

## **ANALISA GAMBARAN POST MORTEM MAKROSKOPIS DAN MIKROSKOPIS ORGAN OTAK DAN HATI PADA TIKUS WISTAR SETELAH PEMBERIAN WARFARIN LD50 DAN LD 100.**

Husein Alaydrus<sup>1</sup>, Gatot Suharto<sup>2</sup>, Siti Amarwati<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

<sup>2</sup> Staf Pengajar Ilmu Forensik Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

<sup>3</sup> Staf Pengajar Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro  
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang -Semarang 50275, Telp. 02476928010

### **ABSTRAK**

**Latar belakang:** Lebih dari 800.000 orang meninggal dunia akibat bunuh diri setiap tahunnya. Pada sebuah penelitian pada tahun 2012, bunuh diri adalah sebab tersering kedua kematian pada umur 15-29 tahun (WHO). Kejadian bunuh diri menggunakan racun menjadi salah satu penyebab tersering pada bunuh diri, dimana contoh pemakaian racun ini adalah penyalahgunaan obat-obatan medis. Warfarin sebagai salah satu zat yang sering disalahgunakan sebagai bahan untuk membunuh atau bunuh diri. Karena warfarin merupakan zat yang termasuk dalam golongan obat medis (terapeutik) namun juga tergolong sebagai zat rodentisida. Tujuan penelitian ini menganalisa gambaran post mortem baik makroskopis dan mikroskopis organ Otak dan Hati pada tikus wistar setelah pemberian warfarin dosis LD-50 dan LD-100.

**Tujuan:** Mengetahui gambaran-gambaran makroskopis otak dan hati serta mikroskopis otak dan hati pada tikus putih setelah pemberian warfarin LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub>.

**Metode:** Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorik. Hewan uji yang digunakan tikus putih *rattus norvegicus* galur Wistar dengan jumlah sebanyak 27 ekor terbagi dalam tiga kelompok perlakuan. 2 kelompok perlakuan diberi warfarin dosis LD-50 200 mg/kgBB dan LD-100 400 mg/kgBB. Penelitian ini dilakukan di fakultas biologi UNES dan Laboratorium Patologi Anatomi WASPADA.

**Hasil:** Gambaran makroskopis organ menunjukkan kelainan yang menonjol berupa bintik perdarahan dan pelebaran pembuluh darah pada hampir seluruh organ otak dan hati, sedangkan yang mengalami kerusakan adalah organ hati. Gambaran mikroskopis pada preparat histopatologi organ hati menunjukkan perdarahan, nekrosis dan tanda peradangan.

**Simpulan:** Terdapat karakteristik kelainan yang cukup menonjol pada gambaran makroskopis maupun mikroskopis organ dalam tikus Wistar setelah pemberian warfarin dosis LD-50 dan LD-100 terutama organ hati.

**Kata kunci :** Warfarin, Tikus Wistar, makroskopis, mikroskopis, histopatologi.

### **ABSTRACT**

**ANALYSIS OF THE POST MORTEM MACROSCOPIC AND MICROSCOPIC IN THE BRAIN AND LIVER OF WISTAR'S MICE AFTER THE PROVISION OF WARFARIN A DOSE OF LD-50 AND LD-100**

**Background:** its about 800.000 people die caused of suicide in a year. In 2012, suicide is the second most common cause of death in juvenile, range of age is 15-29 yo (WHO). One of common cause in suicide is using poison, and one of them is medical drugs. Warfarin is a substance which belong to medical drug as a human therapeutic agent but also can be use as a rodenticide. This study was aimed to analyze the effect of Warfarin administration in Wistar Rats organs especially brain and liver in a macroscopic and microscopic presentation.

**Aim:** to know macroscopic and microscopic view after the provision of warfarin a dose of LD-50 and LD-100.

**Method:** Laboratoric experimental study with 27 male Wistar Rats divided into 3 groups. Two treatment groups were given single dose Warfarin LD-50 200mg/kg BW and Warfarin LD100 400mg/kg BW. This study was conducted in Biology Faculty UNES and Patology Anatomy Laboratory WASPADA Semarang for histopatology examination.

**Result:** Prominent abnormality findings on microscopic representation including haemorrhage ptechia and blood vessel enlargement in almost every organ, meanwhile damaging happened in liver. Microscopic representation examination showed haemorrhage, nekrosis, and inflammation signs.

**Conclusion:** There are prominent abnormality characteristics in macroscopic representation as well as microscopic Wistar Rats organ examination after Warfarin LD-50 and LD-100 administration, most important at liver.

**Keyword :** Warfarin, Wistar Rats , macroscopic, microscopic, histopathology.

## PENDAHULUAN

Lebih dari 800.000 orang meninggal dunia akibat bunuh diri setiap tahunnya. Pada sebuah penelitian pada tahun 2012, bunuh diri adalah sebab tersering kedua pada umur 15-29 tahun (WHO). Kejadian bunuh diri menggunakan racun menjadi salah satu penyebab tersering pada bunuh diri, dimana contoh pemakaian racun ini adalah penyalahgunaan obat-obatan medis.<sup>1</sup>

Warfarin adalah salah satunya. Warfarin adalah obat antikoagulan yang awalnya dikembangkan untuk mengobati tromboembolisme (trombosis) pada penyakit jantung koroner atau penyakit jantung kronis dengan cara menghalangi metabolisme hati terhadap vitamin K sehingga menurunkan faktor koagulasi. Namun selain untuk pengobatan medis, warfarin juga dapat dijadikan zat rodentisida dalam konsentrasi tinggi dan mampu menyebabkan kematian disebabkan perdarahan internal.<sup>2</sup>

Warfarin adalah obat antikoagulan dengan indikasi untuk profilaksis dan pengobatan komplikasi tromboembolik yang dihubungkan dengan fibrilasi atrium dan penggantian katup jantung, serta sebagai profilaksis terjadinya emboli sistemik setelah infark miokard.<sup>3</sup> Peran warfarin selain sebagai obat terapi antikoagulan juga sebagai rodentisida di rumah tangga sering disalahgunakan sebagai alat untuk bunuh diri, yang mana telah di postulatkan oleh Paracelcius, bahwa sifat toksis suatu tokson sangat ditentukan oleh dosis.<sup>4</sup>

Dalam penelitian ini, Warfarin diberikan kepada Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan untuk diteliti efek pemberiannya pada tikus putih dari segi forensik (pemeriksaan makroskopis) dan segi histopatologi (pemeriksaan mikroskopis). Tikus putih

digunakan dalam penelitian ini karena tikus putih juga tergolong dalam kelas mamalia, yang mana mempunyai fisiologi yang mirip manusia. Maka sekiranya perubahan yang terjadi pada tikus putih pada penelitian ini kemungkinan besar ditemukan juga pada manusia yang mengalami keracunan warfarin sehingga sangat bermanfaat pada dunia kedokteran forensik ketika menemui kasus keracunan yang disebabkan oleh warfarin dalam menentukan sebab kematian. Oleh karena itu, peneliti merasa tertarik untuk melakukan penelitian tentang gambaran forensik-histopatologi otak dan hati pada tikus putih setelah pemberian warfarin LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub>.

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah “Bagaimana pengaruh pemberian warfarin dosis letal terhadap gambaran makroskopis otak dan hati pada tikus putih serta bagaimana pengaruh pemberian warfarin dosis letal terhadap gambaran mikroskopis otak dan hati pada tikus putih”

## **METODE**

Penelitian ini direncanakan dilakukan selama tiga bulan di Kandang Hewan Coba MIPA-Fakultas Biologi Universitas Negeri Semarang meliputi pemeliharaan hewan coba dan dilakukan pemberian warfarin LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub>, kemudian dilakukan percobaan di tempat yang sama dengan mengamati efek toksik keracunan warfarin pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan hingga mati, setelah itu dilakukan pemeriksaan dalam untuk melihat secara makroskopis perubahan yang terjadi pada organ dalam tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan. Sedangkan uji histopatologi organ hati dan otak pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan yang diberi Warfarin LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub> dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Waspada, Semarang.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik yang menggunakan hewan coba sebagai obyek percobaan. Skema rancangan penelitian untuk melihat perubahan makroskopis dan histopatologi pada organ tikus putih yang diberi Warfarin LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub>. Sebagai pembanding digunakan tikus putih yang hanya diberikan aquadest disebut sebagai kontrol.

Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan umur lebih dari 90 hari dengan berat 150-200 gram. Jumlah hewan coba yang digunakan sebanyak 27 ekor terbagi dalam 3 kelompok perlakuan.

Penelitian ini menggunakan bahan yang berasal dari senyawa kimia berupa tablet, yaitu sodium Warfarin (Simarc®) 2 mg. Pemberian paparan sodium Warfarin (Simarc®) yang telah dicampur aquadest dengan dosis 200 mg/Kg kepada kelompok LD<sub>50</sub> dan dosis 400mg/Kg kepada kelompok LD<sub>100</sub>. menggunakan metode force feeding/ intragastric.

Larutan buffer yang digunakan sebagai larutan fiksasi pada organ otak dan hati agar terhindar dari proses pembusukan adalah larutan buffer formalin 10 %. Bahan kimia tersebut diambil dari Laboratorium Forensik RSUP. Dr. Kariadi Semarang. Larutan yang digunakan sebagai pelarut dari Warfarin digunakan aquadest yang diperoleh dari toko kimia Indra Sari Semarang.

Kriteria inklusi adalah kriteria dimana subjek penelitian dapat mewakili dalam sampel penelitian yang memenuhi syarat sebagai sampel. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah : Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan, umur 90-120 hari ( $\pm$  3-4 bulan), berat > 150-200 gram, tikus dalam kondisi sehat : gerakan-gerakan makan, minum, keadaan tenang, serta tidak ada luka dan cacat.

Kriteria eksklusi adalah kriteria dimana subjek penelitian tidak dapat mewakili sampel karena tidak memenuhi syarat sebagai sampel. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah : Tikus mati, tikus stress, dan tikus sakit.

Besar sampel penelitian menggunakan 9 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan pada kelompok perlakuan dengan LD<sub>50</sub> dan 9 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan pada kelompok perlakuan dengan LD<sub>100</sub> 9 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan pada kelompok perlakuan kontrol. Maka dibutuhkan 27 ekor tikus putih. Besar sample yang diuji ditentukan dengan rumus Federer. Untuk menghindari bias karena faktor variasi umur dan berat badan maka pengambilan sampel dilakukan penghitungan umur dari tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan semenjak lahir sehingga dipastikan umur tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan diatas tiga bulan. Selanjutnya dilakukan pengukuran berat badan dan memastikan jenis kelamin.

Variabel independen dalam penelitian ini adalah obat warfarin dengan dosis LD<sub>50</sub> 200 mg/kgBB dan LD<sub>100</sub> 400 mg/kgBB. Variabel dependen dalam penelitian ini adalah efek toksik terhadap tikus berupa pemeriksaan makroskopik dan histopatologi organ. Variabel pengganggu dalam penelitian ini adalah stress pada hewan coba, cara menangani dan pemberian obat pada hewan coba, kondisi kandang.

## HASIL

Penelitian telah dilakukan dengan menggunakan sampel sebanyak 27 ekor tikus *Wistar*. Tikus *Wistar* jantan yang dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan yaitu kelompok Kontrol, LD-50 yang diberi Warfarin peroral 200 mg/KgBB dan LD-100 yang diberikan Warfarin peroral 400 mg/KgBB. Jumlah sampel pada masing-masing kelompok terdiri dari 9 ekor tikus *Wistar* yang ditentukan dengan rumus Federer. Tikus *Wistar* diberikan Warfarin peroral dengan menggunakan *Sonde Gastric*. Pemeliharaan dan penelitian dilakukan selama kurang lebih 3 bulan, kemudian organ Otak dan Hati tiap sampel diambil dan dilakukan pengamatan terhadap perubahan baik secara makroskopis dan mikroskopis.

### Analisa Makroskopis Organ Hati

- Data ukuran organ hati pada kelompok perlakuan kontrol:

Tikus	Panjang (cm)	Lebar (cm)	Luas (cm <sup>2</sup> )
1	3,8	3,52	13,38
2	3,6	3,5	12,6
3	3,8	3,62	13,76
4	4,1	3,79	15,54
5	4,25	3,9	16,58
6	3,9	3,71	14,47
7	3,88	3,8	14,74
8	3,7	3,61	13,36
9	4	3,77	15,08

- Data ukuran organ hati pada kelompok perlakuan LD-50:

Tikus	Panjang (cm)	Lebar (cm)	Luas (cm <sup>2</sup> )
1	4,21	3,64	15,32
2	3,91	3,5	13,68
3	3,76	3,44	12,93
4	4,15	3,32	13,78
5	4,1	3,3	13,53
6	3,8	3,52	13,38
7	4,2	3,6	15,12
8	3,38	3,23	10,92
9	3,42	3,33	11,39

- Data ukuran organ hati pada kelompok perlakuan LD-100:

Tikus	Panjang (cm)	Lebar (cm)	Luas (cm <sup>2</sup> )
1	3,85	3,5	13,47
2	4,46	2,4	10,7
3	4,7	3,6	16,92
4	4,1	3,7	15,17
5	4,28	3,4	14,55
6	4,22	3,66	15,44
7	3,9	3,3	12,87
8	4,2	3,8	15,96
9	3,6	3,6	12,96

- Data berat organ hati pada kelompok kontrol, LD-50, dan LD-100 (gr)

Tikus	Kontrol	LD-50	LD-100
1	7,68	4,41	4,5
2	6,6	3,37	3,37
3	7,24	5,64	3,68
4	6,40	5,56	4,47
5	5,75	4,57	4,34
6	5,5	4,07	4,22
7	7,2	4,27	4,08
8	6,8	5,3	3,78
9	5,4	5,21	5,11

**Ukuran Organ Hati (cm<sup>2</sup>)**

Tabel Deskripsi, Normalitas dan Homogenitas Data Ukuran Organ Hati (cm<sup>2</sup>)

Kelompok	Mean ± SD	Median (min – maks)	Shapiro Wilk (p)	Levene Statistic (p)
Kontrol	14,39 ± 1,245	14,47 (12,60 – 16,58)	0,942	0,379
LD <sub>50</sub>	13,34 ± 1,469	13,53 (10,92 – 15,32)	0,439	
LD <sub>100</sub>	14,23 ± 1,910	14,55 (10,70 – 16,92)	0,884	

Dari tabel normalitas data didapatkan untuk masing-masing kelompok mempunyai nilai  $p > 0,05$  atau normal. Sedangkan pada uji homogenitas didapatkan nilai  $p > 0,05$  atau

homogen. Karena data berdistribusi normal dan homogen maka untuk selanjutnya digunakan uji parametrik One Way ANOVA, dan apabila signifikan dilanjutkan dengan uji Post Hoc.

Tabel Hasil Uji One Way ANOVA Ukuran Organ Hati (gr)

Kelompok	Mean ± SD	P
Kontrol	14,39 ± 1,245	0,326
LD <sub>50</sub>	13,34 ± 1,469	
LD <sub>100</sub>	14,23 ± 1,910	

Dari tabel hasil uji One Way ANOVA didapatkan nilai  $p = 0,326$  atau tidak terdapat perbedaan bermakna ukuran organ hati pada kelompok perlakuan

**Berat Organ Hati (gr)**

Tabel Deskripsi, Normalitas dan Homogenitas Data Berat Organ Hati (gr)

Kelompok	Mean ± SD	Median (min – maks)	Shapiro Wilk (p)	Levene Statistic (p)
Kontrol	6,51 ± 0,815	6,60 (5,40 – 7,68)	0,558	0,245
LD <sub>50</sub>	5,01 ± 0,855	4,89 (4,07 – 6,64)	0,420	
LD <sub>100</sub>	4,17 ± 0,519	4,22 (3,37 – 5,11)	0,955	

Dari tabel normalitas data didapatkan untuk masing-masing kelompok mempunyai nilai  $p > 0,05$  atau normal. Sedangkan pada uji homogenitas didapatkan nilai  $p > 0,05$  atau homogen. Karena data berdistribusi normal dan homogen maka untuk selanjutnya digunakan uji parametrik One Way ANOVA, dan apabila signifikan dilanjutkan dengan uji Post Hoc.

Tabel Hasil Uji One Way ANOVA Berat Organ Hati (gr)

Kelompok	Mean ± SD	P
Kontrol	6,51 ± 0,815	0,000*
LD <sub>50</sub>	5,01 ± 0,855	
LD <sub>100</sub>	4,17 ± 0,519	

Keterangan : \* Signifikan  $p < 0,05$

Dari tabel hasil uji One Way ANOVA didapatkan nilai  $p = 0,000$  atau terdapat perbedaan bermakna berat organ hati pada kelompok perlakuan. Untuk mengetahui perbedaan antar kelompok perlakuan dilakukan uji Post Hoc.

Tabel Hasil Uji Post Hoc Berat Organ Hati (gr)

Kelompok	LD <sub>50</sub>	LD <sub>100</sub>
Kontrol	0,001*	0,000*
LD <sub>50</sub>	–	0,085

Keterangan : \* Signifikan  $p < 0,05$

Dari tabel hasil uji Post Hoc didapatkan Kontrol terhadap LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub> mempunyai nilai  $p < 0,05$  atau signifikan sedangkan LD<sub>50</sub> terhadap LD<sub>100</sub> tidak signifikan.

### Analisa Makroskopis Organ Otak

- Data ukuran organ otak pada kelompok perlakuan kontrol:

Tikus	Panjang (cm)	Lebar (cm)	Luas (cm <sup>2</sup> )
1	2,04	1,58	3,22
2	2,01	1,71	3,44
3	2,08	1,62	3,37
4	1,95	1,6	3,12
5	1,82	1,57	2,86
6	1,94	1,66	3,22
7	2,02	1,55	3,13
8	1,9	1,54	2,93
9	2,05	1,5	3,07

- Data ukuran organ otak pada kelompok perlakuan LD-50:

Tikus	Panjang (cm)	Lebar (cm)	Luas (cm <sup>2</sup> )
1	2,2	1,5	3,3
2	2,25	1,54	3,46
3	1,7	1,37	2,33
4	2,1	1,4	2,94
5	2,5	1,42	3,55
6	1,89	1,32	2,5
7	1,84	1,31	2,41
8	1,92	1,4	2,68
9	1,87	1,39	2,6



- Data ukuran organ Otak pada kelompok perlakuan LD-100:

Tikus	Panjang (cm)	Lebar (cm)	Luas (cm <sup>2</sup> )
1	1,9	1,6	3,04
2	2,14	1,58	3,38
3	2,25	1,54	3,46
4	1,95	1,7	3,31
5	2,19	1,57	3,44
6	2,14	1,48	3,17
7	2,21	1,52	3,38
8	2,27	1,56	3,54
9	1,93	1,58	3,05

- Data berat organ otak pada kelompok kontrol, LD-50, dan LD-100 (gr)

Tikus	Kontrol	LD-50	LD-100
1	1,67	1,07	1,47
2	1,63	1,33	1,02
3	1,68	1,47	1,49
4	1,68	1,4	1,09
5	1,57	1,44	1,48
6	1,64	1,35	1,31
7	1,63	1,39	1,27
8	1,67	1,47	1,35
9	1,71	1,44	1,48

**Ukuran Organ Otak (cm<sup>2</sup>)**

Tabel Deskripsi, Normalitas dan Homogenitas Data Ukuran Organ Otak (cm<sup>2</sup>)

Kelompok	Mean ± SD	Median (min – maks)	Shapiro Wilk (p)	Levene Statistic (p)
Kontrol	3,15 ± 0,187	3,13 (2,86 – 3,44)	0,872	0,007
LD <sub>50</sub>	2,81 ± 0,403	2,69 (2,33 – 3,47)	0,528	
LD <sub>100</sub>	3,31 ± 0,181	3,36 (3,04 – 3,54)	0,331	

Dari tabel normalitas data didapatkan pada masing-masing kelompok mempunyai nilai  $p > 0,05$  atau normal. Sedangkan pada uji homogenitas didapatkan nilai  $p < 0,05$  atau tidak homogen. Karena data berdistribusi normal dan tidak homogen maka untuk selanjutnya

digunakan uji non parametrik Kruskal Wallis, dan apabila signifikan dilanjutkan dengan uji Mann Whitney.

Tabel Hasil Uji Kruskal Wallis Ukuran Organ Otak (cm)

Kelompok	Median (min – maks)	P
Kontrol	3,13 (2,86 – 3,44)	0,019*
LD <sub>50</sub>	2,69 (2,33 – 3,47)	
LD <sub>100</sub>	3,36 (3,04 – 3,54)	

Dari tabel hasil uji Kruskal Wallis didapatkan nilai  $p = 0,019$  atau terdapat perbedaan bermakna ukuran organ jantung pada kelompok perlakuan. Untuk mengetahui perbedaan antar kelompok perlakuan dilakukan uji Mann Whitney.

Tabel Hasil Uji Mann Whitney Ukuran Organ Otak (cm<sup>2</sup>)

Kelompok	LD <sub>50</sub>	LD <sub>100</sub>
Kontrol	0,070	0,133
LD <sub>50</sub>	–	0,012*

Keterangan : \* Signifikan  $p < 0,05$

Dari tabel hasil uji Mann Whitney didapatkan Kontrol terhadap LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub> tidak signifikan, sedangkan LD<sub>50</sub> terhadap LD<sub>100</sub> signifikan.

**Berat Organ Otak (gr)**

Tabel Deskripsi, Normalitas dan Homogenitas Data Berat Organ Otak (gr)

Kelompok	Mean ± SD	Median (min – maks)	Shapiro Wilk (p)	Levene Statistic (p)
Kontrol	1,65 ± 0,041	1,67 (1,57 – 1,71)	0,444	0,023
LD <sub>50</sub>	1,37 ± 0,124	1,40 (1,07 – 1,47)	0,005	
LD <sub>100</sub>	1,33 ± 0,176	1,35 (1,02 – 1,49)	0,079	

Dari tabel normalitas data didapatkan pada kelompok LD<sub>50</sub> mempunyai nilai  $p < 0,05$  atau tidak normal. Sedangkan pada uji homogenitas didapatkan nilai  $p < 0,05$  atau tidak homogen. Karena data berdistribusi tidak normal dan tidak homogen maka untuk selanjutnya digunakan uji non parametrik Kruskal Wallis, dan apabila signifikan dilanjutkan dengan uji Mann Whitney.

Tabel Hasil Uji Kruskal Wallis Berat Organ Otak (gr)

Kelompok	Median (min – maks)	P
Kontrol	1,67 (1,57 – 1,71)	0,000*
LD <sub>50</sub>	1,40 (1,07 – 1,47)	
LD <sub>100</sub>	1,35 (1,02 – 1,49)	

Dari tabel hasil uji Kruskal Wallis didapatkan nilai p = 0,000 atau terdapat perbedaan bermakna berat organ otak pada kelompok perlakuan. Untuk mengetahui perbedaan antar kelompok perlakuan dilakukan uji Mann Whitney.

Tabel Hasil Uji Mann Whitney Berat Organ Otak (gr)

Kelompok	LD <sub>50</sub>	LD <sub>100</sub>
Kontrol	0,000*	0,000*
LD <sub>50</sub>	–	1,000

Keterangan : \* Signifikan p < 0,05

Dari tabel hasil uji Mann Whitney didapatkan Kontrol terhadap LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub> signifikan, sedangkan LD<sub>50</sub> terhadap LD<sub>100</sub> tidak signifikan.

**Analisa Mikroskopis Organ Hati**

Tabel 1. Skoring Penilaian Perdarahan Hati<sup>36</sup>

Tingkat Perubahan	Nilai
Normal	0
Degenerasi Hidropik	1
Nekrosis	2
Perdarahan	3

**Analisa Efek Penggunaan Warfarin Pada Mikroskopis Hati**

Tabel Deskripsi dan Normalitas Data Mikroskopis Organ Hati

Kelompok	Mean ± SD	Median (min – maks)	Shapiro Wilk (p)
Kontrol	0,33 ± 0,416	0,2 (0 – 0,8)	0,463
LD <sub>50</sub>	1,0 ± 0,529	1,2 (0,4 – 1,4)	0,363
LD <sub>100</sub>	1,93 ± 0,115	2 (1,8 – 2)	0,000

Dari tabel normalitas data didapatkan untuk kelompok LD<sub>100</sub> mempunyai nilai  $p < 0,05$ . Karena data berdistribusi tidak normal maka untuk selanjutnya digunakan uji non parametrik Kruskal Wallis, dan apabila signifikan dilanjutkan dengan uji Mann Whitney.

Tabel Hasil Uji Kruskal Wallis Mikroskopis Hati

Kelompok	Median (min – maks)	p
Kontrol	0,2 (0 – 0,8)	0,038*
LD <sub>50</sub>	1,2 (0,4 – 1,4)	
LD <sub>100</sub>	2 (1,8 – 2)	

Dari tabel hasil uji Kruskal Wallis didapatkan nilai  $p = 0,038$  atau terdapat perbedaan bermakna mikroskopis hati pada kelompok perlakuan. Untuk mengetahui perbedaan antar kelompok perlakuan dilakukan uji Mann Whitney

Tabel Hasil Uji Mann Whitney Mikroskopis Hati

Kelompok	LD <sub>50</sub>	LD <sub>100</sub>
Kontrol	0,127	0,046*
LD <sub>50</sub>	–	0,046*

Keterangan : \* Signifikan  $p < 0,05$

Dari tabel hasil uji Mann Whitney didapatkan Kontrol terhadap LD<sub>50</sub> tidak signifikan, sedangkan Kontrol terhadap LD<sub>100</sub> dan LD<sub>50</sub> terhadap LD<sub>100</sub> signifikan.

### Analisa Mikroskopis Organ Otak

Tabel 2. Skoring Penilaian Perdarahan Otak

Tingkat Perdarahan	Skor
Tidak terjadi perdarahan	0
Perdarahan dinding <25%	1
Perdarahan dinding 25%-50%	2
Perdarahan dinding 51%-75%	3
Perdarahan dinding 76%-100%	4

Tabel Deskripsi dan Normalitas Data Mikroskopis Organ Otak

<b>Kelompok</b>	<b>Mean ± SD</b>	<b>Median (min – maks)</b>	<b>Shapiro Wilk (p)</b>
Kontrol	0,0 ± 0,000	0 (0 – 0)	–
LD <sub>50</sub>	0,07 ± 0,115	0 (0 – 0,2)	0,000
LD <sub>100</sub>	0,2 ± 0,200	0,2 (0 – 0,4)	1,000

Dari tabel normalitas data didapatkan untuk kelompok LD<sub>50</sub> mempunyai nilai  $p < 0,05$ . Karena data berdistribusi tidak normal maka untuk selanjutnya digunakan uji non parametrik Kruskal Wallis, dan apabila signifikan dilanjutkan dengan uji Mann Whitney.

Tabel Hasil Uji Kruskal Wallis Mikroskopis Otak

<b>Kelompok</b>	<b>Median (min – maks)</b>	<b>p</b>
Kontrol	0 (0 – 0)	0,236
LD <sub>50</sub>	0 (0 – 0,2)	
LD <sub>100</sub>	0,2 (0 – 0,4)	

Dari tabel hasil uji Kruskal Wallis didapatkan nilai  $p = 0,236$  atau tidak terdapat perbedaan bermakna mikroskopis otak pada kelompok perlakuan.

## PEMBAHSAN

### Pengaruh Warfarin Terhadap Organ Hati

Sebagian besar obat, termasuk Warfarin, masuk melalui saluran cerna. Hati terletak diantara permukaan absorptif saluran cerna dan organ target obat dimana hati berperan sentral dalam metabolise obat. Hepatotoksisitas imbas obat merupakan komplikasi potensial yang hampir selalu ada pada setiap obat yang diberikan, karena hati merupakan pusat disposisi metabolik dari semua obat dan bahan-bahan yang masuk dalam tubuh, termasuk Warfarin.

Namun dari hasil penelitian dapat dilihat pada aspek ukuran organ hati tidak terdapat perbedaan bermakna pada kelompok perlakuan baik kelompok Kontrol, LD-50, maupun LD-100 dikarenakan didapatkan nilai  $p = 0,326$  (\* Signifikan  $p < 0,05$ ). Sedangkan untuk aspek berat organ hati juga tidak terdapat perbedaan bermakna dikarenakan LD<sub>50</sub> terhadap LD<sub>100</sub> memiliki nilai  $p : 0,085$  (\* Signifikan  $p < 0,05$ ). Sehingga bisa disimpulkan bahwa secara

makroskopis, pemberian Warfarin dosis LD-50 maupun LD-100 tidak memberikan efek signifikan pada ukuran maupun berat organ hati.

Pada aspek mikroskopis organ Hati terdapat korelasi bermakna antara kelompok Kontrol dengan LD-100 dan kelompok LD-50 dengan LD-100 dikarenakan memiliki nilai  $p : 0,046$  (\* Signifikan  $p < 0,05$ ). Sehingga bisa disimpulkan secara mikroskopis hati, efek warfarin dosis LD-100 lebih merusak organ dibanding LD-50 dimana pada perlakuan kelompok dosis LD-100 didapatkan nekrosis pada hati.

Hasil penelitian ini dapat disebabkan oleh karena terhambatnya regenerasi Vitamin K, yang merupakan kofaktor penting dalam pembentukan pembuluh darah. Dalam hal ini warfarin sebagai antikogulan menghambat enzim yang berfungsi sebagai regenerasi vitamin K yaitu vitamin K epoksida reduktase kompleks 1 atau yang biasa disebut VCORC1. Dalam hal ini peran warfarin adalah mengkatalisasi tahap rate limiting. Namun dalam tubuh sendiri terjadi metabolisme sebagai pertahanan tubuh dimana tiap individu memiliki varian tersendiri. Dalam hati terdapat enzim yang disebut Cytocrom P-450 dimana salah satu bagianya adalah enzim CYC29 yang berfungsi memetabolisme warfarin menjadi inaktif. Apabila warfarin menjadi inaktif, otomatis tidak ada yang menghambat VCORC1 sehingga regenerasi Vitamin K tetap berjalan dan mengakibatkan proses koagulasi terus berjalan. Sehingga dapat menyebabkan hasil yang bervariasi pada penelitian ini tergantung varian metabolisme serta ketahanan tubuh dalam menerima dosis obat pada individu masing-masing.

### **Pengaruh Warfarin Terhadap Organ Otak**

Pada aspek ukuran organ Otak terdapat korelasi bermakna antara kelompok LD-50 dan LD-100 dikarenakan didapatkan nilai  $p : 0,012$  (\* Signifikan  $p < 0,05$ ). Sedangkan aspek berat organ Otak tidak terdapat perbedaan bermakna dikarenakan memiliki nilai  $p : 1,000$  (\* Signifikan  $p < 0,05$ ). Sehingga bisa disimpulkan bahwa efek warfarin hanya bisa dilihat pada ukuran organ otak pada aspek ukuran antara dosis LD-100 dan LD-50, sedangkan untuk aspek berat tidak ditemukan perbedaan. Pada aspek mikroskopis organ Otak didapatkan nilai  $p = 0,236$  atau tidak terdapat perbedaan bermakna mikroskopis otak pada kelompok perlakuan (\* Signifikan  $p < 0,05$ ). Sehingga bisa disimpulkan bahwa tidak terdapat efek secara mikroskopis dari penggunaan Warfarin pada organ otak baik dosis LD-50 maupun LD-100.

Penyebab tidak signifikannya hasil pada penelitian ini dapat disebabkan karena keadaan otak yang memang sangat terlindungi. Pada otak dikenai dengan bagian sawar darah otak atau *Blood Brain Barrier* (BBB). Sawar darah otak adalah struktur membran yang secara primer

berfungsi untuk melindungi otak dari bahan-bahan kimia dalam darah, dimana fungsi metabolik masih dapat berlangsung. Sawar darah otak ini terdiri dari sel-sel endotelial yang tersusun sangat rapat di kapiler otak. Kepadatan yang lebih tinggi lebih banyak memberikan efek untuk membatasi lewatnya substansi-substansi dari aliran darah dibandingkan sel endotelial tubuh lainnya.<sup>5</sup>

#### DAFTAR PUSTAKA

1. **Preventing suicide: A global imperative.** [http:// www.who.int / mental health/ prevention / suicide/ suicideprevent / en/](http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/). ISBN: 978 92 4 156477 9. New York. 2014.
2. **Anderson, I.B.** Warfarin and Related Rodenticides in Poisoning & Drug Overdose Sixth Ed. Olson, K.R., *et al.* (Eds.). McGraw-Hill Companies, Inc./Lange Medical Books. New York. 2012.
3. **Obat-obat penyakit serebrovaskuler,** dr. Aldy S. Rambe Bag Neurologi, Fakultas kedokteran USU. 2004.
4. Buku **ajar toksikologi umum,** Dr.rer.nat. I Made Agus Gelgel Wirasuta, M.Si., Apt ; Rasmaya Niruri, S.Si., Apt., Jurusan Farmakologi, UNUD.2010.
5. JohnF Deeken, WolfgangLoscher. 2007 . The Blood-Brain Barrier and Cancer; Transporters, treatment, and Trojan Horses. *Lin Cancer Res* 2007; 13(6) March15, 2007. [Wwwacrjournals.org](http://www.wacrjournals.org). halaman 1663-1647