



**PENGARUH FORMALIN PERORAL DOSIS BERTINGKAT
SELAMA 12 MINGGU TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGIS HEPAR TIKUS WISTAR**

**JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA
KARYA TULIS ILMIAH**

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum**

**Sugeng Pramono
G2A 008 183**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
TAHUN 2012**

**JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA
KARYA TULIS ILMIAH**

**PENGARUH FORMALIN PERORAL DOSIS BERTINGKAT
SELAMA 12 MINGGU TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGIS HEPAR TIKUS WISTAR**

Disusun oleh:

**Sugeng Pramono
G2A 008 183**

Telah disetujui:
Semarang, 7 Agustus 2012

Dosen pembimbing 1

Dosen Pembimbing 2

dr. Gatot Suharto, Sp.F., M.Kes., S.H.
19520220 198603 1 001

Dra. Ani Margawati, M.Kes, PhD
19650525 199303 2 001

Ketua Penguji

Penguji

dr. Intarniati Nur Rohmah, Sp.KF
19770805 200812 2 002

dr. Sigid Kirana Lintang Bhima, Sp.KF
19800630 200812 1 002

PENGARUH FORMALIN PERORAL DOSIS BERTINGKAT SELAMA 12 MINGGU TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIS HEPAR TIKUS WISTAR

Sugeng Pramono¹, Gatot Soeharto², Ani Margawati³

ABSTRACT

Background: Formalin is a liquid form of formaldehyde that had functions as cadaver preservative. Although prohibited with statutes, there was groceries and foods contained formalin. Formalin could enter to the body through foods, inhalation exposure, and skin exposure. Formalin that entered would be metabolized by liver, and produced toxic metabolites that could destroy liver's cell.

Aim: This research aimed to prove the effect of 12 weeks administered gradual dose of formalin peroral to the histopathological image of wistar rat's liver.

Method: Experimental study with post test only control group design. The samples were 20 wistar rat which have already fulfilled inclusion and exclusion criteria were adapted for 7 days. After adaptation, wistar rat divided using simple random sampling into 4 groups. K was control group and was not given formalin, P1 was given formalin 50mg/kgBW/day, P2 was given formalin 100mg/kgBW/day, and P3 was given formalin 200mg/kgBW/day. After 12 weeks all liver sample were taken out to identify changes in histopathological image. Data was described in table and picture, statistical analysis used computer program.

Result: The highest mean of total liver cells damage was in P3 group. The score evaluated normal cell and parenchymal degeneration, hydropic degeneration, and necrosis. The ANOVA test showed a significant difference ($p = 0,000$). The Post Hoc test showed significant difference between K-P1, K-P2, K-P3, P1-P2, P1-P3 ($p = 0,000$), and P2-P3 ($p = 0,016$).

Conclusion: The administered of gradual dose of formalin caused change on histopathological image of wistar rat's liver. There was significant difference in control group and experimental group, and between experimental group.

Keywords: Gradual doses of formalin, histopathological image of liver

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum FK UNDIP

²Staf Pengajar Bagian Ilmu Kedokteran Forensik FK UNDIP Jl. Dr. Sutomo No. 16-18 Semarang

³Staf Pengajar Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Kedokteran Pencegahan FK Undip Jl. Dr. Sutomo No. 16-18 Semarang

ABSTRAK

Latar Belakang: Formalin adalah senyawa formaldehida cair yang berfungsi sebagai pengawet kadaver. Meski telah dilarang oleh berbagai perundangan, masih ada bahan makanan maupun makanan siap saji berformalin yang beredar di masyarakat luas. Formalin dapat masuk ke dalam tubuh melalui makanan, paparan inhalasi, dan paparan kulit. Formalin yang masuk akan dimetabolisme oleh hepar, dan menghasilkan metabolit toksik yang dapat merusak sel hepar.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh formalin peroral dosis bertingkat selama 12 minggu terhadap perubahan gambaran histopatologi tikus wistar.

Metode: Penelitian eksperimental laboratorik dengan *post test only control group design*. Sampel sebanyak 20 tikus wistar yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, kemudian diadaptasi selama 7 hari. Setelah masa adaptasi, tikus wistar dibagi secara *simple random sampling* menjadi 4 kelompok. K merupakan kelompok kontrol tanpa diberi formalin peroral. P1 diberi formalin peroral 50mg/kgBB/hari, P2 diberi formalin peroral 100mg/kgBB/hari, dan P3 diberi formalin peroral 200mg/kgBB/hari. Setelah 12 minggu semua sampel diambil organ heparnya untuk dilakukan pemeriksaan histopatologis sel hepar. Data dideskripsikan dalam bentuk tabel dan gambar, analisa statistik dengan program komputer.

Hasil: Nilai rerata jumlah kerusakan sel hepar tertinggi pada kelompok P3. Skor yang dinilai meliputi sel normal dan perubahan histopatologi berupa degenerasi parenkimatos, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Uji *ANOVA* didapatkan perbedaan yang bermakna ($p = 0,000$) Uji *Post Hoc* didapatkan perbedaan yang bermakna pada K-P1, K-P2, K-P3, P1-P2, P1-P3 ($p = 0,000$), dan P2-P3 ($p = 0,016$).

Kesimpulan: Pemberian formalin peroral dosis bertingkat selama 12 minggu menyebabkan terjadinya perubahan histopatologi hepar tikus wistar. Terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan, serta antar kelompok perlakuan.

Kata kunci: Formalin dosis bertingkat, gambaran histopatologi hepar

PENDAHULUAN

Akhir-akhir ini, angka penyalahgunaan obat dan senyawa kimia di Indonesia semakin meningkat. Hal ini disebabkan oleh perkembangan bisnis pangan yang semakin pesat sehingga muncul persaingan dagang yang tidak sehat antar pedagang, contohnya penggunaan formalin sebagai pengawet makanan.¹

Penggunaan formalin sebagai bahan tambahan pangan telah dilarang oleh berbagai perundangan, antara lain UU No 7/1996 Tentang Pangan, UU No 8/1999 Tentang Perlindungan Konsumen, PP No 28 tahun 2004 Tentang Keamanan Pangan, dan Peraturan Menteri Kesehatan No. 1168/Menkes/PER/X/1999. Namun kenyataannya, masih banyak bahan makanan maupun makanan siap saji berformalin yang beredar di masyarakat luas. Juni 2011, penggunaan formalin ditemukan pada jajanan anak sekolah di Kabupaten Pasuruan. 3 Agustus 2011, 15 dari 64 ayam dinyatakan positif mengandung formalin pada inspeksi mendadak di pasar Kebayoran Lama. Harga formalin yang lebih murah daripada pengawet pangan legal disinyalir menjadi sebab utama formalin digunakan oleh para pedagang.²⁻⁷

Formaldehid merupakan golongan aldehida dengan rumus kimia H_2CO . Formaldehid yang berbentuk cair biasa disebut formalin. Formalin yang beredar di pasaran mempunyai kadar formaldehid antara 20% – 40% formaldehid. Formalin dapat masuk ke dalam tubuh melalui makanan, paparan inhalasi, dan paparan kulit. Formalin yang masuk ke dalam tubuh akan dimetabolisme di hepar dan menghasilkan metabolit toksik yang dapat merusak sel hepar. Oleh karena itu, perlu dilakukan suatu penelitian dengan permasalahan yaitu apakah terdapat

perbedaan gambaran histopatologis hepar tikus wistar terhadap pemberian formalin peroral dosis bertingkat selama 12 minggu?⁸⁻⁹

Penelitian ini bertujuan untuk menilai melihat perbedaan gambaran histopatologis hepar tikus wistar terhadap pemberian formalin per oral dosis bertingkat selama 12 minggu.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat mendokumentasikan efek subakut dari formalin sekaligus menjadi tambahan bukti akan bahaya formalin sebagai bahan tambahan pangan.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *post test only control group design* dengan ruang lingkup ilmu meliputi bidang Ilmu Kedokteran Forensik dan Ilmu Patologi Anatomi. Penelitian dilaksanakan pada bulan April hingga Juli 2012 di Laboratorium Biologi F-MIPA Universitas Negeri Semarang dan Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Diponegoro Semarang.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian formalin peroral dosis bertingkat dengan skala rasio. Sementara variabel tergantungnya adalah gambaran histopatologis hepar tikus wistar dengan skala interval.

Populasi adalah tikus wistar jantan keturunan murni, umur 3 bulan, berat badan 150 – 200 gram, sehat, dan tidak ada abnormalitas anatomi, dan diperoleh dari Laboratorium Biologi F-MIPA Universitas Negeri Semarang. Besar sampel ditentukan berdasarkan kriteria WHO dimana setiap kelompok terdiri atas

minimal 5 sampel, sehingga dibutuhkan 20 ekor tikus wistar jantan. Pengambilan sampel dilakukan dengan *simple random sampling*.

Sampel dibagi dalam 4 kelompok perlakuan yang berbeda. Kelompok kontrol (K) diberi formalin peroral 0 mg/kgBB/hari, perlakuan 1 (P1) diberi formalin peroral 50 mg/kgBB/hari, perlakuan 2 (P2) diberi formalin peroral 100 mg/kgBB/hari, dan perlakuan 3 (P3) diberi formalin peroral 200 mg/kgBB/hari.

Sebelum perlakuan, tikus wistar diadaptasi selama 7 hari. Formalin peroral diberikan dengan menggunakan sonde selama 12 minggu. Setelah itu, tikus wistar diterminasi dengan cara dislokasi leher. Kemudian organ hepar diambil dan dilakukan pembuatan preparat histopatologis.

Setiap preparat dibaca 100 sel dalam 4 lapangan pandang dengan perbesaran 400x di dekat vena sentralis. Sasaran pembacaan preparat adalah sel hepar yang mengalami perubahan histopatologis berupa degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Kemudian hasil pengamatan akan dimasukkan ke dalam tabel skoring menurut *Manja Roenigk*.¹⁰

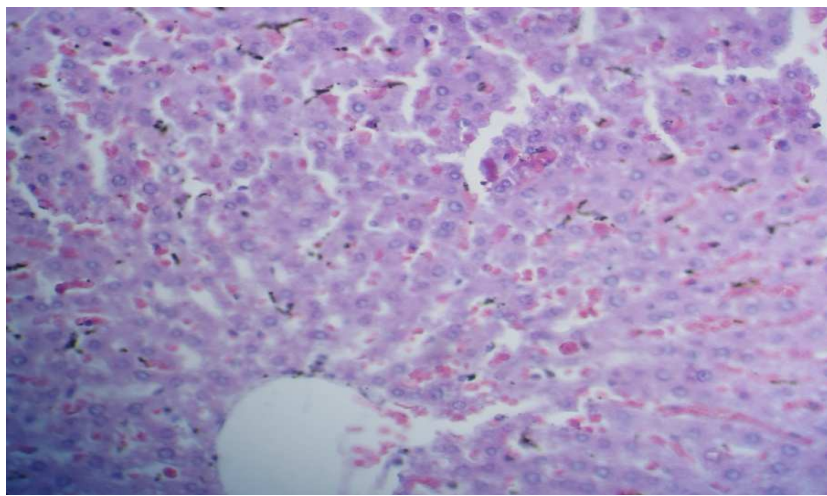
Data yang diperoleh diolah dengan program komputer dengan uji statistik *One Way Anova*. Didapatkan perbedaan bermakna jika $p < 0,05$.

HASIL

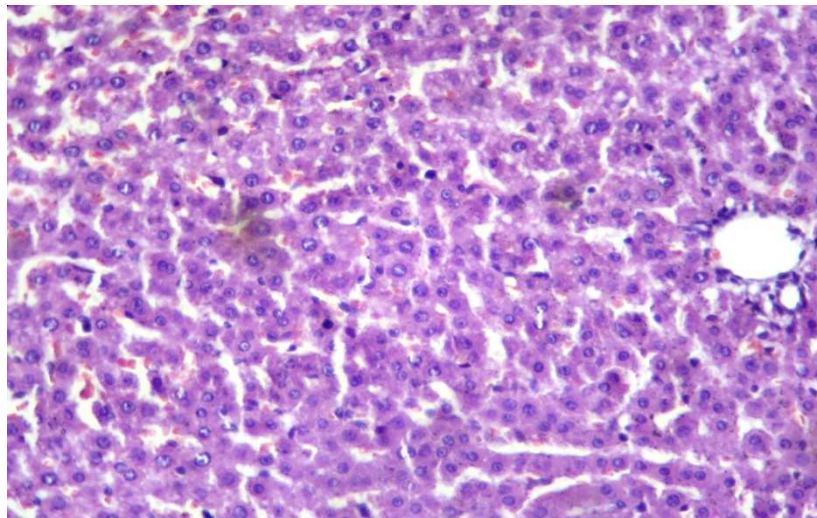
Penelitian telah dilakukan menggunakan sampel sebanyak 20 ekor tikus wistar jantan yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok K, P1, P2, P3. Setelah 12 minggu, semua tikus wistar diterminasi. Kemudian organ hepar tiap sampel diambil untuk dibuat sediaan preparat histopatologis dan dilakukan pengamatan dengan mikroskop cahaya pada perbesaran 400x. Pengamatan

dilakukan bersama dengan konsultan patologi anatomi. Untuk menghindari bias, analisis hasil dilakukan dengan teknik *double blind*, di mana kedua pemeriksa tidak mengetahui tiap-tiap anggota kontrol dan perlakuan. Kemudian hasil ditulis dalam formulir untuk dianalisa lebih lanjut dengan program komputer.

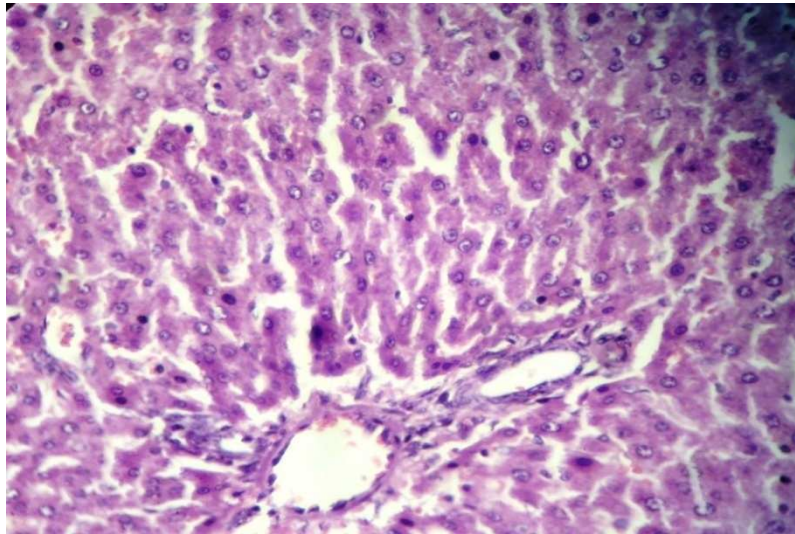
Gambar 1-4 menyajikan hasil pengamatan mikroskopis sel hepar pada kelompok K, P1, P2, P3.



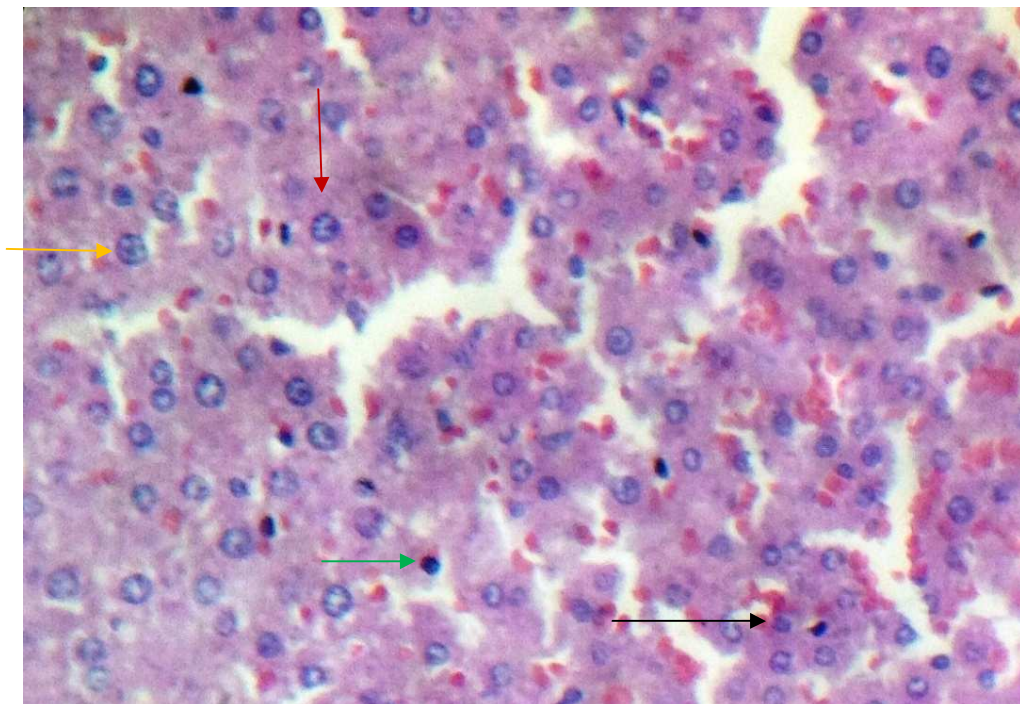
Gambar 1. Gambaran histopatologis hepar tikus wistar pada kelompok K (400x)



Gambar 2. Gambaran histopatologis hepar tikus wistar pada kelompok P1 (400x)



Gambar 3. Gambaran histopatologis hepar tikus wistar pada kelompok P2 (400x)



Gambar 4. Gambaran histopatologis hepar tikus wistar pada kelompok P3(400x)

- Keterangan :
- ▶ Sel hepar normal
 - ▶ Sel hepar degenerasi parenkimatosa
 - ▶ Sel hepar degenerasi hidropik
 - ▶ Sel hepar nekrosis

Tabel 1 menampilkan rerata dan standar deviasi (SD) hasil skoring perubahan histopatologis sel hepar yang dihitung pada 4 lapangan pandang.

Tabel 1. Rerata hasil skoring histopatologis sel hepar

Kelompok Perlakuan	Hasil skoring perubahan histopatologis sel hepar
	Rerata (SD)
Kontrol	1,04 (0,05)
Perlakuan 1	1,59 (0,14)
Perlakuan 2	2,10 (0,12)
Perlakuan 3	2,63 (0,47)

Berdasarkan tabel 1, rerata tertinggi perubahan gambaran histopatologis hepar tikus wistar terdapat pada kelompok P3 (2,63) sedangkan rerata terendah terdapat pada kelompok kontrol (1,04), dimana terdapat peningkatan rerata jumlah sel hepar tikus wistar yang mengalami perubahan histopatologis dimulai dari kelompok kontrol sampai dengan kelompok P3.

Dilakukan uji normalitas *Saphiro-wilk* pada data hasil skoring *Manja Roenigk* dan didapatkan distribusi data normal ($p > 0,05$), kemudian dilanjutkan dengan menguji homogenitas varians data. Didapatkan $p = 0,002$ yang berarti varians data tidak normal. Oleh karena itu, data harus ditransformasi terlebih dahulu. Setelah ditransformasi, nilai $p > 0,05$ (0,214) yang berarti varians data normal.

Setelah distribusi data dan varians data normal, kemudian dilakukan uji *One-Way Anova*. Hasil uji *One-Way Anova* adalah $p = 0,000$ ($p < 0,05$). Artinya, paling tidak terdapat perbedaan gambaran histopatologis hepar tikus wistar pada dua kelompok. Untuk mengetahui kelompok mana saja yang memiliki perbedaan

yang bermakna, maka dilakukan uji *Post Hoc*. Hasil uji *Post Hoc* untuk melihat perbedaan antar kelompok dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Nilai *p* pada uji *Post Hoc* tiap kelompok

Kelompok	Kontrol	Perlakuan 1	Perlakuan 2
Perlakuan 1	0,000*		
Perlakuan 2	0,000*	0,000*	
Perlakuan 3	0,000*	0,000*	0,016*

*Ada perbedaan yang bermakna bila $p < 0,05$

Pada uji *Post Hoc* antar kelompok didapatkan perbedaan gambaran histopatologis hepar yang bermakna antara kelompok kontrol dengan seluruh kelompok perlakuan ($p = 0,000$), antara kelompok P1 dengan P2 ($p = 0,000$), dan antara kelompok P1 dengan P3 ($p = 0,000$), serta antara kelompok P2 dengan P3 ($p = 0,016$).

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini terjadi perubahan gambaran histopatologi sel hepar pada kelompok kontrol dan semua kelompok perlakuan. Perubahan pada kelompok kontrol dapat terjadi diakibatkan faktor stres dan faktor imunitas tikus wistar. Stes dapat meningkatkan sekresi dari hormon kortisol, dimana hormon ini akan menekan laju leukosit untuk menempel ke daerah infeksi, salah satunya di daerah hepar. Selain itu, kortisol juga menghambat proliferasi mastosit, neutrofil, eosinofil, sel T dan sel B. Dengan berkurangnya kemampuan leukosit, maka imunitas tubuh akan berkurang dan mudah terserang penyakit. Perubahan histopatologis pada kelompok perlakuan dikarenakan ekskresi asam format dari hepar merupakan reaksi yang lebih lambat daripada proses pemecahan formalin

menjadi asam format, sehingga terjadi penumpukan asam format di dalam hepar. Hal tersebut akan menghambat proses transport elektron di hepar. Sintesis ATP terhambat dan terjadi kerusakan morfologik sel hepar. Akhirnya, terjadi perubahan histopatologis sel hepar.¹¹⁻¹⁴

Hasil uji beda antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang bermakna. Hasil ini menunjukkan bahwa formalin yang digunakan pada dosis subletal selama 12 minggu dapat mempengaruhi gambaran histopatologis hepar dibandingkan dengan yang tidak mengkonsumsi formalin. Perubahan histopatologis hepar akibat paparan formalin sendiri didukung oleh penelitian dari Cikmaz dkk pada tahun 2010, di mana tikus wistar albino yang mendapatkan paparan formalin selama kurun waktu tertentu mengalami perubahan histopatologis hepar.¹⁵

Hasil uji beda antar kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang bermakna, yaitu pada kelompok P1 dengan P2, P1 dengan P3, dan P2 dengan P3. P3 mengalami derajat perubahan histopatologis yang paling berat, disusul P2 dan P1. Semakin tinggi dosis formalin peroral maka akan semakin banyak formalin yang diubah menjadi metabolit berupa asam format. Hal ini menyebabkan metabolit yang beredar di hepar semakin banyak. Akibatnya, semakin banyak pula sel hepar yang mengalami perubahan histopatologis.¹⁶

SIMPULAN

Terdapat perubahan gambaran histopatologis hepar tikus wistar pada kelompok perlakuan kontrol dan kelompok perlakuan formalin dosis bertingkat. Perubahan yang terjadi berupa degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, dan

nekrosis. Terdapat perbedaan histopatologis hepar yang bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok yang diberi perlakuan formalin dosis bertingkat. Antar kelompok perlakuan juga didapatkan perbedaan yang bermakna.

SARAN

- 1) Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian formalin menggunakan dosis yang lebih bervariasi.
- 2) Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian formalin dengan dosis dan waktu yang lebih lama (kronik).
- 3) Perlu dilakukan studi epidemiologi mengenai keracunan formalin di masyarakat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis memanjatkan puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas selesainya penulisan artikel ini dengan baik. Penulis juga mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

- 1) dr.Gatot Suharto,Sp.F.,M.Kes.,S.H. dan Dra.Ani Margawati, M.Kes,PhD dosen pembimbing karya tulis ilmiah yang telah bersedia meluangkan waktu untuk membimbing penulis selama pelaksanaan karya tulis ilmiah
- 2) dr. Intarniati Nur Rohmah,Sp.KF selaku ketua penguji seminar hasil KTI
- 3) dr.Sigid Kirana Lintang Bhima, Sp.KF selaku dosen penguji seminar hasil KTI
- 4) dr. Santosa, Sp.F, dr. Arista Hardinisa,Sp.KF dan dr.Intarniati Nur Rohmah,Sp.KF atas waktu, saran dan bimbingannya dalam keseluruhan penyusunan dan pelaksanaan KTI

- 5) dr.Kasno, Sp.PA selaku konsultan pembacaan preparat
- 6) Seluruh staf Biologi F-MIPA UNNES yang telah membantu penulis melaksanakan penelitian
- 7) Orang tua beserta keluarga kami yang senantiasa memberikan dukungan moral maupun material
- 8) Martina, Abdi, Ericko, Naomi, Sherly yang telah berjuang dan bahu membahu bersama sebagai satu kelompok dengan penulis dalam penyusunan dan pelaksanaan KTI
- 9) Para sahabat yang selalu memberi dukungan dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah
- 10) Serta pihak lain yang tidak mungkin kami sebutkan satu-persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung sehingga karya ini dapat terselesaikan dengan baik

DAFTAR PUSTAKA

- 1) Tyas RS, Endah I, Nurani. Pengaruh Formalin, Diazepam, dan Minuman Beralkohol Terhadap Konsumsi Pakan, Minum, dan Bobot Tubuh Mus musculus [internet]. Semarang : Universitas Diponegoro. 2009[cited 2011 Okt 1]. Available from : http://eprints.undip.ac.id/2351/1/NAPZA_bu_tyas.pdf
- 2) Undang-Undang No.7 Tahun 1996 Tentang Pangan [internet]. Jakarta: Departemen Lingkungan Hidup; 2002 [cited 2011 Okt 1]. Available from: <http://bk.menlh.go.id/files/UU-796.pdf>
- 3) UU No 8/1999 Tentang Perlindungan Konsumen [internet]. Jakarta : Departemen Energi dan Sumber Daya Mineral; 2005 [cited 2011 Okt 1]. Available from: www.esdm.go.id/prokum/uu/1999/uu-8-1999.pdf
- 4) PP No 28 tahun 2004 Tentang Keamanan Pangan [internet]. Jakarta: Departemen Kesehatan; 2007 [cited 2011 Okt 1]. Available from:

<http://www.litbang.depkes.go.id/sites/download/regulasi/pp/PP-No.-28-Th-2004.pdf>

- 5) Peraturan Menteri Kesehatan No. 1168/Menkes/PER/X/1999 [internet]. Jakarta: Departemen Kesehatan; 2002 [cited 2011 Okt 1]. Available from: http://hukum.unsrat.ac.id/men/menkes_1168_1999.pdf
- 6) Ditemukan Formalin pada Jajanan Sekolah [internet]. Kompas. 2011 [cited on 2011 Okt 1]. Available from: <http://regional.kompas.com/read/2011/06/13/20462223/Ditemukan.Formalin.pada.Jajanan.Sekolah>
- 7) 15 Ayam di Pasar Kebayoran Lama Positif Mengandung Formalin [internet]. Detiknews. 2011 [cited 2011Okt1]. Available from: <http://www.detiknews.com/read/2011/08/03/115247/1695433/10/15-ayam-di-pasar-kebayoran-lama-positif-mengandung-formalin>
- 8) Formaldehida [internet]. Wikipedia Indonesia. Jan 2006 [cited 2011 Okt 3]. Available from : <http://id.wikipedia.org/wiki/Formaldehida>
- 9) Aprilianti A, Ma'ruf A, Fajarina Z.N, Purwanti D. Studi Kasus Penggunaan Formalin pada Tahu Takwa di Kotamadya Kediri [internet]. Kediri: Universitas Muhammadiyah Malang. 2007 [cited 2011 Okt 4]. Available from: http://student-research.umm.ac.id/index.php/pkmi/article/viewFile/3/3_umm_student_research.pdf
- 10) Roenigk M. Histological Patterns in Drug Induced Liver Diseases [internet]. Journal of Clinical Pathology.2009 [cited 2011 Dec 10]; 62:481-492
- 11) Vere C.C, Steba C.T, Steba L.M, Ionescu A.G, Sima F. Psychosocial Stress and Liver Disease Status [internet]. PMC 2009; 15(24): 2980-2986. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2702105/>
- 12) WHO Regional Office of Europe. Air Quality Guidelines [internet]. Copenhagen:WHO; 2001 [cited 2012 Jan 28]. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0014/123062/AQG2ndEd_5_8Formaldehyde.pdf

- 13) Klaassen CD. Casarett and Doull's Toxicology the basic science of poisons. New York : Mc Graw Hill; 2001; 59, 134-219 ,894-97
- 14) Rose RL, Levi PE. Reactive methabolite. In : Hodgson E (editor). A textbook of modern toxicology. Ed 3. New Jersey : Wiley interscience; 2004; 149-61
- 15) Cikmaz S, Kutoglu T, Kanter M, Mesut R. Effect of formaldehyde inhalation on rat livers: A Light and Electron Microscopic Study. Toxicol Ind Health. 2010 Mar;26(2):113-9
- 16) Robbins, Kumar. Buku Ajar Patologi II. Ed 4. Jakarta: EGC; 1995;303-35