

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Perdarahan

Silverton (2001) menyatakan bahwa perdarahan adalah keluarnya darah dari pembuluh darah yang terluka. Macam-macam perdarahan berdasarkan penyebabnya, yaitu perdarahan mekanis (perdarahan lokal) dan perdarahan biokimia (perdarahan sistemik).

Menurut Archer (1969) Perdarahan mekanis adalah perdarahan yang berasal dari berbagai ukuran pembuluh darah yang terluka dan tidak dapat berhenti karena jendalan darah tidak dapat terbentuk atau karena jendalan darah yang sudah terjadi pecah atau lepas dari ujung pembuluh yang terbuka. Perdarahan mekanis terbagi menjadi tiga macam, yaitu (1) perdarahan primer yang terjadi segera setelah bedah dan akan segera berhenti secara spontan yang merupakan perdarahan normal; (2) perdarahan rekuren atau perdarahan intermediet yang terjadi dalam 24 jam setelah operasi; (3) perdarahan sekunder yang juga terjadi dalam 24 jam setelah operasi namun biasanya akibat dari kerusakan bekuan darah karena adanya infeksi.

Perdarahan biokimia terjadi karena tidak adanya satu atau lebih faktor koagulan darah yang berperan dalam mekanisme pembekuan darah normal. Hal ini bias terjadi karena adanya kelainan genetik, antara lain:

hemofili, penyakit *von Willebrand*; adanya penyakit sistemik, seperti hepatitis; dan pemakaian obat tertentu yang dapat menurunkan pembentukan faktor-faktor penting dalam proses pembekuan darah, misalnya aspirin (Archer, 1969)

2. Perdarahan Pasca Pencabutan Gigi

Pencabutan gigi adalah tindakan yang paling sederhana di bidang Bedah Mulut dan merupakan tindakan sehari-hari yang dilakukan dokter gigi. Walaupun merupakan tindakan yang biasa dilakukan, tetapi kemungkinan terjadinya komplikasi pasca pencabutan gigi dapat terjadi setiap saat.

Salah satu komplikasi yang mungkin dapat terjadi pasca pencabutan gigi adalah perdarahan. Sebagaimana telah kita ketahui bersama bahwa perdarahan pasca pencabutan gigi dapat terjadi karena faktor lokal maupun faktor sistemik (Moore, 1981). Sebagai seorang dokter gigi, kita dituntut untuk mempunyai pengetahuan dan kemampuan yang memadai dalam melakukan pencegahan dan penatalaksanaannya.

Menurut Pedersen (1996) perdarahan pasca pencabutan gigi umumnya disebabkan oleh faktor lokal, seperti :

- a. Trauma yang berlebihan pada jaringan lunak
- b. Mukosa yang mengalami peradangan pada daerah pencabutan
- c. Tidak dipatuhinya intruksi pasca pencabutan oleh pasien

- d. Tindakan pasien seperti penekanan soket oleh lidah dan kebiasaan menghisap-hisap
- e. Berkumur yang berlebihan
- f. Memakan makanan keras pada daerah bekas pencabutan

Beberapa faktor sistemik yang mempengaruhi terjadinya perdarahan, yaitu :

- a. Penyakit kardiovaskuler
- b. Hipertensi
- c. Hemofili
- d. *Diabetes Mellitus*
- e. Malfungsi Adrenal
- f. Pemakaian obat Antikoagulan

Pada keadaan normal tubuh memiliki mekanisme pertahanan terhadap luka. Saat terjadi perdarahan, tubuh melakukan mekanisme yang bertujuan untuk menghentikan perdarahan atau biasa disebut hemostasis. Waktu perdarahan yang terjadi pada setiap orang memiliki lama waktu yang berbeda-beda. Hal ini dikarenakan oleh berbagai macam faktor baik dari dalam maupun dari luar tubuh. Dalam bidang kedokteran gigi, lama waktu perdarahan normal setelah dilakukan pencabutan gigi, yaitu 2-7 menit (Pedersen, 1996).

3. Penyembuhan Luka

Tubuh yang sehat mempunyai kemampuan alami untuk melindungi dan memulihkan dirinya. Peningkatan aliran darah ke daerah yang rusak, membersihkan sel dan benda asing dan perkembangan awal seluler bagian dari proses penyembuhan. Proses penyembuhan terjadi secara normal tanpa bantuan, walaupun beberapa bahan perawatan dapat membantu untuk mendukung proses penyembuhan. Sebagai contoh, melindungi area yang luka bebas dari kotoran dengan menjaga kebersihan membantu untuk meningkatkan penyembuhan jaringan (Taylor, 1997).

A. Prinsip penyembuhan luka

Ada beberapa prinsip dalam penyembuhan luka menurut Taylor (1997), yaitu :

- a. Kemampuan tubuh untuk menangani trauma jaringan dipengaruhi oleh luasnya kerusakan dan keadaan umum kesehatan tiap orang.
- b. Respon tubuh pada luka lebih efektif jika nutrisi yang tepat tetap dijaga.
- c. Respon tubuh secara sistematis pada trauma.
- d. Aliran darah ke dan dari jaringan yang luka.
- e. Keutuhan kulit dan membran mukosa disiapkan sebagai garis pertama untuk mempertahankan diri dari mikroorganisme.
- f. Penyembuhan normal ditingkatkan ketika luka bebas dari benda asing tubuh termasuk bakteri.

B. Mekanisme penyembuhan luka

Sebagai respon terhadap jaringan yang rusak, tubuh memiliki kemampuan yang luar biasa untuk mengganti jaringan yang hilang, memperbaiki struktur, kekuatan, dan kadang-kadang juga fungsinya. Proses ini juga disebut dengan penyembuhan (Nowak dan Hanford, 2004). Penyembuhan luka melibatkan integrasi proses fisiologis. Sifat penyembuhan pada semua luka sama dengan variasinya bergantung pada lokasi, keparahan dan luasnya cedera. Selain itu, penyembuhan luka dipengaruhi oleh kemampuan sel dan jaringan untuk melakukan regenerasi (Perry dan Potter, 2006).

Menurut Ganong (2001) ada 3 fase penyembuhan luka, yaitu :

a. Fase inflamasi

Fase inflamasi adalah adanya respon vaskuler dan seluler yang terjadi akibat perlukaan yang terjadi pada jaringan lunak. Tujuan yang hendak dicapai adalah menghentikan perdarahan dan membersihkan area luka dari benda asing, sel-sel mati dan bakteri untuk mempersiapkan dimulainya proses penyembuhan.

Pada awal fase ini kerusakan pembuluh darah akan menyebabkan keluarnya platelet yang berfungsi sebagai hemostatis. Platelet akan menutupi vaskuler yang terbuka dan juga mengeluarkan “substansi vasokonstriksi” yang mengakibatkan pembuluh darah kapiler vasokonstriksi. Selanjutnya terjadi penempelan endotel yang akan menutup pembuluh darah.

Periode ini berlangsung 5-10 menit dan setelah itu akan terjadi vasodilatasi kapiler akibat stimulasi saraf sensoris (*Local sensory nerve ending*), *local reflex action* dan adanya substansi vasodilator (histamin, bradikinin, serotonin dan sitokin). Secara klinis fase inflamasi ini ditandai dengan : eritema, hangat pada kulit, *oedema* dan rasa sakit yang berlangsung sampai hari ke-3 atau hari ke-4.

b. Fase proliperatif

Proses kegiatan seluler yang penting pada fase ini adalah memperbaiki dan menyembuhkan luka dan ditandai dengan proliferasi sel. Peran fibroblas sangat besar pada proses perbaikan yaitu bertanggung jawab pada persiapan menghasilkan produk struktur protein yang akan digunakan selama proses rekonstruksi jaringan. Pada jaringan lunak yang normal (tanpa perlukaan), pemaparan sel fibroblas sangat jarang dan biasanya bersembunyi di matriks jaringan penunjang.

Sesudah terjadi luka, fibroblas akan aktif bergerak dari jaringan sekitar luka ke dalam daerah luka, kemudian akan berkembang (proliferasi) serta mengeluarkan beberapa substansi (kolagen, elastin, *hyaluronic acid*, *fibronectin* dan *proteoglycans*) yang berperan dalam membangun (rekontruksi) jaringan baru.

Fungsi kolagen yang lebih spesifik adalah membentuk cikal bakal jaringan baru (*connective tissue matrix*) dan dengan dikeluarkannya substrat oleh fibroblas, memberikan pertanda bahwa makrofag, pembuluh darah baru dan juga fibroblas sebagai kesatuan unit dapat memasuki

kawasan luka. Sejumlah sel dan pembuluh darah baru yang tertanam didalam jaringan baru tersebut disebut sebagai jaringan “granulasi”.

Fase proliferasi akan berakhir jika epitel dermis dan lapisan kolagen telah terbentuk, terlihat proses kontraksi dan akan dipercepat oleh berbagai *growth factor* yang dibentuk oleh makrofag dan platelet.

c. Fase maturasi

Fase ini dimulai pada minggu ke-3 setelah perlukaan dan berakhir sampai kurang lebih 12 bulan. Tujuan dari fase maturasi adalah menyempurnakan terbentuknya jaringan baru menjadi jaringan penyembuhan yang kuat dan stabil.

Fibroblas sudah mulai meninggalkan jaringan granulasi, warna kemerahan dari jaringan mulai berkurang karena pembuluh mulai regresi dan serat fibrin dari kolagen bertambah banyak untuk memperkuat jaringan parut. Kekuatan dari jaringan parut akan mencapai puncaknya pada minggu ke-10 setelah perlukaan.

Untuk mencapai penyembuhan yang optimal diperlukan keseimbangan antara kolagen yang diproduksi dengan yang dipecahkan. Kolagen yang berlebihan akan terjadi penebalan jaringan parut atau *hypertrophic scar*, sebaliknya produksi yang berkurang akan menurunkan kekuatan jaringan parut dan luka akan selalu terbuka.

Luka dikatakan sembuh jika terjadi kontinuitas lapisan kulit dan kekuatan jaringan parut mampu atau tidak mengganggu untuk melakukan aktifitas normal. Meskipun proses penyembuhan luka sama bagi setiap

penderita, namun *outcome* atau hasil yang dicapai sangat tergantung pada kondisi biologis masing-masing individu, lokasi serta luasnya luka. Penderita muda dan sehat akan mencapai proses yang cepat dibandingkan dengan kurang gizi, disertai penyakit sistemik (*diabetes mellitus*).

4. *Feracrylum*

Feracrylum adalah perantara topikal yang dapat digunakan untuk mengontrol perdarahan saat tindakan bedah (Paulose, 2010). *Feracrylum 1%* dihasilkan dari polimerisasi asam akrilik di dalam air dengan sistem redoks *salt-potassium persulphate Mohr's* (dengan $\text{FeSO}_4(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O} / \text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$). *Feracrylum 1%* merupakan kesatuan senyawa besar yang terbentuk dari hasil penggabungan sejumlah unit-unit molekul asam poliakrilik yang mengandung besi. *Feracrylum 1%* merupakan campuran *incomplete ferrous salt* dari asam poliakrilik yang larut dalam air. *Feracrylum 1%* memiliki berat molekul yang besar (sebesar 500.000-800.000 Dalton), sehingga tidak diabsorpsi ke sirkulasi sistemik sehingga tidak mempengaruhi fungsi liver, ginjal, kelenjar adrenal, sistem kardiovaskular, dan sistem hematopoietik (saat dipakai untuk menghentikan perdarahan secara lokal). *Feracrylum 1%* memiliki kemampuan untuk membantu pembekuan darah. *Feracrylum 1%* memiliki bahan unik yang bereaksi dengan protein termasuk darah untuk membentuk polikompleks *insoluble*. Bahan inilah yang bertanggungjawab pada kemampuan farmakoterapinya (Lahoti, dkk., 2010).

Feracrylum yang akan digunakan peneliti dalam penelitian adalah hemostatik topikal dengan nama produk *Hemiseal Mouth Rinse*. Komposisi yang terkandung dalam *Hemiseal* antara lain *feracrylum 1%* dan *aqua q.s.* *Hemiseal* diindikasikan terutama perdarahan gusi dan perdarahan kapiler selama bedah mulut minor. Selain itu *hemiseal* juga memiliki efek hemostatik yaitu untuk menghentikan perdarahan pada *gingival* akibat penyakit periodontal atau operasi *minor* rongga mulut dan efek anti mikroba yaitu melindungi *gingival* yang terluka akibat infeksi bakteri pathogen.

5. Hemostasis dan Pembekuan darah

Salah satu komplikasi yang mungkin dapat terjadi pasca ekstraksi gigi adalah perdarahan. Dalam menghentikan perdarahan faktor yang sangat berperan yaitu hemostatis. Hemostasis adalah mekanisme tubuh untuk menghentikan perdarahan secara spontan.

Hemostasis adalah mekanisme tubuh untuk menghentikan perdarahan secara spontan (Setiabudy, 2009). Hemostasis adalah penghentian perdarahan oleh sifat fisiologis vasokonstriksi dan koagulasi (Dorland, 2006). Menurut Price dan Wilson (2006), hemostasis dan koagulasi juga dapat didefinisikan sebagai serangkaian kompleks reaksi yang menyebabkan pengendalian perdarahan melalui pembentukan trombosit dan bekuan fibrin pada tempat cedera.

Terdapat beberapa mekanisme umum proses terjadinya hemostasis yaitu konstriksi pembuluh darah, pembentukan sumbat platelet, pembentukan bekuan darah sebagai hasil dari pembekuan darah, dan pertumbuhan jaringan fibrosa ke dalam bekuan darah (Guyton dan Hall, 1996). *Feracrylum* berperan penting dalam mekanisme ketiga hemostasis, yaitu pada pembentukan bekuan darah.

a. Konstriksi pembuluh darah

Segera setelah pembuluh darah terpotong atau rusak, dinding pembuluh darah yang rusak itu sendiri menyebabkan otot polos dinding pembuluh berkonstriksi sehingga dengan segera aliran darah dari pembuluh yang terjadi perdarahan akan berkurang. Konstriksi terjadi sebagai akibat dari spasme miogenik lokal, Faktor autakoid lokal yang berasal dari jaringan yang terkena trauma dan platelet darah, dan berbagai reflek saraf (Guyton dan Hall, 1996).

b. Pembentukan sumbat platelet

Dalam pembentukan sumbat platelet faktor yang paling berpengaruh adalah trombosit. Pada proses ini berlangsung fase sumbat trombosit dalam menghentikan perdarahan.

Pada fase ini, trombosit melakukan perbaikan terhadap pembuluh darah yang rusak didasarkan pada beberapa fungsi penting dari trombosit itu sendiri. Pada waktu trombosit bersinggungan dengan permukaan pembuluh darah yang rusak, terutama dengan serabut kolagen di dinding pembuluh, sifat-sifat trombosit segera berubah

secara drastis. Trombosit mulai membengkak dan bentuknya menjadi ireguler dengan tonjolan-tonjolan yang mencuat dari permukaannya. Protein kontraktilnya berkontraksi dengan sangat kuat dan menyebabkan pelepasan granula yang mengandung berbagai faktor aktif. Trombosit itu menjadi lengket sehingga melekat pada kolagen dalam jaringan dan pada protein yang disebut faktor *von willbrand*.

Dengan demikian, pada setiap lokasi dinding pembuluh darah yang luka, dinding pembuluh yang rusak menimbulkan suatu siklus aktivasi trombosit yang jumlahnya terus meningkat dan menyebabkannya menarik lebih banyak lagi trombosit tambahan, sehingga terbentuk sumbat trombosit. Sumbat trombosit ini mulanya longgar, namun biasanya berhasil menghalangi hilangnya darah bila luka di pembuluh ukurannya kecil. Setelah itu, selama proses pembekuan darah selanjutnya, benang-benang fibrin terbentuk. Benang fibrin ini melekat erat pada trombosit, sehingga terbentuk sumbat trombosit yang kuat (Guyton dan Hall, 1996).

c. Pembentukan bekuan darah

Mekanisme ketiga untuk hemostasis adalah pembentukan bekuan darah. Pada proses ini, terjadi pembentukan fibrin yang berasal dari protein plasma fibrinogen melalui kerja enzim thrombin. Fibrin berguna untuk menahan sel darah dan trombosit dengan membentuk *thrombus* atau *clot*. Mekanisme pembekuan yang berperan dalam pembentukan fibrin melibatkan kaskade reaksi enzim yang tidak aktif

diubah menjadi aktif, dan enzim tersebut selanjutnya mengaktifkan enzim lain yang belum aktif. Reaksi mendasar dalam pembekuan darah adalah konversi protein plasma yang larut, yaitu fibrinogen menjadi fibrin yang tidak larut. Proses ini mencakup pembebasan dua pasang polipeptida dari setiap molekul fibrinogen. Bagian yang tersisa, monomer fibrin, kemudian mengalami polimerisasi dengan molekul-molekul monomer lain sehingga membentuk fibrin. Fibrin mula-mula berupa gumpalan longgar benang-benang yang saling menjalin. Selanjutnya, pembentukan ikatan-ikatan silang kovalen akan mengubah gumpalan longgar menjadi agregat yang padat dan ketat atau stabilisasi (Guyton dan Hall, 1996).

d. Pertumbuhan jaringan fibrosa ke dalam bekuan darah

Setelah bekuan darah terbentuk, dua proses berikut dapat terjadi: (i) Bekuan dapat diinvasi oleh fibroblas, yang kemudian membentuk jaringan ikat pada seluruh bekuan tersebut, atau (ii) dapat juga bekuan itu dihancurkan. Biasanya bekuan yang terbentuk pada luka kecil di dinding pembuluh darah akan diinvasi oleh fibroblas, yang mulai terjadi dalam beberapa jam setelah bekuan itu terbentuk (dipermudah, paling tidak oleh faktor pertumbuhan yang disekresi oleh trombosit). Hal ini berlanjut sampai terjadi organisasi total bekuan menjadi jaringan ikat dalam waktu kira-kira 1-2 minggu. Sebaliknya, sejumlah besar darah membentuk suatu bekuan yang luas, seperti yang terjadi pada darah yang merembes ke jaringan, zat khusus yang

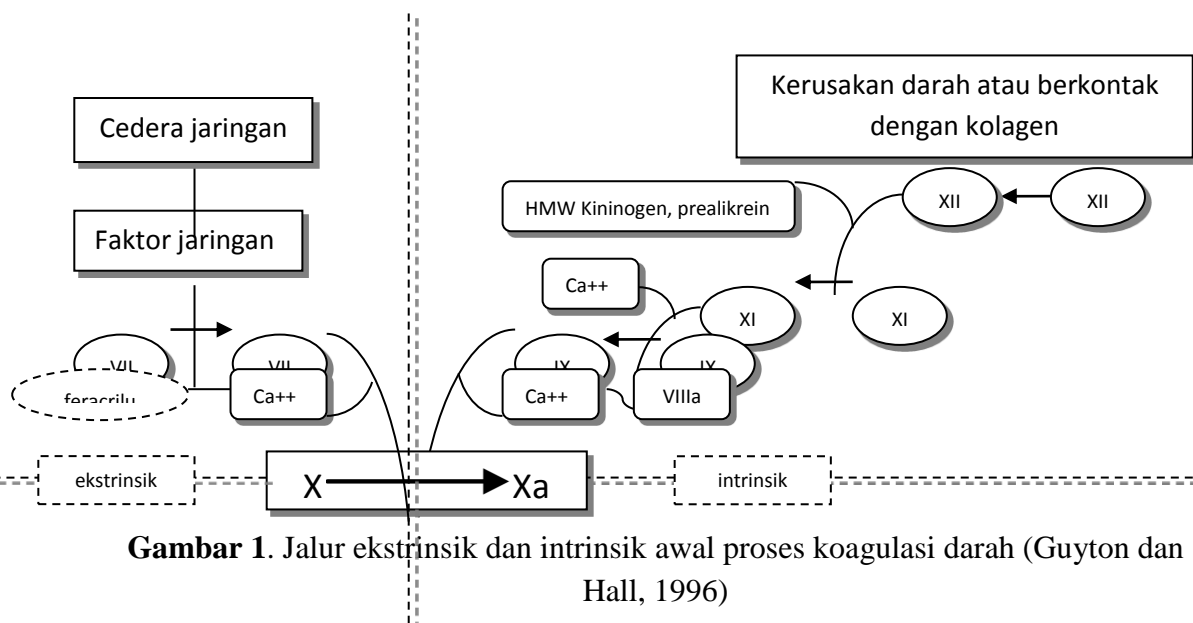
terdapat dalam bekuan itu sendiri menjadi teraktivasi, dan ini akan bekerja sebagai enzim yang menghancurkan bekuan itu (Guyton dan Hall, 1996).

6. Peran *feracrylum* dalam proses hemostasis

Pemberian *Feracrylum 1%* akan mempercepat penghentian perdarahan karena sebelum terjadinya mekanisme ketiga hemostasis yakni terbentuknya bekuan darah, akan didahului dengan terbentuknya koagulum buatan yang dapat membantu menghentikan perdarahan (Paulose, 2010). Menurut Setiabudy (2009) terdapat 2 fase dalam awal terjadinya mekanisme ketiga hemostasis yaitu fase ekstrinsik dan fase intrinsik (gambar 1) yang kemudian akan bertemu pada jalur bersama (gambar 2). *Feracrylum 1%* akan berperan bersamaan dengan hadirnya ion kalsium pada fase ekstrinsik (gambar 1). Unsur besi pada *Feracrylum 1%* secara utama bereaksi dengan albumin. Salah satu protein plasma ini memiliki fungsi yaitu mengikat ion kalsium yang memiliki peran dalam mempermudah atau mempercepat semua reaksi pembekuan darah. Nantinya reaksi dari kedua unsur ini akan mempercepat perubahan fibrinogen yang dapat larut (*soluble*) menjadi fibrin yang tidak larut (*insoluble*) yang kemudian membentuk sebuah koagulum buatan. Koagulum buatan yang telah terbentuk, kemudian dilisis melalui metabolisme normal fibrinolisis dan molekul *Feracrylum 1%* akan rusak menjadi asam asetik yang kemudian akan diekskresi melalui sistem tanpa

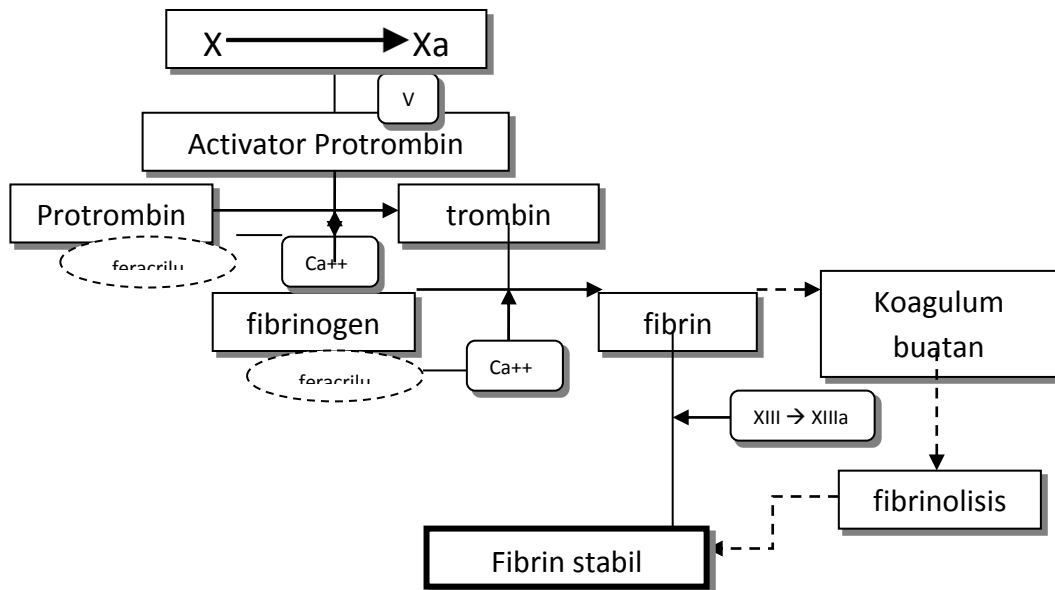
mempengaruhi pH. Fungsinya kemudian digantikan oleh bekuan darah yang dihasilkan oleh proses pembekuan darah, sehingga perdarahan benar-benar berhenti (Paulose, 2010).

JALUR INTRINSIK DAN EKSTRINSIK HEMOSTASIS



Gambar 1. Jalur ekstrinsik dan intrinsik awal proses koagulasi darah (Guyton dan Hall, 1996)

JALUR BERSAMA



Gambar 2. Jalur bertemunya jalur ekstrinsik dan intrinsik atau jalur bersama
(Guyton dan Hall, 1996)

Menurut Guyton dan Hall (1996) pada proses pembekuan darah terdapat 13 faktor yang dapat berpengaruh yaitu :

- I. Fibrinogen : Protein plasma yang disintesis dalam hati, diubah menjadi fibrin.
- II. Protrombin : Protein plasma yang disintesis dalam hati, diubah menjadi trombin.
- III. Tromboplastin : Lipoprotein yang dilepas jaringan rusak, mengaktivasi faktor VII untuk pembentukan trombin.
- IV. Ion kalsium : Ion anorganik dalam plasma, didapat dari makanan dan tulang, diperlukan dalam seluruh tahap pembekuan darah.
- V. Proakselerin : Protein plasma yang disintesis dalam hati, diperlukan untuk mekanisme ekstrinsik-intrinsik.

- VI. Nomor tidak dipakai lagi : Fungsinya dipercaya sama dengan fungsi faktor V.
- VII. Prokonvertin : Protein plasma yang disintesis dalam hati, diperlukan untuk mekanisme intrinsik.
- VIII. Faktor antihemofilik : Protein plasma (enzim) yang disintesis dalam hati (memerlukan vitamin K) berfungsi dalam mekanisme ekstrinsik.
- IX. Plasma tromboplastin : Protein plasma yang disintesis dalam hati (memerlukan vitamin K) berfungsi dalam mekanisme intrinsik.
- X. Faktor *Stuart-Prower* : Protein plasma yang disintesis dalam hati (memerlukan vitamin K) berfungsi dalam mekanisme ekstrinsik dan intrinsik.
- XI. Antiseden tromboplastin plasma : Protein plasma yang disintesis dalam hati (memerlukan vitamin K) berfungsi dalam mekanisme intrinsik.
- XII. Faktor *Hageman* : Protein plasma yang disintesis dalam hati berfungsi dalam mekanisme intrinsik.
- XIII. Faktor penstabilan fibrin : Protein yang ditemukan dalam plasma dan trombosit, hubungan silang filamen-filamen fibrin.

B. Landasan Teori

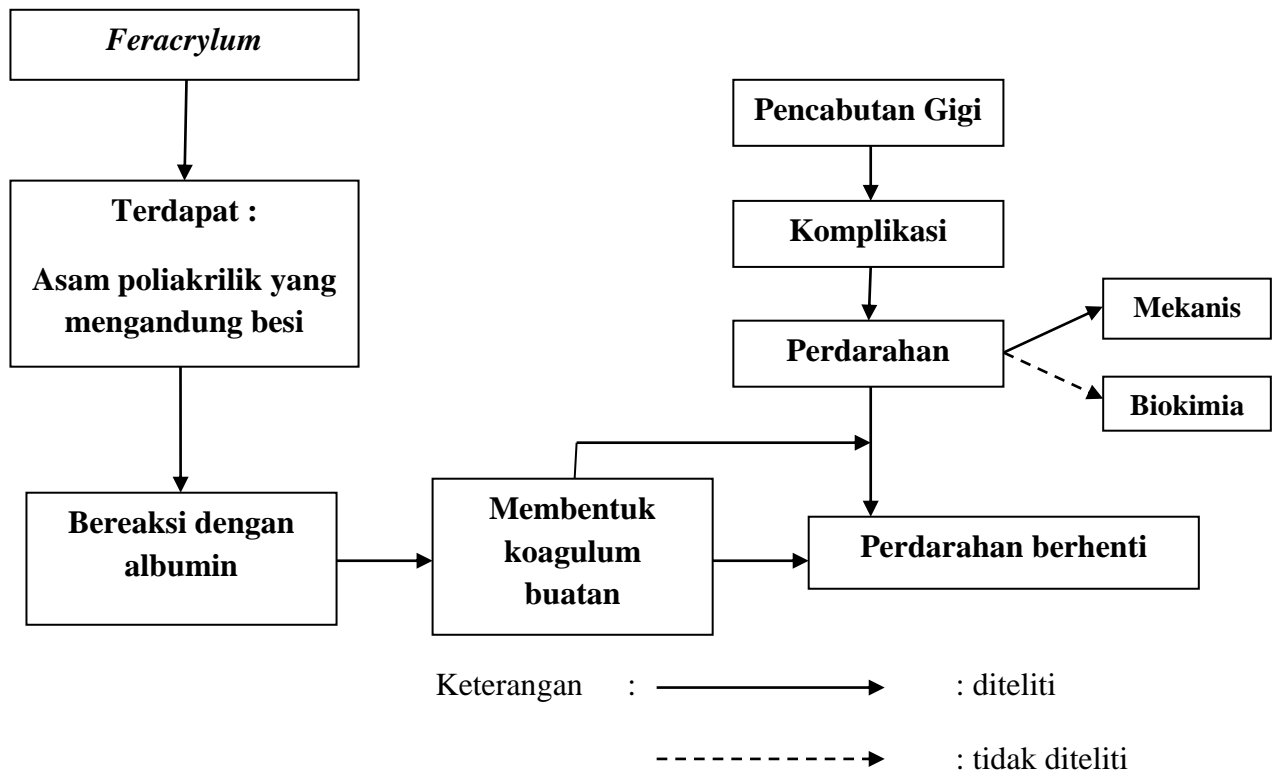
Perdarahan adalah suatu kejadian dimana terdapatnya saluran pembuluh darah yang putus atau pecah akibat suatu trauma, dapat terjadi pada pembuluh darah bagian luar maupun bagian dalam. Perdarahan ini

juga merupakan salah satu komplikasi yang biasa dan sering terjadi pada tindakan bedah minor kedokteran gigi, contohnya pencabutan gigi.

Perdarahan yang berlebihan kadang dialami selama dilakukan tindakan bedah mulut pada pasien. Bila hal tersebut terjadi, maka tubuh akan melakukan mekanisme hemostasis, yaitu mekanisme pencegahan hilangnya darah dengan beberapa cara, antara lain spasme pembuluh darah, pembentukan sumbatan trombosit, pembentukan bekuan darah, lalu terjadi pertumbuhan jaringan fibrosa ke dalam bekuan darah. Jika sumber perdarahan bukan berasal dari arteri, manajemen lokal yang diindikasikan adalah dengan menggunakan agen hemostatik.

Agen hemostatik yang dapat digunakan dalam menghentikan perdarahan salah satunya adalah *Feracrylum 1%*. Senyawa ini dapat menghentikan perdarahan dengan cara membentuk suatu koagulum buatan di dalam darah. Unsur besi pada senyawa *Feracrylum 1%* secara utama akan bereaksi dengan albumin yang merupakan plasma darah yang memiliki peran dalam mengikat ion kalsium. Di satu sisi, ion kalsium merupakan faktor pembekuan darah yang memiliki fungsi untuk mempercepat proses pembekuan darah. Ikatan dari kedua unsur ini akan menyebabkan fungsi dari ion kalsium menjadi terpacu lebih cepat. Sehingga waktu pembekuan darah yang terbentuk akan terjadi lebih cepat dari keadaan normal.

C. Kerangka Konsep



Gambar 3. Skema kerangka konsep penelitian

D. Hipotesis

Berdasarkan teori yang teruraikan pada tinjauan pustaka, maka hipotesis penelitian ini dapat dirumuskan bahwa *Feracrylum 1%* efektif dalam menghentikan perdarahan pasca pencabutan gigi.