

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS FERACRYLUM 1% DAN
FERACRYLUM 4% DALAM MENGHENTIKAN PERDARAHAN
SETELAH TINDAKAN INSISI GINGIVA**

Studi *in vivo* pada tikus wistar

Karya Tulis Ilmiah

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran Gigi



Oleh

Adilah Tsamarah

31101700004

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2022



KARYA TULIS ILMIAH

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS FERACRYLUM 1%
DAN FERACRYLUM 4% DALAM MENGHENTIKAN
PERDARAHAN SETELAH TINDAKAN INSISI
GINGIVA**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Adilah Tsamarah

31101700004


Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Pada tanggal 29 Juli 2022
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

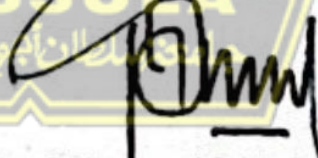
Ketua Tim Penguji


Dr. drg. Jaka Kusnanta, Sp.BM

Anggota Tim Penguji I


drg. Erwid Fatchur Rahman, Sp.BMM

Anggota Tim Penguji II


drg. Rahmawati Sri P, M. Med. Ed

Semarang, **01 SEP 2022**
Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Islam Sultan Agung
Dekan,




Dr. drg. Yayun Siti Rochmah, Sp.BM
NIK. 210100058

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

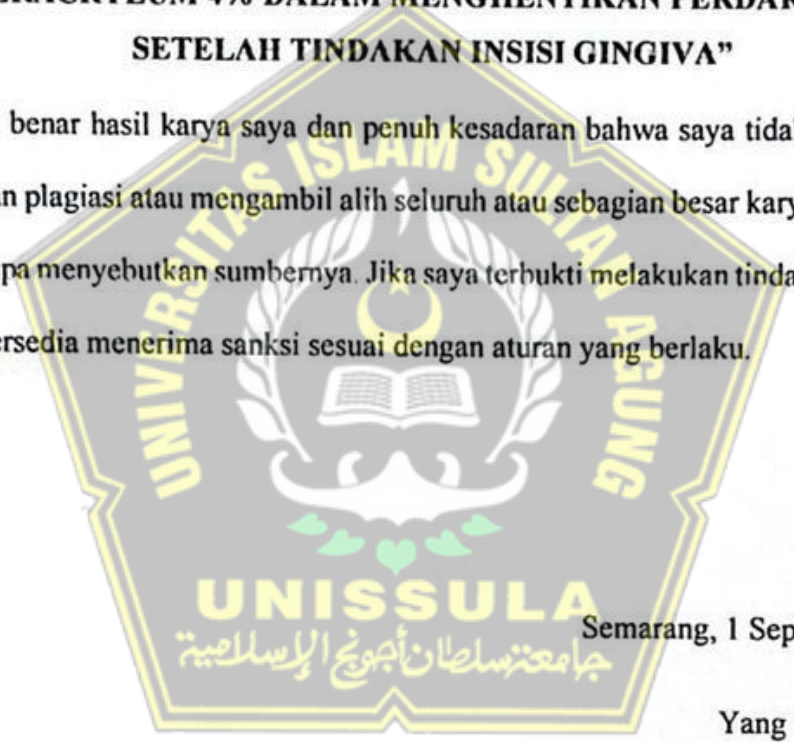
Nama : Adilah Tsamarah

NIM : 31101700004

Dengan ini saya nyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang berjudul:

**“PERBANDINGAN EFEKTIVITAS FERACRYLUM 1% DAN
FERACRYLUM 4% DALAM MENGHENTIKAN PERDARAHAN
SETELAH TINDAKAN INSISI GINGIVA”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.



Semarang, 1 September 2022

Yang menyatakan,



(Adilah Tsamarah)

SURAT PERNYATAAN PUBLIKASI KARYA TULIS ILMIAH

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Adilah Tsamarah

NIM : 31101700004

Program Studi : Kedokteran Gigi

Fakultas : Fakultas Kedokteran Gigi

Alamat Asal : Dusun Tarukan RT 02 RW 05 Desa Candi Kec. Bandungan Kab. Semarang

No HP/Email : 089620678772/ adilah.tsamarah44@std.unissula.ac.id

Dengan ini menyerahkan karya ilmiah berupa Tugas Akhir / Skripsi / Tesis / Disertasi dengan judul:

“PERBANDINGAN EFEKTIVITAS FERACRYLUM 1% DAN FERACRYLUM 4% DALAM MENGHENTIKAN PERDARAHAN SETELAH TINDAKAN INSISI GINGIVA”

Kemudian menyetujuinya menjadi hak milik Universitas Islam Sultan Agung serta memberikan Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif untuk disimpan, dialih mediakan, dikelola dalam pangkalan data, dan dipublikasikannya di internet atau media lain untuk kepentingan akademis selama tetap mencerminkan nama penulis sebagai pemilik Hak Cipta.

Pernyataan ini saya buat dengan sungguh-sungguh. Apabila dikemudian hari terbukti ada pelanggaran Hak Cipta/Plagiarism dalam karya tulis ilmiah ini, maka segala bentuk tuntutan hukum yang timbul akan saya tanggung secara pribadi tanpa melibatkan pihak Universitas Islam Sultan Agung.

Semarang, 1 September 2022

Yang Menyatakan,



(Adilah Tsamarah)

MOTTO DAN PERSEMBAHAN

MOTTO

“Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan, maka apabila kamu telah selesai (dari suatu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain, dan hanya kepada Allah lah hendaknya kamu berharap”

(Q.S. Al-Insyirah: 6-8)

PERSEMBAHAN



*Karya Tulis Ini Dipersembahkan Kepada
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung
Dosen Pembimbing dan Penguji
Kedua Orang Tua dan Keluarga Besar
Teman-Teman Fkg Unissula Angkatan 2017
Semua Pihak Yang Membantu dalam Pembuatan Karya Tulis Ilmiah Ini*

PRAKATA

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirabbilalamin, segala puji syukur saya haturkan kepada Allah SWT atas segala berkah, rahmat dan hidayah-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan Karya Tulis Ilmiah. Shalawat serta salam senantiasa terlimpahkan kepada Rasulullah Muhammad SAW yang selalu kita nantikan syafaatnya.

Penulis merasa bahwa karya tulis ilmiah dengan judul “PERBANDINGAN EFEKTIVITAS FERACRYLUM 1% DAN FERACRYLUM 4% DALAM MENGHENTIKAN PERDARAHAN SETELAH TINDAKAN INSISI GINGIVA” ini tidak lepas dari bimbingan, bantuan dan dukungan dari berbagai pihak yang mengenal penulis. Penulis juga merasa bahwa dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini masih banyak kekurangan dan penulis mengucapkan terimakasih pada semua pihak atas segala bimbingan, bantuan, dukungan dan kontribusi segala aspek yang telah diberikan secara ikhlas sehingga tugas karya tulis ilmiah penulis dapat terselesaikan. Sebagai rasa syukur dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya kepada:

1. Dr.drg Yayun Siti Rochmah, Sp. BM selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. drg. Erwid Fatchur Rahman, Sp. BMM selaku dosen pembimbing I yang telah membimbing, mengarahkan, serta meluangkan waktu dan pikiran untuk menyumbangkan gagasan dalam penyusunan karya tulis ilmiah

dengan sabar dan penuh pengertian sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkah dan rahmat atas kesabaran dan ketulusan yang diberikan.

3. drg. Rahmawati Sri P, M.Med.Ed selaku dosen pembimbing II yang telah membimbing, mengarahkan, serta meluangkan waktu dan pikiran untuk menyumbangkan gagasan dalam penyusunan karya tulis ilmiah dengan sabar dan penuh pengertian sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkah dan rahmat atas kesabaran dan ketulusan yang diberikan.
4. Dr.drg. Jaka Kusnanta, Sp. BM selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji, mengarahkan, menasehati, memberi masukan, memotivasi dan saran yang membangun dalam penulisan karya tulis ilmiah sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkah dan rahmat atas kesabaran dan ketulusan yang diberikan.
5. Orang tua tercinta Siti Solekah yang penuh kesabaran dan kasih sayang selalu memotivasi penulis untuk terus belajar, memberikan doa dan dukungan serta kepada adik-adik tercinta yang selalu menyemangati penulis juga seluruh keluarga besar penulis yang tidak pernah lelah memberikan semangat dan dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah dengan baik.

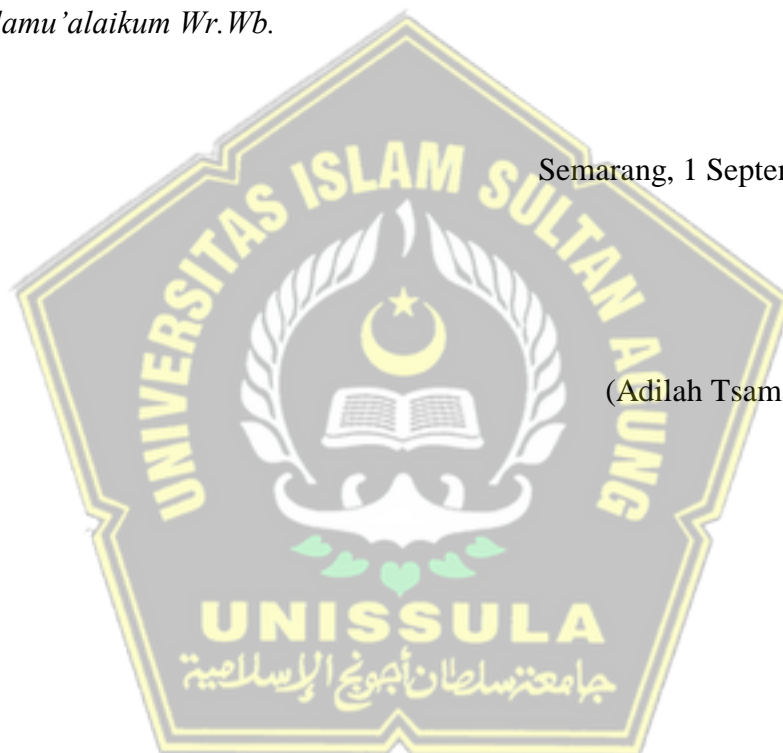
6. Seluruh dosen dan staf karyawan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang membimbing, mendidik selama menuntut ilmu di dalam pendidikan sarjana kedokteran gigi.
7. Pihak Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang yang telah mengizinkan penulis untuk melakukan penelitian.
8. Ibu Tika dan Ibu Suwarti yang telah membantu proses berjalannya penelitian.
9. Teman seperbimbingan penulis Afra Sinta Liliyana dan Anna Zulfa yang telah membantu dan memberikan dukungan, semangat dan motivasi dalam penyelesaian Karya Tulis Ilmiah ini.
10. Teman-teman penulis Hasna Salsabiel, Sinta Nindia, Claudia Sekar, Regita Bella, Rahma Sania, Nabila Salma, Adelina Prisca serta Taufiqurrachman yang selalu membantu penulis serta memberikan semangat dalam penulisan Karya Tulis Ilmiah.
11. Teman-teman di fakultas kedokteran gigi angkatan 2017 dan seluruh pihak yang ikut serta memberi bantuan semangat dan pengetahuan selama proses belajar, serta dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.
12. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah.

Penulis menyadari bahwa Karya Tulis ini masih jauh dari sempurna, maka kritik dan saran yang sifatnya membangun sangat peneliti harapkan. Akhir kata, semoga Allah SWT senantiasa membalas semua kebaikan serta bantuan yang telah diberikan. Penulis berharap semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat menjadi bahan informasi yang bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran gigi.

Wassalamu'alaikum Wr.Wb.

Semarang, 1 September 2022

(Adilah Tsamarah)



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
SURAT PERNYATAAN PUBLIKASI KARYA TULIS ILMIAH.....	iv
MOTTO DAN PERSEMBAHAN	v
PRAKATA.....	vi
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
ABSTRAK.....	xvi
ABSTRACT.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1. Tujuan Umum.....	5
1.3.2. Tujuan Khusus.....	5
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1. Manfaat Teoritis	5
1.4.2. Manfaat Praktis.....	5
1.5. Orisinalitas Penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1. Tinjauan Pustaka	8
2.1.1. Pembuluh darah.....	8
2.1.2. Perdarahan.....	9
2.1.3. Hemostasis.....	10
2.1.4. Penyembuhan Luka	19
2.1.5. <i>Feracrylum</i>	22
2.2. Kerangka Teori.....	25
2.3. Kerangka Konsep	26
2.4. Hipotesis.....	26
BAB III METODE PENELITIAN.....	27
3.1. Jenis Penelitian.....	27
3.2. Rancangan Penelitian	27
3.3. Variable Penelitian	27
3.3.1. Variabel Terikat.....	27
3.3.2. Variabel Bebas	28
3.3.3. Variabel Terkendali.....	28
3.4. Definisi Operasional.....	28
3.5. Sampel Penelitian.....	29
3.5.1. Besar Sampel.....	29

3.5.2. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi Hewan Uji	29
3.6. Instrumen dan Bahan Penelitian.....	30
3.7. Cara Penelitian	30
3.7.1. Pembuatan <i>Ethical Clearance</i>	30
3.7.2. Persiapan perlakuan pada hewan coba	31
3.7.3. Pengelompokan perlakuan pada hewan coba	31
3.7.4. Perlakuan pada kelompok hewan coba	31
3.7.5. Penilaian Hasil Penelitian.....	32
3.7.6. Pemusnahan Hewan Coba	33
3.8. Tempat dan Waktu Penelitian	33
3.8.1. Tempat.....	33
3.8.2. Waktu	33
3.9. Analisa Hasil	34
3.10. Skema Alur Penelitian.....	35
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	36
4.1. Hasil Penelitian	36
4.2. Pembahasan.....	39
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	44
5.1. Kesimpulan.....	44
5.2. Saran.....	44
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN.....	49



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Struktur Dinding Pembuluh Darah.....	8
Gambar 2.2.	Tahapan pembentukan sumbat trombosit.....	12
Gambar 2.3.	Skema perubahan protombin menjadi trombin dan polimerisasi fibrinogen untuk membentuk benang fibrin	13
Gambar 2.4.	Faktor-faktor pembekuan dalam darah dan sinonimnya	16
Gambar 2.5.	Jalur Ekstrinsik	17
Gambar 2.6.	Jalur Intrinsik.....	18
Gambar 2.7.	Proses Penyembuhan Luka.....	20
Gambar 2.8.	Skema Kerangka Teori	25
Gambar 2.9.	Skema Kerangka Konsep	26
Gambar 3.1.	Rancangan Penelitian	27
Gambar 3.2.	Pemberian Feracrylum menggunakan spuit secara topikal di atas luka insisi.....	32
Gambar 3.3.	Skema Alur Penelitian.....	35
Gambar 4.1.	Grafik penurunan waktu perdarahan tiap kelompok perlakuan setelah tindakan insisi gingiva.....	37



DAFTAR TABEL

Tabel 1.1.	Orisinalitas Penelitian	7
Tabel 3.1.	Definisi Operasional	28
Tabel 3.2.	Instrumen dan Bahan Penelitian	30
Tabel 4.1.	Hasil penghitungan waktu perdarahan tiap kelompok perlakuan setelah tindakan insisi gingiva pada tikus wistar	36
Tabel 4.2.	Hasil terkait uji normalitas dan homogenitas waktu perdarahan tiap kelompok perlakuan.....	37
Tabel 4.3.	Hasil uji hipotesis untuk mengetahui beda waktu perdarahan ketiga kelompok perlakuan secara bersamaan.....	38
Tabel 4.4.	Hasil uji hipotesis untuk mengetahui beda waktu perdarahan antar dua kelompok percobaan dengan yang diberi perlakuan dan tanpa diberi perlakuan.....	38



DAFTAR SINGKATAN

SSD : Silver Sulfadiazine



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Keterangan kelaikan etik penelitian	49
Lampiran 2. Surat ijin penelitian Lab Universitas Negeri Semarang	50
Lampiran 3. Surat keterangan selesai penelitian.....	51
Lampiran 4. Data penghitungan waktu perdarahan	52
Lampiran 5. Uji Normalitas dan Uji Homogenitas	53
Lampiran 6. Uji Kruskal-Wallis.....	56
Lampiran 7. Uji Mann-Whitney.....	57
Lampiran 8. Dokumentasi penelitian	59



ABSTRAK

Perdarahan sering dijumpai pada praktik kedokteran gigi. Perdarahan yang berlebih dapat menghambat penyembuhan luka. Bagi ahli bedah untuk mencapai hemostasis cepat dan efektif itu penting. Maka dari itu diberikan solusi topikal hemokoagulase untuk membantu mengontrol perdarahan permukaan dengan cara diterapkan secara lokal. Salah satu agen topikal tersebut adalah Feracrylum. Feracrylum adalah suatu polimer yang terdiri atas polyacrylic acid yang mengandung 0,05 hingga 0,5% besi. Unsur besi Feracrylum akan berinteraksi dengan albumin lalu merubah dari fibrinogen yang mempunyai sifat larut dalam air menjadi fibrin yang tidak larut air yang kemudian membentuk suatu koagulum. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan efektivitas Feracrylum 1% dan Feracrylum 4% dalam menghentikan perdarahan setelah tindakan insisi gingiva.

Penelitian ini merupakan penelitian true experimental yang menyertakan 3 kelompok perlakuan yaitu kelompok tanpa diberi agen hemostatik, kelompok diberi Feracrylum 1%, dan kelompok diberi Feracrylum 4% yang mana masing-masing kelompok terdiri dari 9 tikus. Pengambilan data dilakukan dengan cara menghitung waktu perdarahan dari awal mulai perdarahan sampai perdarahan berhenti setelah insisi gingiva menggunakan stopwatch lalu dicatat. Analisis statistic dilakukam dengan uji normalitas *Shapiro-Wilk*, uji homogenitas menggunakan *Levene Test*, uji nonparametrik menggunakan *Kruskal-Wallis* dan serta uji lanjutan *Mann Whitney*.

Hasil penelitian menunjukkan rerata waktu perdarahan berturut-turut pada kelompok tanpa diberi agen hemostatik, kelompok diberi Feracrylum 1%, dan kelompok diberi Feracrylum 4% adalah 221 detik, 103 detik, dan 50 detik. Hasil uji hipotesis *Kruskal-Wallis* dan uji lanjutan *Mann Whitney* menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan waktu perdarahan antar kelompok.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah Aplikasi Feracrylum 4% lebih cepat dalam menghentikan perdarahan dibandingkan dengan aplikasi Feracrylum 1% setelah insisi gingiva pada tikus wistar.

Kata kunci: Feracrylum 1%, Feracrylum 4%, Waktu Perdarahan

ABSTRACT

Bleeding is often found in dental practice. Excessive bleeding can hinder wound healing. For the surgeon to achieve rapid and effective hemostasis is important. Therefore, a topical hemocoagulation solution is given to help control surface bleeding by applying it locally. One such topical agent is Feracrylum. Feracrylum is a polymer of polyacrylic acid containing 0.05 to 0.5% iron. Feracrylum iron element will react with albumin and then convert water-soluble fibrinogen into water-insoluble fibrin which then forms a coagulum. This study aims to compare the effectiveness of Feracrylum 1% and Feracrylum 4% in stopping bleeding after gingival incision.

This study is a true experimental study that includes 3 treatment groups, namely the group without being given hemostatic agents, the group being given Feracrylum 1%, and the group being given Feracrylum 4%, each group consisting of 9 rats. Data were collected by calculating the bleeding time from the start of bleeding until the bleeding stopped after the gingival incision using a stopwatch and then recorded. Data analysis using Shapiro-Wilk, homogeneity test using Levene Test, nonparametric test using Kruskal-Wallis and Mann Whitney.

The results showed that the average bleeding time in the group without hemostatic agents, the group receiving 1% Feracrylum, and the group receiving Feracrylum 4% was 221 seconds, 103 seconds, and 50 seconds. The results of the Kruskal-Wallis and Mann Whitney showed that there was a significant difference in bleeding time between groups.

The conclusion of this study is that the application of Feracrylum 4% was faster in stopping bleeding compared to the application of Feracrylum 1% after gingival incision in wistar rats.

Keywords: *Feracrylum 1%, Feracrylum 4%, Bleeding Time*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Perdarahan merupakan proses keluarnya darah dari pembuluh darah yang dapat diakibatkan karena adanya trauma atau suatu penyakit (Setiadinata Jimmy, 2003 sit. Wuisan *et al.*, 2015). Perdarahan sering dijumpai pada praktik kedokteran gigi (Kainde *et al.*, 2016). Perdarahan ini dapat terjadi karena adanya tindakan bedah minor seperti ekstraksi gigi dan operasi intraoral (Al-Mubarak *et al.*, 2006). Hal ini dapat terjadi karena tekanan pada dalam pembuluh darah lebih tinggi daripada tekanan di luar pembuluh darah sehingga menimbulkan perdarahan (Sherwood, 2001 sit. Majedi, Mahanani and Triswari, 2013).

Perdarahan akan berhenti secara spontan ketika pembuluh darah mengalami kerusakan atau putus atau robek. Proses tersebut dinamakan proses hemostasis, yaitu proses pembentukan bekuan darah di dinding pembuluh darah untuk mencegah kehilangan darah (Durachim and Astuti, 2018). Sistem yang berperan dalam proses homeostasis yaitu sistem vaskuler, trombosit dan pembekuan darah (Setiabudy, 2018). Salah satu faktor pembekuan adalah kalsium. Kalsium akan mengubah protombin menjadi thrombin melalui jalur ekstrinsik, jalur intrinsic, maupun jalur bersama (Durachim and Astuti, 2018). Pembuluh darah yang mengalami luka ini akan mengalami hemostasis melalui beberapa tahapan yaitu kontriksi pembuluh darah, terbentuknya sumbat trombosit dengan bantuan

ion kalsium, terjadi koagulasi darah, dan tumbuhnya jaringan ikat. Proses hemostasis ini merupakan tanda awal terjadinya penyembuhan luka (Dharmawan *et al.*, 2012).

Komplikasi setelah tindakan bedah dapat terjadi seperti terjadinya perdarahan yang berlebih (Lijaya *et al.*, 2014) . Perdarahan yang berlebih dapat menghambat penyembuhan luka. Gangguan perdarahan ini berkaitan dengan kemampuan pembuluh darah, platelet, dan faktor koagulasi pada sistem hemostasis. Apabila berlangsung lama dan tidak segera ditangani dapat menyebabkan terjadinya syok, sinkop dan bahkan kematian (Setiadinata, 2003 sit. Wuisan *et al.*, 2015).

Bagi ahli bedah untuk mencapai hemostasis cepat dan efektif itu penting. Maka dari itu diberikan solusi topikal hemokoagulase untuk membantu mengontrol perdarahan permukaan dengan cara diterapkan secara lokal (Aslam *et al.*, 2013). Agen topical ini dibutuhkan untuk menghentikan perdarahan tanpa merusak jaringan, komabilitas dengan tubuh manusia, dapat dihancurkan di dalam tubuh, tidak alergi, dan tidak bersifat toksik. Salah satu agen topikal tersebut adalah Feracrylum (Dharmawan *et al.*, 2012).

Feracrylum merupakan polimer dari asam poliakrilik yang mengandung 0,05 hingga 0,5% besi (Chauhan and Kumari, 2017). Feracrylum saat ini menjadi agen topikal yang terbukti mempercepat menghentikan perdarahan, rata-rata waktu yang dibutuhkan untuk menghentikan perdarahan adalah 30 detik. Unsur besi Feracrylum akan

bereaksi dengan albumin lalu merubah fibrinogen yang larut air menjadi fibrin yang tidak larut air yang kemudian membentuk koagulum (Laddha *et al.*, 2014b). Feracrylum selain memiliki sifat hemostatik, juga memiliki sifat antiinfeksi terhadap sejumlah bakteri dan jamur pathogen sehingga dapat mengurangi risiko infeksi luka (Chauhan and Kumari, 2017). Feracrylum merupakan bahan yang aman karena tidak memiliki efek samping lokal maupun sistemik (feracrylum memiliki berat molekul besar) sehingga aman untuk hati, ginjal, adrenal, sistem kardiovaskular dan hemopoietic. Serta keunggulan lainnya yaitu mengurangi frekuensi kauterisasi dan kerusakan jaringan, kehilangan darah selama operasi, hematoma pasca operasi, edema luka dan komplikasi pasca operasi (Lahoti *et al.*, 2010). Feracrylum saat ini tersedia dalam bentuk larutan, gel, tube, dan tulle. Larutan yang tersedia saat ini dalam bentuk larutan Feracrylum 1% dan Feracrylum 4%, sedangkan tube Feracrylum 1%, dan tulle Feracrylum 3% (Chauhan and Kumari, 2017).

Pada penelitian sebelumnya, peneliti membandingkan Feracrylum 1% dengan adrenalin, peneliti menyimpulkan bahwa Feracrylum merupakan agen hemostatik topikal yang efektif, aman, dan dapat diandalkan. Feracrylum ini juga dapat mengurangi frekuensi kauterisasi dan kerusakan jaringan, kehilangan darah selama operasi, hematoma pasca operasi, edema luka dan komplikasi pasca operasi (Laddha *et al.*, 2014b). Pada penelitian sebelumnya juga yang membandingkan Feracrylum 1% dengan silver sulfadiazine (SSD) 1% menunjukkan bahwa Feracrylum aman dan

menunjukkan manfaat yang signifikan secara klinis dibandingkan SSD dalam reepitelisasi luka bakar (Moenadjat *et al.*, 2008).

Penelitian yang sudah dilakukan saat ini adalah mengenai efektivitas Feracrylum 1% dalam proses hemostasis, sedangkan perbandingan efektivitas antara Feracrylum 1% dan Feracrylum 4% dalam proses hemostasis belum pernah dilakukan sehingga hal tersebut perlu dilakukan penelitian.

Penelitian ini menggunakan tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan karena tikus wistar mudah didapat, mudah penanganannya, mudah dikontrol (Tambunan *et al.*, 2014), dan memiliki fisiologis tubuh yang mirip dengan fisiologis manusia (Lailani *et al.*, 2013). Tikus jantan memberikan hasil penelitian lebih stabil karena tidak dipengaruhi adanya siklus estrus dan kehamilan (Pramesti and Widyastuti, 2014). Penelitian ini dilakukan dengan cara melakukan insisi pada kulit tikus wistar jantan. Tujuan dilakukannya insisi ini untuk membuat efek perdarahan pada mukosa tikus yang nantinya akan diteliti. Dilakukan insisi pada mukosa tikus dikarenakan di bidang kedokteran banyak tindakan yang membutuhkan insisi seperti gingivektomi, bedah periodontal, bedah mulut, bedah minor, bedah syaraf, dll.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbandingan efektivitas Feracrylum 1% dan Feracrylum 4% dalam menghentikan perdarahan setelah tindakan insisi gingiva?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui perbandingan efektivitas Feracrylum 1% dan Feracrylum 4% dalam menghentikan perdarahan setelah tindakan insisi gingiva.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui pengaruh Feracrylum 1% dalam menghentikan perdarahan setelah tindakan insisi gingiva.
- b. Untuk mengetahui pengaruh Feracrylum 4% dalam menghentikan perdarahan setelah tindakan insisi gingiva.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

- a. Mengetahui perbandingan efektivitas Feracrylum 1% dan Feracrylum 4% dalam menghentikan perdarahan setelah tindakan insisi gingiva.
- b. Menambah dan memperluas kajian Feracrylum 1% dan Feracrylum 4% dalam kedokteran gigi.
- c. Sebagai pengembangan penelitian lebih lanjut mengenai Feracrylum 1% dan Feracrylum 4%.

1.4.2. Manfaat Praktis

- a. Pemanfaatan Feracrylum 1% dalam menghentikan perdarahan setelah tindakan insisi gingiva.

- b. Pemanfaatan Feracrylum 4% dalam menghentikan perdarahan setelah tindakan insisi gingiva.
- c. Sebagai informasi kepada masyarakat tentang efektivitas Feracrylum 1% dan Feracrylum 4% dalam menghentikan perdarahan setelah tindakan insisi gingiva.



1.5. Orisinalitas Penelitian

Tabel 1.1. Orisinalitas Penelitian

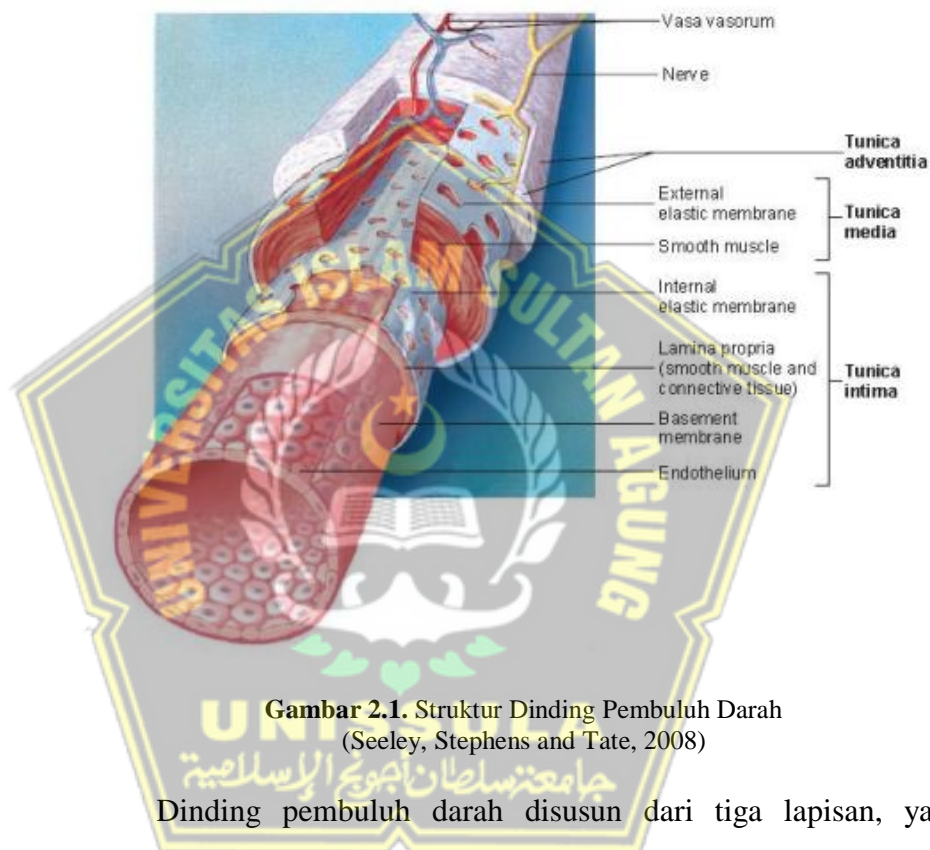
Peneliti	Judul Penelitian	Perbedaan
(Moenadjat <i>et al.</i> , 2008)	The safety and efficacy of feracrylum as compared to silver sulfadiazine in the management of deep partial thickness burn: A clinical study report	Penelitian ini membandingkan feracrylum 1% dengan silver sulfadiazine. Parameter yang digunakan yaitu manajemen luka bakar.
(Laddha <i>et al.</i> , 2014b)	A prospective comparison of topical feracrylum citrate versus adrenaline as haemostatic agent in hypospadias surgery in children	Penelitian ini membandingkan feracrylum 1% dengan adrenalin. Parameter yang digunakan yaitu perdarahan pada pasien hipospadia anak-anak.
(Dharmawan, Soesanto and Bahar, 2012)	Pengaruh pemberian Feracrylum 1% terhadap waktu perdarahan pada luka pasca pencabutan gigi (metode eksperimen dengan hewan coba Marmot/Cavia cobaya)	Penelitian ini hanya menggunakan Feracrylum 1%. Parameter yang digunakan yaitu waktu perdarahan pada luka pasca pencabutan gigi.
(Lahoti <i>et al.</i> , 2010)	Hemostasis during hypospadias surgery via topical application of feracrylum citrate: A randomized prospective study	Penelitian ini hanya menggunakan Feracrylum 1%. Parameter yang digunakan yaitu perdarahan pasien hipospadia anak-anak.
(Rai and Rattan, 2018)	Efficacy of Feracrylum as Topical Hemostatic Agent in Therapeutically Anticoagulated Patients Undergoing Dental Extraction: A Comparative Study	Penelitian ini membandingkan Feracrylum 1% dengan asam traneksamat. Parameter yang digunakan yaitu perdarahan pada pasien terapi antikoagulan dengan warfarin setelah pencabutan gigi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan Pustaka

2.1.1. Pembuluh darah



Gambar 2.1. Struktur Dinding Pembuluh Darah
(Seeley, Stephens and Tate, 2008)

Dinding pembuluh darah disusun dari tiga lapisan, yaitu

(Seeley *et al.*, 2008):

- 1) Tunika interna merupakan suatu lapisan yang ada di pembuluh darah, Lapisan ini terdiri dari suatu epitel sederhana atau sering disebut juga endothelium. Lapisan ini berada pada atas membrane basal dan lapisan tipis dari jaringan ikat. Ketika endothelium ini rusak, maka trombosi akan membentuk gumpalan darah.

- 2) Tunika media merupakan suatu lapisan yang berada di tengah pembuluh darah dengan bentuk paling tebal. Lapisan ini terdiri atas otot polos, adanya kolagen serta jaringan elastin. Tunika media ini yang memperkuat pembuluh darah dan mencegah pecahnya pembuluh darah.
- 3) Tunika externa merupakan suatu lapisan di bagian terluar dari pembuluh darah. Lapisan ini yang terdiri atas jaringan ikat longgar yang biasanya menjadi satu dengan persyarafan, pembuluh darah, serta bagian atau organ lain yang berada di sekitarnya.

2.1.2. Perdarahan

Perdarahan merupakan suatu proses darah keluar dari pembuluh darah dikarenakan ada kerusakan dinding pembuluh darah (Wuisan *et al.*, 2015). Perdarahan dapat terjadi karena tekanan dalam pembuluh darah lebih tinggi dibandingkan tekanan di luar pembuluh darah. Perdarahan bisa disebabkan karena faktor sistemik maupun faktor lokal (Moore, 2011).

Tindakan untuk menghentikan perdarahan bisa secara lokal maupun sistemik. Tindakan lokal bisa dilakukan dengan melakukan penekanan pada daerah luka menggunakan kasa untuk membuat pembentukan bekuan darah menjadi lebih stabil (Wuisan *et al.*, 2015). Sedangkan Tindakan sistemik dapat dilakukan dengan memberikan sediaan hemostatik berupa injeksi atau oral dengan

tujuan volume plasma tetap atau bertahan serta tekanan darah dapat diperbaiki (Wuisan *et al.*, 2015).

Perdarahan ini sebenarnya kebutuhan dalam proses penyembuhan. Namun, perdarahan ini dapat menyebabkan komplikasi apabila terjadi secara berlebihan (Lijaya *et al.*, 2014).

2.1.3. Hemostasis

2.1.3.1. Pengertian Hemostasis

Hemostasis merupakan kata berasal dari Bahasa Yunani dengan aima yang artinya “darah” dan stasis yang artinya “stagnasi”. Hemostasis merupakan suatu mekanisme fisiologis dari tubuh dalam mempertahankan suatu sistem sirkulasi darah. Hemostatis juga memiliki peran dalam keenceran darah sehingga diharapkan darah tetap pada sistem pembuluh darah yang baik serta dalam menjalankan fungsinya tidak ada gangguan. Hemostasis adalah mekanisme normal tubuh yang bertujuan mencegah terjadinya perdarahan yang berlebih (Durachim and Astuti, 2018).

2.1.3.2. Mekanisme Hemostasis

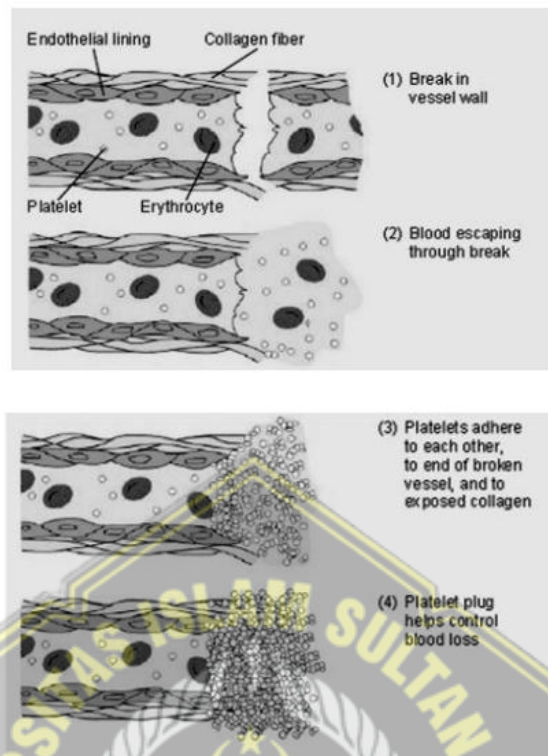
Hemostasis terbagi menjadi beberapa tahapan, yaitu (Hall, 2013):

1) Konstriksi pembuluh darah

Pembuluh darah akan mengalami penyempitan pasca mengalami luka. Penyempitan ini dapat terjadi disebabkan adanya kontraksi dari otot polos yang terjadi di bagian dinding dari pembuluh darah. Hal ini bertujuan untuk mengurangi kehilangan darah dari pembuluh darah yang mengalami kerusakan (Sa'adah, 2018).

2) Pembentukan sumbat platelet

Trombosit tidak akan menempel satu sama lain ke dinding pembuluh darah ketika tidak terjadi suatu trauma dikarenakan dinding pembuluh darah mempunyai sifat muatan positif. Saat terjadi trauma serta pembuluh darah mengalami kerusakan dan keadaan jaringan ikat di pembuluh darah juga terbuka. Hal ini akan menyebabkan penarikan trombosit ke luka tersebut serta akan menempel pada jaringan ikat yang mempunyai sifat muatan negative dan akan membentuk sumbat trombosit (Sa'adah, 2018).

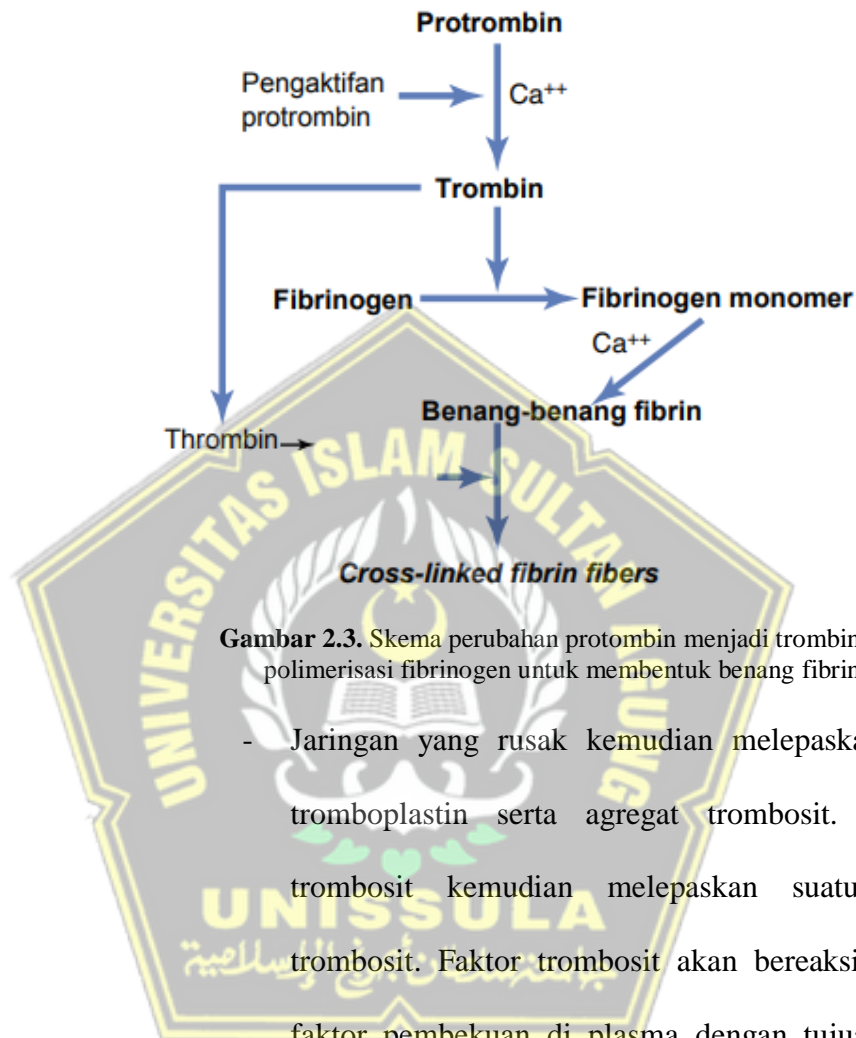


Gambar 2.2. Tahapan pembentukan sumbat trombosit

Trombosit yang teraktivasi akan melepaskan pembawa pesan kimia, seperti (Chauhan and Kumari, 2017):

- Adenosin difosfat dan tromboksan, menyebabkan agregasi trombosit yang lebih banyak di tempat cedera (agregasi trombosit) dan memperluas sumbat trombosit dan meningkatkan kontraksi vascular.
- Serotonin, mempertahankan vasokonstriksi.
- Prostaglandin dan fosfolipid, mempertahankan vasokonstriksi dan membantu mengaktifkan bahan kimia untuk pembekuan lebih lanjut.

3) Pembentukan bekuan darah sebagai hasil pembekuan darah



Gambar 2.3. Skema perubahan protombin menjadi trombin dan polimerisasi fibrinogen untuk membentuk benang fibrin

- Jaringan yang rusak kemudian melepaskan suatu tromboplastin serta agregat trombosit. Agregat trombosit kemudian melepaskan suatu faktor trombosit. Faktor trombosit akan bereaksi dengan faktor pembekuan di plasma dengan tujuan dapat menghasilkan suatu protombin activator.
- Keberadaan ion kalsium berperan sangat penting, protombin activator akan melakukan inaktif enzim ke aktif enzim dengan cara member angangan pada konversi protombin. Aktif enzim sering disebut dengan thrombin. Trombin akan berdampak pada

terjadinya polimerisasi dari molekul fibrinogen berubah ke benang-benang fibrin dengan waktu berkisar 10-15 detik.

- Fibrinogen memiliki berat molekul besar, sehingga fibrinogen di keadaan normal hanya mengalami sedikit kebocoran. Kebocoran ini berlangsung dari pembuluh darah berpindah ke cairan interstisial. Dengan bantuan dari trombin dapat membantu fibrinogen yaitu dengan melepaskan 4 peptida yang bermolekul rendah dari setiap molekul fibrinogen yang nantinya akan terbentuk 1 molekul fibrin monomer. Fibrin monomer ini nanti melakukan polimerisasi dengan molekul fibrin monomer lain dan melakukan pembentukan benang-benang fibrin.
- Peran dari ion kalsium, thrombin akan melakukan perubahan pada molekul fibrinogen serta protein plasma yang larut. Hal ini akan berubah menjadi benang yang tidak larut. Benang yang tidak larut ini sering disebut dengan fibrin. Benang-benang fibrin membentuk suatu anyaman yang berfungsi dalam melakukan jebakan untuk sel darah. Sel darah yang terjebak akan menempel di suatu jaringan yang rusak. Hal ini akan memicu pembentukan dari

thrombus atau sering disebut bekuan darah. Benang fibrin kemudian menghasilkan suatu gumpalan yang berbentuk lebih kompak serta dapat melakukan tarikan terhadap jaringan yang mengalami kerusakan menjadi lebih dekat. Tahap berikutnya, fibroblast akan melakukan berpindahan menuju gumpalan dan melakukan pembentukan dari jaringan ikat fibrosa yang bertujuan untuk memperbaiki daerah yang rusak.

Ion kalsium pada fase ini sangat penting karena ion ini dapat mempercepat dari seluruh reaksi di pembekuan darah. Kalsium merupakan salah satu activator untuk proses pembekuan darah. Kalsium berfungsi dalam melakukan perubahan protombin ke thrombin. Jika kalsium tidak ada akan menyebabkan gangguan pembekuan darah (Guyton, 2007 sit. Majedi *et al.*, 2013).

- 4) Pertumbuhan dari jaringan fibrosa masuk ke bekuan darah yang berfungsi untuk melakukan penutupan lubang pada pembuluh darah dengan permanen.

2.1.3.3. Faktor-Faktor Pembekuan Darah

Faktor Pembekuan	Sinonim
Fibrinogen	Faktor I
Protrombin	Faktor II
Tissue faktor	Faktor III; tromboplastin jaringan
Kalsium	Faktor IV
Faktor V	Proaccelerin; faktor labil; Ac-globulin (Ac-G)
Faktor VII	Akselerator konversi protrombin serum (SPCA); prokonvertin; faktor stabil
Faktor VIII	Faktor antihemofilik (AHF); Globulin antihemofilik (AHG); Faktor A antihemofilik
Faktor IX	Komponen tromboplastin plasma (PTC); faktor Christmas; faktor B antihemofilik
Faktor X	faktor Stuart; faktor Stuart-Prower
Faktor XI	Anteseden tromboplastin plasma (PTA); antihemofilik faktor C
Faktor XII	Faktor Hageman
Faktor XIII	Faktor stabilisasi-fibrin
Prekarikein	Faktor Fletcher
Kininogen dengan berat molekul besar	Faktor Fitzgerald; HMWK (<i>high-molecular-weight kininogen</i>)
Platetet	

Gambar 2.4. Faktor-faktor pembekuan dalam darah dan sinonimnya (Hall, 2013)

2.1.3.4. Pembentukan Activator Protombin

Activator protombin dibentuk melalui dua acara (Hall, 2013):

1) Jalur Ekstrinsik sebagai Awal Pembekuan



Gambar 2.5. Jalur Ekstrinsik

- Pelepasan Faktor Jaringan

Jaringan yang terkena suatu cedera atau luka secara otomatis melepaskan suatu faktor jaringan yang sering disebut tromboplastin jaringan. Dalam hal ini yang sering muncul adalah fosfolipid dari membran jaringan disertai kompleks lipoprotein dan memiliki fungsi sebagai enzim proteolitik.

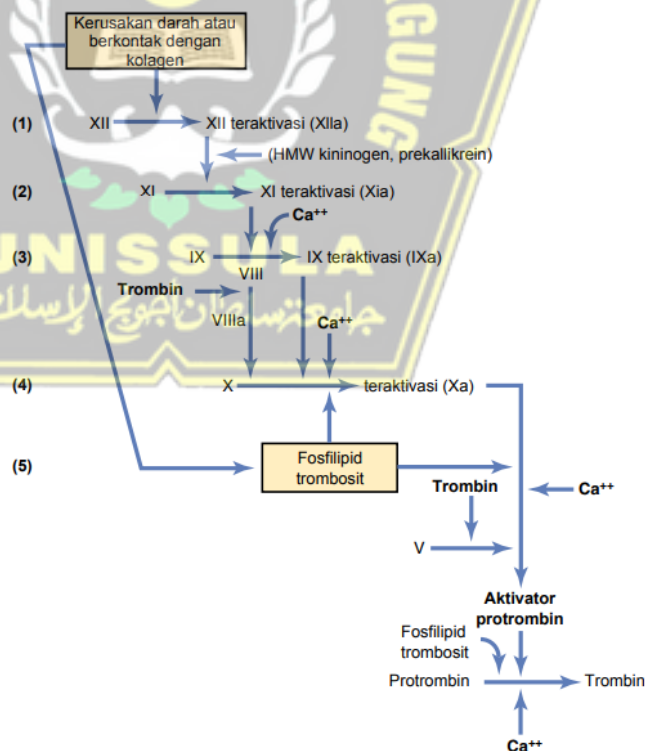
- Aktivasi Faktor X atau suatu peranan Faktor VII serta faktor jaringan

Kompleks dari lipoprotein serta faktor jaringan akan Bersatu dengan Faktor VII. Sdanya pengaruh ion kalsium, faktor ini akan berfungsi

sebagai enzim terhadap Faktor X untuk membentuk Faktor Xa yang teraktivasi.

Efek Xa dalam perannya untuk membentuk suatu activator protombin peranan Faktor V. Faktor Xa berikatan dengan suatu fosfolipid jaringan. Bisa juga berikatan dengan fosfolipid tambahan juga dengan Faktor V yang berfungsi dalam membentuk suatu aktivator protombin. Adanya ion kalsium dapat menolong melakukan pemecahan protombin menjadi trombin.

2) Jalur Intrinsic untuk Memulai Pembekuan



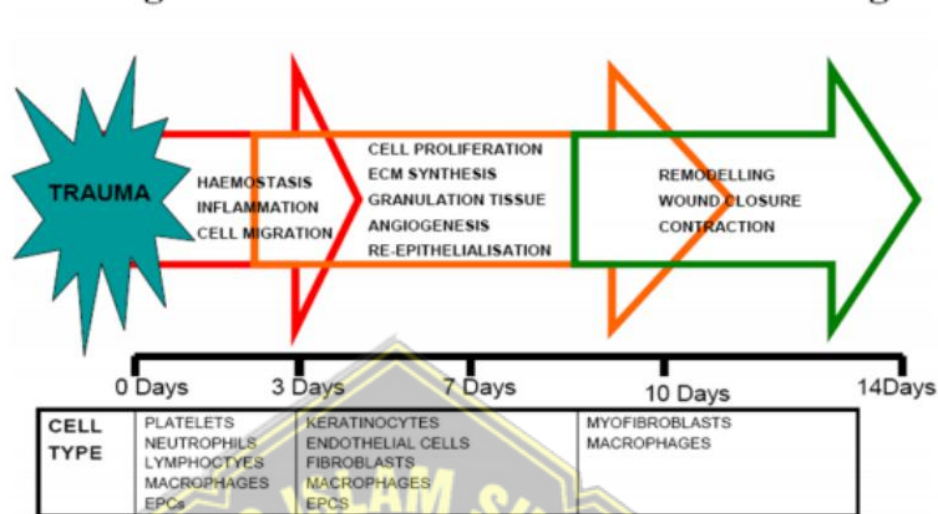
Gambar 2.6. Jalur Intrinsik

- Darah yang terkena trauma menyebabkan pengaktifan Faktor XII dan pelepasan fosfolipid trombosit.
- Pengaktifan Faktor XI oleh Faktor XIIa yang bekerja secara enzimatis terhadap Faktor XI.
- Pengaktifan Faktor IX oleh Faktor Xa yang bekerja secara enzimatis terhadap Faktor IX.
- Pengaktifan Faktor X oleh Faktor IXa yang bekerja sama dengan Faktor VIIIa dan dengan fosfolipid trombosit serta factor 3 dari trombosit yang cedera.
- Faktor Xa bergabung dengan Faktor V dan trombosit atau fosfolipid jaringan untuk membentuk activator protombin yang mana activator protombin ini akan memecah protombin menjadi trombin hanya dalam beberapa detik sehingga proses pembekuan selanjutnya dapat berlangsung.

2.1.4. Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka merupakan suatu proses berkelanjutan serta kompleks. Penyembuhan luka terdiri dari pendarahan, adanya koagulasi, munculnya respon inflamasi, terjadinya regenerasi, terjadi migrasi dan adanya proliferasi jaringan ikat serta sel parenkim. Selain itu juga terjadi sintesis dari protein matriks ekstraseluler, adanya remodeling parenkim, jaringan ikat serta deposisi kolagen.

Stages of Normal Cutaneous Wound Healing



Gambar 2.7. Proses Penyembuhan Luka

- Fase inflamasi awal (fase hemostasis)

Fase hemostatis terjadi saat adanya jaringan yang terkena luka kemudian terjadi perdarahan. Terjadinya perdarahan ini akan mengaktifkan factor koagulasi intrinsic serta ekstrinsik kemudian terjadi agregasi platelet serta formasi *clot* vasokonstriksi, terjadinya retraksi ujung pembuluh darah mengalami gangguan / terputus serta reaksi dari haemostasis.

- Fase inflamasi akhir (*lag phase*)

Fase ini terjadi pada waktu muncul trauma hingga hari ke-5 pasca terjadinya luka. Fase inflamasi ini jaringan yang nekrotic akan dihilangkan serta tidak terjadi kolonisasi baik infeksi oleh microbial pathogen.

- Fase proliferasi

Fase ini terjadi dari hari ke-3 - hari ke-14 pasca luka. Fase ini mulai muncul adanya pergantian matriks provisional dan paling banyak didominasi oleh platelet serta makrofag. Kemudian akan secara bertahap digantikan oleh migrasi sel fibroblast dan deposisi sintesis matrix ekstraseluler. Jika diamati secara makroskopis akan tampak jaringan-jaringan yang membentuk granulasi dan ditandai dengan banyaknya jaringan pembuluh darah baru. Dan juga terlihat adanya monosit, granulosit, fibroblast, sel endotel dan kolagen. Sel-sel tersebut merupakan yang membentuk matriks ekstraseluler dan neovaskular yang dan kemudian berada pada celah luka. Keberadaan pada celah luka berfungsi sebagai *scaffold* adhesi, migrasi, pertumbuhan serta diferensiasi dari sel. Tujuan dari fase ini untuk melakukan pembentukan suatu keseimbangan antara jaringan parut serta regenerasi dari jaringan.

- Fase maturasi (remodeling)

Fase ini mulai terjadi dari hari ke-21 – beberapa bulan bahkan sekitar satu tahun. Fase ini mempunyai tujuan untuk memaksimalkan kekuatan serta integritas struktural dari jaringan baru untuk melakukan pengisian pada luka, epitel baru serta munculnya jaringan parut. Fase ini juga terjadi adanya *remodelling* dari kolagen serta jaringan parut. Fase

remodelling jaringan parut merupakan fase yang paling lama dari proses penyembuhan luka.

(Primadina *et al.*, 2019)

2.1.5. *Feracrylum*

2.1.5.1. Pengertian *Feracrylum*

Feracrylum merupakan suatu polimer dari asam poliakrilik dengan kandungan besi. *Feracrylum* terbentuk dari suatu polyacrylic acid yang berpolimerisasi asam di dalam air dengan sistem redoks *salt-potassium persulphate Mohr's* (Hermawan and Lutfianto, 2012). *Feravrylum* mempunyai berat molekul sebesar 500.000-800.000 Dalton sehingga sulit bahkan tidak bisa diserap secara sistemik. Hal ini menjadi alasan mengapa *Feracrylum* tidak memiliki efek buruk di ginjal, liver, cardiac system dan hati, dan hemopoietic (Laddha *et al.*, 2014b).

2.1.5.2. Peran *Feracrylum*

a) Agen untuk hemostatik topikal

Mengurangi frekuensi kauterisasi sehingga dapat mengurangi kemungkinan nekrosis jaringan.

b) Sebagai antimikroba

Feracrylum juga memiliki sifat antimikroba sehingga bisa mengurangi infeksi pasca operasi.

c) Mengurangi kehilangan darah selama operasi

- d) Mengurangi edema luka pasca operasi
- e) Mengurangi komplikasi pasca operasi

(Laddha *et al.*, 2014b)

2.1.5.3. Mekanisme Feracrylum

Cara kerja Feracrylum melalui aktivasi thrombin yang kemudian menyebabkan konversi fibrinogen menjadi fibrin sehingga terbentuk bekuan darah (Laddha *et al.*, 2014b).

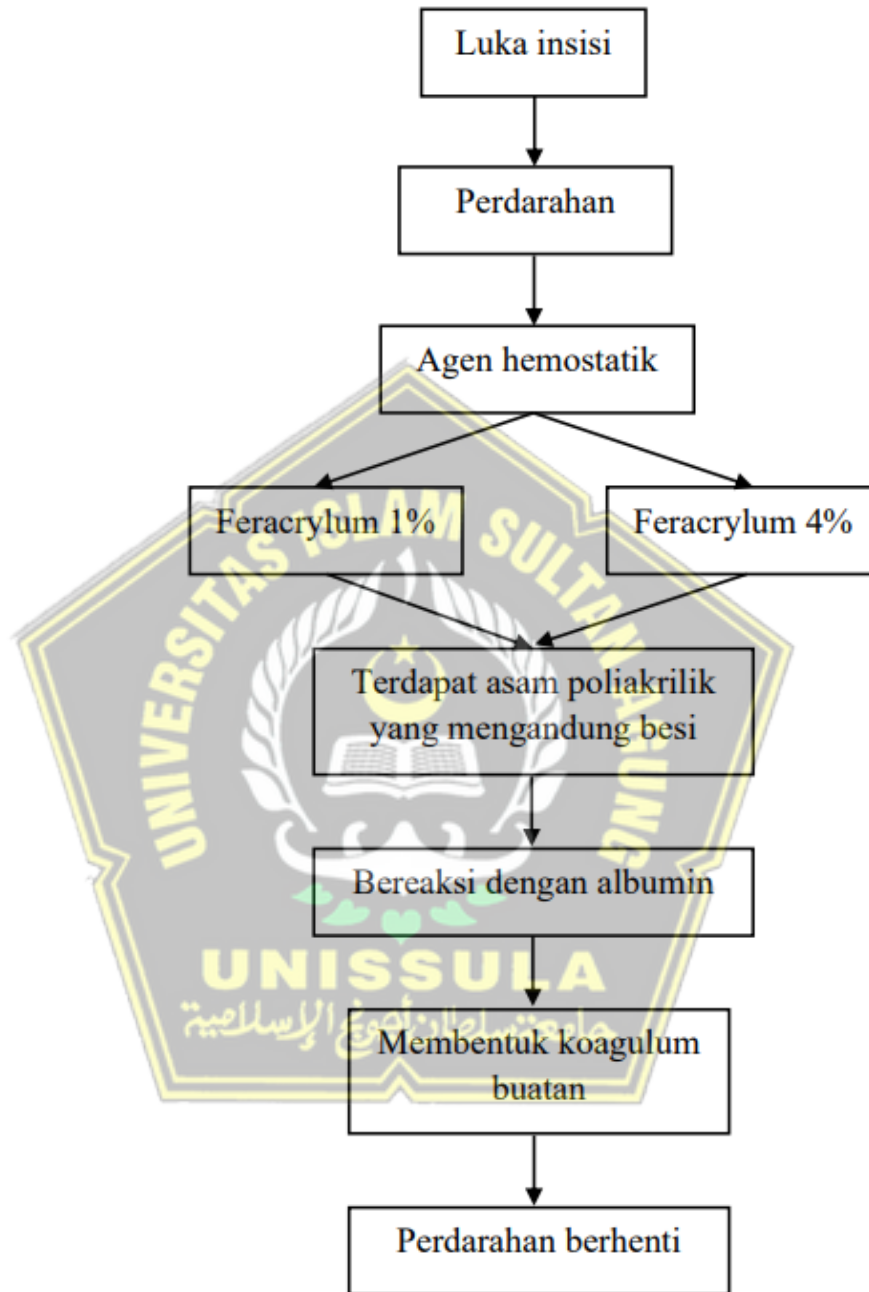
Mekanisme dari Feracrylum berada di fase ketiga dari fase hemostasis dengan cara membentuk pembekuan darah diakrenakan fungsi utama dari Feracrylum mampu membentuk koagulum buatan. Koagulum buatan ini memiliki banyak kemiripan atau hampir sama dengan koagulum alami dari darah. Yang membedakan koagulum tersebut adalah waktu proses pembentukan. Koagulum yang berasal dari Feracrylum lebih cepat jika dibandingkan dengan koagulum oleh darah secara alami.

Feracrylum akan bergabung dengan protein darah, yaitu bergabung dengan albumin. Feracrylum akan mengubah suatu fibrinogen yang larut di air berubah menjadi suatu fibrin dengan sifat tidak larut air. Fibrin ini akan membentuk suatu koagulan buatan. Koagulum buatan tersebut kemudian dengan metabolisme normal berupa fibrinolysis dan molekul feracrylum akan mengalami lisis

serta mengalami kerusakan. Yang sudah lisis akan ebrubah menjadi suatu asam asetik dan kemuadian akan diekskresi melalui system tanpa dapat merubah pH. Bekuan darah yang dihasilkan akan menggantikan fungsinya dengan suatu proses pembekuan darah dan perdarahan akan menjadi berhenti secara total (Hermawan and Lutfianto, 2012)

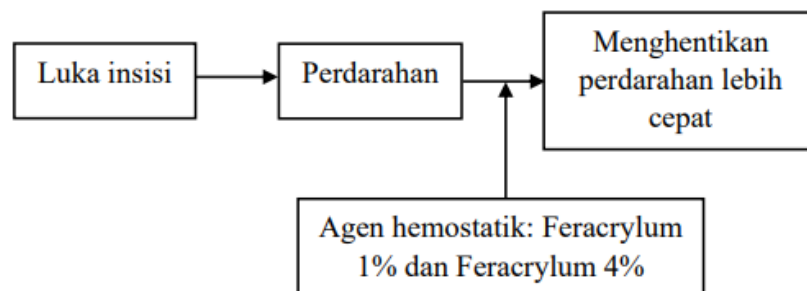


2.2. Kerangka Teori



Gambar 2.8. Skema Kerangka Teori

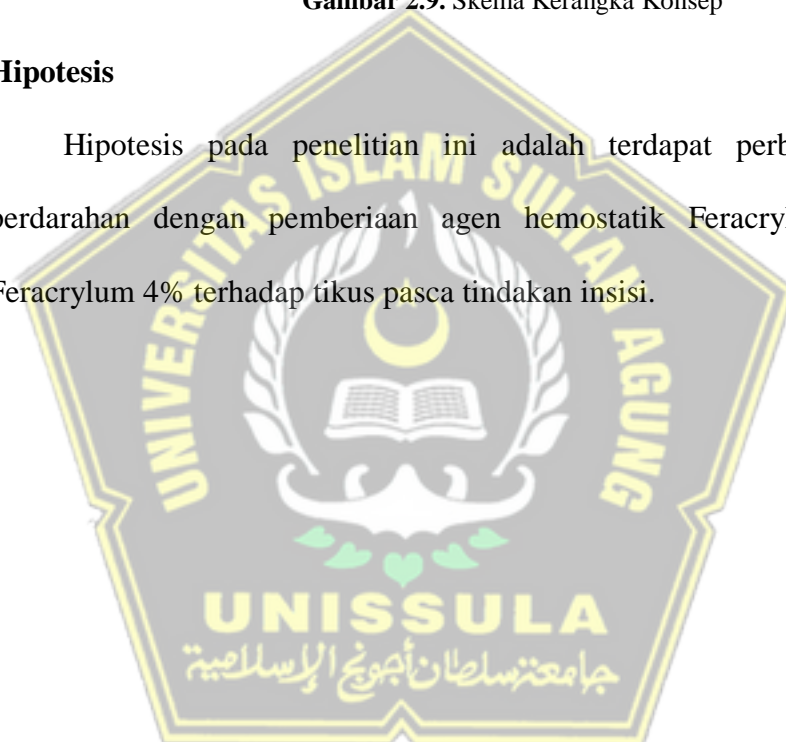
2.3. Kerangka Konsep



Gambar 2.9. Skema Kerangka Konsep

2.4. Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah terdapat perbedaan waktu perdarahan dengan pemberian agen hemostatik Feracrylum 1% dan Feracrylum 4% terhadap tikus pasca tindakan insisi.



BAB III

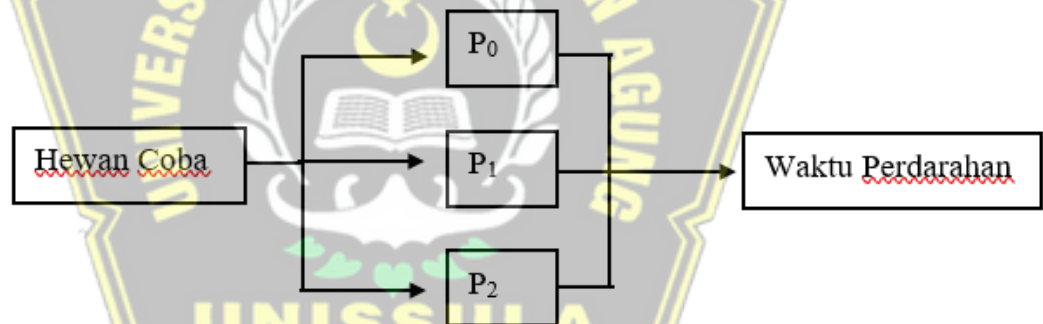
METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang akan dilaksanakan dalam penelitian ini adalah *true eksperimental*.

3.2. Rancangan Penelitian

Rancangan dalam penelitian yang akan dilaksanakan adalah *true eksperimental* dengan rancangan penelitian *post-test only control group design* (Ermawati *et al.*, 2021).



Gambar 3.1. Rancangan Penelitian

Keterangan:

- P₀ : Kelompok kontrol negatif tanpa pemberian perlakuan
- P₁ : Kelompok perlakuan menggunakan Feracrylum 1%
- P₂ : Kelompok perlakuan menggunakan Feracrylum 4%

3.3. Variable Penelitian

3.3.1. Variabel Terikat

Variable terikat dalam penelitian ini adalah waktu perdarahan.

3.3.2. Variabel Bebas

Variable bebas dalam penelitian ini adalah Feracrylum 1% dan Feracrylum 4%.

3.3.3. Variabel Terkendali

Variable terkendali dalam penelitian ini adalah:

- a) Jenis hewan coba
- b) Usia tikus
- c) Berat badan hewan coba
- d) Jenis makanan hewan coba
- e) Tempat tinggal untuk hewan coba selama penelitian yaitu kandang tikus

3.4. Definisi Operasional

Tabel 3.1. Definisi Operasional

No	Variable	Definisi Operasional	Skala	Hasil	Instrumen
1.	Pemberian Feracrylum 1%	Feracrylum adalah polimer dari asam poliakrilik yang mengandung 0,05%-0,5% besi. Feracrylum 1% merupakan 10 gram Feracrylum yang dilarutkan dalam 1 liter air. Menggunakan spuit diteteskan secara topikal pada luka insisi sebanyak 2 ml.	Nominal	Waktu perdarahan	<i>Stopwatch/ chronometer</i>
2.	Pemberian Feracrylum 4%	Feracrylum adalah polimer dari asam poliakrilik yang mengandung 0,05%-0,5% besi. feracrylum 4% merupakan 40 gram Feracrylum yang dilarutkan dalam 1 liter air. Menggunakan spuit diteteskan secara topikal pada luka insisi sebanyak 2 ml.	Nominal	Waktu perdarahan	<i>Stopwatch/ chronometer</i>

3.5. Sampel Penelitian

Sampel didapatkan dari populasi tikus wistar jantan dengan Teknik pengambilan *simple random sampling*.

3.5.1. Besar Sampel

Besar sampel dihitung menggunakan rumus Federer sebagai berikut (Irmawartini and Nurhaedah, 2017):

$$(k-1)(r-1) \geq 15$$

Keterangan:

k = jumlah kelompok

r = besar sampel per kelompok

$$(k-1)(r-1) \geq 15$$

$$(3-1)(r-1) \geq 15$$

$$2(r-1) \geq 15$$

$$2r - 2 \geq 15$$

$$r \geq 17/2$$

$$r \geq 8,5$$

Jadi, jumlah sampel setiap kelompok terdiri dari 9 ekor tikus dan dilakukan 3 kali percobaan. Sehingga didapatkan 27 ekor tikus yang digunakan pada penelitian ini.

3.5.2. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi Hewan Uji

3.5.2.1. Kriteria Inklusi

- a) Tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan

- b) Berusia 2-3 bulan
- c) Berat badan 150-200 gram
- d) Sehat (tidak mengalami kelainan anatomis atau cacat)

3.5.2.2. Kriteria Eksklusi

- a) Tikus sakit saat penelitian
- b) Tikus mati saat penelitian

3.6. Instrumen dan Bahan Penelitian

Tabel 3.2. Instrumen dan Bahan Penelitian

Tahapan	Alat dan Bahan
Persiapan hewan coba	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kandang tikus 2. Tempat dan air minum tikus 3. Pakan tikus
Pemberian perlakuan	<ol style="list-style-type: none"> 1. Feracrylum 1% 2. Feracrylum 4%
Pembuatan luka insisi	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Surgical blade</i> 2. Alkohol 70% 3. Larutan anestesi ketamin dan xylazene 4. Sputit 5. <i>Tissue</i> 6. <i>Chip blower</i>
Pengamatan penelitian	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stopwatch/chronometer

3.7. Cara Penelitian

3.7.1. Pembuatan *Ethical Clearance*

Keterangan kelayakan etik didapatkan dengan mengajukan usulan penelitian kepada komisi etik penelitian FKG Unissula Semarang.

3.7.2. Persiapan perlakuan pada hewan coba

Seluruh tikus wistar jantan yang berjumlah 27 ekor diadaptasikan selama 1 minggu. Tikus wistar dipelihara di kandang hewan. Tikus diberi makanan dan minuman standar selama masa penyesuaian (Ermawati *et al.*, 2021).

3.7.3. Pengelompokan perlakuan pada hewan coba

Seluruh tikus yang sudah diadaptasikan selama 1 minggu di dalam kandang dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan, yaitu:

- a) Kelompok I: kelompok perlakuan dimana tikus tidak diberikan agen hemostatik setelah dilakukan insisi.
- b) Kelompok II: kelompok dimana tikus diberi Feracrylum 1% yang diaplikasikan menggunakan spuit secara topikal di atas luka insisi sebanyak 2 ml.
- c) Kelompok III: kelompok dimana tikus diberi Feracrylum 4% yang diaplikasikan menggunakan spuit secara topikal di atas luka insisi sebanyak 2 ml.

3.7.4. Perlakuan pada kelompok hewan coba

Hewan coba sebelum dilakukan insisi terlebih dahulu dianestesi dengan ketamin 0,0875-0,1 ml dan Xylazene 0,04-0,05 ml (Ermawati *et al.*, 2021). Setiap kelompok dibuat luka sayat dengan panjang ± 5 mm dan kedalaman ± 2 mm di gingiva rahang bawah (kedalaman mencapai tulang alveolar) menggunakan *surgical blade* (Fakhrurrazi *et al.*, 2020). Teteskan Feracrylum sebanyak 2 ml

(Laddha *et al.*, 2014) menggunakan spuit yang diaplikasikan secara topikal di atas luka insisi tikus sesuai kelompok perlakuannya (Kainde *et al.*, 2016).



Gambar 3.2. Pemberian Feracrylum menggunakan spuit secara topikal di atas luka insisi

3.7.5. Penilaian Hasil Penelitian

Menghitung waktu perdarahan ketiga kelompok tikus tersebut menggunakan *stopwatch/chronometer* dari awal mulai perdarahan sampai perdarahan tersebut berhenti kemudian dicatat (Fauzi *et al.*, 2017).

Kelompok tanpa diberi perlakuan, setelah tikus diinsisi dan mengeluarkan darah, *stopwatch* segera dinyalakan untuk menghitung waktu perdarahan dan dihentikan ketika sudah tidak terjadi perdarahan. Kelompok Feracrylum 1% dan kelompok Feracrylum 4% setelah dilakukan insisi, teteskan Feracrylum (sesuai kelompok perlakuan) sebanyak 2 ml menggunakan spuit secara topikal di atas luka insisi tersebut. Setelah itu, segera menyalakan *stopwatch* setelah

Feracrylum diteteskan untuk dilakukan penghitungan waktu perdarahan dari awal darah keluar sampai perdarahan berhenti menggunakan *stopwatch/chronometer* sampai tidak terjadi perdarahan lalu *stopwatch* dihentikan. Melakukan pengecekan perdarahan dengan bantuan tisu untuk membersihkan darah disekitar luka untuk membantu melihat apakah perdarahan masih terjadi. Jika darah sudah tidak mengalir, cek menggunakan *chip blower*. *Chip blower* ini akan mengeluarkan angin ketika karet pada *chip blower* tersebut dipencet/ditekan. Angin tersebut diarahkan pada luka insisi. *Chip blower* ini berfungsi untuk membantu memastikan apakah perdarahan masih berlanjut (darah masih keluar/mengalir) atau darah sudah tidak mengalir karena terbentuk benang-benang fibrin atau jala fibrin di pembuluh darah. Jika darah sudah tidak mengalir, *stopwatch/chronometer* dihentikan dan hitung waktu perdarahannya.

3.7.6. Pemusnahan Hewan Coba

Pemusnahan hewan coba dilakukan dengan cara dikubur.

3.8. Tempat dan Waktu Penelitian

3.8.1. Tempat

Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang untuk pemeliharaan dan pemberian perlakuan pada tikus.

3.8.2. Waktu

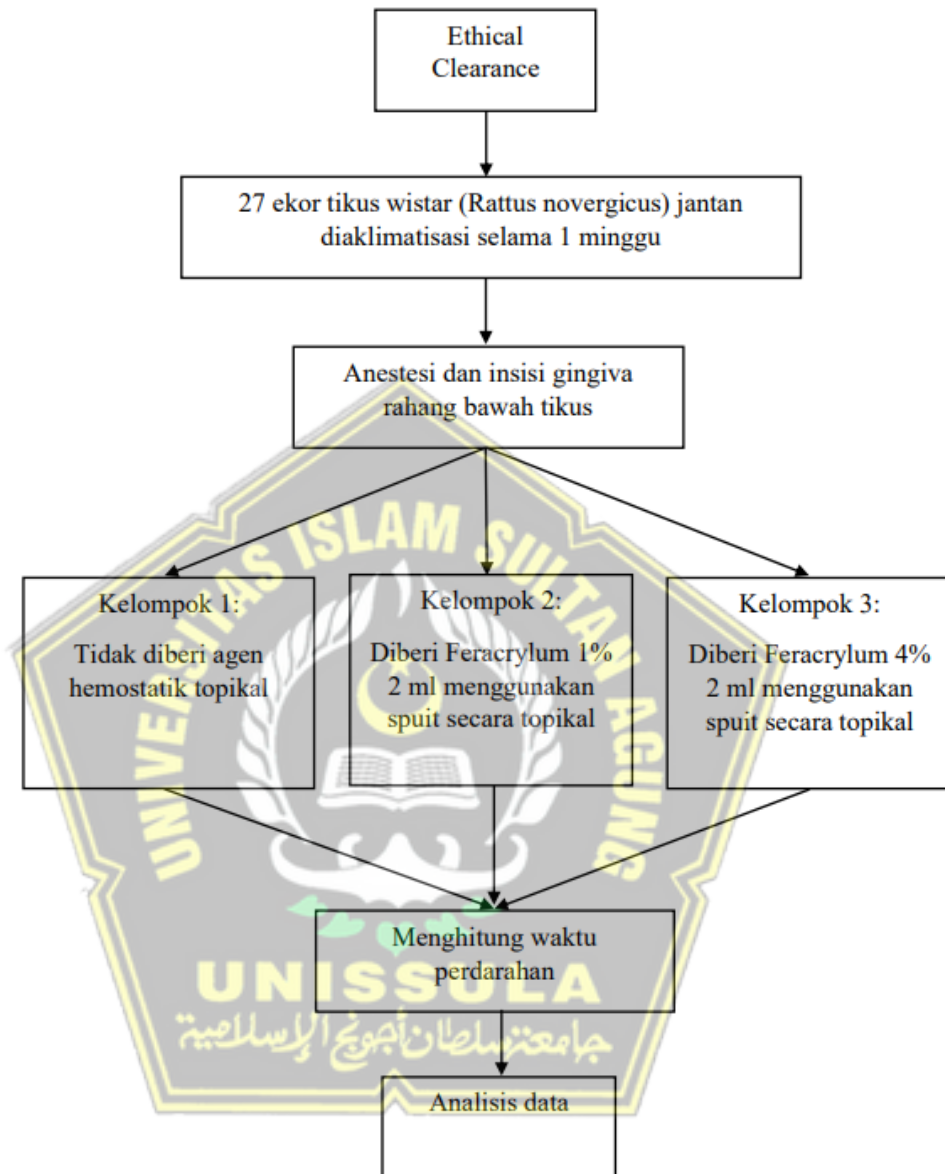
Juni 2022

3.9. Analisa Hasil

Hasil data yang diperoleh akan dilakukan uji berupa uji normalitas dengan *Shapiro-wilk* Test, dan dilanjut diuji homogenitas dengan *Levene Test*. Jika hasil data penelitian yang normal dan homogen, maka dilakukan uji parametrik dengan *One Way ANOVA* untuk melihat waktu perdarahan di tiap kelompok. Jika hasil data penelitian terdistribusi normal namun tidak homogen maka dilakukan uji nonparametric yaitu *Kruskal Wallis* untuk mengetahui beda tiga kelompok secara bersamaan. Selanjutnya, dilakukan uji lanjutan berupa uji *Mann Whitney* untuk mengetahui beda antar dua kelompok.



3.10. Skema Alur Penelitian



Gambar 3.3. Skema Alur Penelitian

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

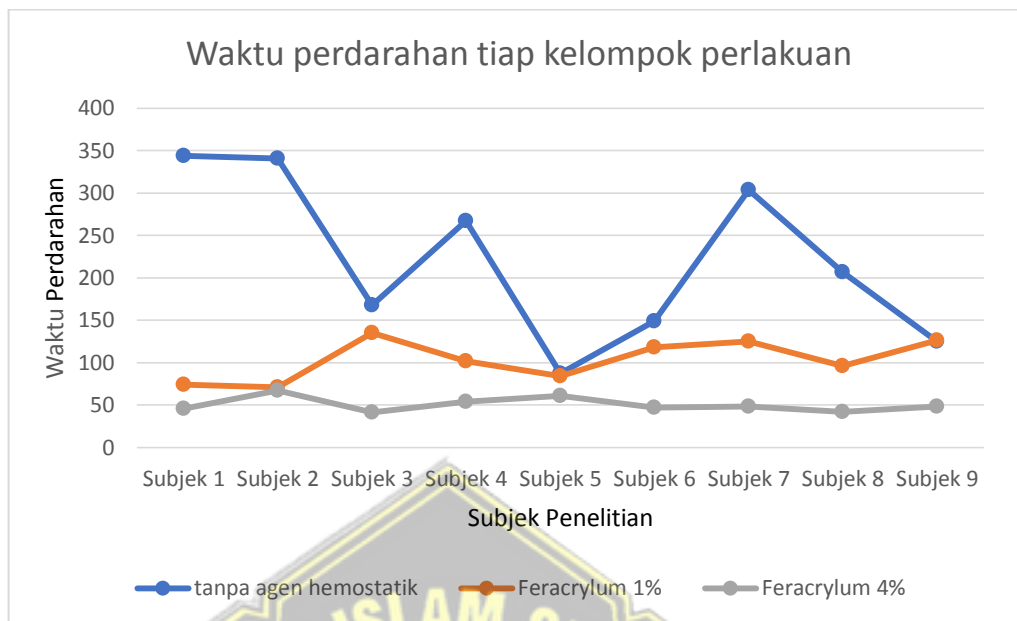
Penelitian dari perbandingan efektivitas Feracrylum 1% dan Feracrylum 4% dalam menghentikan perdarahan setelah tindakan insisi gingiva ini telah terlaksana di Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang untuk mendapatkan tikus yang akan digunakan untuk penelitian dan memberikan perlakuan pada tikus seperti anestesi, insisi serta menghitung waktu perdarahan.

Pengambilan data dilakukan segera setelah menghitung waktu perdarahan pada masing-masing tikus. Hasil menghitung waktu perdarahan pada kelompok yang tidak diberi agen hemostatik, diberi Feracrylum 1%, dan diberi Feracrylum 4% disajikan pada tabel 4.1:

Tabel 4.1. Hasil penghitungan waktu perdarahan tiap kelompok perlakuan setelah tindakan insisi gingiva pada tikus wistar

Kelompok	Rerata Waktu Perdarahan
Tanpa agen hemostatik	221 detik
Diberi Feracrylum 1%	103 detik
Diberi Feracrylum 4%	50 detik

Tabel 4.1 menunjukkan hasil rerata waktu perdarahan di setiap kelompok perlakuan. Hasil rerata waktu perdarahan di kelompok diberi Feracrylum 4% adalah yang terendah sebesar 50 detik, sedangkan pada kelompok tanpa agen hemostatik adalah yang terbesar yaitu 221 detik.



Gambar 4.1. Grafik penurunan waktu perdarahan tiap kelompok perlakuan setelah tindakan insisi gingiva

Pengamatan grafik pada gambar 4.1 menunjukkan terjadinya penurunan waktu perdarahan. Grafik terendah didapatkan pada kelompok pemberian Feracrylum 4%, sedangkan grafik tertinggi didapatkan pada kelompok tanpa agen hemostatik.

Tabel 4.2. Hasil terkait uji normalitas dan homogenitas waktu perdarahan tiap kelompok perlakuan

Kelompok	<i>p-value</i>		
	<i>Shapiro Wilk</i>	<i>Levene Test</i>	
Insisi Gingiva	Tanpa agen hemostatik	0,437	
	Diberi Feracrylum 1%	0,430	0,000
	Diberi Feracrylum 4%	0,198	

Hasil dari uji normalitas yang menggunakan *Shapiro Wilk* pada tabel 4.2 diperoleh nilai $\text{sig.} > 0,05$ pada semua kelompok menyatakan bahwa distribusi data penghitungan waktu perdarahan pada ketiga kelompok tersebut mempunyai distribusi yang normal. Hasil uji homogenitas menggunakan *Levene Test* didapatkan nilai $\text{sig.} < 0,05$ sehingga dapat

dinyatakan bahwa varian data pada ketiga kelompok uji tersebut adalah tidak homogen. Uji normalitas serta homogenitas data hasil terdistribusi normal dan tidak homogen, sehingga uji nonparametrik menggunakan *Kruskal Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney*.

Tabel 4.3. Hasil uji hipotesis untuk mengetahui beda waktu perdarahan ketiga kelompok perlakuan secara bersamaan

Kelompok	<i>p-value</i> <i>Kruskal Wallis</i>
Between Groups	0,000

Uji hipotesis dengan uji *Kruskal Wallis* menunjukkan adanya perbedaan jika nilai $p < 0,05$, pada tabel 4.3 diperoleh nilai sig. sebesar 0,000 hal tersebut menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan pada waktu perdarahan antar kelompok tanpa diberi agen hemostatik, diberi Feracrylum 1%, dan diberi Feracrylum 4%. Setelah diketahui terdapat perbedaan yang bermakna pada uji *Kruskal Wallis*, selanjutnya dilakukan uji *Mann Whitney* untuk melihat beda antar dua kelompok perlakuan seperti ditunjukkan di tabel 4.4 berikut:

Tabel 4.4. Hasil uji hipotesis untuk mengetahui beda waktu perdarahan antar dua kelompok percobaan dengan yang diberi perlakuan dan tanpa diberi perlakuan

Kelompok Perlakuan	Tanpa Diberi Agen Hemostatik	Diberi Feracrylum 1%	Diberi Feracrylum 4%
Tanpa Diberi Agen Hemostatik	-	0,005	0,000
Diberi Feracrylum 1%	0,005	-	0,000
Diberi Feracrylum 4%	0,000	0,000	-

Uji *Mann Whitney* menunjukkan adanya perbedaan jika nilai sig.<0,05, pada tabel 4.4 diatas diperoleh nilai sig. antar dua kelompok <0,05 hal tersebut menunjukkan adanya suatu perbedaan yang signifikan pada waktu perdarahan antar kelompok tanpa diberi agen hemostatik dengan diberi Feracrylum 1%, tanpa diberi agen hemostatik dengan diberi Feracrylum 4%, dan diberi Feracrylum 1% dengan diberi Feracrylum 4%. Berdasarkan hasil statistik diatas dapat diketahui bahwa terdapat perbedaan waktu perdarahan dengan pemberian agen hemostatik Feracrylum 1% dan Feracrylum 4% terhadap tikus setelah tindakan insisi.

4.2. Pembahasan

Hasil penelitian melaporkan Feracrylum 4% menghasilkan rerata waktu perdarahan yang paling rendah. Hasil ini serupa dengan penelitian Sinulingga, *et al.* (2017) yang mana dalam penelitiannya menggunakan beberapa konsentrasi untuk dibandingkan dan menunjukkan semakin tinggi konsentrasi yang digunakan, maka efek hemostatiknya semakin baik. Menurut Lijaya, *et al.* (2014) dosis obat yang diberikan akan berbanding lurus dengan efek farmakologis.

Feracrylum 4% mengandung 40 gram Feracrylum yang dilarutkan dalam 1 liter air, sedangkan Feracrylum 1% hanya mengandung 10 gram Feracrylum yang dilarutkan dalam 1 liter air. Hal tersebut menunjukkan bahwa Feracrylum 4% lebih pekat dibandingkan dengan Feracrylum 1%, sehingga pembentukan koagulum buatan akan terjadi lebih cepat karena besi yang terdapat pada Feracrylum 4% akan lebih cepat berikatan dengan

protein darah terutama albumin untuk mengubah fibrinogen larut air menjadi fibrin yang tidak larut air yang akan membentuk koagulum buatan karena semakin cepat terbentuk benang fibrin, maka luka semakin cepat tertutup oleh benang fibrin, sehingga perdarahan semakin cepat berhenti. Koagulum buatan yang dibentuk oleh Feracrylum ini hampir sama dengan koagulum yang dihasilkan darah secara alami. Perbedaan dari kedua koagulum tersebut hanya pada lama proses pembentukannya, dimana koagulum yang dihasilkan oleh Feracrylum lebih cepat dibandingkan dengan koagulum yang dibentuk darah secara alami (Hermawan and Lutfianto, 2012).

Jurnal dari penelitian Huda (2013) menunjukkan hasil yang berbeda dimana penelitian tersebut melaporkan bahwa penggunaan konsentrasi yang lebih rendah memberikan hasilnya yang lebih efektif dibandingkan dengan penggunaan konsentrasi yang lebih tinggi. Hal tersebut dapat terjadi dikarenakan secara farmakologis, suatu obat memiliki rentang terapi. Jika efek dari suatu obat belum didapatkan, maka obat tersebut belum memasuki rentang terapinya, begitupun sebaliknya. Hal tersebut dapat berbeda sesuai dengan keadaan tiap subjek tergantung kemampuan tubuh untuk mengikat protein plasma (albumin) terhadap kandungan besi yang terdapat pada Feracrylum (A Wahyuni *et al.*, 2016). Terdapat juga beberapa faktor yang dapat mempengaruhi interaksi obat yaitu makanan dan minuman serta waktu mengonsumsi makanan dan minuman tersebut. Interaksi tersebut dapat menyebabkan obat tidak bekerja dengan semestinya atau sebaliknya

obat jadi lebih efektif bekerja (Nuryati, 2017). Faktor sistemik yang dapat mempengaruhi waktu perdarahan adalah usia, malnutrisi, defisiensi vitamin, defisiensi zinc, trauma, diabetes dan hypovolemia (Singh *et al.*, 2016).

Konsentrasi Feracrylum yang digunakan pada penelitian ini juga memiliki konsentrasi yang lebih tinggi dari penelitian-penelitian yang dilakukan sebelumnya yaitu pada penelitian Valse dan Kumaraswamy (2021) yang menggunakan konsentrasi Feracrylum 1% sebagai agen hemostatik pada tonsilektomi, penelitian Dharmawan, *et al.* (2012) yang menggunakan Feracrylum 1% sebagai agen hemostatik pasca pencabutan gigi serta penelitian Laddha, *et al.* (2014) yang menggunakan Feracrylum 1% sebagai agen hemostatik pada operasi hipospadia.

Penelitian ini menggunakan konsentrasi Feracrylum 1% yang menunjukkan angka penurunan waktu perdarahan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberi agen hemostatik. Kelompok penelitian tanpa diberi agen hemostatik, dua dari sembilan tikus wistar (22%) menunjukkan waktu perdarahan yang lebih singkat dibanding kelompok diberi Feracrylum 1%. Faktor yang memungkinkan hal itu terjadi yaitu terjadinya hiperkoagulasi, kondisi dimana mudah terjadinya penggumpalan darah (Umar and Sujud, 2020).

Kelompok tanpa diberi agen hemostatik menunjukkan 22% waktu perdarahan yang lebih singkat dibanding kelompok yang diberi Feracrylum 1%, namun penggunaan Feracrylum 1% tetap lebih baik daripada tanpa agen hemostatik, dibuktikan pada penelitian ini dimana kedua kelompok

tersebut menunjukkan perbedaan waktu perdarahan yang signifikan dengan kelompok Feracrylum 1% yang lebih efektif. Penelitian yang dilakukan oleh Laddha, *et al.* (2014) menunjukkan bahwa Feracrylum sebagai agen hemostatik topikal yang efektif, aman, dan dapat diandalkan karena dapat mengurangi terjadinya kehilangan darah selama operasi. Penelitian yang dilakukan Dharmawan, *et al.* (2012) juga menunjukkan bahwa Feracrylum dapat memperpendek waktu perdarahan pada luka pasca pencabutan. Feracrylum memiliki kemampuan untuk membantu pembekuan darah sehingga mengurangi terjadinya kegilangan darah selama operasi. Feracrylum juga merupakan agen hemostatik yang aman karena memiliki berat molekul yang besar (sebesar 500.000-800.000 Dalton) sehingga tidak diabsorpsi oleh sirkulasi sistemik sehingga tidak mengganggu fungsi liver, ginjal, kelenjar adrenal, system kardiovaskular, dan system haemopoetik.

Penelitian menghitung waktu perdarahan setelah insisi gingiva ini rata-rata waktu yang diperlukan Feracrylum 1% untuk membentuk koagulum adalah 103 detik. Hasil yang berbeda terdapat penelitian yang dilakukan oleh Hermawan dan Lutfianto (2012) yaitu rata-rata waktu yang diperlukan oleh Feracrylum 1% dalam membentuk koagulum yaitu 25 detik, sedangkan rata-rata waktu yang dibutuhkan Feracrylum 1% untuk membentuk koagulum adalah 30 detik (Dharmawan *et al.*, 2012).

Penelitian ini melaporkan adanya penurunan rerata waktu perdarahan yang signifikan antar kelompok. Hal ini bisa terjadi karena adanya penyumbatan pada pembuluh darah kecil akibat dari terbentuknya

koagulum buatan. Terbentuknya koagulum buatan ini berasal dari ikatan besi pada Feracrylum dengan albumin dalam darah yang mengubah fibrinogen menjadi fibrin dan membentuk penghalang pada permukaan sehingga perdarahan berhenti (Dharmawan *et al.*, 2012).



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat ditarik kesimpulan berupa:

1. Aplikasi Feracrylum 4% lebih cepat dalam menghentikan perdarahan dibandingkan dengan aplikasi Feracrylum 1% setelah insisi gingiva pada tikus wistar.

5.2. Saran

Saran dari hasil penelitian ini untuk peneliti yang ingin melakukan penelitian lebih lanjut adalah

1. Melakukan penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas Feracrylum sebagai agen hemostatik dengan uji berbagai konsentrasi.



DAFTAR PUSTAKA

- A, W., Dewi, N. and Budiarti, L. Y. (2016) 'Uji Efektivitas Antibakteri Sediaan Tunggal Dibandingkan Kombinasi Seduhan Daun Teh Hijau (*Camellia sinensis*) dan Madu', *Dentino Jurnal Kedokteran Gigi*, 1(2), pp. 113–118.
- Al-Mubarak, S. *et al.* (2006) 'Thromboembolic Risk and Bleeding in Patients Maintaining or Stopping Oral Anticoagulant Therapy During Dental Extraction', *J Thromb Haemost*, 4(3), pp. 689–691. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01825.x.
- Aslam, S. *et al.* (2013) 'A Double Blind Study on the Efficacy of Local Application of Hemocoagulase Solution in Wound Healing', *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 14(3), pp. 394–400.
- Chauhan, M. K. and Kumari, M. (2017) 'Feracrylum: an Effective and Safe Topical Haemostatic Agent', *World Journal of Pharmaceutical Research*, 6(10), pp. 319–325. doi: 10.20959/wjpr201710-9372.
- Dharmawan, L., Soesanto, R. and Bahar, M. L. (2012) 'Pengaruh Pemberian Feracrylum 1% terhadap Waktu Perdarahan pada Luka Pasca Pencabutan Gigi (Metode Eksperimen dengan Hewan Coba Marmot/*Cavia cobaya*)', *J. Oral and Maxillofacial Surgery*, 1(1), pp. 1–5.
- Durachim, A. and Astuti, D. (2018) *Hemostasis*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Ermawati, T., Harmono, H. and Kartikasari, D. (2021) 'Effectiveness of Robusta Coffe Bean Extract Gel on Collagen Fibers Density in Post-Gingivectomy Wound Healing', *ODONTO Dental Journal*, 8(1), pp. 45–53. Available at: <http://jurnal.unissula.ac.id/index.php/odj/article/view/10912/5581>.
- Fakhrurrazi, Hakim, R. F. and Chairunissa, A. (2020) 'Efek Ekstrak Daun Ceremai (*Phyllanthus Acidus* (L.) Skeels) terhadap Penyembuhan Luka Mukosa Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*)', *Cakradonya Dental Journal*, 12(2), pp. 119–125. doi: <https://doi.org/10.24815/cdj.v12i2.18443>.
- Fauzi, R., Cahaya, N. and Hidayaturrahmah (2017) 'Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Gaharu (*Aquilaria Microcarpa* Baill.) terhadap Waktu Perdarahan pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar', *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 2(2), pp. 169–175.
- Hall, J. E. (2013) *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 12th edn. Edited by L. Stingelin. Philadelphia, Amerika Serikat: Saunders Elsevier.

- Hermawan, R. and Lutfianto, B. (2012) 'Efektivitas Obat Hemostatik Topikal Feracrylum 1% dalam Menghentikan Perdarahan Pasca Pencabutan Gigi pada Pasien Pencabutan Gigi di RSGM-P Universitas Muhammadiyah Yogyakarta'.
- Huda, M. (2013) 'Pengaruh Madu Terhadap Pertumbuhan Bakteri Gram Positif (Staphylococcus Aureus) Dan Bakteri Gram Negatif (Escherichia Coli)', *Jurnal Analis Kesehatan*, 2(2), pp. 250–259.
- Irmawartini and Nurhaedah (2017) *Metodologi Penelitian*. Edisi tahu. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Available at: http://bppsdmk.kemkes.go.id/pusdiksdmk/wp-content/uploads/2017/11/Daftar-isi-Methodologi-Penelitian_k1_restu.pdf.
- Kainde, A. R., Pangemanan, D. H. C. and Hutagalung, B. S. P. (2016a) 'Uji efektivitas ekstrak daun sendok (*Plantago major* L.) terhadap waktu perdarahan pada tikus Wistar jantan (*Rattus norvegicus*)', *Jurnal e-GiGi (eG)*, 4(2), pp. 271–276.
- Kainde, A. R., Pangemanan, D. H. C. and Hutagalung, B. S. P. (2016b) 'Uji Efektivitas Ekstrak Daun Sendok (*Plantago major* L.) terhadap Waktu Perdarahan pada Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*)', *Jurnal e-GiGi*, 4(2), pp. 271–276.
- Laddha, A. K. *et al.* (2014a) 'A prospective comparison of topical feracrylum citrate versus adrenaline as haemostatic agent in hypospadias surgery in children', *African Journal of Paediatric Surgery*, 11(3), pp. 215–218. doi: 10.4103/0189-6725.137328.
- Laddha, A. K. *et al.* (2014b) 'A Prospective Comparison of Topical Feracrylum Citrate Versus Adrenaline as Haemostatic Agent in Hypospadias Surgery in Children', *African Journal of Paediatric Surgery*, 11(3), pp. 215–218. doi: 10.4103/0189-6725.137328.
- Lahoti, B. K. *et al.* (2010) 'Hemostasis During Hypospadias Surgery Via Topical Application of Feracrylum Citrate: a Randomized Prospective Study', *J Indian Assoc Pediatr Surg*, 15(3), pp. 87–89. doi: 10.4103/0971-9261.71746.
- Lailani, M., Edward, Z. and Herman, R. B. (2013) 'Gambaran Tekanan Darah Tikus Wistar Jantan dan Betina Setelah Pemberian Diet Tinggi Garam', *Jurnal Kesehatan Andalas*, 2(3), pp. 146–150. Available at: <http://jurnal.fk.unand.ac.id/>.
- Lijaya, L. S., Adriatmoko, W. and Cholid, Z. (2014a) 'Perpanjangan Waktu Perdarahan pada Pemberian Perasan Bawang Merah (*Allium ascalonicum*)', *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, 2(3), pp. 542–546.

- Lijaya, L. S., Adriatmoko, W. and Cholid, Z. (2014b) 'Perpanjangan Waktu Perdarahan pada Pemberian Perasan Bawang Merah (*Allium ascalonicum*) (The Effect of Red Onion Juice (*Allium ascalonicum*) to Prolongation of Bleeding Time)', *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, 2(3), pp. 542–546.
- Majedi, M. A., Mahanani, E. S. and Triswari, D. (2013) 'Perbedaan Efektivitas Penambahan Bubuk Cangkang Telur Ayam Ras dengan Ayam Kampung Terhadap Durasi Perdarahan (In Vivo)', *IDJ*, 2(1), pp. 73–79.
- Moenadjat, Y. *et al.* (2008) 'The Safety and Efficacy of Feracrylum as Compared to Silver Sulfadiazine in the Management of Deep Partial Thickness Burn: a Clinical Study Report', *Med J Indones*, 17(4), pp. 259–271.
- Moore, U. J. (2011) *Principles of Oral and Maxillofacial Surgery*. Sixth Edit. Edited by U. J. Moore. John Wiley & Sons Ltd.
- Nuryati (2017) *Farmakologi: Bahan Ajar Rekam Medis Informasi Kesehatan*. 1st editio. Edited by Dina Mustafa. Surakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Available at: http://bppsdmk.kemkes.go.id/pusdiksdmk/wp-content/uploads/2017/11/FARMAKOLOGI-RMIK_FINAL_SC_26_10_2017.pdf.
- Pramesti, R. and Widyastuti, N. (2014) 'Pengaruh Pemberian Jus Daun Ubi Jalar (*Ipomoea batatas* (L.) Lam) terhadap Kadar Kolesterol LDL Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*) yang diberi Pakan Tinggi Lemak', *J of Nutrition College, Volume*, 3(4), pp. 706–714. Available at: <http://ejournal-s1.undip.ac.id/index.php/jnc>.
- Primadina, N., Basori, A. and Perdanakusuma, D. S. (2019) 'Proses Penyembuhan Luka ditinjau dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler', *Qanun Medika*, 3(1), pp. 31–43.
- Rai, S. and Rattan, V. (2018) 'Efficacy of Feracrylum as Topical Hemostatic Agent in Therapeutically Anticoagulated Patients Undergoing Dental Extraction: A Comparative Study', *J. Maxillofac. Oral Surg.* doi: <https://doi.org/10.1007/s12663-018-1156-6>.
- Sa'adah, S. (2018) *Sistem Peredaran Darah Manusia*.
- Seeley, R. R., Stephens, T. D. and Tate, P. (2008) *Anatomi and Physiology*. eight edit. Edited by K. R. Loewenberg. Michelle Watnick.
- Setiabudy, R. D. (2018) *Hemostasis dan Trombosis*. 6th edn. Edited by R. D. Setiabudy. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

- Singh, K. K. *et al.* (2016) 'Role of local instillation of one percent feracrylum and haemocogulase on wound healing', *International Journal of Research in Medical Sciences*, 4(1), pp. 169–176. doi: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20160026>.
- Sinulingga, S. *et al.* (2017) 'Hemostatic Effect of Ethanol Extract of Piper betle, Linn Leaves to Male Mice', *Molekul*, 12(1), pp. 23 – 29. doi: [10.20884/1.jm.2017.12.1.264](https://doi.org/10.20884/1.jm.2017.12.1.264).
- Tambunan, S. *et al.* (2014) 'Histopatologi Aorta Torasika Tikus Putih (Rattus norvegicus strain wistar) Jantan Setelah Pemberian Diet Aterogenik Selama 12 Minggu', *Jom FK*, 2(1–14).
- Umar, I. and Sujud, R. W. (2020) 'Hemostasis dan Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)', *Journal of Anaesthesia and Pain*, 1(2), pp. 19–32. doi: <http://dx.doi.org/10.21776/ub.jap.2020.001.02.04>.
- Valse, D. and Kumaraswamy, N. H. (2021) 'To evaluate the role of Feracrylum (1%) as hemostatic agent in Tonsillectomy', *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 73(2), pp. 240–245. doi: <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02515-x>.
- Wuisan, J., Hutagalung, B. and Lino, W. (2015) 'Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Pinang (ARECA CATECHU L.) terhadap Waktu Perdarahan Pasca Ekstraksi Gigi pada Tikus Jantan Wistar (RATTUS NORVEGICUS L.)', *Jurnal Ilmiah Sains*, 15(2), pp. 129–134.

