

Analisa Gambaran Post Mortem Makroskopis dan Mikroskopis Organ Jantung dan Ginjal pada Tikus Wistar Setelah Pemberian Warfarin LD50 dan LD 100

Anggoro Adjar Mangestu¹, Gatot Suharto², Siti Amarwati³

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Ilmu Forensik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³Staf Pengajar Ilmu 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 Jantung dan Ginjal pada tikus wistar setelah pemberian warfarin dosis LD-50 dan LD-100.

Tujuan : Mengetahui gambaran-gambaran makroskopis Jantung dan Ginjal serta mikroskopis Jantung dan Ginjal pada tikus putih setelah pemberian warfarin LD₅₀ dan LD₁₀₀.

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 Jantung dan Ginjal, sedangkan yang mengalami kerusakan adalah organ Ginjal. Gambaran mikroskopis pada preparat histopatologi organ Ginjal 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 Ginjal.

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 ptechiaie 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

Penggunaan obat obatan pada kehidupan sehari hari sudah hal yang lazim terjadi di masa kini, kebanyakan orang sudah tidak memerlukan nasehat atau resep dokter untuk membeli maupun mengkonsumsi obat obatan, karena kemajuan jaman yang sangat pesat teknologi sudah dapat diakses oleh siapa saja, sekarang masyarakat bisa mencari segala informasi tentang obat yang ingin mereka konsumsi, tetapi berbanding lurus dengan itu kasus penyalah gunaan obat yang tidak sengaja maupun yang disengaja pun semakin meningkat mulai dari keracunan karena tidak mengerti dosis pemakaian, salah penggunaan tata cara obat, hingga ada yang sengaja melakukan untuk melakukan bunuh diri bahkan pembunuhan.

Warfarin adalah salah satu zat yang sering disalahgunakan untuk bunuh diri. Dimana diketahui bahwa Warfarin selain sebagai salah satu antikoagulan untuk terapi penyakit jantung koroner dan penyakit jantung kronis, juga dikenal sebagai zat rodentisida.¹

Karena jantung dan ginjal merupakan organ vital pada manusia, yang memiliki fungsi yang sangat penting bagi kelangsungan hidup, jantung yang secara umum berfungsi sebagai alat pompa darah menuju organ organ ditubuh, dan ginjal secara umum yang memiliki fungsi untuk mengekskresikan berbagai zat ditubuh sangat berperan penting dalam kelangsungan dan kualitas hidup manusia.

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 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 makroskopis serta mikroskopis organ jantung dan ginjal pada tikus putih setelah pemberian Warfarin LD₅₀ dan LD₁₀₀

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 LD₅₀ dan LD₁₀₀, kemudian dilakukan percobaan di tempat yang sama dengan mengamati efek toksik keracunan warfarin pada tikus putih (*Rattusnorvegicus*) galur *Wistar* jantan hingga mati, setelah itu dilakukan pemeriksaan dalam untuk melihat secara makroskopis perubahan yang terjadi pada organ dalam tikus putih (*Rattusnorvegicus*) galur *Wistar* jantan. Sedangkan uji histopatologi organ Ginjal dan Jantung pada tikus putih (*Rattusnorvegicus*) galur *Wistar* jantan yang diberi Warfarin LD₅₀ dan LD₁₀₀ 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 LD₅₀ dan LD₁₀₀. Sebagai pembanding digunakan tikus putih yang hanya diberikan aquadest disebut sebagai kontrol.

Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih (*Rattusnorvegicus*) 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 LD₅₀ dan dosis 400mg/Kg kepada kelompok LD₁₀₀. menggunakan metode *force feeding/ intragastric*.

Larutan *buffer* yang digunakan sebagai larutan fiksasi pada organ Jantung dan Ginjal 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 (*Rattusnorvegicus*) 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 (*Rattusnorvegicus*) galur *Wistar* jantan pada kelompok perlakuan dengan LD₅₀ dan 9 ekor tikus putih (*Rattusnorvegicus*) galur *Wistar* jantan pada kelompok perlakuan dengan LD₁₀₀ 9 ekor tikus putih (*Rattusnorvegicus*) 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 daritikus putih (*Rattusnorvegicus*) galur *Wistar* jantan semenjak lahir sehingga dipastikan umur tikus putih (*Rattusnorvegicus*) 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 LD₅₀ 200 mg/kgBB dan LD₁₀₀ 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 Jantung dan Ginjal tiap sampel diambil dan dilakukan pengamatan terhadap perubahan baik secara makroskopis dan mikroskopis.

Analisa Makroskopis Organ Jantung

- Data ukuran organ Ginjal pada kelompok perlakuan kontrol:

Tikus	Panjang (cm)	Lebar (cm)	Luas (cm ²)
1	1,35	0,83	1,12
2	1,36	0,84	1,13
3	1,28	0,88	1,16
4	1,31	0,81	1,21
5	1,28	0,79	1,17
6	1,35	0,81	1,12
7	1,32	0,76	1,11
8	1,27	0,77	1,09
9	1,34	0,82	1,12

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

Tikus	Panjang (cm)	Lebar (cm)	Luas (cm ²)
1	1,31	0,85	1,1
2	1,34	0,89	1,2
3	1,2	0,9	1,08
4	1,27	0,84	1,09
5	1,1	0,7	0,7
6	1,37	0,92	1,4
7	1,22	0,91	1,2
8	1,19	0,99	1,18
9	1,29	0,88	1,17

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

Tikus	Panjang (cm)	Lebar (cm)	Luas (cm ²)
1	0,95	0,8	0,76
2	0,77	1,3	1,0
3	0,89	0,7	0,6
4	1	0,8	0,8
5	0,91	0,9	0,8
6	1,11	0,91	1,01
7	1,12	0,8	0,8
8	0,93	0,78	0,7
9	1	0,5	0,5

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

Tikus	Kontrol	LD-50	LD-100
1	0,69	0,52	0,5
2	0,52	0,55	0,52
3	0,47	0,55	0,49
4	0,62	0,48	0,42
5	0,61	0,53	0,42
6	0,49	0,58	0,44
7	0,5	0,51	0,43
8	0,55	0,49	0,45
9	0,57	0,53	0,48

Ukuran Organ Jantung (cm²)Tabel Deskripsi, Normalitas dan Homogenitas Data Ukuran Organ Jantung (cm²)

Kelompok	Mean ± SD	Median (min – maks)	Shapiro Wilk (p)	Levene Statistic (p)
Kontrol	1,06 ± 0,058	1,06 (0,98 – 1,14)	0,533	0,154
LD ₅₀	1,09 ± 0,147	1,11 (0,77 – 1,26)	0,051	
LD ₁₀₀	0,80 ± 0,173	0,80 (0,50 – 1,01)	0,613	

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 Jantung (cm^2)

Kelompok	Mean \pm SD	p
Kontrol	1,06 \pm 0,058	0,000*
LD ₅₀	1,09 \pm 0,147	
LD ₁₀₀	0,80 \pm 0,173	

Keterangan : * Signifikan $p < 0,05$

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

Tabel Hasil Uji Post Hoc Ukuran Organ Jantung (cm^2)

Kelompok	LD ₅₀	LD ₁₀₀
Kontrol	1,000	0,001*
LD ₅₀	–	0,000*

Keterangan : * Signifikan $p < 0,05$

Dari tabel hasil uji Post Hoc didapatkan Kontrol dan LD₅₀ terhadap LD₁₀₀ mempunyai nilai $p < 0,05$ atau signifikan sedangkan kontrol terhadap LD₅₀ tidak signifikan.

Berat Organ Jantung (gr)

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

Kelompok	Mean \pm SD	Median (min – maks)	Shapiro Wilk (p)	Levene Statistic (p)
Kontrol	0,55 \pm 0,073	0,52 (0,47 – 0,69)	0,271	0,019
LD ₅₀	0,53 \pm 0,031	0,53 (0,48 – 0,58)	0,933	
LD ₁₀₀	0,46 \pm 0,037	0,45 (0,42 – 0,52)	0,322	

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 Berat Organ Jantung (gr)

Kelompok	Median (min – maks)	p
Kontrol	0,52 (0,47 – 0,69)	0,004
LD ₅₀	0,53 (0,48 – 0,58)	
LD ₁₀₀	0,45 (0,42 – 0,52)	

Dari tabel hasil uji Kruskal Wallis didapatkan nilai $p = 0,004$ 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 Berat Organ Jantung (gr)

Kelompok	LD₅₀	LD₁₀₀
Kontrol	0,790	0,006*
LD₅₀	–	0,003*

Keterangan : * Signifikan $p < 0,05$

Dari tabel hasil uji Mann Whitney didapatkan Kontrol terhadap LD₅₀ tidak signifikan, sedangkan Kontrol dan LD₅₀ terhadap LD₁₀₀ signifikan.

Analisa Makroskopis Organ Ginjal

- Data ukuran organ Ginjal pada kelompok perlakuan kontrol:

Tikus	Panjang (cm)	Lebar (cm)	Luas (cm²)
1	3.25	2,00	6.5
2	3,14	2,04	6.26
3	3,24	2,18	6.5
4	2,88	1,78	5.1
5	2,96	1,98	5,8
6	3,29	2,00	6,58
7	3,0	1,86	5,58
8	3,2	1,8	5,76
9	2,9	1,74	5.0

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

Tikus	Panjang (cm)	Lebar (cm)	Luas (cm ²)
1	3.0	1,65	4,9
2	2,88	1,74	5,0
3	2,2	1,5	3,3
4	3,2	1,66	5.12
5	3,0	1,6	4,8
6	2,95	1,78	5.25
7	2,7	1,6	4,3
8	2,75	1,78	4,8
9	2,68	1,8	4,8

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

Tikus	Panjang (cm)	Lebar (cm)	Luas (cm ²)
1	3.0	1,7	5,1
2	2,75	1,78	4,8
3	2,6	1,6	4,1
4	3,0	1,6	4,8
5	2,53	1,32	3,3
6	2,7	1,4	3,7
7	2,5	1,3	3,2
8	2,82	1,54	4,34
9	2,7	1,5	4.05

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

Tikus	Kontrol	LD-50	LD-100
1	1.54	1,01	1,55
2	1,29	1,2	1,54
3	1,13	1,11	1,25
4	1,22	1,08	1,31
5	1,31	1,2	1,57
6	1,16	1,25	1,45
7	1,62	1,16	1,87
8	1,31	1,34	1,75
9	1,18	1,25	1,47

Ukuran Organ Ginjal (cm²)

Tabel Deskripsi, Normalitas dan Homogenitas Data Ukuran Organ Ginjal (cm²)

Kelompok	Mean ± SD	Median (min – maks)	Shapiro Wilk (p)	Levene Statistic (p)
Kontrol	5,99 ± 0,682	5,86 (5,05 – 7,06)	0,661	0,111
LD ₅₀	4,84 ± 0,373	4,90 (4,20 – 5,31)	0,334	
LD ₁₀₀	4,19 ± 0,663	4,16 (3,25 – 5,10)	0,640	

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 Ginjal (gr)

Kelompok	Mean ± SD	p
Kontrol	5,99 ± 0,682	0,000*
LD ₅₀	4,84 ± 0,373	
LD ₁₀₀	4,19 ± 0,663	

Keterangan : * Signifikan $p < 0,05$

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

Tabel Hasil Uji Post Hoc Ukuran Organ Ginjal (cm²)

Kelompok	LD₅₀	LD₁₀₀
Kontrol	0,001*	0,000*
LD₅₀	–	0,085

Keterangan : * Signifikan $p < 0,05$

Dari tabel hasil uji Post Hoc didapatkan Kontrol terhadap LD₅₀ dan LD₁₀₀ mempunyai nilai $p < 0,05$ atau signifikan sedangkan LD₅₀ terhadap LD₁₀₀ tidak signifikan.

Berat Organ Ginjal (gr)

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

Kelompok	Mean ± SD	Median (min – maks)	Shapiro Wilk (p)	Levene Statistic (p)
Kontrol	1,30 ± 0,171	1,28 (1,13 – 1,62)	0,116	0,394
LD ₅₀	1,18 ± 0,100	1,20 (1,01 – 1,34)	0,975	
LD ₁₀₀	1,11 ± 0,105	1,12 (0,95 – 1,22)	0,115	

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 Ginjal (gr)

Kelompok	Mean ± SD	p
Kontrol	1,30 ± 0,171	0,014*
LD ₅₀	1,18 ± 0,100	
LD ₁₀₀	1,11 ± 0,105	

Keterangan : * Signifikan $p < 0,05$

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

Tabel Hasil Uji Post Hoc Ukuran Organ Ginjal (gr)

Kelompok	LD₅₀	LD₁₀₀
Kontrol	0,146	0,013*
LD₅₀	–	0,880

Keterangan : * Signifikan $p < 0,05$

Dari tabel hasil uji Post Hoc didapatkan Kontrol terhadap LD₁₀₀ mempunyai nilai $p < 0,05$ atau signifikan sedangkan LD₅₀ terhadap Kontrol dan LD₁₀₀ tidak signifikan.

Analisa Mikroskopis Organ

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 Jantung

Kelompok	Mean \pm SD	Median (min – maks)	Shapiro Wilk (p)
Kontrol	0,07 \pm 0,115	0 (0 – 0,2)	0,000
LD ₅₀	0,53 \pm 0,231	0,4 (0,4 – 0,8)	0,000
LD ₁₀₀	0,47 \pm 0,115	0,4 (0,4 – 0,6)	0,000

Dari tabel normalitas data didapatkan untuk kelompok Kontrol, LD₅₀ dan LD₁₀₀ masing-masing 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 Jantung

Kelompok	Median (min – maks)	p
Kontrol	0 (0 – 0,2)	0,051
LD ₅₀	0,4 (0,4 – 0,8)	
LD ₁₀₀	0,4 (0,4 – 0,6)	

Dari tabel hasil uji Kruskal Wallis didapatkan nilai $p = 0,051$ atau tidak terdapat perbedaan bermakna mikroskopis jantung pada kelompok perlakuan.

Mikroskopis ginjal

Tabel Deskripsi dan Normalitas Data Mikroskopis Ginjal

Kelompok	Mean ± SD	Median (min – maks)	Shapiro Wilk (p)
Kontrol	0,33 ± 0,306	0,4 (0 – 0,6)	0,637
LD ₅₀	1,40 ± 1,908	0,4 (0,2 – 3,6)	0,100
LD ₁₀₀	0,73 ± 0,115	0,8 (0,6 – 0,8)	0,000

Dari tabel normalitas data didapatkan untuk kelompok LD₁₀₀ 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 Ginjal

Kelompok	Median (min – maks)	p
Kontrol	0,4 (0 – 0,6)	0,282
LD ₅₀	0,4 (0,2 – 3,6)	
LD ₁₀₀	0,8 (0,6 – 0,8)	

Dari tabel hasil uji Kruskal Wallis didapatkan nilai $p = 0,282$ atau tidak terdapat perbedaan bermakna mikroskopis ginjal pada kelompok perlakuan.

PEMBAHSAN

Organ Jantung dan Ginjal adalah salah satu dari organ yang menopang kehidupan bagi manusia, dan organ ini sangat terikat dalam penggunaan obat-obatan, salah satunya adalah Warfarin, Warfarin yang digunakan sebagai Antikoagulan akan sangat berguna bagi berbagai macam keadaan, tapi Warfarin juga memiliki efek samping obat yang tidak bias diremehkan, salah satunya adalah perdarahan di berbagai organ dalam tubuh, dalam penelitian ini dibahas bagaimana efek samping obat Warfarin peroral dengan dosis LD₅₀ dan LD₁₀₀

Warfarin merupakan anti koagulan oral yang mempengaruhi sintesa vitamin K yang berperan dalam pembekuan darah sehingga terjadi defisiensi faktor II, VII, IX dan X. Warfarin bekerja di hati dengan menghambat karboksilasi vitamin K dari protein prekursorinya. Karena waktu paruh dari masing-masing faktor pembekuan darah tersebut, Warfarin memiliki efek samping utama yaitu perdarahan pada organ.

Maka bila terjadi deplesi faktor VII waktu protrombin sudah memanjang. Tetapi efek anti trombotik baru mencapai puncak setelah terjadi deplesi keempat faktor tersebut. Jadi efek anti koagulan dari warfarin membutuhkan waktu beberapa hari karena efeknya terhadap faktor pembekuan darah yang baru dibentuk bukan terhadap faktor yang sudah ada disirkulasi.

Overdosis akibat Warfarin dapat menyebabkan perdarahan hebat dan kegagalan fungsi hati. Selain itu, terapi Warfarin jangka panjang dapat menimbulkan ruptur hepar dan perdarahan intraperitoneal yang mengancam jiwa.

Pada gambaran makroskopis terdapat perubahan yang bermakna dalam ukuran organ *Signifikan $p < 0,05$ ini sedangkan pada gambaran mikroskopis tidak dijumpai perbedaan yang bermakna, hasil uji Kruskal Wallis didapatkan nilai $p = 0,051$ atau tidak terdapat perbedaan bermakna mikroskopis jantung dan dari tabel hasil uji Kruskal Wallis didapatkan nilai $p = 0,282$ atau tidak terdapat perbedaan bermakna mikroskopis ginjal, dalam hal ini dapat disimpulkan warfarin memiliki efek samping pada organ yang diteliti akan tetapi perubahan yang terjadi tidak bermakna.

Karena Jantung tidak memiliki hubungan langsung terhadap metabolisme Warfarin yang dalam hal ini Jantung berperan hanya dalam mengedarkan darah dari jantung menuju organ organ lain, dan ginjal menjadi organ untuk mengeskresikan atau tahap akhir dari metabolisme Warfarin yang memungkinkan dosis dari Warfarin sudah berkurang dan di Organ Ginjal yang berfungsi dengan normal dapat mengeskresikannya dengan baik tanpa terpapar terlalu parah oleh Warfarin

Dan juga dapat disebabkan oleh karena terhambatnya regenerasi Vitamin K, yang merupakan kofaktor penting dalam pembentukan pembuluh darah. Dalam hal ini warfarin sebagai anti koagulan 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. Ini memungkinkan pada gambaran Mikroskopis tidak terjadi perubahan yang bermakna pada hasil uji Analitik

DAFTAR PUSTAKA

1. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, Wells PS . 2005. "Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions". *Arch. Intern. Med.* **165** (10): 1095–106
2. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al.(2008. "[Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines \(8th Edition\)](#)". *Chest* **133** (6 Suppl): 160S–198
3. Shoeb M, Fang MC (2013). "[Assessing bleeding risk in patients taking anticoagulants](#)". *J Thromb Thrombolysis*
4. Rosmiati H. dan Gan VHS. 1995. Antikoagulan, Antitrombosit, Trombolitik dan Hemostatik Dalam : Ganiswat;a SG editor. Farmakologi dan Terapi. Edisi 4. Jakarta: Bagian Farmakologi FK-UI ;1995. hal. 747 -761
5. Elliott MJ, Zimmerman D, Holden RM (2007). "Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates"