

## Pengaruh ekstrak biji alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap waktu perdarahan pada luka potong ekor mencit *strain* Balb-c

Mulia Widya Winiswara<sup>1\*</sup>, Budi Yuwono<sup>1</sup>, Winny Adriatmoko<sup>1</sup>

<sup>1\*</sup>Departemen Bedah Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, Indonesia

\*Korespondensi: e-mail: [muliawidya15@gmail.com](mailto:muliawidya15@gmail.com)

Submisi: 16 Juli 2021; Penerimaan: 29 Oktober 2021; Publikasi Online: 31 Oktober 2021

DOI: [10.24198/nidrs.v5i2.34613](https://doi.org/10.24198/nidrs.v5i2.34613)

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Pencabutan gigi adalah tindakan dalam kedokteran gigi yang sering dilakukan. Komplikasi yang dapat terjadi dalam pencabutan gigi, salah satunya adalah perdarahan. Biji buah alpukat memiliki potensi sebagai agen hemostatis yang dapat berpengaruh terhadap waktu perdarahan. Dari hasil skrining fitokimia, ekstrak etanol biji buah alpukat mengandung saponin, flavonoid dan tanin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ekstrak biji alpukat dapat mempengaruhi waktu perdarahan pada mencit. **Metode:** Jenis penelitian eksperimental laboratoris dengan rancangan *post-test only control group design*. Sampel penelitian adalah mencit jantan sebanyak 16 ekor yang dibagi menjadi 4 kelompok. Kelompok kontrol negatif (K1) diberikan akuades, kelompok kontrol positif (K2) diberikan asam traneksamat, kelompok perlakuan 1 (P1) diberikan ekstrak biji alpukat dosis 0,125 mg/g BB dan kelompok perlakuan 2 (P2) diberikan ekstrak biji alpukat dosis 0,25 mg/g BB. Hewan coba diadaptasikan selama 7 hari, diberikan perlakuan selama 7 hari dan pada hari ke-8 dilakukan pemotongan ekor  $\pm 1$  cm. Data dianalisis menggunakan uji Kruskal Wallis dan Mann-Whitney. **Hasil:** Rerata waktu perdarahan pada kelompok K1, K2, P1 dan P2 adalah 7,8 menit, 3,25 menit, 3,8 menit dan 4,5 menit. Hasil uji Kruskal Wallis didapatkan signifikansi 0,029 ( $p < 0,05$ ) yaitu terdapat perbedaan pada semua kelompok. Hasil uji Mann-Whitney didapatkan perbedaan signifikan antara kelompok K1, P1 dan P2 ( $p < 0,05$ ), sedangkan pada kelompok P1 dan P2 ( $p > 0,05$ ) terdapat perbedaan yang tidak signifikan. **Simpulan:** Ekstrak biji alpukat dapat mempercepat waktu perdarahan pada luka potong ekor mencit.

**Kata kunci:** *Persea americana* Mill.; waktu perdarahan; trombosit

### *Effect of avocado seed extract (Persea americana Mill.) on bleeding time in mice tail cuts (Balb-c)*

#### ABSTRACT

**Introduction:** Tooth extraction is a common treatment form in dental treatment. Complications can occur in tooth extraction, one of which is bleeding. Avocado seeds have the potential as haemostatic agents that can affect bleeding time. From the results of phytochemical screening, the ethanol extract of avocado seeds contains saponins, flavonoids and tannins. This study was aimed to determine the effect of avocado (*Persea americana* Mill.) seed extract on bleeding time in the tail cuts of mice (Balb-c strain). **Methods:** This research was an experimental laboratory with a *post-test only control group design*. The research sample was 16 male mice divided into four groups. The negative control group (K1) was administered with distilled water; the positive control group (K2) with tranexamic acid; treatment group 1 (P1) with avocado seed extract at a dose of 0.125 mg/g BW; treatment group 2 (P2) with avocado seed extract at a dose of 0.25 mg/g BW. The experimental animals were adapted for seven days, treated for seven days and on the eighth day, the tail was cut for  $\pm 1$  cm. Data were analysed using the Kruskal Wallis and Mann-Whitney tests. **Results:** The mean bleeding time in groups K1, K2, P1, and P2 were 7.8 minutes, 3.25 minutes, 3.8 minutes, and 4.5 minutes, respectively. The Kruskal Wallis test results showed a significance of 0.029 ( $p < 0.05$ ), thus showing differences in all groups. The Mann-Whitney test results showed a significant difference between groups K1 and P1 and P2 ( $p < 0.05$ ). While between the groups P1 and P2, no significant difference was found ( $p > 0.05$ ). **Conclusions:** Avocado seed extract can accelerate the bleeding time in the mice tail cuts.

**Keywords:** *Persea americana* Mill.; bleeding time; platelets

## PENDAHULUAN

Pencabutan gigi adalah tindakan dalam kedokteran gigi yang sering dilakukan. Pencabutan gigi dapat terjadi komplikasi, hal ini terjadi akibat faktor lokal atau sistemik pasien dan dapat terjadi sewaktu tindakan atau setelah tindakan.<sup>1</sup> Perdarahan merupakan salah satu komplikasi yang dapat terjadi pada pencabutan gigi, dengan kisaran persentase 0-26%.<sup>2</sup> Perdarahan merupakan suatu kebutuhan dalam proses penyembuhan luka, namun apabila perdarahan terjadi secara berlebihan, maka perlu diperhatikan apakah merupakan suatu komplikasi.<sup>3</sup> Suatu kasus perdarahan apabila dibiarkan akan menghambat pembentukan *blood clot* dan dapat membahayakan nyawa pasien.<sup>4</sup>

Mekanisme tubuh seperti hemostasis dibutuhkan untuk mengontrol perdarahan. Proses terjadinya hemostasis tergantung pada kemampuan sistem bawaan tubuh untuk membentuk bekuan darah pada daerah perdarahan.<sup>5</sup> Salah satu cara untuk mengontrol perdarahan adalah dengan penggunaan agen hemostatik.<sup>6</sup> Penggunaannya agen hemostasis dapat dibagi menjadi agen lokal dan agen sistemik.<sup>7</sup> Salah satu agen hemostatik yang sering digunakan dalam menangani perdarahan pada operasi adalah asam traneksamat. Asam traneksamat merupakan turunan sintesis amino lisin yang dapat mengurangi disolusi fibrin hemostatik oleh plasmin.<sup>8</sup>

Fungsi asam traneksamat yaitu menghambat aktivasi plasminogen.<sup>9</sup> Berbagai kasus melaporkan, asam traneksamat dapat menimbulkan efek samping ringan hingga serius seperti reaksi hipersensitivitas, infark cerebrovascular, stroke, serangan jantung, emboli paru, dan *deep vein thrombosis*.<sup>8,10</sup> Penggunaan beberapa tanaman telah diketahui memiliki khasiat hemostatik dengan efek samping yang minimal. Komponen kimia yang berpengaruh terhadap hemostatik adalah tanin dan flavonoid.<sup>10</sup>

Hasil skrining fitokimia, ekstrak etanol biji buah alpukat mengandung saponin, flavonoid, tanin dan alkaloid.<sup>11</sup> Tanin merupakan suatu senyawa aktif yang memiliki khasiat sebagai astringen. Secara medis, tanin dapat dimanfaatkan sebagai agen hemostasis untuk menangani perdarahan.<sup>12</sup> Komponen kimia tanin yang memegang peranan penting dalam mempercepat waktu perdarahan.<sup>13</sup> Telah dilakukan uji untuk mengetahui dosis toksik

akut ekstrak etanol biji alpukat (*Persea americana* Mill.) yaitu dimulai dari dosis 500 mg/kg BB.<sup>14</sup> Dosis tersebut maka dilakukan penelitian ekstrak biji alpukat dengan dosis setengah dari dosis akut yaitu 250 mg/kg BB atau 0,25 mg/g BB dan 125 mg/kg BB atau 0,125 mg/g BB. Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh pemberian ekstrak biji alpukat terhadap waktu perdarahan pada luka potong ekor mencit.

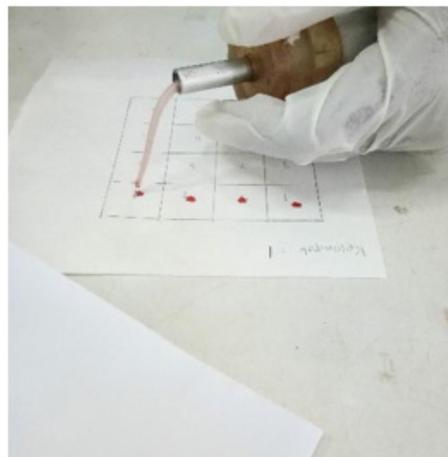
## METODE

Jenis penelitian penelitian eksperimental laboratoris dengan rancangan penelitian *post-test only control group design*. Sampel penelitian mencit (*Strain Balb-c*) dengan kriteria inklus i; jantan, usia 2-3 bulan, berat badan 20-30 gram dan dalam kondisi yang sehat. Setiap hari mencit diberikan makanan tikus (turbo), minuman (aqua) dan dilakukan pembersihan kandang. Buah alpukat (*Persea americana mill*) yang digunakan dalam penelitian ini merupakan varietas hijau panjang, berasal dari Desa Cumedak, Kabupaten Jember dan dilakukan determinasi tanaman di UPT Pengembangan Pertanian Terpadu Politeknik Negeri Jember. Penelitian ini terdiri dari beberapa tahap, pertama proses pembuatan ekstrak biji alpukat. Biji alpukat yang diperoleh dicuci bersih dan dipotong-potong dengan ketebalan  $\pm 2$  mm kemudian dikeringkan pada suhu 50°C selama 24 jam hingga kering.

Simplisia kering ditandai dengan bentuk yang mudah patah dan rapuh. Simplisia biji alpukat dihaluskan dan diayak menggunakan ayakan berukuran 80 mesh. Sebanyak 500 gram serbuk biji alpukat yang diperoleh diekstraksi menggunakan etanol 96% dengan perbandingan 1:5 (b/v) selama 2x24 jam. Kemudian diuapkan dengan *rotary evaporator* sampai diperoleh ekstrak kental sebanyak 67,67 gram. Tahap selanjutnya adalah persiapan hewan coba, mencit diadaptasikan selama 7 hari dalam kandang yang berupa bak plastik, diberi makan dan minum. Telah dilakukan uji untuk mengetahui dosis toksik akut ekstrak etanol biji alpukat (*Persea americana* Mill.) yaitu dimulai dari dosis 500 mg/kg BB.<sup>15</sup> Berdasarkan dosis tersebut maka dilakukan penelitian ekstrak biji alpukat dengan dosis setengah dari dosis akut yaitu 250 mg/kg BB atau 0,25 mg/g BB dan 125 mg/kg BB atau 0,125 mg/g BB.



Gambar 1. Pembuatan ekstrak biji alpukat (Sumber foto: Dokumentasi pribadi)



Gambar 2. Penghitungan waktu perdarahan mencit (Sumber foto: Dokumentasi pribadi)

Selanjutnya selama 7 hari, 16 ekor mencit dibagi menjadi 4 kelompok yaitu; kelompok kontrol negatif (K1) yang diberikan aquades, kelompok kontrol positif (K2) yang diberikan asam traneksamat dosis 0,65 mg/g BB mencit, kelompok perlakuan 1 (P1) yang diberikan ekstrak biji alpukat dosis 0,125 mg/g BB dan kelompok perlakuan 2 (P2) yang diberikan ekstrak biji alpukat dosis 0,25 mg/g BB. Pemberian bahan sebanyak 1 ml dalam 1 hari menggunakan sonde lambung selama 7 hari.

Seluruh kelompok sampel, pada hari ke-8 dilakukan pemotongan ekor  $\pm 1$  cm menggunakan gunting bedah yang tajam. Waktu perdarahan dihitung dengan menggunakan kertas saring yang dibagi menjadi 16 kotak. Setiap 30 detik darah yang keluar diteteskan di atas kertas hingga darah berhenti. Perhitungan waktu perdarahan dengan mengalikan jumlah kotak yang berisi darah dengan 30 detik. Data penelitian yang diperoleh dianalisis menggunakan uji *Shapiro-Wilk* untuk mengetahui apakah data berdistribusi normal atau tidak.

Hasil uji *Shapiro-Wilk* apabila menunjukkan data tidak berdistribusi normal, maka dilanjutkan ke uji non-parametrik Kruskal-Wallis.. Uji Kruskal-Wallis. bertujuan untuk menganalisis ada tidaknya perbedaan pada semua kelompok perlakuan dan uji Mann-Whitney untuk menganalisis ada atau tidaknya perbedaan yang bermakna antara dua kelompok perlakuan dalam penelitian. Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran, Gigi Universitas Jember. nomor persetujuan etik adalah No.1077/UN25.8/KEPK/DL/2020.

## HASIL

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, didapatkan yaitu rerata waktu perdarahan yang dilakukan pada kelompok kontrol negatif (K1), kelompok kontrol positif (K2), kelompok dosis 0,125 mg/g BB (P1) dan kelompok dosis 0,25 mg/g BB (P2) bisa dilihat sebagai berikut (Tabel 1).

Tabel 1. Rerata waktu perdarahan pada masing-masing kelompok

Kelompok	N	rerata (menit) $\pm$ SD
K1 (kontrol negatif)	4	7,875 $\pm$ 0,25
K2 (kontrol positif)	4	3,25 $\pm$ 2,2546
P1	4	3,875 $\pm$ 1,3769
P2	4	4,5 $\pm$ 2,3452

Data waktu perdarahan yang diperoleh diuji normalitasnya dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* (Tabel 2). Hasil uji menunjukkan bahwa terdapat data yang tidak berdistribusi normal ( $p < 0,05$ ), sehingga dapat dilanjutkan ke uji non-parametrik Kruskal-Wallis dan Mann-Whitney.

Tabel 2. Hasil uji *Shapiro-Wilk*

Kelompok	K1	K2	P1	P2
K1	-	0,018*	0,018*	0,018*
K2		-	0,468	0,468
P1			-	0,663
P2				-

Keterangan: - : tidak dilakukan uji; \*: terdapat perbedaan yang bermakna ( $< 0,05$ )

Tabel 3. Hasil Uji *Kruskall Wallis*

Kelompok	Signifikansi
K1, K2, KP1 P2	0,029

**Tabel 4. Hasil uji Mann-Whitney**

Kelompok	K1	K2	P1	P2
K1	-	0,018*	0,018*	0,018*
K2		-	0,468	0,468
P1			-	0,663
P2				-

**Keterangan:**

-: tidak dilakukan uji,

\*: terdapat perbedaan yang bermakna (&lt; 0,05)

Data waktu perdarahan kemudian dilanjutkan dengan uji non-parametrik Kruskal-Wallis dan Mann-Whitney. Hasil uji Kruskal Wallis didapatkan nilai signifikansi 0,029 (< 0,05) yang terdapat pada Tabel 3 dan selanjutnya dilakukan uji Mann-Whitney (Tabel 4).

**PEMBAHASAN**

Berdasarkan hasil penelitian, nilai rerata waktu perdarahan pada kelompok K1 memiliki rerata waktu perdarahan paling lama yaitu 7 menit 52,5 detik (Tabel 1). Rerata waktu perdarahan normal mencit yang dipotong ekor 0,2-2 cm adalah  $\pm 8$  menit dan rerata waktu pembekuan darah 2-10 menit.<sup>16</sup> Hal ini dikarenakan pemberian aquades diketahui tidak memiliki efek atau pengaruh terhadap waktu perdarahan mencit, sedangkan pada kelompok K2 (asam traneksamat) memiliki rerata waktu perdarahan paling pendek yaitu 3 menit 15 detik (Tabel 1).

Asam traneksamat merupakan obat golongan antifibrinolitik yang bekerja menghambat aktivasi plasminogen menjadi plasmin pada *coagulase cascade*.<sup>17</sup> Suatu trauma akan menyebabkan terjadinya kerusakan pada endothelium pembuluh darah sehingga kolagen akan terpapar dan melepas faktor jaringan. Faktor jaringan dan kolagen yang teraktivasi akan memicu terjadinya *coagulation cascade* dan membentuk thrombin serta bekuan darah sehingga akan mencegah kehilangan darah berlebihan.<sup>18</sup> Plasmin berfungsi untuk mendegradasi fibrin sehingga aktivitas pembekuan darah meningkat dan waktu perdarahan lebih cepat.<sup>19</sup>

Kelompok dosis 0,125 mg/g BB (P1) dan dosis 0,25 mg/g BB (P2) memiliki rerata waktu perdarahan lebih cepat dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (K1) (Tabel 1). Hal ini terjadi karena ekstrak biji alpukat memiliki aktivitas hemostasis memperpendek waktu perdarahan

karena adanya kandungan zat tanin dan flavonoid. Tanin merupakan suatu astringent yang diekstraksi dari polifenol tanaman.<sup>20</sup>

Senyawa ini mampu mengikat dan mengendapkan protein plasma darah (albumin), proses tersebut yang akan menginduksi sintesis tromboksan A<sub>2</sub> dan serotonin, kemudian trombosit melepaskan lebih banyak ADP (*adenosine diphosphate*) sehingga sumbat trombosit cepat terbentuk.<sup>21</sup> Serotonin memiliki fungsi sebagai vasokonstriktor, sedangkan tromboksan A<sub>2</sub> selain sebagai vasokonstriktor juga memiliki peran dalam proses aktivasi dan agregasi trombosit.<sup>20</sup>

Selain tanin, flavonoid dapat menjaga permeabilitas pembuluh darah, meningkatkan resistensi pembuluh darah, meningkatkan fungsi endotel dan mengurangi tekanan oksidatif.<sup>22</sup> Fungsi endotel tersebut akan berdampak pada fungsi dan aktivitas trombosit serta fungsi sel otot pembuluh darah.<sup>23</sup> Flavonoid secara *in-vivo* terbukti memiliki sifat anti inflamasi dengan menghambat pelepasan asam arakidonat. Terhambatnya pelepasan asam arakidonat menyebabkan berkurangnya substrat arakidonat pada siklus siklooksigenase dan lipooksigenase yang kemudian akan menekan jumlah prostasiklin.<sup>24</sup> Turunnya produksi prostasiklin akan menyebabkan agregasi trombosit lebih banyak dan waktu perdarahan akan lebih cepat.<sup>25</sup>

Rerata waktu perdarahan kelompok dosis 0,125 mg/g BB (P1) dan dosis 0,25 mg/g BB (P2) pada analisis statistik menunjukkan hasil tidak ada perbedaan yang bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa antara kelompok dosis 0,125 mg/g BB (P1) dan dosis 0,25 mg/g BB (P2) memiliki kemampuan mempercepat waktu perdarahan yang sebanding. Penelitian sebelumnya yang menggunakan ekstrak biji alpukat dosis 0,125 mg/g BB dan 0,25 mg/g BB menunjukkan hasil tidak ada perbedaan signifikan pula antara dua kelompok tersebut meskipun menunjukkan suatu perubahan pada hewan coba.

Hal tersebut dipengaruhi oleh metabolisme masing-masing hewan coba yang berbeda, selain itu, pada penelitian ini terjadi peningkatan waktu perdarahan pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak biji alpukat dosis 0,25 mg/g BB.<sup>16</sup> Dosis yang lebih banyak pada penelitian ini justru menyebabkan waktu perdarahan lebih lama. Efektivitas yang menurun pada saat dosis meningkat menunjukkan bahwa dosis efektif merupakan

dosis yang lebih rendah dari 0,25 mg/g BB. Waktu perdarahan lebih panjang terjadi dalam penelitian ini dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu dapat dikaitkan dengan struktur kimia suatu zat, tingkat absorpsi zat aktif dan juga dapat dikarenakan faktor hewan coba seperti metabolisme, stress fisik serta aspek-aspek biologis lainnya.<sup>26</sup>

Ekstrak biji alpukat memiliki potensi sebagai agen hemostasis dengan mempercepat waktu perdarahan. Bahan herbal seperti biji alpukat diketahui memiliki efek samping kecil jika digunakan dengan dosis yang tepat dibandingkan dengan obat kimia, serta biaya yang relatif murah dan bahan mudah didapatkan.<sup>25</sup> Penggunaan ekstrak biji alpukat untuk kedepannya dapat digunakan sebagai agen hemostasis pada pasien yang memiliki gangguan koagulasi namun juga perlu dilakukan penelitian tentang perdarahan lebih lanjut dan uji secara klinis. Penelitian lanjut diperlukan terutama dalam pengembangan agen hemostasis untuk perdarahan pada kedokteran gigi maupun pada bidang lainnya.

## SIMPULAN

Pemberian ekstrak biji alpukat (*Persea americana* Mill.) dosis 0,125 mg/g BB dan 0,25 mg/g BB berpengaruh dalam mempercepat waktu perdarahan pada luka potong ekor mencit (*Strain Balb-c*). Hal ini disebabkan baik ekstrak biji alpukat mengandung tanin dan flavonoid yang dapat mengendapkan protein albumin dan membantu pembentukan sumbat platelet sehingga dapat mempercepat waktu perdarahan, dibandingkan dengan kontrol negatif.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Yusuf HY, Murniati N. Komplikasi pencabutan gigi. Yogyakarta: LeutikaPrio. 2018. h. 4.
2. Kataoka T, Hoshi K, Ando T. Is the HAS\_BLED score useful in predicting post-extraction bleeding in patients taking warfarin? A retrospective study. *BMJ Open*. 2016. 6(3): 8-13. DOI: [10.1136/bmjopen-2015-010471](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010471).
3. Lijaya LS, Adriatmoko W, Cholid Z. Perpanjangan waktu perdarahan pada pemberian perasan bawang merah. *E-Journal Pus Kes*. 2014; 3(3): 542-546.
4. McCormick NJ, Moore UJ, Meechan JG. Haemostasis Part 1: The management of post-extraction haemorrhage. *Dental update*. 2014; 41: 290-96.
5. Overbey DM, Jones EL, Robinsin TN. How hemostatic agents interact with the coagulation cascade. *AORN J*. 2014; 100(2): 149-59. DOI: [10.1016/j.aorn.2013.12.012](https://doi.org/10.1016/j.aorn.2013.12.012).
6. Mani M, Ebenezer V, Balakrishnan R. Impact of hemostatic agents in oral surgery. *Biomed & Pharmacol J* 2014; 7(1): 215-19. DOI: [10.113005/bpj/475](https://doi.org/10.113005/bpj/475).
7. Calapai G, Gangemi S, Mannucci C, Minciullo PL, Casciaro M, Calapai F, et al. Systematic review of tranexamic acid adverse reaction. *J pharmacovigilance*. 2015; 3 (4): 1-7. DOI: [10.4172/2329-6887.1000171](https://doi.org/10.4172/2329-6887.1000171).
8. Reed MR, Woolley LT. Uses of tranexamic acid. *Continuing Education in Anesthesia Critical Care & Pain*. *BJA* 2015; 15 (1): 32-37. DOI: [10.1093/bjaceaccp/mku009](https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mku009)
9. Ng WCK, Wasowicz M. Tranexamic: a clinical review. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2015; 47 (4): 339-350. DOI: [10.5603/AIT.a2015.0011](https://doi.org/10.5603/AIT.a2015.0011).
10. Tedjasulaksana, Regina. Ekstrak etil asetat dan etanol daun sirih (*Piper betle* L.) dapat memperpendek waktu perdarahan mencit (*Mus musculus*). *J Kes Gigi*. 2013; 1(1): 32-9.
11. Malangngi LP, Meiske SS, Jessy JE. Penentuan kandungan tanin dan uji aktivitas antioksidan ekstrak biji buah alpukat (*Persea americana* Mill.). *J MIPA UNSRAT*. 2012; 1(1). 5-10. DOI: [10.35799/jm.1.1.2012.423](https://doi.org/10.35799/jm.1.1.2012.423)
12. Putri K, Darsono L, Mandalas H. Anti-inflammatory properties of mangosteen peel extract on the mice gingival inflammation healing process, *Padjadjaran J Dent*. 2017; 29(3): 190-5. DOI: [10.24198/pjd.vol29no3.14399](https://doi.org/10.24198/pjd.vol29no3.14399)
13. Kumar S. local hemostatic agents in the management of bleeding in oral surgery. *Asian J Pharmac Clin Res*. 2016; 9 (3): 35-41
14. Ashok P, Kumud U. Tannins are astringent. *J Pharmacog Phytochem*. 2012; 1 (3): 45-50.
15. Suhendra AT, Awaloei H, Wuisan J. Uji efek ekstrak biji alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap kadar kolesterol total pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*). *J e-Biomedik*. 2016; 4 (1). DOI: [10.35790/ebm.v4il.11376](https://doi.org/10.35790/ebm.v4il.11376).
16. Camberos EP, Moises MV, Jose MF, Socorro VR. Acute toxicity and genotoxic activity in avocado seed extract (*Persea americana* Mill. C.v Hass). *Sci World J*. 2013; (2013): 1-4. DOI:

- [10.1155/2013/245828](https://doi.org/10.1155/2013/245828).
17. Nugroho RA. Mengenal mencit sebagai hewan laboratorium. 2018. Samarinda: Mulawarman University Press. h.56.
  18. Wuisan J, Hutagalung B, Lino W. Pengaruh pemberian ekstrak biji pinang (*areca catechu L.*) terhadap waktu perdarahan pasca ekstraksi gigi pada tikus jantan wistar (*Rattus norvegicus L.*). J Ilmiah Sains. 2015; 15 (2): 129-34. DOI: [10.35799/jis.15.2.2015.9572](https://doi.org/10.35799/jis.15.2.2015.9572)
  19. Fauzi A, Lamma S, Ruslin M. Total tannin levels analysis of brown algae (*sargassum sp.*) and (*padina sp.*) to prevent blood loss in surgery. J Dentomaxillofacial Sci. 2018; 3 (1): 37-40. DOI: [10.15562/jdmfs.v3i1.62](https://doi.org/10.15562/jdmfs.v3i1.62).
  20. Hasan H, Wenni R. differences in effectiveness of water steeping from green tea leaf and black tea leaf as hemostatis effect on wound cut-tail mice (*musmusculus*). J Dentomaxillofacial Sci. 2016; 1 (3): 163-5. DOI: [10.15562/jdmfs.v1i3.310](https://doi.org/10.15562/jdmfs.v1i3.310).
  21. Sari RP, Sampurna, Danis P. Pengaruh sari buah kurma (*Phoenix dactylifera*) terhadap waktu perdarahan. Sains medika. 2013; 5 (1): 20-22.
  22. Haris BM, Hasan H. Effectiveness of binahong leaves extract, soursop leaves extract and combination of binahong leaves and soursop extract on hemostasis in cuts of mice. J Dentomaxillofacial Sci. 2017; 2 (3): 176-9. DOI: [10.15562/jdmfs.v2i3.465](https://doi.org/10.15562/jdmfs.v2i3.465).
  23. Hamidah M, Moektiwardoyo M, Abdassah M. Review artikel: Senyawa aktif antiinflamasi daun jawer kotok (*Plectranthus scutellarioides LR Br.*). Farmaka. 2019; (17)1: 93-100. DOI: [10.24198/jf.v17i1.20546.g9985](https://doi.org/10.24198/jf.v17i1.20546.g9985)
  24. Kusuma AM, Sulisty AN, Susanti, Sabikis. Aktivitas penghentian pendarahan puar ekstrak etanol daun berenuk (*Crescentia cujete L*) secara in-vivo. Pharm Sci Res. 2014; (1)2: 134-40. DOI: [10.7454/psr.v1i2.3299](https://doi.org/10.7454/psr.v1i2.3299)
  25. Patala R, Niluh PD, Meilinda HP. Efektivitas ekstrak etanol alpukat (*Persea americana Mill.*) terhadap kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus Novergicus*) model hiperkolesterolemia-diabetes. J Farmasi Galenika. 2020; 6(1): 7-13. DOI: [10.22487/j24428744.2020.v6.i1](https://doi.org/10.22487/j24428744.2020.v6.i1)