



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

**LAPORAN AKHIR HASIL PENELITIAN  
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti ujian hasil Karya Tulis Ilmiah  
mahasiswa Program Strata-1 Kedokteran Umum**

**NAOMI DITYA SARI  
G2A 008 123**

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

**LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI**

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

Disusun oleh

**NAOMI DITYA SARI**

**G2A008123**

Telah disetujui

Semarang, 31 Juli 2012

**Pembimbing 1**

**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. Erie B.P.S Andar, Sp.B, Sp.BS, PAK(K) dr. Sigid Kirana Lintang Bhima, Sp.KF  
19541211 198103 1 014 19800630 200812 1 002

## **PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN**

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama Mahasiswa : Naomi Ditya Sari  
NIM : G2A 008 123  
Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi  
Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran  
Universitas Diponegoro  
Judul KTI : Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat  
Selama 12 Minggu Terhadap Gambaran  
Histopatologis Esofagus Tikus Wistar

Dengan ini menyatakan bahwa,

- 1) Karya Tulis Ilmiah ini ditulis sendiri tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing
- 2) Karya Tulis Ilmiah ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasi dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain
- 3) Dalam Karya Tulis Ilmiah ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar kepustakaan.

Semarang, 31 Juli 2012

Yang membuat pernyataan,

Naomi Ditya Sari

## **KATA PENGANTAR**

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya kami dapat menyelesaikan tugas Karya Tulis Ilmiah ini. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Kami menyadari sangatlah sulit bagi kami untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sejak penyusunan proposal sampai dengan terselesaikannya laporan hasil Karya Tulis Ilmiah ini. Bersama ini kami menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada kami sehingga kami dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik lancar
3. dr. Gatot Suharto, Sp.F., M.Kes., S.H. dan Dra. Ani Margawati, M.Kes, PhD selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing kami dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini
4. dr. Kasno, Sp.PA(K) selaku konsultan Patologi Anatomi yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing kami dalam pembacaan interpretasi hasil patologi anatomi sampel esofagus
5. dr. Sigid Kirana Lintang Bima, Sp.F, selaku dosen penguji Karya Tulis Ilmiah ini
6. dr. Erie B.P.S Andar, Sp.B, Sp.BS, PAK(K), selaku ketua penguji Karya Tulis Ilmiah ini
7. Kepala Bagian dan seluruh jajaran staf Bagian Forensik atas dukungannya dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini
8. Ibu Kartika Widyaningrum dan staf Biologi F-MIPA Universitas Negeri Semarang yang telah membantu kami dalam pelaksanaan penelitian ini

9. Orang tua beserta keluarga kami yang senantiasa memberikan dukungan moral maupun material
10. Para sahabat yang selalu memberi dukungan dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini
11. Serta pihak lain yang tidak mungkin kami sebutkan satu-persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung sehingga Karya Tulis ini dapat terselesaikan dengan baik

Akhir kata, kami berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Semarang, 31 Juli 2012

Naomi Ditya Sari

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL DALAM .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN .....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
DAFTAR ISI .....	vi
DAFTAR TABEL .....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xii
ABSTRAK .....	xiii
ABSTRACT .....	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar belakang .....	1
1.2 Rumusan masalah .....	4
1.3 Tujuan penelitian .....	4
1.3.1 Tujuan umum .....	4
1.3.2 Tujuan khusus .....	4
1.4 Manfaat penelitian .....	5
1.5 Orisinalitas penelitian .....	5

BAB 2	TINJAUAN PUSTAKA .....	8
2.1	Formalin .....	8
2.1.1	Metabolisme formaldehida .....	10
2.2	Wujud efek toksik .....	11
2.3	Sifat hubungan dosis respon .....	13
2.4	Anatomi esofagus .....	13
2.5	Gambaran histologi esofagus .....	15
2.6	Korelasi fungsional esofagus .....	17
2.7	Gangguan esofagus .....	18
2.7.1	Cacat bawaan .....	18
2.7.2	Disfungsi neuro muskuler.....	18
2.7.3	Esofagitis .....	18
2.7.4	Ulserasi .....	19
2.7.5	Divertikel .....	19
2.7.6	Gangguan vaskuler .....	20
2.7.7	Barret's esofagus .....	20
2.7.8	Tumor .....	20
2.8	Faktor yang mempengaruhi kerusakan esofagus .....	21
BAB 3	KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS.....	23
3.1	Kerangka teori .....	23
3.2	Kerangka konsep .....	24

3.3	Hipotesis .....	25
3.3.1	Hipotesis mayor .....	25
3.3.2	Hipotesis minor .....	25
BAB 4	METODE PENELITIAN .....	27
4.1	Ruang lingkup penelitian .....	27
4.2	Tempat dan waktu penelitian .....	27
4.3	Jenis dan rancangan penelitian .....	27
4.4	Populasi dan sampel .....	29
4.4.1	Populasi target .....	29
4.4.2	Populasi terjangkau .....	29
4.4.3	Sampel penelitian .....	29
4.4.3.1	Kriteria inklusi .....	29
4.4.3.2	Kriteria eksklusi .....	29
4.4.4	Cara pengambilan sampel.....	30
4.4.5	Besar sampel.....	30
4.5	Variabel penelitian .....	30
4.5.1	Variabel bebas .....	30
4.5.2	Variabel terikat .....	30
4.6	Definisi operasional variabel .....	31
4.7	Cara pengumpulan data .....	32
4.7.1	Bahan .....	32

4.7.2	Alat .....	33
4.7.2.1	Alat untuk memberikan perlakuan .....	33
4.7.2.2	Alat untuk otopsi .....	33
4.7.2.3	Alat untuk pemeriksaan histopatologis .....	34
4.7.3	Jenis data .....	34
4.7.4	Cara kerja .....	34
4.8	Alur penelitian .....	36
4.9	Analisa data .....	37
4.10	Etika penelitian .....	38
4.11	Jadwal penelitian .....	39
BAB 5 HASIL PENELITIAN .....		40
5.1	Analisa Sampel .....	40
5.2	Analisa Deskriptif .....	40
5.3	Analisa Inferensial .....	43
BAB 6 PEMBAHASAN .....		47
BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN .....		51
DAFTAR PUSTAKA .....		52
LAMPIRAN .....		55

## DAFTAR TABEL

Tabel 1	Orisinalitas penelitian .....	6
Tabel 2	Definisi operasional variabel .....	31
Tabel 3	Jadwal penelitian .....	39
Tabel 4	Hasil skoring gambaran histopatologis mukosa esofagus .....	41
Tabel 5	Analisis deskriptif epitel esofagus tikus wistar .....	42
Tabel 6	Hasil uji normalitas <i>Shapiro-Wilk</i> .....	43
Tabel 7	Hasil uji statistik perbandingan antar kelompok .....	44

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Rumus kimia formalin .....	8
Gambar 2 Skema metabolisme formalin .....	11
Gambar 3 Kerangka teori penelitian .....	23
Gambar 4 Kerangka konsep penelitian .....	24
Gambar 5 Skema rancangan penelitian .....	28
Gambar 6 Alur penelitian .....	36
Gambar 7 Epitel mukosa esofagus normal .....	45
Gambar 8 Deskuamasi epitel dan erosi epitel mukosa esofagus .....	45
Gambar 9 Ulserasi epitel mukosa esofagus .....	46
Gambar 10 Penimbangan berat badan tikus wistar .....	68
Gambar 11 Kandang tikus dan minum ad libitum .....	68
Gambar 12 Dekapitasi tikus .....	69
Gambar 13 Perbandingan panjang sonde dan esofagus .....	69
Gambar 14 Pemotongan organ esofagus .....	69
Gambar 15 Proses pembuatan preparat esofagus .....	70
Gambar 16 Proses pembacaan preparat .....	70

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i> .....	55
Lampiran 2. Surat Ijin Penelitian .....	57
Lampiran 3. Cara perhitungan dosis.....	58
Lampiran 4. Metode baku histologi pemeriksaan jaringan .....	60
Lampiran 5. Hasil analisis .....	63
Lampiran 6. Dokumentasi penelitian .....	68
Lampiran 7. Biodata mahasiswa .....	71

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Akhir-akhir ini begitu banyak makanan tidak sehat beredar di kalangan masyarakat. Hal ini terbukti dengan ditemukan penelitian yang menyatakan terdapat kandungan formalin pada beberapa sampel makanan. Dimana formalin adalah salah satu bahan tambahan yang dilarang dipergunakan dalam makanan karena bersifat karsinogenik dan membahayakan kesehatan. Tertelannya formalin dapat memberikan efek pada hampir seluruh sistem tubuh termasuk traktus gastrointestinal. Dalam penelitian ini akan dikhususkan pada organ esofagus.

**Tujuan:** Membuktikan pengaruh pemberian formalin peroral dosis bertingkat selama 12 minggu terhadap perubahan gambaran histopatologis esofagus tikus wistar.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan desain *Post test only control group design*. Sampel adalah 20 ekor 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 esofagusnya untuk dilakukan pemeriksaan histopatologis. Data dideskripsikan dalam bentuk tabel dan gambar, analisa statistik dengan program komputer.

**Hasil:** Nilai rerata jumlah kerusakan mukosa esofagus tertinggi pada kelompok P3. Dengan uji non parametrik *Kruskal-Wallis* diperoleh perbedaan yang bermakna ( $p=0,000$ ). Kemudian setelah dilakukan uji *Post Hoc (Mann-Whitney)* didapatkan perbedaan yang bermakna pada K-P1 ( $p=0,008$ ), K-P2 ( $p=0,006$ ), K-P3 ( $p=0,007$ ), P1-P2 ( $p=0,009$ ), P1-P3 ( $p=0,008$ ), P2-P3 ( $p=0,006$ ).

**Kesimpulan:** Pemberian formalin peroral dosis bertingkat selama 12 minggu menyebabkan terjadinya perubahan histopatologis esofagus tikus wistar. Perubahan yang terlihat berupa deskuamasi epitel, erosi epitel, dan ulserasi epitel.

**Kata kunci:** Formalin dosis bertingkat, gambaran histopatologis esofagus.

## **ABSTRACT**

**Background:** Recently there are so many foods which are not healthy for our body. These are proven by founding an experimental declaring that formalin was found in a sample food. Formalin is an addition substance which is forbidden to be used in a food composition because it gives carcinogenic effect and brings harm effect to our health. Formalin which is ingested can give some effects to all body system included gastrointestinal tract. We will discuss about esophagus in our laboratory experimental.

**Aim:** To prove the effect of gradually per oral dosage of formalin to the change of histopathology image of wistar rat esophagus.

**Method:** This research was conducted using laboratory experiment with Post test only control group design. The samples were 20 wistar rats which had fulfilled the inclusion and exclusion criteria and then adapted for seven days. After completed the adaptation period, wistar rats were divided using simple random sampling into 4 groups. K is control group without per oral formalin dosage. P1 was given formalin 50mg/kgW/day, P2 was given formalin 100mg/kgW/day, and P3 was given formalin 200mg/kgW/day. After 12 weeks, all esophagus sample were taken out to identify histopathology changes. Data was described in table and images, statistics analysis were done using computer program.

**Result:** The highest rate of esophagus mucose damage is on group P3. By non parametric test Kruskal-Wallis it was got a significant difference ( $p=0,000$ ). Then after it was analyzed using Post Hoc (Mann-Whitney), found that there was significant differences in K-P1 ( $p=0,008$ ), K-P2 ( $p=0,006$ ), K-P3 ( $p=0,007$ ), P1-P2 ( $p=0,009$ ), P1-P3 ( $p=0,008$ ), P2-P3 ( $p=0,006$ ).

**Conclusion:** Gradual per oral formalin dose for 12 weeks caused histopathological changes on wistar rat's esophagus. The changes showed including epithelial desquamation, epithelial erosion and epithelial ulceration.

**Keywords:** Gradual dose of formalin, histopathological image of esophagus

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Akhir – akhir ini begitu banyak makanan tidak sehat yang beredar di kalangan masyarakat. Balai Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) Banten menemukan tahu mengandung formalin yang berbahaya bagi kesehatan dalam inspeksi mendadak di pasar. BPOM juga bergerak melakukan penelitian pada jajanan anak sekolah dasar seperti bakso tusuk, es batangan, dan sosis panggang. Setelah sampel jajanan diambil dan diteliti ternyata kandungan dalam jajanan tersebut tidak layak untuk dikonsumsi karena mengandung formalin. Tidak hanya itu saja, petugas gabungan dari Dinas Kelautan, Perikanan, dan Peternakan menemukan produk makanan berformalin di tiga pasar tradisional daerah Kulonporogo yaitu ikan asin kering dan cumi-cumi. Saat diteliti, terlihat warna ungu pekat yang menandakan kadar formalin yang sangat tinggi dan melebihi batas yang diperbolehkan. Fakta-fakta di atas sangat bertentangan dengan PERMENKES RI No 1168/MENKES/PER/X/1999 yang menyatakan bahwa formalin termasuk salah satu bahan tambahan yang dilarang dipergunakan dalam makanan karena bersifat karsinogenik dan membahayakan kesehatan.<sup>1,2</sup>

Alasan mengapa formalin dilarang dipergunakan dalam makanan adalah sebagai berikut. Formalin adalah larutan formaldehid dalam air. Biasanya formalin dipergunakan untuk disinfektan (pembersih lantai, kapal, gudang, pakaian)

dan bahan pengawet mayat. Dalam dunia industri formalin digunakan untuk produksi resin urea-formaldehid dan resin phenol-formaldehid. Ambilan sehari-hari formalin sulit untuk dievaluasi, tetapi ada penilaian kasar dari data yang tersedia yaitu 1.5–14 mg/hari untuk makanan dan 0,1 mg/liter dalam air minum. Jika intake formalin melebihi dari batas yang sudah ditetapkan tersebut maka tentu saja dapat menyebabkan efek toksisitas bagi tubuh manusia.<sup>3,4</sup>

Efek toksisitas ini sudah dibuktikan oleh beberapa penelitian, bahkan mereka juga membuktikan bahwa formaldehid dapat memberikan efek karsinogenik. Efek toksik dan efek karsinogenik tersebut dibuktikan dengan cara memberikan formalin pada hewan percobaan (tikus, hamster) dengan berbagai cara yaitu dengan inhalasi, per oral, paparan pada kulit, dan injeksi subcutan. Paparan inhalasi akut formaldehid pada tikus dengan konsentrasi sebanyak 120 mg/m<sup>3</sup> memberikan dampak salivasi, dyspnoea, muntah, spasme, dan kematian. Pada pemberian formaldehid per oral dosis 50-300 mg/kgBB/hari menyebabkan perubahan patologis pada tikus yaitu munculnya ulserasi, hiperplasi papiler, hiperkeratosis pada bagian depan lambung. Tidak hanya itu saja, bagian mukosa kelenjar lambung juga mengalami atropi, ulserasi, dan hiperplasia.<sup>3</sup>

Perubahan-perubahan patologis tersebut dapat terjadi karena sifat formaldehid yang mudah larut dalam air sehingga formaldehid diserap dan dimetabolisme dengan cepat di traktus gastrointestinal.<sup>3</sup> Pada penelitian ini akan dilakukan uji toksisitas formalin pada salah satu organ traktus gastrointestinal, yaitu esofagus.

Esofagus itu adalah tabung (tube) berotot pada vertebrata yang dilalui sewaktu makanan mengalir dari bagian mulut ke lambung. Makanan berjalan melalui esofagus dengan menggunakan proses peristaltik dan di dalam esofagus tidak dihasilkan enzim pencernaan.<sup>5</sup> Salah satu alasan kenapa peneliti lebih memilih organ esofagus yaitu karena pada esofagus tidak mengeluarkan berbagai jenis cairan (enzim, asam lambung, hormon) seperti yang dihasilkan oleh lambung. Dengan tidak adanya enzim yang dihasilkan paparan terhadap racun pada esofagus akan lebih besar dibandingkan organ tubuh yang lain karena barier pertahanan kurang.

Untuk melihat efek toksisitas formalin pada esofagus, maka dilakukan uji ini pada tikus wistar yaitu species tikus *Rattus norvegicus*. Alasan mempergunakan tikus jenis ini adalah karena metabolisme yang mirip dengan manusia, jinak, masa hidup pendek, dan terdapat banyak data toksisitas yang berhubungan dengan hewan ini sehingga sekaligus dapat membandingkan toksisitas antar suatu zat.<sup>6</sup>

Selain jenis tikus, faktor lain yang perlu diperhatikan pada penelitian ini adalah waktu pemberian formalin. Waktu yang diambil adalah selama 12 minggu yaitu termasuk waktu subakut. Tujuan dari uji toksisitas subakut secara umum ialah untuk mengevaluasi segala efek senyawa yang diberikan kepada hewan uji secara berulang-ulang.<sup>6</sup>

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat perbedaan gambaran histopatologis esofagus tikus wistar terhadap pemberian formalin peroral dosis bertingkat selama 12 minggu?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Melihat perbedaan gambaran histopatologis esofagus tikus wistar terhadap pemberian formalin peroral dosis bertingkat selama 12 minggu.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- 1) Menganalisis gambaran histopatologis esofagus tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis 0 mg/kgBB/hari selama 12 minggu.
- 2) Menganalisis gambaran histopatologis esofagus tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis 50 mg/kgBB/hari selama 12 minggu.
- 3) Menganalisis gambaran histopatologis esofagus tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis 100 mg/kgBB/hari selama 12 minggu.
- 4) Menganalisis gambaran histopatologis esofagus tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis 200 mg/kgBB/hari selama 12 minggu.
- 5) Membandingkan gambaran histopatologis esofagus tikus wistar antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.
- 6) Membandingkan gambaran histopatologis esofagus tikus wistar antar kelompok perlakuan.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

- 1) Mendokumentasikan efek subakut paparan formalin peroral terhadap organ tubuh.
- 2) Hasil penelitian ini dapat memberikan tambahan bukti akan bahaya formalin sebagai zat tambahan dalam makanan dan minuman.
- 3) Penelitian ini dapat dipergunakan sebagai dasar untuk penelitian lebih lanjut tentang efek pemberian formalin peroral terhadap kerusakan organ.

#### **1.5 Orisinalitas Penelitian**

Beberapa penelitian ada yang telah membuktikan tentang efek toksikologi formalin pada organ-organ traktus gastrointestinal. Penelitian-penelitian tersebut tertera pada tabel di bawah ini.

**Tabel 1. Orisinalitas Penelitian**

No.	Judul Penelitian	Peneliti	Metodologi	Hasil
1)	Formaldehyde: An Experimental Multipotential Carcinogen <sup>7</sup>	Morando Soffritti, Cesare Maltoni, Francesca Maffei, Roberta Biagi (1989).	Tikus Sprague-Dawley jantan dan betina dengan umur yang berbeda pada saat eksperimen dimulai diberi minum formaldehida dengan dosis yang berbeda (2,500 or 1,500, 1,000, 500, 100, 50, 10, 0 ppm).	Meningkatnya kejadian leukemia dan tumor gastrointestinal pada tikus yang diberi perlakuan.
2.	Toxicity of ingested formalin and its management <sup>8</sup>	C K Pandey, A Agarwal, A Baronia, N Singh (2000).	-	Tertelannya formalin dapat memberikan efek secara cepat di hampir seluruh sistem tubuh termasuk traktus gastrointestinal, sistem susunan saraf pusat, sistem cardiovascular dan sistem hepatorenal, menyebabkan perdarahan gastrointestinal.

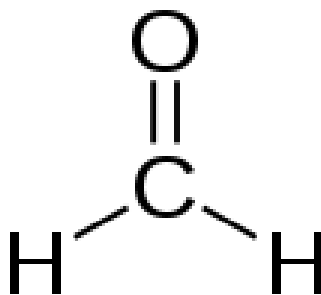
Pada penelitian sebelumnya efek toksik formalin dilihat secara luas pada traktus gastrointestinal sedangkan pada penelitian ini akan mencoba untuk melihat efek toksik formalin dengan dosis 50 mg/kgBB/hari, 100 mg/kgBB/hari, 200 mg/kgBB/hari selama 12 minggu pada organ esofagus yang juga merupakan salah satu organ dari traktus gastrointestinal.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Formalin

Formalin adalah suatu larutan tidak berwarna dan berbau tajam. Formalin termasuk senyawa kimia yang berasal dari golongan aldehida yaitu formaldehida dengan rumus  $\text{CH}_2\text{O}$ , yang berbentuk gas tidak berwarna tetapi baunya tajam, menyengat, mudah terbakar, dan larut dalam air. Dalam bentuk padat formaldehida dikenal dengan paraformaldehida atau trioxane. Senyawa ini juga sering dipergunakan dalam larutan encer, yang disebut dengan formalin. Formalin merupakan larutan formaldehida yang tersaturasi dalam air, biasanya mengandung sekitar 37% formaldehida. Dalam kondisi atmosfer, formaldehida dengan mudah dioksidasi oleh sinar matahari menjadi karbon dioksida.<sup>3,9</sup>



**Gambar 1. Rumus Kimia Formalin**

Formaldehida bisa dihasilkan dari pembakaran bahan yang mengandung karbon. Terkandung dalam asap pada kebakaran hutan, knalpot mobil, dan asap tembakau. Dalam atmosfer bumi, formaldehida dihasilkan dari aksi cahaya matahari dan oksigen terhadap metana dan hidrokarbon lain yang ada di atmosfer.

Formaldehida dalam kadar kecil sekali juga dihasilkan sebagai metabolit dikebanyakan organisme misalnya metabolisme serine, glisine, serta pada metabolisme metanol. Zat ini banyak dipergunakan secara luas di industri, domestik dan medis. Zat ini mudah menguap dan bersifat iritan bagi mukosa tubuh.<sup>3,9</sup>

Formaldehida dapat dioksidasi oleh oksigen atmosfer menjadi asam format, oleh karena itu pada penyimpanannya larutan formaldehida harus ditutup serta diisolasi supaya tidak kemasukan udara.<sup>4</sup>

Formalin biasanya digunakan untuk desinfektan, yaitu sebagai pembersih lantai, pakaian, gudang, dan kapal. Formalin dapat juga menjadi pembasmi serangga. Dalam dunia fotografi, formalin biasa digunakan untuk pengeras lapisan gelatin dan kertas. Dalam bidang pertanian, formalin merupakan bahan pembuatan pupuk urea. Pada bidang kecantikan, formalin digunakan untuk produk kosmetika dan pengeras kuku. Formalin juga sering digunakan sebagai bahan perekat kayu lapis. Dalam bidang kedokteran, formalin dikenal sebagai pengawet mayat. Dalam konsentrasi yang amat kecil (<1%), formalin digunakan sebagai pengawet untuk berbagai barang konsumen seperti pembersih rumah tangga, cairan pencuci piring, pelembut, perawat sepatu, sampo mobil, lilin dan pembersih karpet.<sup>10</sup>

Ambang batas formalin menurut International Programme on Chemical safety (IPCS) adalah 0,1 mg/liter atau 0,2 mg/hr dalam air minum dan 1,5 mg – 14 mg perhari dalam makanan.<sup>4</sup>

Formalin mudah diserap oleh tubuh baik secara peroral dan inhalan, namun sangat sedikit dapat diserap melalui kulit. Bila formalin tertelan, gejala yang

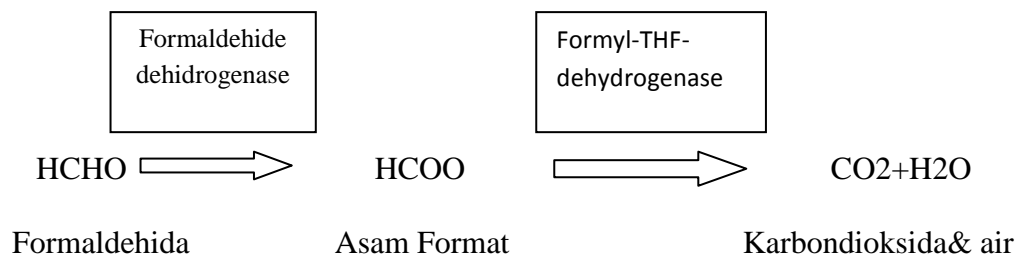
timbul akan tergantung dosis dan tingkat konsentrasi formalin yang ditelan tersebut. Menelan formalin pada konsentrasi maupun dosis rendah tidak menimbulkan gejala namun dalam konsentrasi atau dosis tinggi menimbulkan gejala akut berupa iritasi dan rasa terbakar di mulut, kerongkongan, ulkus di saluran pencernaan, nyeri pada dada dan perut, mual, muntah, diare, perdarahan gastrointestinal asidosis metabolik, gagal ginjal bahkan berakibat kematian.<sup>10</sup>

### **2.1.1 Metabolisme formalin**

Formaldehida mudah diserap melalui saluran pencernaan karena formaldehida mudah larut dalam air. Setelah diabsorpsi, formaldehida dengan cepat didistribusikan ke otot, usus, hati dan jaringan lain. Formaldehida akan dimetabolisme menjadi asam format ditempat kontakannya oleh enzim formaldehid dehidrogenase yang berada di dalam mitokondria dan sitosol. Formaldehida merupakan metabolit intermediet yang normal di dalam sel pada metabolisme serin, glisin, metionin dan kolin di dalam tubuh manusia. Formaldehida juga dihasilkan sebagai metabolit intermediet pada metabolisme methanol. Waktu paruhnya di dalam plasma berkisar 1-1,5 menit. Formaldehida diekskresi dalam bentuk asam format yang dikeluarkan melalui ginjal dan dalam bentuk karbondioksida melalui paru-paru.<sup>11-13</sup>

Formaldehida akan diubah dengan cepat menjadi asam format melalui enzim formaldehid dehidrogenase yang berada di mitokondria dan sitosol. Namun asam format dimetabolisme secara lebih lambat, sehingga terakumulasi di dalam darah. Hal ini menyebabkan penurunan kadar bikarbonat dan penurunan pH dalam tubuh, dan mengakibatkan asidosis metabolik. Asam

format selanjutnya akan dieliminasi menjadi bentuk 10-formyl-THF melalui enzim formyl-tetrahydrofolate-synthetase (formyl-THF-synthetase) yang berkombinasi dengan tetrahydrofolate (THF). 10-formyl-THF selanjutnya diubah menjadi karbondioksida dan air melalui aksi katalitik oleh formyl-THF-dehydrogenase (F-THF-DH). Produk metabolit lain yang pernah dilaporkan di tikus adalah N,N'-bis(hidroksimetil) urea dan N-(hidroksimetil) urea. Semua metabolit dikeluarkan melalui urin, feses dan paru-paru.<sup>11</sup>



**Gambar 2. Skema metabolisme formalin**

Asam format berlebih yang tidak termetabolisme akan menghambat langsung enzim sitokrom oksidase sehingga proses transport elektron terhambat. Hasilnya sintesis ATP dihambat dan hipoksia sel pun dapat terjadi.<sup>11</sup>

## 2.2 Wujud Efek Toksik

Wujud efek toksik berupa perubahan atau gangguan biokimiawi, fungsional atau struktural suatu sel. Namun demikian, wujud efek toksik tidak sepenuhnya dapat dipisahkan menjadi seperti di atas. Seringkali kerusakan sel merupakan gabungan dua atau ketiga hal di atas. Misalnya, perubahan struktural sel

umumnya merupakan akibat dari adanya perubahan biokimiawi atau perubahan fungsi sel. Perubahan biokimiawi sel dapat menyebabkan perubahan fungsional.

#### 1) Perubahan Biokimiawi Sel

Efek dari zat dalam tubuh mungkin akan menyebabkan perubahan kimiawi dari sel. Seperti peningkatan atau pengurangan aktivitas transport elektron, sintesis protein, dan gangguan sistem hormonal. Perubahan ini pada awalnya akan diminimalisir oleh pertahanan tubuh dan jika dapat pulih atau terjadi adaptasi, maka tidak akan terjadi cedera atau efek toksik.

#### 2) Perubahan Fungsional

Interaksi antara zat toksik dengan reseptor dapat mempengaruhi fungsi organ-organ tertentu, seperti terjadinya anoksia, gangguan pernapasan, gangguan sistem saraf pusat, hipotensi, hipertensi, dan hiper atau hipoglikemi. Perubahan fungsional atau biokimiawi sering merupakan tahap awal dari terjadinya perubahan struktural.

#### 3) Perubahan Struktural

Contoh-contoh perubahan struktural adalah degenerasi, proliferasi, dan inflamasi. Ketiga efek tersebut menggambarkan perjalanan akhir dari serangkaian peristiwa seluler yang dapat dilihat di bawah mikroskop

cahaya atau elektron. Degenerasi dan proliferasi adalah efek intrasel dan inflamasi adalah respon ekstraseluler. Berbagai respon tersebut mendasari perubahan morfologi sel seperti nekrosis, karsinogenesis, dan edema.<sup>6</sup>

### **2.3 Sifat Hubungan Dosis-Respon**

Pada sejumlah individu atau spesies yang homogen peningkatan dosis zat toksik yang diberikan akan diikuti oleh peningkatan respon toksik. Jika digambar, hubungan antara log dosis versus respon akan membentuk kurva sigmoid. Bentuk kurva ini sering disebut kurva hubungan dosis-respon. Kebanyakan respon terjadi pada sekitar respon rata-rata. Individu hiperaktif akan memberikan respon sebelum umumnya respon terjadi. Sebaliknya individu hiporeaktif akan memberikan respon setelah kebanyakan respon terjadi.<sup>6</sup>

### **2.4 Anatomi Esofagus**

Esofagus merupakan organ silindris berongga dengan panjang sekitar 25 cm dan berdiameter 2 cm, yang terbentang dari hipofaring hingga kardia lambung. Esofagus terletak di posterior jantung dan trakea, di anterior vertebra, dan menembus hiatus diafragma tepat di anterior aorta. Berdasarkan embriologi traktus gastrointestinal, esofagus terbagi menjadi dua bagian yaitu esofagus pars thoracalis dan esofagus pars abdominalis. Tetapi esofagus yang dimaksud di sini adalah esofagus pars abdominalis.

Esofagus pars abdominalis merupakan lanjutan esofagus pars thoracalis berfungsi sebagai saluran makanan, berada di dalam cavum abdominalis

sepanjang 1-2 cm setelah melewati hiatus esofagus diafragma dan ke arah anal melanjut sebagai gaster. Pada dinding luar esofagus menempel trunci vagales yaitu ujung distal dari N. Vagus (N. X). Trunci vagalis sinistra terdapat di anterior esofagus dan trunci vagalis dextra di posteriornya. Pada tempat di mana esofagus melewati diafragma lumennya menyempit. Lumen ini juga menyempit saat bermuara ke dalam gaster sebagai ostium cardiacum. Penyempitan yang kedua (ostium cardiacum) ini berfungsi untuk mencegah regurgitasi/reflux isi gaster. Tidak seperti ostium pyloricum, ostium cardiacum tidak dikelilingi otot sphincter tetapi secara fisiologis dikatakan berupa sphincter yang berupa valvula dan mucosanya dilapisi epitel squamous.

Suplai arteri esofagus pars abdominalis dicabangkan dari a. gastrica sinistra, sedangkan esofagus pars cervical dari a. thyroidea inferior dan esofagus pars thoracalis dari Aa. bronchiales. Sistem vena sesuai dengan suplai arterinya kecuali pada pars thoracalis mengalir ke dalam v. Azygos dan v. Hemiazygos. Pada esofagus pars abdominalis venanya mengalir ke dalam system portal melalui v. Gastrica sinistra. Plexus venosus esofageal ini merupakan tempat anastomosis antara system azygos dengan v. Gastrica sinistra. Sistem lymphatica juga sesuai aliran vena yang sangat penting hubungannya dengan penyebaran carcinoma esofagus ke nlll. Cervicales, nlll. Mediastinal, nlll. Coeliaci.

Innervasi esofagus, parasimpatis dari N. Vagus yang membentuk plexus esofageal yang di distal menyatu membentuk truncus vagalis anterior dan posterior. Sedangkan simpatis berasal dari n. Splanchnicus thoracalis dan

n.Splanchnicus major. Saraf simpatis ini membawa rangsang nyeri dari esofagus yang sakit alihnya dirasakan di daerah thoracal bawah dan regio epigastrica.<sup>14</sup>

## **2.5 Gambaran Histologi Esofagus**

Esofagus adalah tabung berongga panjang yang dindingnya terdiri atas lapisan mukosa, submukosa, muskularis eksterna, dan adventisia.

Mukosa terdiri atas epitel berlapis gepeng tanpa lapisan tanduk, di bawahnya terdapat selapis tipis jaringan ikat yaitu lamina propia dan selapis serat-serat otot polos memanjang yaitu muskularis mukosa yang terpotong melintang atau oblik. Papila jaringan ikat di dalam lamina propia melekukkan permukaan bawah epitel. Lamina propia mengandung pembuluh darah kecil, jaringan limfatik difus, dan limfonodus kecil.

Submukosa adalah lapisan luas jaringan ikat tak teratur, padat, sering mengandung sel-sel lemak. Kelenjar esofageal propia terdapat di submukosa dengan interval di sepanjang esofagus. Kelenjar ini adalah kelenjar mukosa tubuloasinar dan duktus ekskretorius yang berjalan menembus muskularis mukosa dan lamina propia dan bermuara ke lumen esofagus. Epitel duktus menyatu dengan epitel berlapis gepeng permukaan esofagus. Di dalam jaringan ikat submukosa terdapat pembuluh-pembuluh darah besar.

Di bawah submukosa terdapat muskularis eksterna, terdiri atas dua lapisan otot yang terlihat jelas. Lapisan dalam melingkar/sirkular dan lapisan luar berjalan memanjang/longitudinal. Sedikit jaringan ikat memisahkan kedua lapis otot ini.

Muskularis eksterna esofagus sangat bervariasi pada spesies berbeda. Pada manusia, sepertiga bagian atas esofagus terutama terdiri atas otot rangka. Sepertiga bagian tengah terdiri atas otot polos dan otot rangka, sepertiga bagian bawah hanya dibentuk oleh otot polos.

Adventisia esofagus terdiri atas jaringan ikat longgar yang menyatu dengan adventisia trakea dan struktur sekitarnya. Jaringan lemak, pembuluh darah besar, dan saraf membentuk berkas neurovaskular yang terdapat di adventisia.

Ujung akhir esofagus menyatu dengan gaster membentuk batas esofagus-gaster. Epitel berlapis gepeng tanpa lapisan tanduk esofagus, langsung berubah menjadi epitel selapis silindris penggetah-mukus gaster bagian kardia lambung. Akibatnya, batas esofagus dan gaster ini merupakan tanda histologik jelas.

Pada batas esofagus gaster, kelenjar esofageal propria esofagus terlihat pada submukosa. Duktus ekskretorius dari kelenjar ini menembus muskularis mukosa dan lamina propia esofagus, dan bermuara di lumen. Di lamina propia esofagus dekat lambung, juga terlihat kelompok kelenjar yang disebut kelenjar kardiaka esofageal. Kedua jenis kelenjar, esofageal dan kardiaka, adalah kelenjar penggetah mukus. Lamina propia esofagus meneruskan lapisannya ke lamina propia gaster menjadi lapisan lebar yang terisi kelenjar dan jaringan limfoid difus.<sup>15</sup>

## 2.6 Korelasi Fungsional Esofagus

Esofagus memiliki peran dalam proses menelan yaitu pada tahap esofageal. Pada tahap ini esofagus terutama berfungsi untuk menyalurkan makanan secara cepat dari faring ke lambung, dan gerakannya diatur secara khusus untuk fungsi tersebut. Normalnya, esofagus memperlihatkan dua tipe gerakan peristaltik : peristaltik primer dan peristaltik sekunder.

Fungsi utama esofagus adalah mengalirkan cairan dan atau makanan yang sudah dikunyah atau bolus dari rongga mulut masuk ke lambung. Untuk melaksanakan fungsi ini, lumen esofagus dilapisi epitel berlapis gepeng tanpa lapisan tanduk sebagai pelindung. Walaupun ada fungsi pelindung, tukak lambung terkadang masih dapat terjadi pada ujung gastrik esofagus. Kelenjar yang juga ikut membantu fungsi konduksi adalah kelenjar esofageal yang terdapat di jaringan ikat dinding. Kelenjar ini menghasilkan produk sekresi, yaitu mukus, yang disalurkan melalui duktus ekskretorius melalui epitel untuk melumasi lumen esofagus. Materi yang ditelan dipaksa dari satu ujung ke ujung lain oleh kontraksi kuat otot yang disebut peristalsis. Pada kedua ujung esofagus terdapat otot sfingter. Otot krikofaringeus membentuk sfingter esofagus bagian atas dan terdiri atas serabut-serabut otot rangka. Bagian esofagus ini secara normal berada dalam keadaan tonik atau kontraksi kecuali pada waktu menelan. Sfingter esofagus bagian bawah, walaupun secara anatomis tidak nyata, bertindak sebagai sfingter dan berperan sebagai sawar terhadap refluks isi lambung ke dalam esofagus. Normalnya, sfingter ini tetap berkonstriksi secara tonik dengan tekanan intraluminal pada titik ini di esofagus sekitar 30 mmHg. Konstriksi tonik dari

sfingter esofagus bagian bawah akan membantu untuk mencegah refluks yang bermakna dari isi lambung ke dalam esofagus. Mukosa esofagus, kecuali pada seperdelapan bagian bawah esofagus, tidak mampu berlama-lama menahan kerja pencernaan dari sekresi lambung.<sup>5,15,16</sup>

## **2.7 Gangguan Esofagus**

### **2.7.1 Cacat bawaan (Agenesis-Atresia)**

Kelainan pertumbuhan esofagus jarang dijumpai. Kelainan ini penting diketahui karena mengakibatkan regurgitasi saat dilakukan pemberian makanan, sehingga perlu segera dikoreksi.<sup>17,18</sup>

### **2.7.2 Disfungsi Neuro Muskuler**

Kelainan ini umumnya menimbulkan kesulitan menelan (disfagi), yang dijumpai pada cardiospasmus, oesophageal ring (web), hernia hiatus. Adapun kelainan menelan akibat gangguan psikologis, pada histeri yang dikenal sebagai Globus hystericus.<sup>17,18</sup>

### **2.7.3 Esofagitis**

Peradangan mukosa esofagus dapat bersifat akut atau kronis, dan dijumpai dalam berbagai keadaan termasuk dalam gangguan motilitas. Suatu jenis esofagitis yang tidak berbahaya dapat terjadi setelah menelan cairan panas. Sensasi panas substernal biasanya terjadi dalam waktu singkat dan dikaitkan dengan edema superfisial dan esofagospasme. Bentuk esofagitis yang paling sering dijumpai disebabkan oleh refluks asam lambung, yang sering terjadi bersamaan dengan hernia hiatus. Di samping itu, terdapat pula esofagitis yang

dapat menular, yaitu yang disebabkan oleh *Candida albicans* (sariawan), virus herpes simpleks, virus varisela-zoster, sitomegalovirus (hanya mengenai pasien gangguan imun), *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), dan *Helicobacter pylori*. Esofagitis yang dapat menular (infeksius) lazim terjadi pada penderita imunodefisiensi berat, seperti pada sindrom imunodefisiensi didapat (AIDS).

Bentuk esofagitis berat yang akut dapat terjadi setelah menelan basa atau asam kuat. Basa kuat sering ditemukan pada sebagian besar rumah tangga dalam bentuk cairan pembersih.<sup>5,17</sup>

#### **2.7.4 Ulserasi**

Ulserasi dinding esofagus merupakan gambaran permulaan proses pada esofagus dan ulkus-ulkus yang terjadi pada esofagus merupakan pengalihan terhadap ulkus pepticum. Ulkus esofagus banyak ditemukan di bagian bawah akibat adanya epitel mukosa lambung pada dinding esofagus yang menghasilkan asam HCl, sehingga dapat mengiritasi epitel mukosa esofagus dan terjadi ulkus.<sup>17,18</sup>

#### **2.7.5 Divertikel**

Benjolan ini disebabkan adanya kenaikan tekanan isi lumen, yang biasanya berhubungan dengan sekat jaringan ikat, hernia hiatus, dan kardiospasme. Lokalisasi divertikel sering terjadi pada sepertiga bawah esofagus, sebab daerah tersebut secara anatomi merupakan bagian yang lemah, sehingga mudah terjadi hernia (kantung).<sup>17,18</sup>

### **2.7.6 Gangguan Vaskuler (Varises)**

Kelainan ini umumnya merupakan kelanjutan proses pada hati, akibat kenaikan tekanan vena porta, sehingga aliran darah ke vena porta akan membalik. Darah dari vena porta akan mengadakan kolateral melalui vena koroner dalam esofagus, dan dari sini masuk dalam sistem azygos. Peningkatan tekanan pleksus esofagus, menyebabkan dilatasi dan pembuluh darah berkelok-kelok disebut varises.<sup>17,18</sup>

### **2.7.7 Barret's Esofagus**

Kelainan ini terjadi akibat komplikasi refluks esofagus yang berlangsung lama. Diagnosis pasti kelainan ini adalah penggantian epitel mukosa normal esofagus distal (epitel skuamous berstratifikasi) menjadi epitel kolumnar metaplastik abnormal yang berisi sel goblet.<sup>17,18</sup>

### **2.7.8 Tumor**

Macam-macam tumor jinak dapat terjadi pada esofagus. Tumor umumnya kecil, penampangnya jarang lebih 3 cm, terjadi intra mural padat, abu-abu, dapat pula sub mukosa

Tumor ganas ditemukan relatif tidak banyak seperti pada neoplasma lambung dan usus. Keganasan ini dipengaruhi oleh alkohol yang berlebihan dan rokok.

Untuk sarcoma sangat jarang ditemukan, bentuk ini ditemukan pada beberapa tempat dalam saluran cerna, umumnya berbentuk leiomyosarcoma dan fibrosarcoma.<sup>17,18</sup>

## 2.8 Faktor Yang Mempengaruhi Kerusakan Esofagus

### 1) Kelainan mekanik esofagus

Kelainan mekanik esofagus yang sering ditemukan adalah hiatus hernia, yang didefinisikan sebagai terdapatnya bagian gaster pada bagian atas orifisium diafragma. Pada awalnya diduga akibat kelainan kongenital dari pendeknya esofagus, tetapi sekarang diduga sebagian besar hiatus hernia merupakan kelainan yang didapat. Hernia gaster dengan konsekuensi terjadinya retraksi esofagus sebagian besar disebabkan oleh meningkatnya tekanan intra-abdominal dan hilangnya tonus muskuler diafragma akibat usia lanjut. Akibat ketidakmampuan sfingter esofagus akan menimbulkan regurgitasi dan esofagitis.<sup>5,17</sup>

### 2) Bahan kimia korosif

Bentuk esofagitis berat yang akut dapat terjadi setelah menelan basa atau asam kuat. Basa kuat sering ditemukan pada sebagian besar rumah tangga dalam bentuk cairan pembersih, bila terminum akan menyebabkan terjadinya nekrosis koagulativa berat pada mukosa. Terminumnya zat ini secara kebetulan paling sering terjadi pada anak kecil, tetapi kadang-kadang zat ini digunakan dalam percobaan bunuh diri.<sup>5,17</sup>

3) Iritasi makanan dan minuman

Suatu jenis esofagitis yang tidak berbahaya dapat terjadi setelah menelan cairan panas. Sensasi panas substernal biasanya terjadi dalam waktu singkat dan dikaitkan dengan edema superfisial dan esofagospasme.<sup>5,17</sup>

4) Infeksi

Penyebaran infeksi bakteri dari organ sekitar, sebagai contoh penyebaran infeksi bakteri dari nasofaring ke esofagus (jarang terjadi). Infeksi virus dan jamur yang mengenai individu, misalnya infeksi herpes simpleks dan kandidiasis. Kandidiasis merupakan infeksi yang sering menimbulkan kesulitan menelan.<sup>17,18</sup>

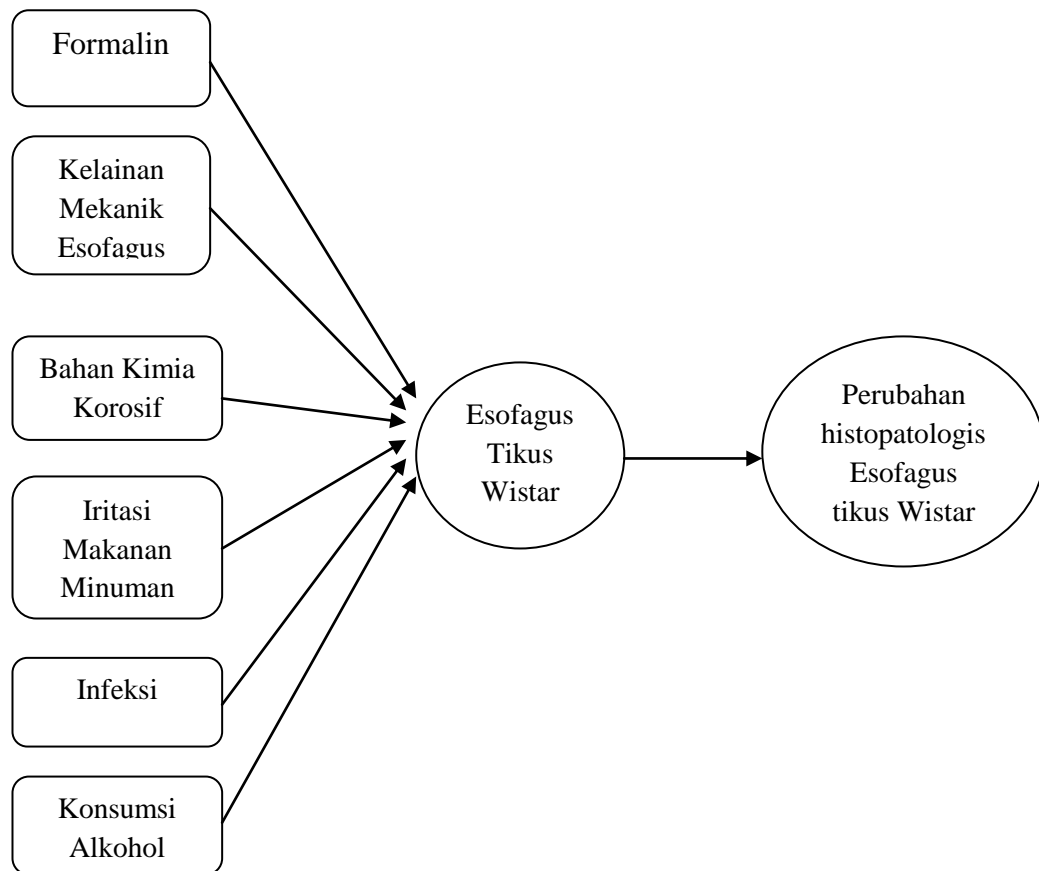
5) Konsumsi alkohol

Studi epidemiologi pada daerah yang mempunyai insiden tinggi menunjukkan bahwa alkohol mempunyai hubungan dengan tingginya insiden karsinoma esofagus.<sup>17,18</sup>

## BAB III

### KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, & HIPOTESIS

#### 3.1 Kerangka Teori



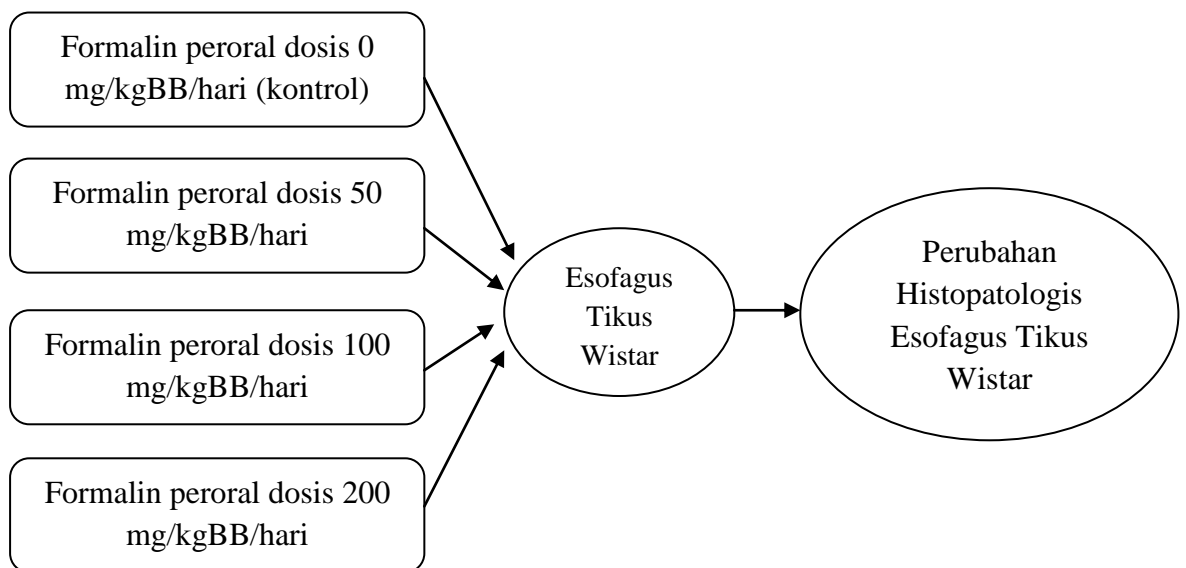
Gambar 3. Kerangka Teori Penelitian

### 3.2 Kerangka Konsep

Karena keterbatasan penelitian maka beberapa substansi tidak dilibatkan dalam penelitian ini, antara lain :

- 1) Pengaruh kelainan mekanik esofagus ditiadakan dalam penelitian karena tikus Wistar yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah tikus dengan kriteria sehat pada umumnya, berat badan sesuai umur ( antara 150 gram sampai 200 gram), aktifitas baik dan nafsu makan baik.
- 2) Pengaruh bahan kimia korosif lain ditiadakan dalam penelitian karena pada penelitian ini tidak memberikan paparan ataupun manipulasi bahan korosif selain formalin.
- 3) Pengaruh iritasi makanan dan minuman ditiadakan karena pada penelitian ini tidak diberikan makanan dan minuman yang dapat mengiritasi mukosa esofagus melainkan diberi pakan standar serta minum ad libitum.
- 4) Pengaruh infeksi bakteri, virus, dan jamur ditiadakan olah karena tikus Wistar yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah tikus yang memenuhi kriteria sehat.
- 5) Pengaruh konsumsi alkohol ditiadakan dalam penelitian karena pada penelitian ini tidak memberikan paparan atau manipulasi alkohol.

Setelah variabel-variabel tersebut ditiadakan, didapatkan kerangka konsep sebagai berikut :



**Gambar 4. Kerangka Konsep Penelitian**

### 3.3 Hipotesis

#### 3.3.1 Hipotesis Mayor

Terdapat perbedaan gambaran histopatologis esofagus tikus wistar terhadap pemberian formalin peroral dosis bertingkat selama 12 minggu.

#### 3.3.2 Hipotesis Minor

- 1) Tidak terdapat perubahan gambaran histopatologis esofagus tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis 0 mg/kgBB/hari selama 12 minggu.
- 2) Terdapat perubahan gambaran histopatologis esofagus tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis 50 mg/kgBB/hari selama 12 minggu.

- 3) Terdapat perubahan gambaran histopatologis esofagus tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis 100 mg/kgBB/hari selama 12 minggu.
- 4) Terdapat perubahan gambaran histopatologis esofagus tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis 200 mg/kgBB/hari selama 12 minggu.
- 5) Terdapat perbedaan gambaran histopatologis esofagus tikus wistar antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.
- 6) Terdapat perbedaan gambaran histopatologis esofagus tikus wistar antar kelompok perlakuan.

## **BAB IV**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Ruang Lingkup Penelitian**

Ruang lingkup ilmu dalam penelitian ini adalah ilmu kedokteran forensik dan ilmu patologi anatomi.

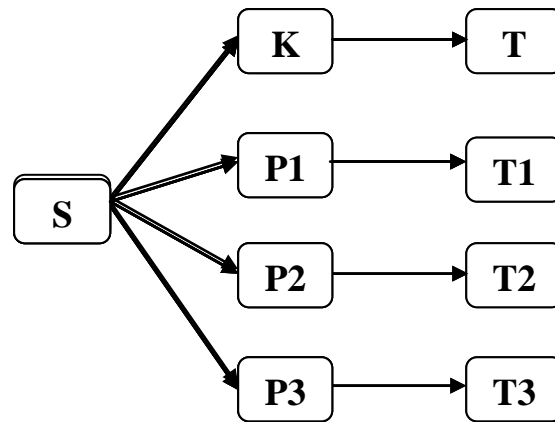
#### **4.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

Adaptasi tikus wistar, perlakuan paparan dengan memberikan formalin dosis 50 mg/kgBB/hari, 100 mg/kgBB/hari dan 200 mg/kgBB/hari yang dicampur dengan dalam air minum, pembuatan blok paraffin sampai pewarnaan/engecatan jaringan dilakukan di Laboratorium Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (F-MIPA) Universitas Negeri Semarang, sedangkan interpretasi hasil patologi anatomi sampel esofagus dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Penelitian telah dilaksanakan selama 12 minggu, yaitu mulai April 2012 hingga Juli 2012.

#### **4.3 Jenis dan Rancangan Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan penelitian *Post Test only Control Group Design* yang menggunakan binatang coba sebagai obyek percobaan.



**Gambar 5. Skema rancangan penelitian**

Keterangan skema :

S = kelompok sampel

K = kelompok kontrol

P1 = kelompok perlakuan 1 dengan dosis formalin 50 mg/kgBB/hari

P2 = kelompok perlakuan 2 dengan dosis formalin 100 mg/kgBB/hari

P3 = kelompok perlakuan 3 dengan dosis formalin 200 mg/kgBB/hari

T = tes kelompok kontrol

T1 = tes kelompok perlakuan 1

T2 = tes kelompok perlakuan 2

T3 = tes kelompok perlakuan 3

#### **4.4 Populasi dan Sampel**

##### **4.4.1 Populasi target**

Populasi target adalah tikus wistar jantan.

##### **4.4.2 Populasi terjangkau**

Populasi terjangkau adalah tikus wistar jantan, keturunan murni , umur 3 bulan, berat badan 150 gram – 200 gram, sehat dan tidak ada abnormalitas anatomi yang diperoleh dari Laboratorium Penelitian Hewan Fakultas M-IPA Jurusan Biologi Universitas Negeri Semarang.

##### **4.4.3 Sampel penelitian**

###### **4.4.3.1 Kriteria Inklusi**

- 1) Tikus wistar jantan
- 2) Keturunan murni
- 3) Sehat
- 4) Anatomi tampak normal
- 5) Berat badan 150– 200 gram
- 6) Umur 3 bulan

###### **4.4.3.2 Kriteria Eksklusi**

- 1) Tikus sakit dan terlihat tidak aktif sewaktu perlakuan
- 2) Tikus mati sewaktu mendapat perlakuan

#### **4.4.4 Cara Pengambilan Sampel**

Cara pengambilan sampel adalah dengan menggunakan *simple random sampling*. Randomisasi dilakukan pada tikus yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta telah diadaptasi pakan selama 1 minggu.

#### **4.4.5 Besar Sampel**

Besar sampel ditentukan berdasarkan rumus WHO (1993) jumlah sampel setiap kelompok perlakuan minimal 5 ekor tiap kelompok, oleh karena terdapat 4 kelompok maka dibutuhkan 20 ekor tikus.

### **4.5 Variabel Penelitian**

#### **4.5.1 Variabel Bebas**

Variabel bebas pada penelitian ini adalah formalin peroral dosis bertingkat.

#### **4.5.2 Variabel Tergantung**

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah gambaran histopatologis esofagus tikus wistar.

#### 4.6 Definisi Operasional Variabel

**Table 2. Definisi Operasional Variabel**

Jenis Variabel	Nama Variabel	Definisi Operasional	Nilai	Skala
Bebas	Formalin Peroral dosis bertingkat	Formalin peroral dosis bertingkat yang diberikan pada tikus wistar sesuai kelompoknya. 0 ml/hari pada kelompok kontrol; 1/16 dosis lethal (0,019-0,025 ml/hari) pada kelompok 1; 1/8 dosis lethal (0,038-0,050 ml/hari) pada kelompok 2; ¼ dosis lethal (0,075-0,100 ml/hari) pada kelompok 3. Volume formalin dosis bertingkat diukur menggunakan spuit 1 cc (tuberkulin). Setelah itu dicampur dengan akuades hingga 3 ml dan diberikan per sonde selama 12 minggu. Dosis lethal pada penelitian sebelumnya adalah 800mg/kgBB	1) 0 mg/kgBB = 0,000 ml 2) 50 mg/kgBB = 0,019-0,025 ml 3) 100mg/kgBB = 0,038-0,050 ml 4) 200mg/kgBB = 0,075-0,100 ml	Rasio
Tergantung	Gambaran histopatologis esofagus tikus wistar	Gambaran histopatologis esofagus yang dimaksud adalah menilai kerusakan mukosa esofagus secara mikroskopik dengan mikroskop cahaya menggunakan pembesaran 400 kali dengan lima lapangan	1=Normal 2=Deskuamasi epitel 3=Erosi permukaan sel 4= Ulserasi	Interval

---

pandang. Penilaian kerusakan mukosa esofagus dengan sistem skor berdasarkan modifikasi *Barthel Manja* sebagai berikut:

- 1) Normal berarti tidak terdapat perubahan patologi
  - 2) Deskuamasi epitel berupa kerusakan ringan epitel, tanda adanya celah
  - 3) Erosi permukaan epitel berupa celah pada satu sampai sepuluh epitel per lesi
  - 4) Ulserasi ditandai dengan adanya celah lebih dari sepuluh epitel per lesi, pada stadium ini biasanya terdapat jaringan granulasi dibawah epitel.<sup>19</sup>
- 

## **4.7 Cara Pengumpulan Data**

### **4.7.1 Bahan**

Bahan – bahan untuk percobaan ini :

- 1) Tikus Wistar
- 2) Asam pikrat
- 3) Formalin 100%

- 4) Bahan – bahan untuk metode baku histologi pemeriksaan jaringan:
- a) Larutan *Bouin*
  - b) Larutan buffer formalin 10%
  - c) Parafin
  - d) Albumin
  - e) *Hematoksin Eosin*
  - f) Asam acetat
  - g) Larutan *Xylol*
  - h) Alkohol bertingkat 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 96%
  - i) Aquades

#### **4.7.2 Alat**

##### **4.7.2.1 Alat untuk memberikan perlakuan**

- 1) Kandang tikus
- 2) Sonde (sprit dengan ujung tumpul terbuat dari timah dengan diameter 2 mm)
- 3) Sprit 1 cc (tuberculin)
- 4) Sprit 5 cc

##### **4.7.2.2 Alat untuk otopsi**

- 1) Scalpel dan blade
- 2) Pinset
- 3) Gunting
- 4) Botol untuk menyimpan organ

#### 4.7.2.3 Alat untuk pemeriksaan histopatologis

- 1) Mikroskop cahaya
- 2) *Object glass* dan *deck glass*
- 3) Kamera digital

#### 4.7.3 Jenis Data

Data yang dikumpulkan merupakan data primer hasil penelitian gambaran histopatologis esofagus tikus wistar jantan dari kelompok paparan formalin peroral dibandingkan kelompok kontrol.

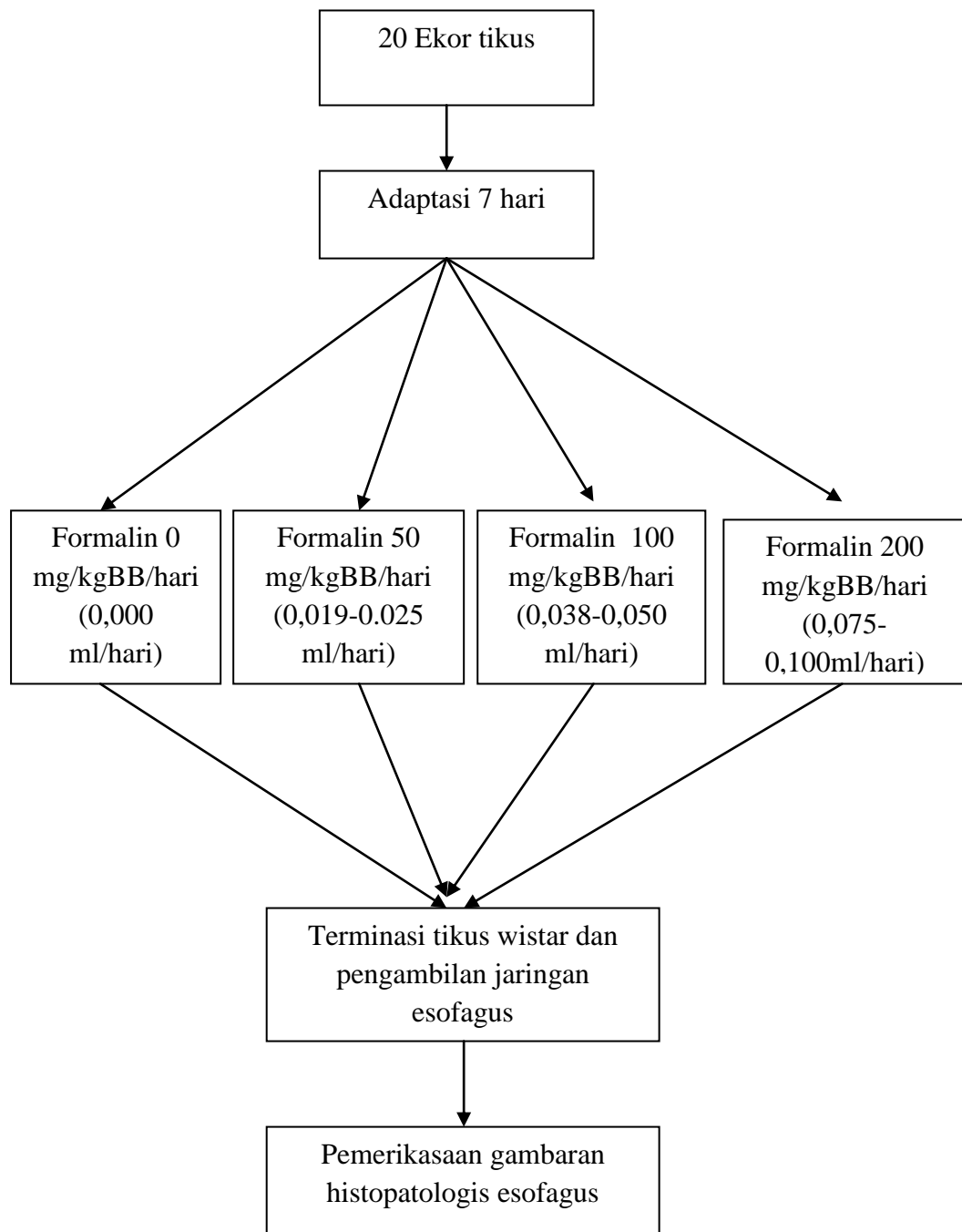
#### 4.7.4 Cara kerja

- 1) Melakukan adaptasi terhadap 20 ekor tikus wistar jantan yang tidak asidosis selama 7 hari di laboratorium dengan kandang tunggal dan diberi pakan standar serta minum ad libitum.
- 2) Pada hari ke-8, membagi tikus wistar menjadi 4 kelompok yang masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus wistar yang dipilih secara acak. Kemudian memberi tanda dengan asam pikrat pada daerah yang berbeda yaitu kepala dan punggung.
- 3) Menimbang berat badan masing-masing tikus.
- 4) Mulai hari ke-8 sampai hari ke-84 pada kelompok I diberikan formalin dengan dosis 0,019-0,025 ml/hari yang dicampur dalam air minum sampai 3 ml diberikan per sonde, pakan standar dan minum ad libitum. Kelompok II diberikan formalin dengan dosis 0,038-0,050 ml/hari yang

dicampur dalam air minum sampai 3 ml, pakan standar dan minum ad libitum. Kelompok III diberikan formalin dengan dosis 0,075-0,100 ml/hari yang dicampur dalam air minum sampai 3 ml, pakan standar dan minum ad libitum. Kelompok IV merupakan kelompok kontrol diberikan pakan standar dan minum ad libitum.

- 5) Setelah 3 bulan masing-masing tikus ditimbang berat badannya.
- 6) Tikus wistar dimatikan dengan cara dislokasi leher.
- 7) Melakukan otopsi pada masing – masing tikus dan mengambil organ esofagus. Sampel esofagus tersebut kemudian diletakkan pada tabung berisi cairan pengawet bufer formalin 10% dengan perbandingan 1 bagian esofagus dan 9 bagian bufer formalin 10%
- 8) Meletakkan tabung berisi sampel esofagus tikus wistar ke rak tabung kemudian diserahkan ke analis guna mengolahnya mengikuti metode baku histologi dengan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin*. Dari setiap sampel esofagus dibuat preparat dengan potongan longitudinal. Preparat tersebut akan dibaca dalam lima lapangan pandang dengan perbesaran 400x. Sasaran yang dibaca adalah adanya deskuamasi epitel, erosi permukaan epitel dan ulserasi epitel.

#### 4.8 Alur Penelitian



**Gambar 6. Alur penelitian**

#### 4.9 Analisa Data

Data yang diperoleh diolah dengan program komputer dan dilihat distribusi datanya normal atau tidak dengan uji *Shapiro-Wilk*. Bila distribusi datanya normal, varians datanya sama, diuji beda dengan menggunakan statistik parametrik *One Way Anova*, jika  $P < 0,05$  dilanjutkan dengan uji *Post Hoc*. Bila diidistribusi datanya tidak normal, atau varians data tidak sama, maka ditransformasi. Jika setelah ditransformasi tetap didapatkan distribusi data yang tidak normal atau tidak sama, maka dilakukan uji beda menggunakan statistik non parametrik *Kruskal-Wallis*, jika didapat  $P < 0,05$  dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* (*Mann Whitney test*).

- a. Jika  $P < 0,05$ ; maka ada perbedaan yang bermakna
- b. Jika  $P > 0,05$ ; maka tidak ada perbedaan yang bermakna

Jika didapatkan hasil yang berbeda bermakna maka ada hubungan antara formaldehid dengan presentase abnormalitas gambaran histopatologi esofagus tikus wistar.

Jika didapatkan hasil yang tidak berbeda bermakna maka tidak ada hubungan antara formaldehid dengan presentase abnormalitas gambaran histopatologi esofagus tikus wistar.

#### **4.10 Etika Penelitian**

*Ethical Clearence* telah didapat dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Tikus wistar dipelihara di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang (F-MIPA UNNES). Hewan diberi makan dan minum *ad libitum*. Untuk perlakuan, formalin dosis bertingkat dicampur dengan air hingga 3ml kemudian disondekan. Hewan diterminasi dengan cara dekapitasi. Pembuatan preparat sesuai dengan metode baku histopatologis pemeriksaan jaringan.



## **BAB 5**

### **HASIL PENELITIAN**

#### **5.1 Analisa Sampel**

Penelitian ini menggunakan sampel 20 ekor tikus wistar jantan yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok K (kontrol), P1 (perlakuan 1), P2 (perlakuan 2), dan P3 (perlakuan 3). Jumlah sampel pada masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus wistar jantan yang ditentukan secara acak (*simple random sampling*). Penelitian dilaksanakan selama 12 minggu, setelah itu semua tikus wistar jantan didekapitasi. Semua tikus kemudian diambil organ esofagusnya untuk dibuat sediaan preparat histopatologis dan dilakukan penilaian terhadap kerusakan mukosa esofagus dengan menggunakan mikroskop cahaya pada perbesaran 400x. Pembacaan preparat histopatologis esofagus akan dibantu oleh dr. Kasno, Sp. PA (K).

#### **5.2 Analisa Deskriptif**

Data yang diperoleh dari hasil skoring gambaran histopatologis mukosa esofagus diolah dengan program komputer.

Tabel 4 menampilkan hasil skoring pembacaan preparat histopatologis mukosa esofagus tikus wistar dalam 5 lapangan pandang pada setiap kelompok perlakuan menurut kriteria *Barthel Manja*.

Tabel 4. Hasil skoring pengamatan gambaran histopatologis mukosa esofagus tikus wistar

Kelompok Perlakuan	Skoring gambaran histopatologis esofagus tikus wistar					Rerata
	Lap1	Lap2	Lap3	Lap4	Lap5	
Kelompok Kontrol (K)						
Kontrol 1	1	1	1	1	1	1
Kontrol 2	1	1	1	2	1	1,2
Kontrol 3	1	1	1	2	1	1,2
Kontrol 4	1	1	1	1	1	1
Kontrol 5	1	1	2	1	1	1,2
Kelompok Perlakuan 1 (P1)						
P1 A	2	2	2	1	2	1,8
P1 B	3	2	2	2	2	2,2
P1 C	2	1	2	2	1	1,6
P1 D	2	1	1	2	2	1,6
P1 E	3	3	3	3	2	2,8
Kelompok Perlakuan 2 (P2)						
P2 A	3	3	3	3	3	3
P2 B	3	3	2	3	4	3
P2 C	4	3	3	2	2	2,8
P2 D	3	3	3	3	3	3
P2 E	3	3	3	3	3	3
Kelompok Perlakuan 3 (P3)						
P3 A	3	3	4	3	3	3,2
P3 B	4	4	3	3	3	3,4
P3 C	3	4	3	3	4	3,4
P3 D	3	3	3	4	4	3,4
P3 E	3	3	3	3	4	3,2

Keterangan:

Kontrol : tidak diberi formalin.

Perlakuan 1 : diberi formalin dengan dosis 0,019-0,025 ml/hari.

Perlakuan 2 : diberi formalin dengan dosis 0,038-0,050 ml/hari.

Perlakuan 3 : diberi formalin dengan dosis 0,075-0,100 ml/hari.

Epitel normal	: 1
Deskuamasi epitel	: 2
Erosi epitel	: 3
Ulserasi epitel	: 4

Rerata skor perubahan struktur histopatologis esofagus tikus wistar yang diperoleh dapat dilihat dari tabel di bawah ini:

Tabel 5. Analisis deskriptif epitel mukosa esofagus tikus wistar

Kelompok	Mean	Standar deviasi	Maksimum	Minimum
Kontrol	1.12	0.110	1.20	1.00
0,019-0,025 ml/hari (P1)	2.00	0.510	2.80	1.60
0,038-0,050 ml/hari (P2)	2.96	0.089	3.00	2.80
0,075-0,100 ml/hari (P3)	3.32	0.110	3.40	3.20

Berdasarkan tabel 5, rerata tertinggi perubahan gambaran histopatologis mukosa esofagus tikus wistar terdapat pada kelompok P3 (3.32) dan rerata terendah terdapat pada kelompok kontrol (1.12).

### 5.3 Analisa Inferensial

Data hasil skoring perubahan histopatologis mukosa esofagus tikus wistar diuji normalitasnya menggunakan *Saphiro-wilk* dan hasilnya dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk*

No	Kelompok	<i>P</i>
1	Kontrol	0.006
2	Perlakuan 1	0.207
3	Perlakuan 2	0.000
4	Perlakuan 3	0.006

Dari tabel di atas didapatkan distribusi data yang normal ( $p > 0,05$ ) ada pada kelompok Perlakuan 1 (0,207), sedangkan pada kelompok kontrol (0,006), Perlakuan 2 (0,000), dan Perlakuan 3 (0,006) memiliki distribusi data tidak normal.

Varians data diuji dengan menggunakan *Test of Homogeneity of Variances* dan didapatkan varians data  $p = 0,002$  ( $p < 0,05$ ). Oleh karena  $p < 0,05$  maka dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat dua kelompok yang mempunyai varians data yang berbeda secara bermakna.

Karena varians data tidak sama dan distribusi data tidak normal, data penelitian kemudian diuji secara analitis dengan uji *Kruskal-Wallis*. Pada uji

*Kruskal-Wallis* diperoleh nilai  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ), yang artinya terdapat perbedaan yang bermakna antara 2 kelompok.

Untuk mengetahui kelompok mana yang mempunyai perbedaan maka harus dilakukan analisis *Post Hoc* yaitu uji *Mann-Whitney*.

Tabel 7. Hasil uji statistik perbandingan antar kelompok

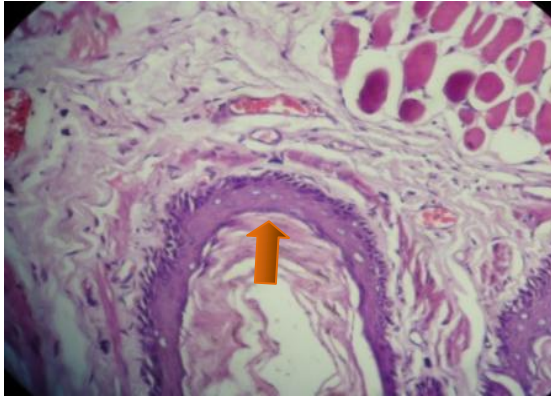
Variabel	Perlakuan 1	Perlakuan 2	Perlakuan 3
Kontrol	0,008*	0,006*	0,007*
Perlakuan 1	-	0,009*	0,008*
Perlakuan 2		-	0,006*

\*Hasil uji *Post Hoc* bermakna jika  $p<0,05$

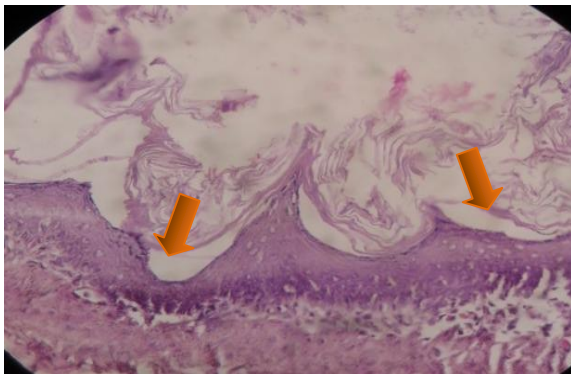
Dari uji *Post Hoc*, diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dengan perlakuan 1 ( $p=0,008$ ), kelompok kontrol dengan perlakuan 2 ( $p=0,006$ ), kelompok kontrol dengan perlakuan 3 ( $p=0,007$ ), kelompok perlakuan 1 dengan perlakuan 2 ( $p=0,009$ ), kelompok perlakuan 1 dengan perlakuan 3 ( $p=0,008$ ), kelompok perlakuan 2 dengan perlakuan 3 ( $p=0,006$ ).

Gambaran histopatologis epitel mukosa esofagus normal, adanya deskuamasi epitel, erosi epitel, dan ulserasi epitel diilustrasikan pada gambar 7 sampai gambar 10.

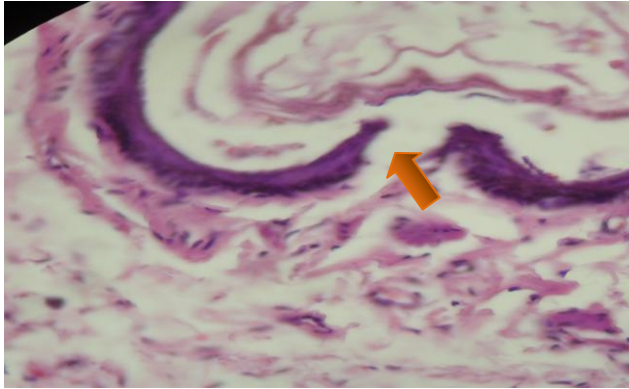
Gambar 7. Epitel mukosa esofagus normal (400x)



Gambar 8. Deskuamasi epitel dan erosi epitel mukosa esofagus (400x)



Gambar 9. Ulserasi epitel mukosa esofagus (400x)



## **BAB 6**

### **PEMBAHASAN**

Formalin termasuk senyawa kimia yang berasal dari golongan aldehida yaitu formaldehida dengan rumus  $\text{CH}_2\text{O}$ , berbentuk gas tidak berwarna tetapi baunya tajam, menyengat, mudah terbakar, dan larut dalam air. Formalin mudah diserap oleh tubuh baik secara peroral dan inhalan. Bila formalin tertelan, gejala yang timbul akan tergantung dosis dan tingkat konsentrasi formalin yang ditelan. Menelan formalin pada dosis tinggi akan menimbulkan gejala akut berupa iritasi dan rasa terbakar di mulut, kerongkongan, dan ulkus di saluran pencernaan.<sup>10</sup>

Pada penelitian ini, organ yang diambil adalah esofagus karena pada esofagus tidak mengeluarkan berbagai jenis cairan (enzim, asam lambung, hormon) seperti yang dihasilkan oleh lambung. Dengan tidak adanya enzim yang dihasilkan paparan terhadap racun pada esofagus akan lebih besar dibandingkan organ tubuh yang lain karena barrier pertahanan kurang.<sup>5</sup> Esofagus yang akan dijadikan preparat histopatologis yaitu esofagus sepertiga bagian distal karena bagian distal ini tidak terkena sonde.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa pada pemberian formalin peroral menimbulkan perubahan struktur histologi mukosa esofagus pada semua tingkat dosis, yaitu dosis 0,019 -0,025 ml/hari, 0,038 -0,050 ml/hari, dan 0,075 - 0,100 ml/hari. Perubahan yang terjadi meliputi deskuamasi epitel, erosi epitel, dan ulserasi epitel dengan batas-batas kerusakan sebagai berikut. Deskuamasi epitel yaitu epitel terlepas sampai sebatas sepertiga atas bagian epitel mukosa esofagus.

Erosi epitel berupa celah sampai sepertiga tengah bagian epitel mukosa esofagus. Sedangkan batas kerusakan pada tingkat ulserasi epitel adalah sampai sebatas sepertiga bawah bagian epitel mukosa esofagus, mendekati lamina propia esofagus.

Tabel 5 tentang rerata perubahan gambaran histopatologis mukosa esofagus tikus wistar menunjukkan peningkatan perubahan mukosa dari kelompok Perlakuan 1 sampai kelompok Perlakuan 3. Peningkatan jumlah rerata pada setiap kelompok perlakuan ini membuktikan bahwa terdapat perubahan gambaran histopatologis mukosa esofagus yang berbeda pada setiap kelompok sesuai dengan dosis perlakuan yang diberikan. Semakin besar dosis perlakuan yang diberikan maka semakin meningkat jumlah rerata kerusakan mukosa esofagus.

Hasil uji beda antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang bermakna yaitu antara kelompok kontrol dengan Perlakuan 1 yang diberi dosis 0,019 -0,025 ml/hari , antara kontrol dengan Perlakuan 2 yang diberi dosis 0,038 -0,050 ml/hari dan antara kontrol dengan Perlakuan 3 yang diberi dosis 0,075 - 0,100 ml/hari. Arti dari berbeda bermakna di sini adalah terdapat perbedaan gambaran histopatologis esofagus tikus wistar antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. Hal itu menunjukkan adanya hubungan antara formaldehid dengan presentase abnormalitas gambaran histopatologis esofagus tikus wistar.

Hasil uji beda antar kelompok perlakuan juga menunjukkan perbedaan yang bermakna yaitu antara kelompok Perlakuan 1 dengan Perlakuan 2, antara Perlakuan 1 dengan Perlakuan 3, antara Perlakuan 2 dengan Perlakuan 3. Hasil

perbedaan bermakna ini membuktikan bahwa terdapat perbedaan gambaran histopatologis esofagus tikus wistar antar kelompok perlakuan.

Perubahan gambaran histopatologis mukosa esofagus tikus wistar disebabkan oleh karena efek korosif formalin secara langsung pada mukosa esofagus.<sup>10</sup> Ketika formalin dimasukkan lewat sonde, formalin akan mengalir ke sekitar mukosa esofagus. Formalin tersebut akan mengikis permukaan epitel mukosa esofagus secara bertahap dimulai dari deskuamasi epitel, erosi epitel, lalu sampai pada tahap ulserasi epitel. Sepertiga bagian distal esofagus tersusun dari otot polos. Otot polos ini mempunyai kemampuan yang besar dalam regenerasi epitel.<sup>20</sup> Namun regenerasi epitel mukosa tersebut akan berkurang karena paparan bahan korosif tersebut berlangsung secara terus menerus dalam kurun waktu 12 minggu.

Dalam proses penelitian ini, sonde yang dipergunakan dalam pemberian formalin adalah sonde khusus untuk cairan dengan panjang 7,5 cm dan berdiameter 2 mm. Pada saat pemberian formalin, sonde dimasukkan ke dalam esofagus sedalam 3 cm sampai 4 cm. Adapun panjang dari esofagus tikus wistar adalah 7 cm sampai 8 cm. Ujung sonde cairan ini terbuat dari timah dan berbentuk bulat sehingga akan mencegah adanya risiko perlukaan mukosa esofagus pada saat pemberian formalin lewat sonde.

Berikut adalah beberapa kendala yang juga merupakan keterbatasan dari penelitian ini. Pada penelitian ini setiap ekor tikus Wistar ditempatkan di kandang yang berbeda, hal ini dapat memberikan dampak stress karena tikus Wistar terbiasa untuk hidup secara koloni. Faktor lingkungan yaitu kandang yang sempit

juga dapat memberikan dampak stress kepada tikus. Daya tahan dan kerentanan setiap tikus yang berbeda satu sama lain juga mempengaruhi terhadap perubahan mukosa esofagus. Apabila daya tahan dan adaptasinya bagus, maka proses kerusakan mukosa esofagus juga akan berjalan lambat.

## **BAB 7**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **7.1 Simpulan**

Berdasarkan hasil analisa data diperoleh perubahan gambaran histopatologis esofagus tikus wistar pada kelompok perlakuan yang diberikan formalin peroral dengan dosis 0,019 -0,025 ml/hari, 0,038 -0,050 ml/hari, dan 0,075 - 0,100 ml/hari, sedangkan pada kelompok kontrol tidak mengalami perubahan histopatologis. Selain itu juga diperoleh hubungan dosis dengan perubahan histopatologis esofagus tikus wistar, dimana semakin tinggi dosis maka efek toksik pada esofagus akan semakin besar.

#### **7.2 Saran**

Sebaiknya perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh pemberian formalin menggunakan dosis yang biasa beredar di masyarakat dan juga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh pemberian formalin dengan dosis dan waktu yang lebih lama. Selain itu perlu dilakukan studi epidemiologi mengenai keracunan formalin di masyarakat.

## DAFTAR PUSTAKA



1. Suprayogi A. Makanan berformalin ditemukan di pasar [Internet]. c2011 [updated 2011 Jun 2; cited 2011 Sep 19]. Available from: <http://berita.liputan6.com/read/242317/daging-berformalin-disita-petugas>.
2. Bahan Tambahan Ilegal-Boraks, Formalin, Rhodamin B Dalam Foodwatch Sistem Keamanan Pangan Terpadu. Jakarta: BPOM RI; 2004.
3. WHO. Formaldehyde In : Air Quality Guidelines. 2<sup>nd</sup> ed. Denmark: WHO Regional Office for Europe; 2001.
4. Goldfrank LR. The clinical basic of medical toxicology. New York: Informahealthcare; 2009.
5. Price SA, Wilson LM. Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. Edisi 6. Jakarta : EGC; 2005.
6. Priyanto, Sunaryo H. Toksikologi Mekanisme, Terapi Antidotum, dan Penilaian Resiko. Edisi 1. Depok: Leskonfi; 2009.
7. Soffritti M, Maltoni C, Maffei F, Biagi R. Formaldehyde: An Experimental Multipotensial Carcinogen [Internet]. 2011[cited 2011 Oct 3]: 5(5):699-730. Available from: Sage journals online.
8. Pandey CK, Agarwal A, Baronia A, Singh N. Toxicity of ingested formalin and its management [Internet]. 2000[cited 2011 Oct 3]: 19(6):360-366. Available from: Sage journals online.

9. WHO. Guidelines for drinking water quality [Internet]. c2005 [updated 2010 Jan 10; cited 2011 Sep 19]. Available from: [http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/](http://www.who.int/water_sanitation_health/)
10. 'Formaldehyde' Report On Carcinogens: Carcinogen Profiles. Twelfth edition. Dept. Of Health And Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program. 2011; 12:198-200.
11. Klaassen CD. Casarett and Doull's Toxicology the basic science of poisons. New York: Mc Graw Hill; 2001.
12. Rose RL, Levi PE. Reactive methabolite. In : Hodgson E. A textbook of modern toxicology. Ed 3. New Jersey : Wiley interscience; 2004.
13. Sadiye K, Mustafa S, Ulker E, Nursal M. Effects of formaldehyde and xylene inhalations on fatty liver and kidney in adult and developing rats. Medwell Journal; 2010.
14. Snell, Richard S. Anatomi Klinik untuk Mahasiswa Kedokteran; alih bahasa Liliana Sugiharto. Edisi 6. Jakarta: EGC; 2006.
15. Eroschenko VP. Atlas Histologi di Fiore dengan Korelasi Fungsional. Edisi 9. Jakarta: EGC; 2003.
16. Guyton AC, Hall JE. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 11. Jakarta: EGC; 2008.
17. Kasno, Prasetyo A. Patologi rongga mulut dan traktus gastrointestinalis. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2005.
18. Underwood JCE, Sistem pencernaan. Dalam : Patologi umum dan sistemik vol 2. Edisi 2. Jakarta: EGC; 2000.

19. Barthel M, Hapfelmeier S, Quintanilla ML, Kremer M, Rohde M, Hogardt M, et al. Pretreatment of mice with streptomycin provides a *Salmonella enterica* serovar typhimurium colitis model that allows analysis of both pathogen and host. [Internet]. c2003. [updated 2008 June 15; cited 2009 Jan 31]. Available from <http://iai.asm.org/egi/content/full/71/5/2839/>
20. Junquiera JC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology. 8<sup>th</sup> ed. London: Prentice Hall International inc; 2005.

## LAMPIRAN

### Lampiran 1. *Ethical Clearance*

	<b>KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK) FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO DAN RSUP dr KARIADI SEMARANG</b> Sekretariat : Kantor Dekanat FK Undip Lt.3 Jl. Dr. Soetomo 18. Semarang Telp.024-8311523/Fax. 024-8446905	
<b>ETHICAL CLEARANCE</b> <b>No. 221/EC/FK/RSDK/2012</b>		
Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP. Dr. Kariadi Semarang, setelah membaca dan menelaah USULAN Penelitian :		
Peneliti I Judul Penelitian	: Ericko H. Iaymena : <b>Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat Selama 12 Minggu terhadap Gambaran Histopatologi Otak Tikus Wistar</b>	
Peneliti II Judul Penelitian	: Martina Wibowo : <b>Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat Selama 12 Minggu terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Wistar</b>	
Peneliti III Judul Penelitian	: Naomi Ditya Sari : <b>Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat Selama 12 Minggu terhadap Gambaran Histopatologi Esofagus Tikus Wistar</b>	
Peneliti IV Judul Penelitian	: Ridha Abdi Wahab : <b>Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat Selama 12 Minggu terhadap Gambaran Histopatologi Duodenum Tikus Wistar</b>	
Peneliti V Judul Penelitian	: Sherly Katerina : <b>Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat Selama 12 Minggu terhadap Gambaran Histopatologi Gaster Tikus Wistar</b>	
Peneliti VI Judul Penelitian	: Sugeng Pramono : <b>Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat Selama 12 Minggu terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Wistar</b>	



**KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK)  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
DAN RSUP dr KARIADI SEMARANG**  
Sekretariat : Kantor Dekanat FK Undip Lt.3  
Jl. Dr. Soetomo 18. Semarang  
Telp.024-8311523/Fax. 024-8446905



Pembimbing : dr. Gatot Suharto, Sp.F, M.Kes, S.H  
Dra. Ani Margawati, M.Kes, Ph.D

Penelitian : Dilaksanakan di  
- Laboratorium Biologi F-MIPA  
Unnes  
- Laboratorium Patologi Anatomi  
FK Undip

Setuju untuk dilaksanakan, dengan memperhatikan prinsip-prinsip yang dinyatakan dalam Deklarasi Helsinki 1975, dan Pedoman Nasional Etik Penelitian Kesehatan (PNEPK) Departemen Kesehatan RI 2004.

Pada laporan akhir peneliti harus melampirkan cara pemeliharaan & dekapitasi hewan coba.

Semarang, 18 Juni 2012  
Komisi Etik Penelitian Kesehatan  
Fakultas Kedokteran Undip/RS. Dr. Kariadi

Fakultas Kedokteran Undip  
Dekan

**dr. Endang Ambarwati, Sp.KFR(K)**  
NIP. 19560806 198503 2 001

**Prof. dr. Siti Fatimah Muis, M.Sc, Sp.GK**  
NIP. 19060806 195008 001

## Lampiran 2. Surat Ijin Penelitian



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN  
UNIVERSITAS NEGERI SEMARANG  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
LABORATORIUM JURUSAN BIOLOGI

Alamat : Gedung D11 FMIPA UNNES Kampus Sekaran Gunungpati Semarang 50229

### SURAT KETERANGAN

No. /UN. 37.1.4.5./PP/2012

Yang bertanda tangan di bawah ini, Ketua Jurusan Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang menerangkan bahwa mahasiswa berikut :

Nama : Naomi Ditya Sari  
NIM : 024008123  
Fakultas/ Universitas : Kodokteran / UNDIP Semarang  
Judul : Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat Selama 12 Minggu Terhadap Gambaran Histopatologi Esofagus Tikus Wistar


telah melakukan penelitian di Laboratorium Jurusan Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang pada bulan Mei - Juli 2012


Demikian Surat Keterangan ini kami buat untuk dapat digunakan sebagaimana perlunya.

Semarang, 10 Juli 2012

Mengetahui  
Ketua Jurusan Biologi FMIPA UNNES

Kepala Laboratorium

  
Andin Irsadi, S.Pd, M.Si  
NIP. 1974.03.1020.0003.1001

  
Dra. Lina Herlina, M.Si  
NIP. 19670207.199203.2001

### Lampiran 3. Cara Perhitungan Dosis

- a. Massa jenis ( $\rho$ ) formalin =  $1,08 \text{ g/cm}^3$  <sup>21</sup>
- b. Kandungan formaldehid dalam formalin 37% =  $37\% \times 1,08 \text{ gram/cm}^3 = 399,6 \text{ mg/ml} \rightarrow 1 \text{ ml formalin mengandung } 399,6 \text{ mg formaldehid} \rightarrow 3,996 \text{ mg/ } 0,01 \text{ ml.}$
- c. Dosis letal formaldehid tikus wistar =  $800 \text{ mg/kgBB/hari}$

1) Perlakuan pertama =  $1/16$  dosis letal =  $1/16 \times 800 = \mathbf{50 \text{ mg/kgBB/hari}}$

Berat badan tikus =  $150 - 200$  gram, maka dosis pada tikus (dalam mg) adalah **7,5 – 10 mg/hari**

Bila  $1 \text{ ml}$  formalin mengandung  $399,6 \text{ mg}$  formaldehid, maka dosis pada tikus (dalam ml) adalah  $7,5/399,6 \times 1 \text{ ml} - 10/399,6 \times 1 \text{ ml} = \mathbf{0,019 - 0,025 \text{ ml/hari}}$

2) Perlakuan kedua =  $1/8$  dosis letal =  $1/8 \times 800 = \mathbf{100 \text{ mg/kgBB/hari}}$

Berat badan tikus =  $150 - 200$  gram, maka dosis pada tikus (dalam mg) adalah **15 – 20 mg/hari**

Bila  $1 \text{ ml}$  formalin mengandung  $399,6 \text{ mg}$  formaldehid, maka dosis pada tikus (dalam ml)

adalah  $15/399,6 \times 1\text{ml} - 20/399,6 \times 1\text{ml} = \mathbf{0,038 - 0,050 \text{ ml/hari}}$

3) Perlakuan ketiga =  $\frac{1}{4}$  dosis letal =  $\frac{1}{4} \times 800 = \mathbf{200 \text{ mg/kgBB/hari}}$

Berat badan tikus = 150 – 200 gram, maka dosis pada tikus (dalam mg) adalah  $\mathbf{30 - 40 \text{ mg/hari}}$

Bila 1 ml formalin mengandung 399,6 mg formaldehid, maka dosis pada tikus (dalam ml) adalah  $30/399,6 \times 1\text{ml} - 40/399,6 \times 1\text{ml} = \mathbf{0,075 - 0,100 \text{ ml/hari}}$

## Lampiran 4. Metode Baku Histologi Pemeriksaan Jaringan

### A. Cara pengambilan jaringan dan fiksasi

- 1) Mengambil jaringan sesegera mungkin setelah mencit dikapitasi  
(maksimal 2 jam) dengan ukuran  $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$
- 2) Kemudian memasukkan ke dalam larutan fiksasi dengan urutan sebagai berikut:
  - a) Fiksasi dalam larutan formalin 10%
  - b) Dehidrasi dengan alkohol 30% selama 20 menit I, 20 menit II, dan 20 menit III  
  
Lalu dilanjutkan dengan Alkohol 40% 1 jam  
  
Alkohol 50% 1 jam  
  
Alkohol 70% 1 jam  
  
Alkohol 80% 1 jam  
  
Alkohol 90% 1 jam  
  
Alkohol 96% 1 jam  
  
(alkohol 70-80% dapat ditunda sampai keesokan harinya)
  - c) Larutan xylol alkohol 1:1 dengan waktu kurang lebih 24 jam
  - d) *Clearing* dengan larutan xylol 1,2,3 dengan waktu masing-masing 20 menit, sehingga jaringan terlihat tembus pandang
  - e) Xylol parafin 1:1 selama 20 menit/24 jam dengan dipanaskan dalam oven  $60^{\circ}$  celcius

- f) *Embeding* dan *bloking*: paraffin 1,2,3 selama 20 menit, lalu jaringan dicetak blok paraffin, kemudian didinginkan, sehingga cetakan dapat dibuka
- g) *Trimming*: memotong balok-balok paraffin sehingga jaringan mudah dipotong

### **B. Cara pemotongan blok (sectioning)**

- 1) Menyiapkan kaca objek bersih
- 2) Kaca objek diberi albumin ditengahnya
- 3) Blok yang sudah disiapkan dipotong dengan ketebalan 5 mikron, lalu dimasukkan dalam air panas kurang lebih 60<sup>0</sup> celcius. Setelah jaringan mengembang, jaringan diambil dengan kaca objek yang sudah diberi albumin
- 4) Keringkan
- 5) Parafin yang ada pada kaca objek atau jaringan dihilangkan dengan dipanaskan dalam oven 60<sup>0</sup> celcius atau dengan tungku

### **C. Pewarnaan**

Slide jaringan dimasukkan dalam:

- 1) Xylol 1, xylol 2, xylol 3 masing-masing 10 menit
- 2) Rehidrasi dengan alkohol xylol selama 5 menit
- 3) Bilas alkohol 30-96% masing-masing kurang lebih 30 menit
- 4) Bilas aquades 1x kurang lebih 10 menit
- 5) Rendam dalam hematoksilin kurang lebih 10 menit
- 6) Bilas dengan air mengalir sampai bersih

- 7) Bilas aquades, lalu acid alkohol (alkohol+NaCl 0.9%)
- 8) Bilas alkohol 50-96%
- 9) Eosin kurang lebih 2-58 mencit
- 10) Bilas alkohol 96% 2x
- 11) Bilas alkohol xylol
- 12) Keringkan dengan kertas saring, langsung dibersihkan kotoran-kotoran yang ada disekitar jaringan
- 13) Xylol 1(5 menit), xylol 2(5 menit), tetesi asam Canada, langsung ditutup kaca penutup
- 14) Maka jadilah preparat

## Lampiran 5. Hasil Analisis

### EXPLORE

#### Case Summaries

Rerata

kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
kelompok kontrol	5	1.1200	.10954	1.2000	1.00	1.20
kelompok perlakuan 1	5	2.0000	.50990	1.8000	1.60	2.80
kelompok perlakuan 2	5	2.9600	.08944	3.0000	2.80	3.00
kelompok perlakuan 3	5	3.3200	.10954	3.4000	3.20	3.40
Total	20	2.3500	.91508	2.8000	1.00	3.40

#### Tests of Normality

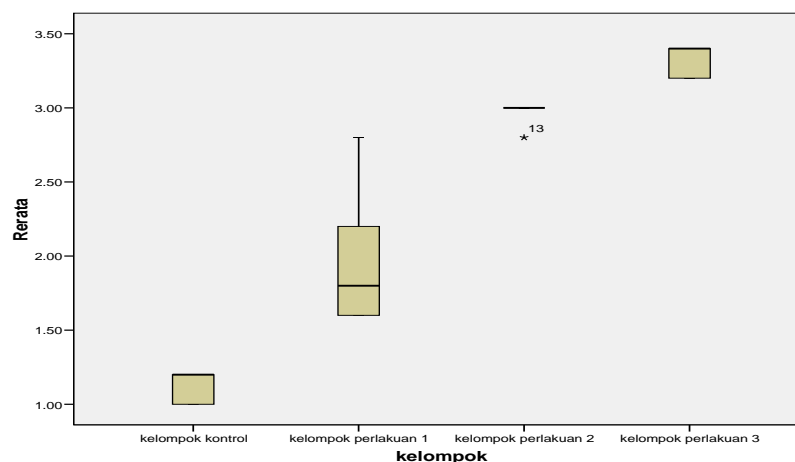
kelompok	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Rerata kelompok kontrol	.367	5	.026	.684	5	.006
kelompok perlakuan 1	.253	5	.200*	.854	5	.207
kelompok perlakuan 2	.473	5	.001	.552	5	.000
kelompok perlakuan 3	.367	5	.026	.684	5	.006

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

#### Test of Homogeneity of Variance

	Levene Statistic	df 1	df 2	Sig.
total Based on Mean	7.826	3	16	.002
Based on Median	2.430	3	16	.103
Based on Median and with adjusted df	2.430	3	5.823	.166
Based on trimmed mean	7.049	3	16	.003



## Non Parametric Tests

### Kruskal-Wallis Test

Ranks

kelompok	N	Mean Rank
Rerata kelompok kontrol	5	3.00
kelompok perlakuan 1	5	8.10
kelompok perlakuan 2	5	12.90
kelompok perlakuan 3	5	18.00
Total	20	

Test Statistics<sup>a,b</sup>

	total
Chi-Square	18.015
df	3
Asy mp. Sig.	.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: kelompok

## Post Hoc Tests

### Mann-Whitney Test

Ranks

kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
total kelompok kontrol	5	3.00	15.00
kelompok perlakuan 1	5	8.00	40.00
Total	10		

Test Statistics<sup>b</sup>

	total
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.660
Asy mp. Sig. (2-tailed)	.008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

## Ranks

kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
total kelompok kontrol	5	3.00	15.00
kelompok perlakuan 2	5	8.00	40.00
Total	10		

Test Statistics<sup>b</sup>

	total
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.739
Asy mp. Sig. (2-tailed)	.006
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

## Ranks

kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
total kelompok kontrol	5	3.00	15.00
kelompok perlakuan 3	5	8.00	40.00
Total	10		

Test Statistics<sup>b</sup>

	total
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.694
Asy mp. Sig. (2-tailed)	.007
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

## Ranks

kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
total kelompok perlakuan 1	5	3.10	15.50
kelompok perlakuan 2	5	7.90	39.50
Total	10		

Test Statistics<sup>b</sup>

	total
Mann-Whitney U	.500
Wilcoxon W	15.500
Z	-2.603
Asy mp. Sig. (2-tailed)	.009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

## Ranks

kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
total kelompok perlakuan 1	5	3.00	15.00
kelompok perlakuan 3	5	8.00	40.00
Total	10		

Test Statistics<sup>b</sup>

	total
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.660
Asy mp. Sig. (2-tailed)	.008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

## Ranks

kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
total kelompok perlakuan 2	5	3.00	15.00
kelompok perlakuan 3	5	8.00	40.00
Total	10		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	total
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.739
Asy mp. Sig. (2-tailed)	.006
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

## Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian



Gambar 10. Penimbangan berat badan tikus wistar



Gambar 11. Kandang tikus dan minum ad libitum



Gambar 12. Dekapitasi tikus



Gambar 13. Perbandingan panjang sonde dan esofagus



Gambar 14. Pemotongan organ esofagus



Gambar 15. Proses pembuatan preparat esofagus



Gambar 16. Proses pembacaan preparat

## Lampiran 6. Biodata Mahasiswa

### Identitas

Nama : Naomi Ditya Sari  
 NIM : G2A008123  
 Tempat/tanggal lahir : Wonosobo/4 April 1990  
 Jenis kelamin : Perempuan  
 Alamat : Jl. Kintelan No. 14 Semarang  
 Nomor Telpon : -  
 Nomor HP : 081329096560  
 e-mail : [naomi\\_dityasari@yahoo.com](mailto:naomi_dityasari@yahoo.com)

### Riwayat Pendidikan Formal

1. SD : SD St. Antonius 02 Semarang Lulus tahun : 2002
2. SMP : SMP Negeri 3 Pati Lulus tahun : 2005
3. SMA : SMA Negeri1 Pati Lulus tahun : 2008
4. FK UNDIP : Masuk tahun : 2008

### Keanggotaan Organisasi

1. Sie.Doa BK Keagamaan PMKK FK UNDIP Tahun 2009 s/d 2012
2. Sie.Coass BK Keagamaan PMKK FK UNDIP Tahun 2012 s/d 2013

### Pengalaman Penelitian

1. Judul : - Tahun : -

### Pengalaman Publikasi Tulisan Ilmiah

1. Judul : -

### Pengalaman Presentasi Karya Ilmiah

1. Judul : - Forum : - Tahun :-

### Pengalaman Mengikuti Lomba Karya Ilmiah

1. Judul : - Penyelenggara : - Prestasi : -

