk menutup lubang di pembuluh secara permanen.¹⁵

2.3 Mekanisme Hemostasis

2.3.1 Konstriksi Vaskular

Setelah pembuluh darah rusak atau pecah, trauma pada dinding pembuluh darah menyebabkan otot polos di dinding berkontraksi, dan secara instan mengurangi aliran darah dari pembuluh darah. Kontraksi ini dihasilkan dari spasme miogenik lokal, faktor autokoid lokal dari jaringan yang mengalami trauma dan trombosit darah, dan refleksi dari saraf. Refleksi saraf diinisiasi dari impuls saraf nyeri atau impuls sensorik lainnya yang berasal dari pembuluh yang mengalami trauma atau jaringan di dekatnya. Namun, vasokonstriksi mungkin hasil dari kontraksi miogenik lokal pembuluh darah yang diinisiasi oleh kerusakan

langsung pada dinding pembuluh darah. Untuk pembuluh darah yang lebih kecil, trombosit bertanggung jawab atas sebagian besar vasokonstriksi dengan melepaskan zat vasokonstriktor, tromboksan A₂. Semakin parah suatu pembuluh darah mengalami trauma, semakin besar derajat spasme vaskuler. Spasme dapat berlangsung selama beberapa menit atau bahkan berjam-jam, selama waktu itu proses penyumbatan trombosit dan pembekuan darah dapat berlangsung.¹⁵

2.3.2 Pembentukan Platelet Plug

Jika luka yang terjadi di pembuluh darah yang sangat kecil, luka itu biasanya ditutup oleh sumbat trombosit (*platelet plug*) daripada gumpalan darah (*blood clot*).

Platelets atau juga disebut trombosit adalah sel darah yang berperan penting dalam proses pembekuan darah. Trombosit berbentuk seperti cakram dengan diameter 1-4 μ m. Trombosit terbentuk di sumsum tulang belakang dari megakariosit. Konsentrasi trombosit normal dalam darah berkisar antara 150.000-300.000/ μ L. Trombosit memiliki banyak karakteristik fungsional sebagai sebuah sel, walaupun tidak memiliki inti dan tidak dapat bereproduksi. Di dalam sitoplasmanya terdapat (1) molekul aktin dan miosin, yang merupakan protein kontraktile yang serupa dengan yang ditemukan dalam sel otot, dan masih merupakan protein kontraktile lain, trombostenin, yang dapat menyebabkan trombosit berkontraksi; (2) residu dari retikulum endoplasma dan aparatus Golgi yang mensintesis berbagai enzim dan terutama menyimpan sejumlah besar ion kalsium; (3) mitokondria dan sistem enzim yang mampu membentuk adenosin trifosfat (ATP) dan adenosin difosfat (ADP); (4) sistem enzim yang mensintesis prostaglandin, yang merupakan hormon lokal yang menyebabkan banyak reaksi vaskular dan jaringan lokal lainnya; (5) protein penting yang disebut faktor penstabil fibrin, yang akan kita bahas nanti dalam kaitannya dengan pembekuan darah; dan (6) faktor pertumbuhan yang menyebabkan sel endotel pembuluh darah, sel otot polos pembuluh darah, dan fibroblas berkembang biak dan tumbuh, sehingga menyebabkan pertumbuhan sel yang pada akhirnya membantu memperbaiki dinding pembuluh darah yang rusak.

Pada permukaan membran sel trombosit terdapat lapisan glikoprotein yang menolak perlekatan pada endotel normal namun menyebabkan perlekatan pada area dinding pembuluh darah yang cedera, terutama pada sel endotel yang cedera dan terlebih lagi pada kolagen yang terpapar dari dalam dinding pembuluh darah. Selain itu, membran trombosit mengandung sejumlah besar fosfolipid yang mengaktifkan beberapa tahap dalam proses pembekuan darah, seperti yang akan kita bahas nanti. Dengan demikian, trombosit adalah struktur aktif. Trombosit memiliki waktu paruh dalam darah 8 sampai 12 hari, jadi selama beberapa minggu proses fungsionalnya habis; trombosit kemudian dihilangkan dari sirkulasi terutama oleh sistem makrofag jaringan. Lebih dari satu setengah dari trombosit dikeluarkan oleh makrofag di limpa, di mana darah melewati kisi-kisi trabekula yang rapat.¹⁵

Mekanisme *Platelet Plug*

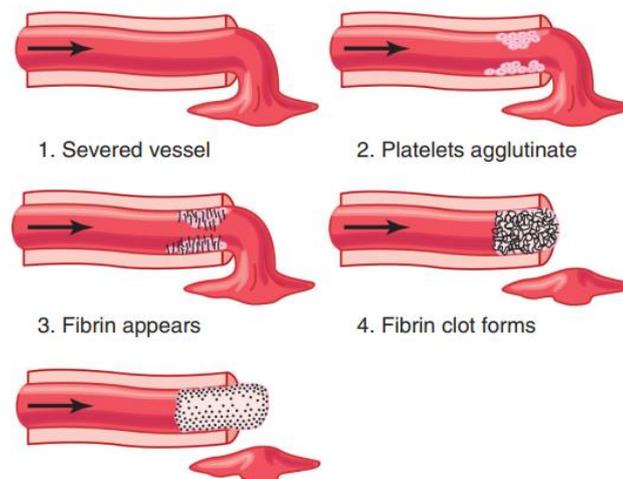
Saat trombosit berkontak dengan permukaan pembuluh darah yang rusak, terutama dengan serat kolagen di dinding pembuluh darah, trombosit dengan cepat berubah karakteristiknya. Trombosit mulai membengkak, mengambil bentuk tidak beraturan dengan banyak pseudopoda yang menonjol dari permukaannya; protein kontraktilnya berkontraksi dengan kuat dan menyebabkan pelepasan butiran yang mengandung banyak faktor aktif. Trombosit menjadi lengket sehingga dapat melekat pada kolagen di dalam jaringan dan protein yang disebut faktor von Willebrand yang bocor ke dalam jaringan trauma dari plasma. Trombosit mengeluarkan sejumlah besar ADP, dan enzimnya membentuk tromboksan A₂. ADP dan tromboksan ini juga akan mengaktifkan trombosit yang berada didekatnya, dan trombosit tambahan ini akan menempel pada trombosit teraktivasi lainnya.

Oleh karena itu, akan terjadi peningkatan trombosit yang signifikan di tempat terjadinya trauma pada dinding pembuluh darah yang rusak dan akan terus menarik lebih banyak trombosit tambahan sehingga akan membentuk sumbat trombosit atau yang dikenal dengan *platelet plug* atau sumbat trombosit. Sumbat trombosit ini mula-mula longgar, tetapi biasanya dapat menghentikan perdarahan jika lubang vaskularnya kecil. Kemudian, selama proses pembekuan darah

berikutnya, benang-benang fibrin akan terbentuk. Benang-benang ini nantinya melekat erat pada trombosit, sehingga membentuk sumbat yang kokoh.¹⁵

2.3.3 Pembekuan Darah

Sekitar lima puluh zat penting mempengaruhi mekanisme pembekuan darah. Kaskade pembekuan darah hemostasis sekunder terutama terdiri dari dua jalur utama: (i) intrinsik (jalur aktivasi kontak) (ii) ekstrinsik (jalur TF). Proses pembekuan darah dapat diklasifikasikan menjadi tiga langkah mantap yang penting sebagai berikut: (i) keterlibatan kaskade kompleks, memicu reaksi kimia yang dimediasi oleh faktor koagulasi yang merespon membentuk untaian fibrin untuk mengkonsolidasikan sumbat trombosit; (ii) konversi protrombin (PT) menjadi trombin, yang dikatalisis oleh aktivator PT; dan (iii) konversi Fib menjadi fibrin, yang akhirnya menjerat plasma, trombosit, dan sel darah untuk membentuk bekuan yang lebih kuat.¹⁶



Gambar 2.3 Proses Pembekuan Darah

Bekuan darah mulai berkembang dalam 15-20 detik jika trauma pada dinding pembuluh darah sudah parah dan dalam 1 sampai 2 menit jika traumanya kecil. Substansi aktivator dari dinding pembuluh darah yang mengalami trauma, dari trombosit, dan dari protein darah yang menempel pada dinding pembuluh darah yang mengalami trauma memulai proses pembekuan. Peristiwa fisik dari

proses ini ditunjukkan pada Gambar 2.3. Dalam waktu 3-6 menit setelah rusaknya pembuluh darah, seluruh lubang pembuluh yang rusak akan terisi oleh bekuan darah jika lubang pembuluh darah tidak terlalu besar. Setelah 20-60 menit, bekuan darah akan menutup pembuluh darah.¹⁵

2.3.4 Pembentukan Jaringan Fibrosa

Setelah bekuan darah terbentuk, ada dua hal yang dapat terjadi: (1) dapat diinvasi oleh fibroblas, yang kemudian membentuk jaringan ikat di seluruh bekuan, atau (2) dapat larut. Secara umum, bekuan yang terbentuk di dinding pembuluh darah dengan lobang yang kecil adalah invasi oleh fibroblas, yang dimulai dalam beberapa jam setelah bekuan terbentuk. Proses ini akan terus berlanjut sampai bekuan menjadi jaringan fibrosa dalam waktu sekitar 1-2 minggu. Sebaliknya, bila kelebihan darah telah bocor ke dalam jaringan dan terjadi bekuan jaringan di tempat yang tidak diperlukan, zat khusus di dalam bekuan itu sendiri biasanya menjadi aktif. Zat-zat ini berfungsi sebagai enzim untuk melarutkan bekuan.¹⁵

2.4 Pinang (*Areca catechu* L.)

Pinang dapat tumbuh hingga 20 m. Pinang memiliki ciri batang berkayu tegak, dengan diameter 15-20 cm. Daun majemuk berupa roset batang, anak daun dengan ujung ujung robek dan bergerigi. Buah pinang berbentuk lonjong, variasi warna hijau, merah, dan jingga. Pinang dapat tumbuh optimal pada ketinggian 0-1400 mdpl. Pinang dimanfaatkan untuk tanaman hias dan obat tradisional.^{17,18}

Taksonomi pinang adalah sebagai berikut.

Kingdom: : *Plantae*
Division : *Tracheophyta*
Class : *Magnoliopsida*
Order : *Arecales*
Family : *Arecaceae*
Genus : *Areca* L.

Species : *Areca catechu* L.



Gambar 2.4 Pinang

2.4.1 Kebiasaan Mengunyah Pinang

Asal usul kebiasaan mengunyah Pinang tidak diketahui dengan pasti, namun, kebiasaan ini diperkirakan sudah ada sejak 2000 tahun lalu di Asia. Kebiasaan ini tersebar pada beberapa negara seperti Sri Lanka, Bangladesh, Thailand, Kamboja, Malaysia, China, dan Indonesia dan telah meluas ke Eropa. Ada perbedaan komposisi dari tiap daerah dalam mengunyah pinang. Di Kamboja, pada umumnya orang menambahkan tembakau untuk digunakan menggosok gusi/membersihkan giginya setelah mengunyah biji pinang. Di Guam, biji pinang mengkal dikunyah langsung dengan atau tanpa daun sirih. Beberapa orang menambahkan biji pinang dengan tembakau. Di Indonesia, biji pinang dikunyah dahulu, kemudian tembakau digunakan untuk membersihkan mulut dan disimpan beberapa saat di dalam mulut.¹⁹

Di Indonesia kebiasaan ini dikenal dengan sebutan menyirih dan sudah dikenal sejak abad ke-6 masehi. Kebiasaan menyirih pinang dilakukan hampir seluruh daerah di Indonesia seperti Sumatera, Jawa, Kalimantan, Nusa Tenggara, Tana Toraja, dan Papua. Menyirih adalah tradisi masyarakat dengan komposisi dasar yaitu daun sirih, biji pinang, kapur, gambir dan tembakau. Bahan-bahan tersebut dibungkus dengan daun sirih kemudian dikunyah. Masyarakat meyakini dengan kebiasaan menyirih akan memberikan manfaat seperti menghilangkan nafas, menguatkan gigi, dan tubuh terasa segar.^{11,12}

2.4.2 Kandungan Biji Pinang

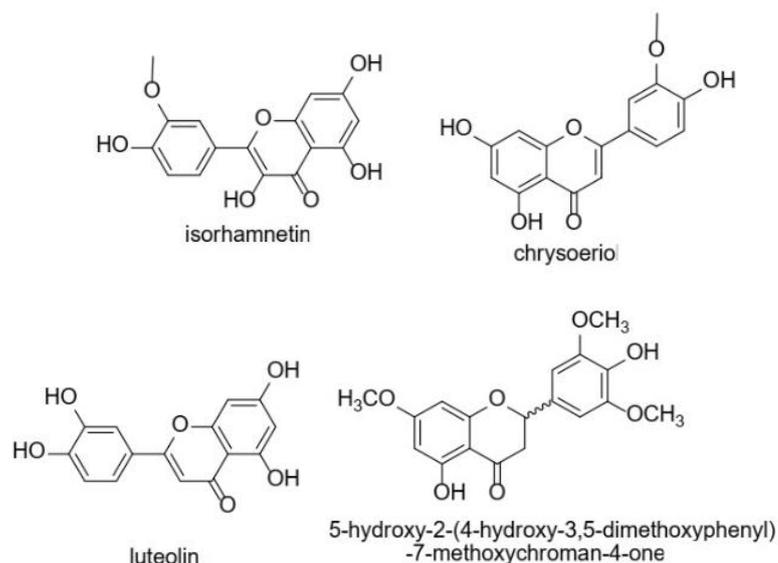
Kandungan utama buah pinang adalah karbohidrat, lemak, protein, serat kasar, polifenol (flavonoid dan tanin), alkaloid dan bahan mineral. Polifenol (flavonoid, tanin) merupakan bagian besar dari berat kering buah pinang yang bersifat astrigen. Buah pinang mengandung setidaknya sembilan alkaloid piridin terkait struktural termasuk arecoline, arecaidine, arecaine, arecolidine, guvacine, isoguvacine, guvacoline, dan coniine.^{20,21}

2.4.3 Kandungan Biji Pinang yang Berperan dalam Proses Hemostasis

2.4.3.1. Flavonoid

Flavonoid adalah senyawa polifenol, ditandai dengan inti flavan. Flavonoid dapat dibagi menjadi 2-fenilkroman (flavonol, flavon, flavanon, flavan-3-ol, antosianidin dan tanin terkondensasi) dan 3-fenilkroman (isoflavonoid). Trombosit berperan sangat penting tidak hanya dalam proses hemostasis tetapi juga dalam proses penyembuhan luka.²² Sebagian besar penelitian menunjukkan efek flavonoid terhadap produksi platelet, khususnya agregasi trombosit sebagai respons terhadap beberapa agonis seperti kolagen, ADP, U46619, dan trombin.¹³

Flavonoid terutama terkandung dalam biji dan buah pinang (*Areca catechu* L.) diperoleh empat flavonoid: isorhamnetin, chrysoeriol, luteolin dan (\pm)- 5-hidroksi-2-(4-hidroksi-3,5-dimetoksifenil)-7-methoxychroman-4-one.²¹

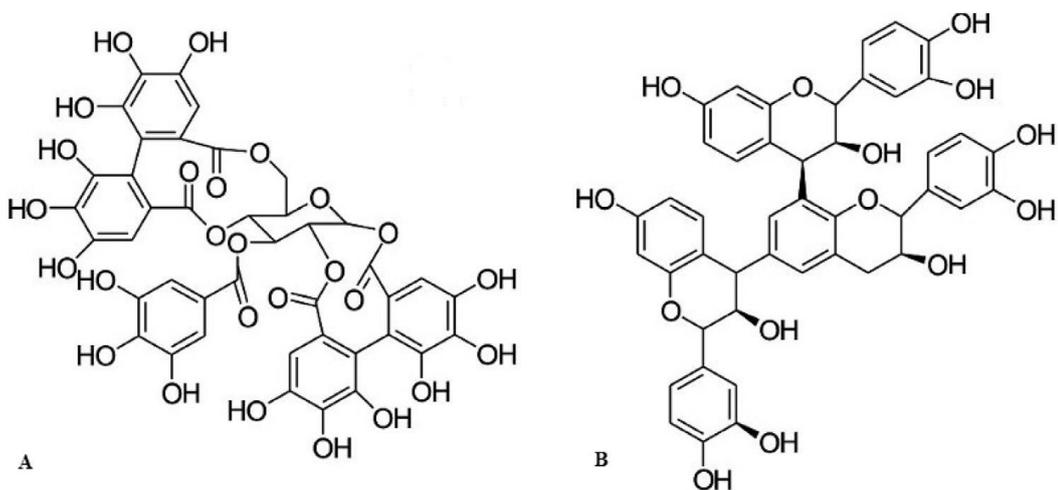


Gambar 2.4.3.1 Struktur Molekul Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa yang mampu mempercepat hemostasis. Flavonoid berfungsi sebagai antiinflamasi dengan cara menghambat asam arakidonat. Pelepasan asam arakidonat yang terhambat dapat menyebabkan substrat arakidonat berkurang pada siklus siklooksigenase dan lipooksigenase sehingga akan menekan jumlah prostasiklin. Turunnya prostasiklin ini akan menyebabkan agregasi trombosit lebih banyak sehingga waktu perdarahan menjadi lebih singkat.^{23,24}

2.4.3.2. Tanin

Tanin adalah senyawa metabolit sekunder polifenol utama yang didistribusikan secara luas sekitar 5 hingga 10% dari bahan tanaman vaskular kering yang ditemukan terutama di kulit kayu, batang, biji, akar, kuncup, dan daun. Tanin juga terdapat dalam anggur, blackberry, stroberi, kenari, kacang mete, hazelnut, mangga, teh, dan pinang. Tanin bertindak sebagai agen pertahanan tanaman, melindungi pohon dari jamur, patogen, serangga dan hewan herbivora. Secara garis besar, tanin dikategorikan menjadi dua kelompok utama, yaitu tanin terkondensasi dan tanin terhidrolisis. Tanin terkondensasi terdiri dari flavonoid (flavan 3-ol atau flavan 3, 4-diol) tanpa inti gula, namun tanin terhidrolisis terdiri dari asam ellagic dan galat dengan inti gula terutama glukosa.²⁵



Gambar 2.4.3.2 Struktur Molekul Tanin. (A) tanin terhidrolisis dan (B) tanin terkondensasi

Tanin dalam biji pinang (*Areca catechu* L.) adalah tanin (proanthocyanidins), juga disebut sebagai turunan flavanol, yang ada setelah bergabung dengan arecoline dan kandungan dalam *Areca catechu* L. sekitar 15%. Beberapa tanin telah diisolasi dan dikonfirmasi sebagai arecatannin A1, arecatannin A2, arecatannin A3, arecatannin B1, arecatannin B2 arecatannin C1.²¹

Tanin adalah senyawa yang banyak ditemukan ditanaman, salah satunya pinang. Tanin merupakan senyawa yang bersifat astrigent dan dapat membantu menghentikan pendarahan melalui vasokonstriksi.^{26,27} Tanin mempercepat pelepasan protein dari sel dan mengendapkannya pada permukaan sel. Tanin juga mengurangi sekresi dan permeabilitas kapiler, kontraksi ruang antar sel, pengerasan endotel kapiler dan membentuk lapisan pelindung kulit yang membuat lapisan sel superfisial mengencang dan menyusut.²⁸ Hal ini akan mengakibatkan vasokonstriksi lokal dari kapiler. Tanin juga dapat mengendapkan protein darah seperti albumin. Proses pengendapan protein ini akan menginduksi sintesis tromboksan A2 untuk meningkatkan agregasi trombosit, sehingga mempercepat pembentukan sumbatan trombosit sementara pada pembuluh darah yang cedera.^{24,29,30}

2.5 Mencit (*Mus musculus*)

Mencit (*Mus musculus*) merupakan hewan yang paling banyak digunakan sebagai model suatu eksperimen. Hal ini dikarenakan kemampuan reproduksi mencit yang sangat cepat dan perawatannya yang sederhana dan tidak membutuhkan biaya yang mahal. Selain itu, mencit sering digunakan karena kemiripan antara sel mencit dan manusia. Hal ini didasarkan dari *class* mencit dalam taksonomi yang berada dalam *class* mamalia sama seperti manusia.³¹

Taksonomi mencit adalah sebagai berikut.^{32,33}

Kingdom: : *Animalia*
Phylum : *Chordata*
Class : *Mammalia*
Order : *Rodentia*
Suborder : *Myomorpha*

Family : *Muridae*
Genus : *Mus*
Species : *Mus musculus*



Gambar 2.5 Mencit (*Mus musculus*)

Mencit memiliki siklus hidup yang relatif pendek, jumlah anak setiap kelahiran banyak, variasi sifat tinggi, mudah ditangani. Mencit dapat hidup hingga 1-3 tahun. Mencit dapat menghasilkan kurang lebih satu juta keturunan dalam 1 tahun. Dimana produktivitas seksualnya berlangsung selama 7-8 bulan dengan rata-rata anak yang dilahirkan sebanyak 6-10 anak/kelahiran.

Kondisi mencit dalam suatu penelitian harus diperhatikan. Syarat hewan coba dalam suatu penelitian adalah bebas dari mikroorganisme patogen, mempunyai kemampuan reaksi imunitas yang baik, kepekaan hewan terhadap suatu penyakit, dan performa atau anatomi tubuh hewan percobaan yang dikaitkan dengan sifat genetiknya.³¹

2.5.1 Sistem Kardiovaskular Mencit

Sistem kardiovaskular pada mencit mirip dengan sistem kardiovaskular pada manusia. Organ utamanya adalah jantung, dan pembuluh darah seperti aorta arteri dan vena. Jantung pada mencit memiliki 4 ruang, dinding atrium tipis, dan dinding ventrikelnya tebal seperti manusia. Tekanan darah rata-rata sistolik berkisar 84-105 mmHg. Perubahan suhu tidak serta merta meningkatkan tekanan

darah mencit. Denyut jantung mencit berkisar antara 310-840 per menit.³⁴ Ukuran pembuluh darah pada ekor mencit sama dengan ukuran pembuluh darah kapiler pada gigi manusia.⁷

2.5.2 Pemeliharaan Mencit

Kandang mencit dapat berupa kotak dengan ukuran 40 cm × 30 cm × 18 cm untuk kepadatan 5-7 ekor mencit. Kandang dapat berubah plastik, alumunium, atau baja tahan karat, atau dapat juga dari bahan kaca seperti akuarium. Kandang mencit harus mudah dibersihkan, disterilkan, dan tidak mudah dikerat oleh mencit. Dasar kandang diberi materi yang dapat menyerap air, dan diganti sesegera mungkin jika sudah basah. Bahan yang cocok untuk alas kandang mencit dapat berupa sobekan kertas, serutan kayu/sisa gergajian, sekam padi, atau zeolit aktif. Kandang mencit diletakkan di ruangan yang bersih, terlindung dari angin, hujan, dan cahaya matahari langsung, sirkulasi udara memadai, dan berada pada suhu 20-35°C dengan kelembaban 45-55%.³⁴

Pakan mencit dibuat dengan memperhatikan zat gizi seperti karbohidrat, protein, lemak, mineral, dan vitamin. Kebutuhan pakan satu ekor mencit $\pm 10\%$ (pakan kering) dari bobot tubuhnya perhari. Mencit dewasa dapat memakan 3-5 gr per hari. Pertimbangan lain pemberian pakan mencit adalah dilihat dari berat normal mencit. Pertumbuhan berat badan normal yaitu 1 gr/ekor/hari. Hal tersebut berkaitan dengan konsumsi pakan yaitu 10 gr/ekor/hari akan meningkatkan pertumbuhan berat badan 1 gr/ekor/hari. Berat mencit jantan umur 4 minggu mencapai 18-20 gr, jantan dewasa kira-kira 20-40 gr, sedangkan pada betina 18-35 gr.³⁴

2.6 *Bleeding Time*

Perdarahan/*bleeding/hemorrhage* berarti keluarnya darah dari pembuluh darah. Perdarahan kecil digolongkan menurut ukurannya seperti petekie (sangat kecil), purpura (hingga 1cm), dan ekimoses (lebih besar).³

Bleeding Time (BT) didefinisikan sebagai interval waktu ketika perdarahan dimulai dan ketika pendarahan berhenti karena pembentukan sumbat platelet

sementara.^{35,36} BT dipengaruhi oleh fungsi trombosit dan aktivasi serta interaksi antara sel endotel di jalur arteri, agregasi dan koagulasi.³⁶ Ketika ujung tajam menusuk jari, perdarahan biasanya terjadi selama 1-6 menit tergantung kedalaman luka dan derajat hiperemia.¹⁵