

# Efek Toksik Formalin terhadap Gangguan Fungsi Hepar

Afiana Rohmani<sup>1</sup>, Sri Latiyani Djamil<sup>1</sup>, Ayu Rindwita Indah<sup>1</sup>

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

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Formalin merupakan salah satu xenobiotik yang sekarang ini banyak ditemukan dalam industri makanan sebagai pengawet. Jejas kimia formalin dapat memacu terbentuknya senyawa reactive oxygen species (ROS) dan proses hipoksia histotoksik. Hepar merupakan organ yang memiliki kapasitas metabolik tertinggi dibanding organ lain. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian formalin peroral terhadap kadar SGOT dan SGPT, sebagai parameter fungsi hepar, pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*).

**Metode:** Penelitian ini menggunakan penelitian eksperimental laboratorik dengan *post test only control group design*. Jumlah sampel sebanyak 20 ekor tikus Wistar yang telah memenuhi kriteria Eksklusi dan inklusi. Tikus diadaptasi selama 7 hari, pada hari ke-8 tikus Wistar dibagi secara *simple random sampling* menjadi 2 kelompok. Kelompok kontrol diberi placebo peroral. Kelompok Perlakuan diberi formalin peroral 0.1mL/kgBB/hari. Setelah 2 minggu semua sampel penelitian dilakukan pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT. Analisa pada penelitian ini menggunakan uji *Independent Sampel T Test*.

**Hasil:** Terdapat pengaruh pemberian formalin terhadap kadar SGOT/SGPT hepar tikus wistar dengan uji T Test ( $p=0,00$ ).

**Kesimpulan:** Terdapat peningkatan kadar SGOT dan SGPT hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar pada pemberian formalin peroral dibandingkan kontrol placebo ( $p=0,00$ )

**Kata kunci:** Formalin, Kadar SGOT SGPT, fungsi hepar

## *Toxic Effects of Formaldehyde on Hepatic Dysfunction*

### ABSTRACT

**Background:** Formaldehyde is one of xenobiotic which now widely found in the food industry as a preservative. Formalin chemical injury can stimulate the formation of Reactive Oxygen Species compounds (ROS) and hypoxia histotoksik process. Liver is an organ that has the highest metabolic capacity than any other organ. The purpose of this study was to determine the effect of oral administration of formalin on SGOT and SGPT, as the parameters of hepatic function, in Wistar rats (*Rattus norvegicus*).

**Methods:** This study was a laboratory experimental research with post test only control group design. Samples are 20 wistar rats which have exclusion and inclusion criteria. Rats were adapted for 7 days, and on the day 8 rats were divided by simple random sampling into 2 groups. The control group was given a placebo orally. The treatment group was given formalin 0.1ml / kg / day orally. After 2 weeks SGOT and SGPT were examined in all groups. Analysis in this study were using a test Independent Sample T Test.

**Results :** There was an effect of formalin on levels of SGOT / SGPT liver Wistar rats. ( $p = 0.00$ ).

**Conclusion:** There is an increased of SGOT and SGPT liver white rats (*Rattus norvegicus*) Wistar on formalin oral administration compared to placebo controls ( $p = 0:00$ )

**Keywords:** Formalin, levels of SGOT SGPT, hepatic function

**Korespondensi :** Afiana Rohmani, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang, Jl. Wonodri No. 2A. Semarang, Jawa Tengah, Indonesia, telepon/faks (024) 8415764. Email : [afi.darwis@yahoo.com](mailto:afi.darwis@yahoo.com)

## PENDAHULUAN

Formalin merupakan salah satu xenobiotik yang sekarang ini banyak ditemukan dalam industri makanan sebagai pengawet. Seringkali penggunaannya tidak diketahui kadarnya sebab tidak terdaftar dan tidak terpantau oleh Depkes dan balai POM setempat. Pemeriksaan yang dilakukan oleh Badan Pemeriksa Obat dan Makanan (BPOM) menunjukkan masih ada beberapa makanan yang mengandung formalin seperti mie basah, bakso, ikan asin dan tahu. <sup>(1)</sup>

Formalin merupakan larutan yang tidak berwarna dan baunya sangat menusuk. Di dalam formalin terkandung sekitar 37 persen formaldehid dalam air, sebagai bahan pengawet biasanya ditambahkan metanol hingga 15 persen. Terdapat 4 rute paparan terhadap formaldehid, yaitu melalui inhalasi, ingesti, kulit dan mata. Paparan formaldehid di dalam tubuh akan dimetabolisme dengan cepat baik secara inhalasi maupun ingesti, namun sedikit lamban bila melalui paparan kulit maupun mata. <sup>(1)</sup>

Formaldehid yang masuk dalam tubuh melampaui ambang toxic, akan bereaksi ke hampir semua zat di dalam sel dan menekan fungsi sel kemudian menyebabkan kematian sel dan akhirnya dapat menyebabkan kerusakan pada organ tubuh. <sup>(2)</sup> Formaldehid yang tidak termetabolisme dapat bereaksi dengan tetrahidrofolat dan memperantarai metabolisme single atom karbon. Atom karbon yang dihasilkan merupakan elektrofilik dan dapat bereaksi kuat terhadap makromolekul, termasuk DNA dan protein, juga bereaksi kuat terhadap nukleofilik membran sel yang akan menyebabkan meningkatnya produksi senyawa *reactive oxygen species* (ROS) dalam tubuh. Keadaan tersebut dapat menyebabkan terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif dapat menyebabkan terjadinya reaksi peroksidasi lipid membran, oksidasi protein termasuk enzim dan DNA, yang dapat menyebabkan terjadinya kerusakan oksidatif dan karsinogenesis. <sup>(2-4)</sup>

Beberapa studi menunjukkan pengaruh formalin terhadap kerusakan sel. Tikus yang diberi larutan formalin 100 ppm selama 1 minggu akan menyebabkan terjadinya kerusakan membran sel yang ditandai dengan peningkatan MDA dan perubahan morfologi jaringan hepar yang dinilai dari pemeriksaan histopatologi. Radikal bebas yang dihasilkan dari formaldehid, terutama radikal hidroksil (OH<sup>-</sup>) menyebabkan terjadinya peroksidasi asam lemak tak jenuh pada membran sel, sehingga terjadi kerusakan oksidatif sel hepar. <sup>(5)</sup> Paparan berulang ikan berformalin 0,2 ppm dan 0,5 ppm /oral selama 3 bulan pada mencit menyebabkan terjadinya nekrosis hati dan tubulus ginjal mencit secara fokal pada paparan bulan ke 3. <sup>(6)</sup>

Hepar memiliki berbagai fungsi mengeluarkan zat-zat berbahaya dari dalam tubuh atau dalam prosesnya disebut sebagai detoksifikasi. Detoksifikasi dilakukan terhadap seluruh zat yang masuk ke dalam tubuh termasuk formalin.<sup>(7)</sup> Adanya ROS menyebabkan proses kerusakan sel. Kerusakan pada sel-sel hepar menyebabkan pembengkakan inti dan sitoplasma sel-sel hepar sehingga isi sel keluar ke jaringan ekstraseluler, proses tersebut mengakibatkan keluarnya enzim SGPT dan SGOT ke aliran darah. Apabila kadar formalin yang masuk ke dalam tubuh melebihi batas toleransi akan memicu peningkatan kadar enzim SGOT dan SGPT.<sup>(8)</sup>

Enzim SGOT dan SGPT merupakan enzim transaminase. Enzim SGOT (Serum Glutamat Oksalo Transaminase) banyak ditemukan paru-paru, otot jantung, ginjal eritosit, otot rangka, pankreas, tulang dan otak. Sedangkan enzim SGPT (Serum Glutamat Piruvat Transaminase) banyak terdapat pada hepar dan sedikit keberadaannya pada jantung, ginjal, dan otot rangka. Apabila terjadi kerusakan pada hepar akan secara langsung memicu peningkatan kadar SGOT dan SGPT.<sup>(9,10)</sup>

Penelitian ini bertujuan mengetahui adanya gangguan fungsi hepar pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diberikan formalin peroral dan diperiksa dengan indikator kadar SGOT dan SGPT. Hasil penelitian diharapkan masyarakat lebih waspada akan bahaya makanan dan minuman yang bercampur formalin.

## **METODE**

### **Rancangan penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan penelitian *post test control group design* menggunakan binatang tikus wistar sebagai subyek percobaan. Pelaksanaan penelitian di bulan September 2013 selama periode 3 minggu. Tempat penelitian yaitu di PAU UGM Yogyakarta .

### **Hewan coba**

Tikus Wistar jenis kelamin jantan yang digunakan diperoleh dari Universitas Gajahmada (UGM) Yogyakarta, dengan kriteria inklusi: berat badan antara 150– 200 gram, umur 12 minggu, tikus dalam keadaan sehat dan aktif dan anatomi luar tampak normal Kriteria eksklusi : tikus mati dan sakit pada saat penelitian. Jumlah sampel setiap kelompok perlakuan adalah 9 ekor tikus tiap kelompok, oleh karena terdapat 2 kelompok maka dibutuhkan 18 ekor tikus.

### **Intervensi**

Tikus diadaptasi pakan selama 1 minggu. Tikus dipelihara pada ruangan  $25\pm 2^{\circ}\text{C}$  dan tingkat

kelembaban 65-70%, dan siklus siang malam (12jam/12jam). Setelah itu dilakukan randomisasi untuk pengelompokan sampel dalam 2 kelompok. Pengelompokan sampel dilakukan secara simple random allocation untuk menghindari bias karena faktor variasi umur dan berat badan. Kelompok Kontrol (K) diberikan pakan standar dan air minum *ad libitum* placebo peroral. Kelompok Perlakuan (P) diberikan formalin dengan dosis (0,1mL/KgBB/hari). Setelah perlakuan selama 14 hari dilakukan pengambilan darah sebanyak 3 mL dari pembuluh darah retro orbital tikus . Kemudian darah dimasukkan ke dalam tabung dan di sentrifuse selama 15 menit. Selanjutnya mengukur kadar SGOT dan SGPT dengan menggunakan Diasys Kit dan spektrofotometer. Terminasi tikus dilakukan setelah selesai perlakuan. Terminasi dilakukan dengan dislokasi tulang leher pada tikus yang telah dibius.

### **Analisis Statistik**

Data yang diperoleh diolah dengan program komputer *SPSS*. Data tersebut diuji normalitasnya dengan uji *kolmogorov smirnov*. Selanjutnya data diuji dengan menggunakan uji statistik Independen T test.

### **Kaji etik**

Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan persetujuan etika penelitian yang diperoleh dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan dan Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

### **PEMBAHASAN**

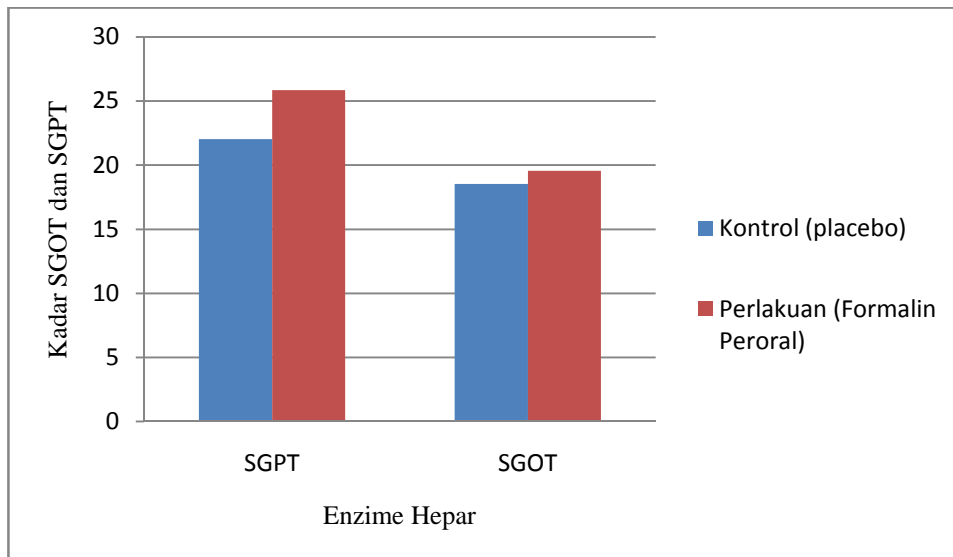
Data yang diperoleh pada percobaan merupakan data primer. Data tersebut selanjutnya dianalisis secara statistik dengan menggunakan program komputer. Terlebih dahulu dilakukan pengujian *One kolmogorv-smirnov* untuk mengetahui distribusi normalitas dari data hasil pengujian. Hasil pengujian hasil bahwa nilai  $p > 0,05$  yang berarti distribusi data normal. Distribusi data yang diperoleh normal maka dapat dilakukan pengujian *Independent Sampel T Test*. Proses selanjutnya yaitu memilih uji yang akan digunakan, dengan melihat pengujian homogenitas varians data melalui *Uji Levene*. Pada *Uji Levene* diperoleh nilai  $p = 0.00$ . Nilai  $p > 0,05$  yang memiliki arti varian pada kedua kelompok sama.

Tabel 1. Analisis *Independent Sampel T Test* Kadar SGOT dan SGPT Kelompok Kontrol (Placebo) dan Kelompok Formalin

Variabel	Mean		Standar Deviasi		<i>p value</i>	N
	SGPT	SGOT	SGPT	SGOT		
Kontrol	22.04	18.53	0.303	0.271	0,00	18
Perlakuan	25.86	19.56	0.376	0.263		18

Analisis *Independent Sampel T Test* Kadar SGOT dan SGPT Kelompok Kontrol (Placebo) dan Kelompok Formalin, diperoleh nilai  $p = 0.00$ . Nilai  $p < 0.005$  dapat diartikan *ada peningkatan kadar SGOT dan SGPT hepar tikus putih (Rattus norvegicus) galur Wistar pada pemberian formalin peroral*. Hipotesis tersebut sesuai dengan penelitian Alfon (2010) pada paparan ikan berformalin yang diberikan secara peroral selama 62 hari dengan dosis 0.2 ppm, menyatakan bahwa sifat formalin akan langsung mengikat struktur DNA dan protein pada hepar selama 18.3-26.3 jam melalui pengukuran secara invitro. Struktur DNA dan protein yang terikat oleh formalin akan mengalami kerusakan.<sup>(3,11)</sup> Kerusakan akan mengakibatkan terbukanya kanal mitrokondria sehingga akan memicu keluarnya protein sitokrom yang dapat mengakibatkan aktifnya *Cascade*. Aktifasi *Cascade* memiliki berfungsi mengatur kematian sel secara otomatis yang disebut dengan proses apoptosis<sup>(11,12,13)</sup>. Proses apoptosis yang terjadi akan mengakibatkan hipoksia jaringan sehingga dapat menimbulkan kerusakan pada sel-sel hepar. Kerusakan tersebut mengakibatkan bengkaknya inti dan sitoplasma sel-sel hepar sehingga menyebabkan keluarnya semua isi sel ke bagian ekstraseluler dari sel. Hal tersebut meningkatkan kadar SGOT dan SGPT dalam senyawa tunggal maupun campuran.<sup>15</sup>

Formalin yang masuk ke dalam tubuh akan dimetabolisme menjadi senyawa asam format. Asam format di dalam tubuh akan diedarkan melalui vena porta sehingga masuk ke dalam jaringan hepar. Pada jaringan hepar terdapat sel kuppfer yang akan langsung mengaktifkan ROS (*Reactive Oxygen Species*).<sup>(8)</sup> Pengeluaran ROS mengakibatkan terjadinya kerusakan pada struktur lemak yang dapat mengakibatkan kerusakan pada struktur sel yaitu pada membran mitokondria. Apabila berlangsung terus menerus akan mengakibatkan kematian sel. Kerusakan yang terjadi dapat mengakibatkan cedera hepar yang berakibat peningkatan kadar SGOT dan SGPT.<sup>(15)</sup>



Gambar 1. Perbandingan Kadar SGOT dan Kadar SGPT Kelompok Kontrol (Placebo) dan Kelompok Perlakuan

Kadar SGPT banyak terdapat pada sitoplasma sedangkan SGOT banyak dalam mitokondria organel sel. Apabila kerusakan banyak mengenai membran sel hepar yang didalamnya banyak terdapat sitoplasma sel maka akan menyebabkan kenaikan pada kadar SGPT. Sedangkan apabila kerusakan sebagian besar terletak di mitokondria pada organel sel akan meningkatkan kadar SGOT. <sup>(17)</sup> Pada penelitian yang telah dilakukan kemungkinan dosis formalin belum menimbulkan kerusakan pada tingkat organel sel sehingga kenaikan kadar SGOT belum terlihat. Dengan adanya perubahan kadar SGPT dan SGOT pada penelitian ini menunjukkan terjadinya gangguan fungsi hepar tikus wistar akibat pemaparan formalin per oral.

## SIMPULAN

Formalin per oral menyebabkan terjadinya peningkatan kadar SGIOT dan SGPT tikus wistar. (p=0.00)

## DAFTAR PUSTAKA

- Agency for Toxic Substance and Disease Registry (ATSDR) division of Toxicology and Environmental Medicine. Addendum to the Toxicological Profile of Formaldehyde. Atlanta, GA 30333. 2010
- Cherie Berry. A Guide to Formaldehyde. US : NC Departement Of Labor. OSHA; 2009
- Edoardo G,Gianini, Testa Roberto, Savarino Vincenzo. Liver Enzym Alteration Guide for clinicians. CMAJ. 2005;172 (Pt3):367-374.

- Ellenc, Ebert MD. Hypoxic Liver Injury. *Mayo Clin Proc J. Sep.* 2006;81(9):1232-1236
- 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
- Hsueh,Shierley. Modulation Of The metabolism And Cytotoxicity of Formaldehyde In Isolated Rad Hepatocytes [Thesis]. Toronto Univ; 2001.
- Juzral J, Nasni Y.. Pengaruh pemberian tahu berformalin terhadap gangguan fungsi hati dan terbentuknya radikal bebas dalam tubuh tikus putih. *Jurnal Sains Teknologi Farmasi* 2008;13:1-8.
- Kartikaningsih H. Pengaruh paparan berulang ikan berformalin terhadap kerusakan hati dan ginjal mencit (*Mus musculus*) sebagai media pembelajaran keamanan pangan [disertasi]. UM, Malang. 2008 . Available from URL : <http://karya-ilmiah.um.ac.id/index.php/disertasi/article/view/995>.
- Mahdi C, Aulanium, Widodo, Sumarno. 2007. Yogurt sebagai detoksidan yang efektif terhadap toksisitas formalin yang terpapar dalam makanan. *Jurnal Protein* 2007;15:10-1.
- Maramis Alfonds, Amin Mohamad, Sumarno, Duran Aloysius. Pengaruh Paparan Berulang Ikan Berformalin Terhadap Gangguan Fungsional Hepar Mencit. Universitas Negeri Manado. 2010:447-457.
- National Toxicology Program (NTP). Report on carcinogens ackground document for formaldehyde;2009. Available at :[http://www.ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/2009/formaldehyde\\_bd\\_final.pdf](http://www.ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/2009/formaldehyde_bd_final.pdf). Assessed January 12,2012.
- Nurlaili Elvi. Pengaruh Ekstrak biji Klabet (*Trigonella foenum-graecum Linn.*) Terhadap Kadar Trensaminase (GPT Dan GOT) Dan Gambaran Histologi Pada Hepar Mencit (*Mus musculus*) Terpapar Streptozotocin. Islam Negri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Univ. 2010.
- Price SA, Wilson LM. Gangguan asam-basa. Dalam : Patofisiologi , konsep klinis proses-proses penyakit. .Editor : Hartanto H,Susi N, Wulansari P,Mahanani,editors. Ed 6. Vol2, Jakarta;EGC;2005.
- Quievryn, G., & Zhitkovich, A. 2000. Loss of DNA-Protein Crosslink from Formaldehyde-Exposed Cells Occurs Through Spontaneous Hydrolysis and An Active Repair Process Linked to Proteosome Function. *Carcinogenesis*, 21(8):1573-1580.
- Rini. Aktivitas Hepatoprotektor Dan Toksisitas Akut. Ekstrak Akar Alang-alang (*Imperata cylindrical*). Institut Pertanian Bogor Univ;2012:2
- U.S. Department of Health and Human Services- Public Health Service
- Wardani, Anindia. The Effects Of Valerian (*Valeriana officinalis*) On Liver Microscopic Appearance And SGOT Level Of Wistar Rat. Diponegoro Univ. 2010.