

## **PERBANDINGAN PEMBERIAN BRODIFAKUM LD50 DAN LD100 TERHADAP PERUBAHAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI USUS HALUS TIKUS WISTAR**

Alfian Salahudin Al Ayoubi<sup>1</sup>, Tuntas Dhanardhono<sup>2</sup>, Sigid Kirana Lintang Bhima<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Staf Pengajar Ilmu Kedokteran Forensik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro  
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang -Semarang 50275, Telp. 02476928010

### **ABSTRAK**

**Latar Belakang :** Brodifakum termasuk zat antikoagulan yang biasa digunakan untuk membasmi hama, tetapi obat ini memiliki efek racun terhadap tubuh. Brodifakum diserap melalui gastrointestinal yang dapat menyebabkan terganggunya proses pembekuan darah dengan cara menghambat enzim vitamin K epoksida reduktase.

**Tujuan:** Mengetahui Perbandingan Gambaran Histopatologi Tikus Wistar terhadap Pemberian Brodifakum LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub>

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan pendekatan *post test only control group design*. 27 sampel tikus wistar diberikan perlakuan pemberian brodifakum secara per oral. Skor Barthel Manja digunakan untuk menilai perubahan Histopatologi Usus halus. Skor normal dan deskuamasi merupakan perubahan ringan sedangkan erosi dan ulkus merupakan perubahan berat. Uji non parametrik Mann-Whitney terhadap hasil dinyatakan bermakna bila nilai  $p < 0,05$ .

**Hasil:** Pada LD<sub>50</sub> 2 ekor tikus mati pada hari ke 3, 5 ekor pada hari ke 5, dan 2 ekor diterminasi pada hari ke 7. Pada LD<sub>100</sub> 2 ekor tikus mati pada hari ke 3, 2 ekor pada hari ke 5, dan 5 ekor diterminasi pada hari ke 7. Ditemukan 66,67% kerusakan ringan dan 33,33% kerusakan berat pada kelompok LD<sub>50</sub>, sedangkan pada LD<sub>100</sub> ditemukan 55,56% kerusakan ringan dan 44,44% kerusakan berat. Uji non parametric Mann-Whitney pada kelompok kontrol dengan LD<sub>50</sub> ( $p=0,269$ ), pada kelompok kontrol dengan LD<sub>100</sub> ( $p=0,106$ ), pada kelompok LD<sub>50</sub> dengan LD<sub>100</sub> ( $p=0,159$ )

**Simpulan:** Tidak terdapat perbedaan bermakna antara gambaran patologi anatomi usus halus tikus pada pemberian brodifakum dosis LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub> ( $p=0,159$ )

**Kata kunci :** brodifakum, dosis, kerusakan epitel, Usus Halus.

### **ABSTRACT**

#### **COMPARISON OF BRODIFACOUM ADMINISTRATION DOSE LD50 AND LD100 OF THE HISTOPATHOLOGY RATTUS NORVEGICUS INTESTINE**

**Background :** Brodifacoum is an anticoagulant substance which usually used as pest control, but this substance has a poisoning effect the body. Brodifacoum is absorbed through gastrointestinal tract which can cause the disorder of blod clotting by slowing down the process of epoxide reductase of vitamin-K.

**Aim :** To know the comparison of Histopathology Rattus norvegicus Intestine against brodifacoum administration LD<sub>50</sub> and LD<sub>100</sub>.

**Methods :** This study was an experimental study with post test only group design. The sample of this study are 27 *Rattus norvegicus* which given per oral administration of brodifacoum. Barthel Manja scores were used to assess changes in intestine Histopatology. Normal and desquamation are a minor damage, while erosion and ulcers are major damage. Non-parametric test of Mann-Whitney to the results are revealed significant if  $p < 0.05$ .

**Results :** On LD<sub>50</sub>, 2 rats died on days 3, 5 on day 5, and 2 rats terminated on day 7. In LD<sub>100</sub> 2 rats died on day 3, 2 on day 5, and 5 rats terminated on day 7. On LD<sub>50</sub> groups there are 66,67% minor damage and 33,33% major damage, while in LD<sub>100</sub> groups there are 55,56% minor damage and 44,44% major damage. Test non parametric Mann-Whitney in the control group with LD<sub>50</sub> was found  $p = 0.269$ , in control group with LD<sub>100</sub> was found  $p = 0.106$ , then group with the LD<sub>50</sub> and LD<sub>100</sub> found  $p = 0.159$ .

**Conclusion :** There are not significant differentiation of histopatology picture between LD<sub>50</sub> and LD<sub>100</sub> dose ( $p = 0.159$ )

**Key words :** brodifacoum, dose, epithelial damage, intestine.

## PENDAHULUAN

Keracunan brodifakum pernah terjadi di Sumatra Selatan, Indonesia dan menyebabkan kematian.<sup>1</sup> Pada kehidupan sehari-hari, brodifakum berguna untuk membunuh hama tikus, termasuk tikus yang kebal dengan antikoagulan lainnya, seperti warfarin dan dikumarol.<sup>2</sup>

Brodifakum bekerja sebagai kompetitif vitamin K. Vitamin K epoksida reduktase merubah vitamin K epoksida menjadi vitamin K, dan vitamin K reduktase mengurangi vitamin K menjadi bentuk aktifnya yaitu hidroquinon. Antikoagulan seperti brodifakum, menghambat vitamin K epoksida reductase dan menyebabkan akumulasi vitamin K epoksida. Terhambatnya pembentukan vitamin K ini dapat menyebabkan timbulnya perdarahan dalam organ vital.<sup>5</sup>

Brodifacoum diserap melalui gastro intestinal, salah satunya adalah usus halus dan bekerja dengan mencegah penggumpalan darah normal yang menyebabkan perdarahan fatal. Penelitian ini berusaha untuk mengetahui pengaruh pemberian brodifakum dosis bertingkat terhadap gambaran histopatologi brodifakum didalam usus halus tikus wistar.

## METODE

Penelitian dan pemeliharaan dilakukan selama kurang lebih 2 minggu di Laboratorium Fakultas Biologi Universitas Negeri Semarang meliputi adaptasi hewan coba selama 1 minggu

dan pemberian brodifakum LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub>. Pada jangka waktu 1 minggu, tikus yang mati segera dilakukan otopsi untuk mengambil organ gaster. Pada hari ke 7, tikus yang masih hidup diterminasi untuk diambil organ gasternya. Penilaian gambaran histopatologi dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Waspada Semarang dan diperiksa oleh dokter Spesialis Patologi Anatomi

Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih (*Rattusnorvegicus*) galur *Wistar* jantan umur kurang lebih 1 bulan dengan berat  $200 \pm 50$  gram. Jumlah hewan coba yang digunakan sebanyak 27 ekor terbagi dalam 3 kelompok perlakuan. Sebagai kontrol pembanding digunakan tikus putih yang hanya diberikan aquadest.

Brodifakum dibentuk menjadi sediaan agar menggunakan CMCNA. Pemberian dosis Brodifakum pada kelompok LD<sub>50</sub> adalah 0,27 mg/kg BB, sedangkan dosis Brodifakum untuk kelompok LD<sub>100</sub> adalah 1,08 mg/kg. Pemberian Brodifakum menggunakan metode *force feeding*. Sedangkan untuk mencegah pembusukan organ gaster digunakan larutan *buffer* formalin 10%.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah :Tikus putih (*Rattusnorvegicus*) galur *Wistar* jantan, umursekitar 1 bulan, berat  $200 \pm 50$  gram. Kriteria ekslusi adalah tikus yang memiliki kelainan anatomi maupun gangguan pada organ – organ dalamnya.

Untuk menghindari bias karena faktor variasi umur dan berat badan maka pengambilan sampel dilakukan penghitungan umur dari tikus putih (*Rattusnorvegicus*) galur *Wistar* jantan semenjak lahir sehingga dipastikan umur tikus putih (*Rattusnorvegicus*) galur *Wistar* jantan sekitar 1 bulan. Selanjutnya dilakukan pengukuran berat badan dan memastikan jenis kelamin.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis brodifakum LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub>. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah gambaran Histopatologi usus halus tikus putih galur *Wistar*. Variabel pengganggu dalam penelitian ini adalah metabolisme tubuh tikus wistar.

Penilaian kerusakan mukosa epitel usus halus berdasarkan metode skoring Barthel Manja. Berdasarkan skoring, kerusakan dibedakan menjadi normal, deskuamasi epitel, erosi epitel, dan ulkus epitel. Gambaran normal dan deskuamasi dihubungkan sebagai kerusakan ringan, sedangkan terjadinya erosi dan ulkus dihubungkan dengan perubahan berat.

**HASIL****Tabel Hasil Penilaian Barthel Manja**

	<b>Normal</b>	<b>Deskuamasi</b>	<b>Erosi</b>	<b>Ulkus</b>
<b>Kontrol</b>	66,67%	33,33%		
<b>LD<sub>50</sub></b>		66,67%	33,33%	
<b>LD<sub>100</sub></b>		55,56%	33,33%	11,11%

Pada tabel dapat dilihat, kelompok kontrol didapatkan 66,67% usus halus yang normal dan 33,33% yang deskuamasi. Pada kelompok LD<sub>50</sub> didapatkan 66,67% usus halus yang mengalami deskuamasi dan 33,33% yang mengalami erosi epitel. sedangkan pada kelompok LD<sub>100</sub> didapatkan 55,56% mengalami deskuamasi epitel, 33,33% usus halus mengalami erosi epitel, dan 11,11% usus halus yang mengalami ulkus.

**Uji Statistik Mann-Whitney**

<b>Kategori</b>	<b>Ringan</b>	<b>Berat</b>	<b>P</b>
<b>Kontrol</b>	100%		<b>0,269</b>
<b>LD<sub>50</sub></b>	66,67%	33,34%	

Berdasarkan tabel diatas diketahui bahwa pada uji Mann Whitney tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada gambaran histopatologi kelompok kontrol yang tidak diberi brodifakum jika dibandingkan dengan gambaran histopatologi usus halus yang diberi brodifakum dosis LD<sub>50</sub>.( p = 0,269)

<b>Kategori</b>	<b>Ringan</b>	<b>Berat</b>	<b>P</b>
<b>Kontrol</b>	100%		<b>0,106</b>
<b>LD<sub>100</sub></b>	55,56%	44,44%	

Berdasarkan tabel diatas diketahui bahwa pada uji Mann Whitney tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada gambaran histopatologi usus halus kelompok kontrol jika dibandingkan dengan gambaran histopatologi usus halus yang diberi brodifakum dosis LD<sub>100</sub>.( p = 0,106).

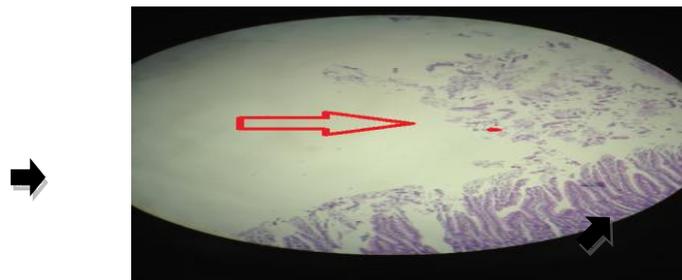
Kategori	Ringan	Berat	p
LD <sub>50</sub>	66,67%	33,33%	0,159
LD <sub>100</sub>	55,56%	44,44%	

Berdasarkan tabel diatas diketahui bahwa pada uji Mann Whitney tidak terdapat perbedaan bermakna pada gambaran histopatologi usus halus yang diberi brodifakum dosis LD<sub>50</sub> dibandingkan dengan gambaran histopatologi usus halus yang diberi brodifakum dosis LD<sub>100</sub>. (p = 0,159)

### Gambar Kerusakan Epitel Gaster



Gambaran Deskuamasi epitel



Gambaran Erosi epitel



Gambaran Ulkus Epitel

## PEMBAHASAN

Brodifakum merupakan obat generasi kedua dari antikoagulan. Brodifakum adalah racun rodentia yang kebal terhadap warfarin. Brodifakum bekerja dengan cara menghambat pembekuan darah. Brodifakum dapat terpapar oleh tubuh melalui inhalasi, kontak dengan kulit, kontak mata dan oral.

Pada Penelitian ini, tidak terdapat hasil yang bermakna pada tiap-tiap group ( $p > 0,05$ ). Pada kelompok kontrol terdapat 1 usus halus yang deskuamasi. Hal ini dapat disebabkan oleh pemberian makan tikus selama 7 hari. Pada makanan tikus terdapat bakteri yang dapat mengiritasi lokal mukosa usus halus. Sehingga motilitas usus halus meningkat. Hal ini dapat menyebabkan diare berat sehingga usus halus mengalami kekurangan aliran darah. Kekurangan aliran darah ini dapat menyebabkan infark sehingga terjadi deskuamasi.<sup>4</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok LD50 menunjukkan adanya deskuamasi dan erosi, sedangkan pada LD100 menunjukkan adanya deskuamasi, erosi dan ulkus. Pada penelitian Anvent (1992) menunjukkan bahwa infark terjadi pada usus halus pada subjek yang menggunakan warfarin. Infark disebabkan oleh karena perdarahan lokal, sehingga aliran darah ke jaringan berkurang dan menyebabkan kekurangan oksigen di usus halus. Infark ini lama kelamaan dapat menyebabkan kerusakan berupa ulkus pada usus halus.<sup>5,6</sup>

Pada penelitian ini tidak didapatkan hasil yang signifikan. Hal ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor. Diantaranya adalah pemberian dosis yang tidak sesuai, kurangnya ketelitian peneliti dalam penghitungan dosis. Kondisi tubuh tikus yang berbeda-beda dapat mempengaruhi hasil, mukosa epitel usus halus yang tebal dan banyaknya sel goblet pada usus halus menyebabkan kerusakan epitel usus halus menjadi lebih minimal.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat diambil simpulan bahwa perbandingan kelompok kontrol dengan LD<sub>50</sub> didapatkan hasil yang tidak bermakna ( $p=0,269$ ), perbandingan kelompok kontrol dengan LD<sub>100</sub> didapatkan hasil yang tidak bermakna ( $p=0,106$ ) dan perbandingan kelompok LD<sub>50</sub> dengan LD<sub>100</sub> juga tidak didapatkan hasil yang bermakna ( $p=0,159$ ). Kerusakan organ usus halus pada pemberian brodifakum dapat meningkat seiring dengan bertambahnya

dosis brodifakum yang diberikan. Hal ini dapat terlihat dari kelompok LD<sub>100</sub>. Dikelompok ini terdapat usus halus yang mengalami ulkus ( derajat kerusakan paling berat pada sistim skoring Barthel Manja)

### DAFTAR PUSTAKA

1. WHO; Environ Health Criteria 175: anticoagulant rodenticides p.70 (1995) . Available from : <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+3916>
2. <http://www.antakowisena.com/product/rodentisida/ratgone-0005-bb.html>
3. Dowding JR, Murphy EC, veitch CR Brodifacoum Residues in Target and Non – Target Species Following an Aerial Poisoning operation on Motuihe Island, Hauraki Gulf, New Zealand ( New Zealand Journal of ecology, vol 23, no. 2,1999 ; 207-10)
4. Sherwood L. 2002. Fisiologi Manusia. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran. Hal : 688
5. Suratun., Lusianah., 2010. Asuhan Keperawatan Klien Gangguan Sistem Gastrointestinal. Penerbit CV. Trans Info Medan, Jakarta.
6. Dineen RA, Lewis NR, Altaf N. Small bowel infarction complicating rectus sheath haematoma in an anticoagulated patient. Med Sci Monit. 2005;11:CS57-9.