

## PENGARUH PEMBERIAN FORMALIN PERORAL TERHADAP KADAR UREUM dan KREATININ TIKUS WISTAR

Fitria Wijayanti<sup>1</sup>, Sri Latiyani Djamil<sup>2</sup>, Nanik Marfu'ati<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang

<sup>2</sup> Staf pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang

<sup>3</sup> Staf pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Penggunaan formalin dalam bidang pangan dilarang oleh PERMENKES RI No772/Menkes/PER/IX/88 No. 1168/Menkes/X/1999 yang melarang formalin sebagai bahan tambahan dalam makanan, PP No 28 tahun 2004 tentang keamanan, mutu dan gizi pangan, UU N0 7 tahun 1996 tentang pangan dan UU No 8 tahun 1999 tentang perlindungan konsumen. Namun laporan tahunan BPOM 2012 di Semarang masih saja ditemukan adanya formalin dalam jajanan anak-anak. Penelitian sebelumnya telah membuktikan adanya kerusakan ginjal tikus yang diberi formalin peroral. Hubungan antara konsumsi formalin peroral terhadap fungsi ginjal belum diketahui.

**Metode:** Penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan Posttest Only Control Group Design menggunakan hewan coba. Penelitian ini menggunakan 20 ekor tikus galur Wistar. Selama 7 hari tikus diadaptasi dan diberikan makan serta minum ad libitum. Tikus dibagi menjadi 2 kelompok secara acak, yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberi formalin peroral  $\frac{1}{4}$  dosis lethal atau 200 mg/kgBB/hari. Setelah 2 minggu, sampel darah tikus diambil untuk diukur kadar ureum dan kreatininnya lalu tikus didekapitasi. Hasil disajikan dalam bentuk tabel, gambar, dan dianalisis menggunakan analisis statistik Independent Sampel T-test.

**Hasil:** Terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar ureum kedua kelompok dan kadar kreatinin kedua kelompok, masing masing memiliki nilai  $p = 0,000$ .

**Kesimpulan:** Terdapat pengaruh penggunaan formalin peroral terhadap kenaikan kadar ureum dan kreatinin plasma tikus Wistar.

**Kata Kunci :** formalin,  $\frac{1}{4}$  dosis lethal, kadar ureum dan kreatinin.

### ABSTRACT

**Background:** The use of formaldehyde in a field of food is prohibited by PERMENKES RI Number 772/Menkes/PER/IX/88 No. 1168/Menkes/X/1999 which prohibits formaldehyde as a food additive, PP Number 28 of 2004 on safety, quality and nutrition, UU Number 7 of 1996 on food and UU Number 8 of 1999 on consumer protection. However, the annual report 2012 of BPOM Semarang still found formaldehyde in children's snacks. Previous study by Wibowo have demonstrated the presence of renal damage in rats given oral formalin. The effects of consuming peroral formaldehyde on renal function have not been reported.

**Methods:** Experimental research laboratory with Posttest Only Control Group Design using experimental animals. This study used 20 rats of Wistar strain. During the 7 days, rats were adapted and given food and drink ad libitum. The rats were divided into 2 groups randomly, ie, the control group and the treatment group which were given  $\frac{1}{4}$  lethal dose of formalin orally or 200 mg/kg/day. After 2 weeks, the rat blood samples were taken to measure urea and creatinine levels, then rats were decapitated. The results were presented in tables, images, and analyzed using statistical analysis of Independent Sampel T-test.

**Result:** The results of statistical analysis show a significant difference on urea levels of the two groups and creatinine levels of the two groups, the p-value is 0.000 respectively.

**Conclusion:** There is an effect of peroral formaldehyde on urea and creatinine levels in Wistar strain rats.

**Keywords :** formaldehyde,  $\frac{1}{4}$  lethal dose, urea and creatinine

## PENDAHULUAN

Formalin adalah senyawa kimia berguna bagi manusia, dalam dunia pertanian, di dunia kedokteran (sebagai antiseptik dan pengawet pada sediaan preparat), dan dalam kepentingan kimiawi lainnya. Seiring dengan perkembangan zaman, kegunaan formalin semakin marak merambah pada bidang pangan. Dalam laporan tahunan Badan POM tahun 2012 di Semarang masih ditemukan adanya formalin dalam jajanan anak-anak. Penggunaan formalin yang merupakan zat toksik bagi tubuh ini bertentangan dengan PERMENKES RI No. 772/Menkes/PER/IX/88 dan No. 1168/Menkes/X/1999 dimana penggunaan formalin sebagai bahan tambahan pada makanan dilarang, PP No 28 tahun 2004 tentang keamanan, mutu dan gizi pangan, UU No 7 tahun 1996 tentang pangan dan UU No 8 tahun 1999 tentang perlindungan konsumen.<sup>1-8</sup>

Formalin merupakan larutan formaldehida 30 - 50% dengan methanol 15% sebagai stabilisernya. Formaldehid adalah turunan dari methanol dengan senyawa  $\text{CH}_2\text{O}$  yang tidak berwarna, mudah terbakar dan berbau menyengat. Seseorang dapat terpapar formalin lewat berbagai cara antara lain melalui pernafasan, peroral dan melalui kulit.<sup>1</sup> Formaldehid tidak berbahaya pada konsentrasi minimal seperti penjelasan dari International Programme on Chemical Safety (IPCS) dimana batas toleransi formalin pada tubuh dalam bentuk air minimal 0,1 mg per liter sedangkan dalam bentuk makanan per orang dewasa adalah 1,5–14 mg per hari.<sup>9</sup> Namun bila konsumsinya melebihi ambang batas akan merusak beberapa organ, salah satunya ginjal. Ginjal merupakan organ berpembuluh darah sangat banyak. Ginjal memiliki fungsi untuk menyaring atau membersihkan darah dengan mengeluarkan zat sisa organik, seperti urea, asam urat, kreatinin, dan produk penguraian hemoglobin dan hormon. Namun karena paparan zat toksik, bisa terjadi kerusakan pada ginjal. Hal tersebut juga sudah dibuktikan pada penelitian sebelumnya dimana pemberian formalin dosis bertingkat selama 12 minggu dapat menyebabkan kerusakan ginjal. Dosis yang digunakan pada penelitian tersebut adalah 50 mg/kgBB/hari, 100 mg/kgBB/hari, dan 200 mg/kgBB/hari.<sup>10</sup> Dosis lethal formalin pada tikus adalah 800 mg/kgBB/hari.<sup>1,8-11,12</sup>

## HASIL

Tabel 1. Analisis independent sampel t-test kadar ureum tikus putih (*rattus norvegicus*) galur wistar kelompok kontrol terhadap kelompok perlakuan.

Variabel	Kelompok	Rerata	SD	SE	p value	N
Ureum	Kontrol	10.65	0.47	0.156	0.000	9
	Perlakuan	14.53	0.65	0.216		9
Kreatinin	Kontrol	0.552	0.030	0.010	0.000	9
	Perlakuan	0.924	0.218	0.007		9

Berdasarkan uraian di atas, peneliti ingin meneliti lebih lanjut mengenai pengaruh penggunaan formalin peroral dosis besar dengan kurun waktu yang singkat terhadap fungsi ginjal dengan kadar ureum dan kreatinin plasma sebagai parameter. Dari hasil penelitian ini diharapkan bisa menambah ilmu pengetahuan dan dapat membuktikan mengenai bahaya formalin terhadap ginjal dengan kadar ureum kreatinin sebagai parameter.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan Postest Only Control Group Design menggunakan hewan percobaan. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Pengembangan Antar Universitas (PAU) Universitas Gajah Mada pada bulan Agustus-September 2013. Variabel bebasnya adalah formalin peroral  $\frac{1}{4}$  dosis lethal atau 200 mg/kgBB/hari. Sedangkan variabel terikatnya adalah kadar ureum dan kreatinin plasma tikus Wistar.

Populasi hewan coba yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus Wistar jantan, berusia sekitar 3 bulan, memiliki berat badan tikus 150-200 gram, tidak terdapat kelainan anatomis, tikus dalam keadaan sehat dan aktif, serta tikus tidak sakit dan cacat. Besar sampel diambil berdasarkan acuan syarat Rancangan Acak Lengkap dimana ditemukan besar sampel sebanyak 9 ekor tikus di setiap kelompok. Dalam penelitian ini digunakan 18 untuk 2 kelompok.<sup>13</sup>

Selama 7 hari tikus diadaptasi pada kandang dan diberikan makan serta minum ad libitum. Setelah itu secara acak, tikus dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok pertama adalah kelompok kontrol (placebo) dan kedua adalah kelompok perlakuan yang diberikan formalin peroral sebanyak 200 mg/kgBB/hari (0.1 ml/hari). Intervensi dilakukan selama 14 hari. Pada hari ke 22 sampel darah tikus diambil untuk diperiksa kadar ureum dan kreatininnya. Kemudian tikus didekapitasi dengan cara dislokasi leher.

Didapatkan 18 data kadar ureum dan kreatinin dari tikus yang telah diteliti, 9 dari kelompok kontrol dan 9 dari kelompok perlakuan. Data tersebut diolah menggunakan program komputer dengan analisis univariat dan analisis bivariat (Independent Sampel T-test).

Dari tabel 1 dapat diketahui bahwa rerata kadar ureum kelompok kontrol 10,65 dengan standar deviasi 0,47. Sedangkan rata-rata kadar ureum kelompok perlakuan adalah 14,56 dengan standar deviasi 0,65. Hasil uji statistik menunjukkan ada perbedaan signifikan rata-rata kadar ureum pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ( $p=0,000$ ). Rerata kadar kreatinin kelompok kontrol 0,552 dengan standar deviasi 0,030. Sedangkan untuk kelompok perlakuan nilai rata-rata kadarkreatinin 0,924 dengan standar deviasi 0,218. Dari hasil uji statistik menunjukkan terdapat perbedaan signifikan antara kadar kreatinin kelompok kontrol dan perlakuan ( $p=0,000$ ).

## PEMBAHASAN

Setelah masuk ke dalam tubuh, formalin akan dimetabolisme oleh enzim formaldehyde dehydrogenase pada hepar untuk dijadikan asam format.<sup>1,13,16</sup> Di dalam sel, asam format dapat menghambat aktivitas sitokrom oksidase. Sitokrom oksidase adalah sebuah enzim yang berperan pada rantai transport elektron terminal di mitokondria dan kompleks protein integral pada membran dalam mitokondria. Penghambatan aktivitas sitokrom oksidase menyebabkan penurunan sintesis Adenosin Triphospat (ATP) dan memicu hipoksia histotoksik. Hipoksia histotoksik ini dapat berakibat terganggunya pernafasan aerob yang membuat oksigenasi di jaringan menjadi kurang. Kekurangan oksigen tersebut dikompensasi dengan adanya pernapasan anaerob untuk menghasilkan ATP dengan tujuan mempertahankan fungsi sel. Pada metabolisme anaerob terjadi glikolisis yang menghasilkan laktat. Kadar asam format yang tinggi di dalam tubuh secara cepat menyebabkan nekrosis sel-sel hati, ginjal, jantung dan otak. Penyebab kematian sel tersebut paling sering dikarenakan oleh hipoksia jaringan. Kematian sel yang terakumulasi akan menyebabkan kegagalan fungsi organ.<sup>16-18</sup>

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan salah satu zat toksik lainnya yang diduga mempengaruhi kadar ureum dan kreatinin adalah formalin. Pada penelitian sebelumnya, ada beberapa zat toksik yang dapat meningkatkan kadar ureum dan kreatinin yaitu ekstrak ethanol biji mahoni pada dosis 50,96 dan 76,44 mg/200 g berat badan dan ekstrak daun sungsang (*Glosoria superba* L.).<sup>14</sup>

Seperti penelitian sebelumnya, terjadi perubahan struktur histopatologi pada ginjal tikus putih yang telah diberi formalin peroral dengan dosis 50 mg/kgBB/hari, 100 mg/kgBB/hari, 200 mg/kgBB/hari selama 12 minggu. Perubahan tersebut terjadi di bagian tubulus ginjal yang mengalami kerusakan akibat paparan formalin.<sup>10,19</sup> Berdasarkan teori, ureum dan kreatinin merupakan zat sisa metabolisme yang diekskresikan dari tubuh

melalui urin.<sup>20</sup> Dimana kadar keduanya dapat dipengaruhi oleh asupan makanan, dehidrasi, dan juga pengaruh zat toksik.<sup>21</sup> Dalam proses pembentukan urin, bagian ginjal yang pertama kali meloloskan ureum dan kreatinin adalah tubulus proksimal. Jika terjadi kerusakan pada tubulus proksimal seperti yang ditunjukkan pada hasil uji histopatologi terhadap ginjal tikus yang diberi formalin maka ureum dan kreatinin tidak bisa dikeluarkan dengan baik oleh ginjal. Akibatnya ureum dan kreatinin terakumulasi dalam darah. Apabila dilakukan suatu pemeriksaan darah terhadap ureum dan kreatinin, hasilnya akan meningkat.<sup>10,13</sup>

Dari hasil penelitian ini didapatkan perbedaan antara kadar ureum dan kreatinin kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. Perbedaan tersebut terlihat dengan adanya kenaikan kadar ureum dan kreatinin tikus yang diberi formalin peroral  $\frac{1}{4}$  dosis lethal selama 2 minggu bila dibandingkan dengan yang tidak diberi formalin.

Berdasarkan uraian sebelumnya dosis yang sama telah terbukti merubah gambaran histopatologi ginjal tikus dalam kurun waktu 12 minggu, penelitian ini sendiri membuktikan dosis besar tersebut berpengaruh terhadap fungsi ginjal tikus walau diberikan selama 2 minggu.<sup>10</sup> Pernyataan ini juga didukung oleh hasil uji statistik yang menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antar kedua kelompok ( $p=0,000$ ). Hal tersebut menunjukkan adanya pengaruh pemberian formalin peroral  $\frac{1}{4}$  dosis lethal selama 2 minggu terhadap kadar ureum dan kreatinin tikus Wistar.

Disarankan agar dilakukan penelitian yang sama dengan durasi waktu yang lebih lama lagi dan dilakukan penambahan variabel, yaitu dengan menghubungkan antara hasil histopatologi dengan fungsi fisiologis ginjal.

## KESIMPULAN

Terdapat perbedaan signifikan kadar ureum dan kreatinin plasma tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diberi formalin peroral  $\frac{1}{4}$  dosis lethal selama 2 minggu bila dibandingkan dengan yang tidak diberi formalin. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh penggunaan formalin peroral  $\frac{1}{4}$  dosis lethal selama 2 minggu terhadap kadar ureum dan kreatinin plasma tikus Wistar.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih kepada Laboratorium Pengembangan Antar Universitas (PAU) Universitas Gajah Mada (UGM) Yogyakarta dan Komisi etik penelitian kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. National Toxicology Program Department Of Human and Human Service. Report on Carcinogens. 12th edition. 2011
2. Fathonah S. Higiene dan sanitasi makanan. Semarang: UPT percetakan dan sia
3. Farida I. Bahaya paparan formalin terhadap kesehatan. Diunduh dari: <http://cheminterconnected.spaces.live.com/blog/cns!E89AC5FF2/631CE2!165.entry>[Diakses pada tanggal: 2013 Mei 12]
4. BPOM RI. Bahan tambahan ilegal boraks, formalin rhodamin B dalam foodwatch sistem keamanan pangan terpadu. Jakarta; 2004
5. BPOM : Pernyataan formalin tidak berbahaya jerumuskan masyarakat. Diunduh dari: URL. <http://www.detiknews.com/indeks.php/detik.read/tahun/2006/bulan/01/tgl/13/time/115127/adnews/518011/idkanal/10>. [Diakses pada tanggal 20 nov 30]
6. Agam G, Devi TH, Bapin, dkk. Fatal formalin poisoning: Casereport. *ijmtlm* 2008; 10(2).
7. Billy N. Aspek hukum bahan tambahan makanan pada jajanan anak. Diunduh dari: [Hukumkes.wordpress.com](http://Hukumkes.wordpress.com). 2008/03/15/aspek\_hukum\_bahan\_tambahan\_makanan\_pada\_jajanan\_anak [Diakses pada tanggal: 2013 mei 12]
8. Badan POM RI. 2012. Report To The Nation : Laporan kinerja badan pengawas obat dan makanan tahun 2012. Obat dan Makanan. BPOM. Semarang.
9. Koppel C, Baudisch H, Schneider V, dkk. Suicidal ingestion of formalin with fatal complications. *Intensive care med* 1990; 16 : 212-4
10. Wibowo, M. Pengaruh formalin peroral dosis bertingkat selama 12 minggu terhadap gambaran histopatologis ginjal tikus wistar. 2012
11. Rohmah, IN. Perbedaan jumlah nekrosis sel otak dan nilai ph darah tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis bertingkat [tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2012
12. Guyton A C, Hall J E. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. [diterjemahkan oleh Irawati, Ramadhani D, Indriyani F, Dany F, Nuryanto I, Riyanti S S P, Resmisari T, Suryono Y J]; editor, Rachman L Y, Hartanto H, Novrianti A, Wulandari N. Jakarta : EGC; 2007
13. Sastrosupadi, A. Rancangan percobaan praktis bidang pertanian. Yogyakarta : Kanisius; 2007. 34
14. AdeAR, Putra M, Yasmin H. Uji nefrotoksik dari ekstrak etanol biji mahoni (*Swietenia mahagoni Jacq.*) terhadap tikus putih jantan galur Wistar. Sumatera Selatan: Universitas Bhakti Pertiwi 2012 april; 15 2 (C) 30.
15. National Toxicology Program – Department Of Human and Human Service. Final reports and carcigens for formaldehyde. 2010
16. Dougla CA, Thomas JM, William MV. Biotransformation of xenobiotik. In : Klassen, Curtis D. Casarett and Doull's Toxicology: The Basic science of poisons 6th ed. United States of America: McGraw-Hill; 2001: p 153-154.
17. Anna P, Tiara M, editor. Biokimia harper. Edisi 25. Jakarta : EGC; 2003
18. Pandey CK, Agarawal A, Barinia A and Sigh N. Toxicity of ingested formalin and its management. *Human Exp Toxicol* 2000; 19 : 360-6
19. Kartikaningsih H. Pengaruh paparan berulang ikan berformalin terhadap kerusakan hati dan ginjal mencit (*mus musculus*) sebagai media pembelajaran keamanan pangan. UM, Malang. 2008
20. Winarno, M. Win. Uji toksisitas sub kronik ekstrak daun sungsang (*gloriosa superba* L.) terhadap fungsi ginjal tikus putih. *Indonesia Digital Journal* 2011; 186-91
21. Bagian Patologi Anatomi FK UNDIP. Patologi ginjal dan saluran kemih. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2008