

**PEMBERIAN FORMALIN TERHADAP GAMBARAN
HISTOLOGI ORGAN TIKUS WISTAR : *LITERATURE*
*RIVIEW***

**Disusun untuk memenuhi syarat untuk menyelesaikan program pendidikan
diploma III Analis Kesehatan di STIKes Karsa Husada Garut**



Disusun oleh:

TASSYA NUR ARYANI

KHGE 18029

SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN KARSA HUSADA GARUT

PROGRAM STUDI DIII ANALIS KESEHATAN

2020/2021

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, KTI ini, adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (A,Md.Kes) baik dari STIKes Karsa Husada maupun diperguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain kecuali arahan Tim pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah pengarang dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila kemudian dari terdapat penyimpangan dan ketidak benaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya ini, serta sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di STIKes Karsa Husada Garut.

Garut, Agustus 2021
Yang membuat penyusunan

(Tassya Nur Aryani)
NIM: KHGE 18029

LEMBAR PERSETUJUAN

NAMA : TASSYA NUR ARYANI
NIM : KHGE 18029
**JUDUL : PEMBERIAN FORMALIN TERHADAP GAMBARAN
HISTOLOGI ORGAN TIKUS WISTAR : LITERATURE
RIVIEW**

KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan Untuk Menempuh Ujian Pada Program Studi D-III Analis Kesehatan
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Karsa Husada Garut

Garut, Juli 2021

Menyetujui.

Pembimbing



Mamay S.Pd., M.Si

LEMBAR PERSETUJUAN
SIDANG KARYA TULIS ILMIAH

Yang bertandatangan dibawah ini , menyatakan bahwa:

Nama : TASSYA NUR ARYANI

NIM: : KHGE 18029

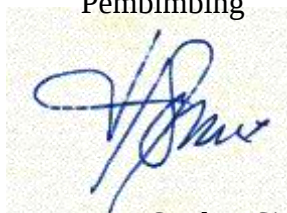
Program Studi : D-III Analis Kesehatan STIKes Karsa Husada Garut

Mahasiswa yang bersangkutan telah disetujui untuk melakukan sidang penelitian dengan judul:

**PEMBERIAN FORMALIN TERHADAP GAMBARAN HISTOLOGI
ORGAN TIKUS WISTAR :*LITERATURE REVIEW***

Demikian persetujuan ini kami buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Garut, Juli 2021
Menyetujui,
Pembimbing



Mamay, S.Pd, M.Si

LEMBAR PENGESAHAN

NAMA :TASSYA NUR ARYANI
NIM :KHGE 18029
**JUDUL : PEMBERIAN FORMALIN TERHADAP GAMBARAN
HISTOLOGI ORGAN TIKUS WISTAR**

KARYA TULIS ILMIAH

Karya Tulis Ilmiah ini telah disidangkan dihadapan
Tim Penguji Program Studi D-III Analis Kesehatan
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan
Karsa Husada Garut

Menyetujui,

Penguji I



(Elang M Atoilah, S.Sos.,M.kes)

Penguji II



(Muhammad. Hadi Sulhan ,S.Si.,M.Sc)

Mengetahui,
Ketua Prodi D-III Analis Kesehatan



(Muhammad. Hadi Sulhan ,S.Si.,M.Sc)

Mengesahkan,
Pembimbing



(Mamay,S.Pd.,M,Si)

**LEMBAR PERSETUJUAN
PERBAIKAN SIDANG KARYA TULIS ILMIAH**

NAMA : TASSYA NUR ARYANI
NIM : KHGE 18029
**JUDUL : PEMBERIAN FORMALIN TERHADAP GAMBARAN
HISTOLOGI ORGAN TIKUS WISTAR: *LITERATUR
REVIEW***

Menyatakan bahwa mahasiswa diatas telah melaksanakan perbaikan sidang sidang
Karya Tulis Ilmiah

Garut, November 2021

Menyetujui,

Dosen Pembimbing



Mamay, S.Pd., M.Si

Penguji 1



Elang M Atoilah S.Sos., M.Kes

Penguji 2



Muhammad Hadi Sulhan,
S.Si., M.Sc

ABSTRAK

Pemberian Formalin Terhadap Histologi Organ Tikus Wistar: *Literature Review*

Terdiri dari V BAB 58 Halaman, 3Tabel, 3 Lampiran

Formalin merupakan bahan tambahan yang efisien, tetapi dilarang karena sifatnya yang berbahaya terhadap kesehatan. Meskipun penggunaan dalam makanan dimasyarakat luas dan ini berulang kali terjadi, dampak formalin tidak tampak secara langsung sehingga sulit diproses secara hukum terhadap produsen yang memanfaatkan formalin sebagai pengawet. Penelitian ini dilakukan untuk mendeteksi lesi histologi pada tikus yang berbeda setelah paparan kronis uap formaldehida. Dengan Metode penelitian. Metode Penelitian menggunakan pendekatan *Literatur Review* yaitu mengkaji, mengevaluasi, dan menafsirkan semua peneliti yang tersedia pada topik yang menarik dengan penelitian yang relevan. Sumber untuk melakukan tinjauan *literatur* yaitu dengan penelusuran melalui Google scholar lalu artikel dipilih dengan meninjau judul dan abstrak artikel, yang melibatkan 3 artikel. Hasil Penelitian menunjukkan bahwa ada beberapa perubahan pada kelompok yang terpapar seperti organ tikus, paparan formaldehida yang berlebihan menyebabkan lesi pada organ yang berbeda tetapi efek toksiknya terlihat terutama pada system pernapasan. Hal tersebut terbukti dari hasil penelitian dari jurnal-jurnal tersebut. Terimakasih kepada Bapak Elang M Atoilah S.Sos.,M.Kes sebagai penguji 1, dan Bapak Muhammad Hadi Sulhan, S.Si.,M.Sc selaku penguji 2.

Kata Kunci: Formalin, Mencit, Organ

Daftar Pustaka : 23 (2011-2019)

ABSTRACT

Administration of Formalin on Histopathology of Wistar Rat Organs: *Literature Review*

Administration of Formalin to Wistar Rat Organ Histology: Literature Review

Consists of V CHAPTER 58 Pages, 3 Tables, 3 Appendices

Formalin is an efficient additive, but is prohibited due to its hazardous health properties. Although the use in food in the wider community and this has happened repeatedly, the impact of formaldehyde is not visible directly so that it is difficult to legally process the producers who use formaldehyde as a preservative. This study was carried out to detect histological lesions in different mice after chronic exposure to formaldehyde vapor. With research methods. The research method uses a Literature Review approach, which is to examine, evaluate, and interpret all available researchers on topics of interest with relevant research. The source for conducting a literature review is by searching through Google scholar and then the articles are selected by reviewing the title and abstract of the article, which involves 3 articles. The results showed that there were some changes in the exposed group such as rat organs, excessive formaldehyde exposure caused lesions in different organs but the toxic effect was seen mainly on the respiratory system. This is evident from the results of research from these journals. Thanks to Mr. Elang M Atoilah S.Sos., M.Kes as examiner 1, and Mr. Muhammad Hadi Sulhan, S.Si., M.Sc as examiner 2.

Keywords: Formalin, Mice, Organ

Bibliography : 23 (2011-2019)

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur marilah kita panjatkan kehadirat Allah SWT bahwasanya dengan rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini yang merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan Studi DIII Analisis Kesehatan STIKes Karsa Husada Garut. Adapun judul dari Karya Tulis Ilmiah ini adalah **“PENGARUH PEMBERIAN FORMALIN TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI TIKUS WISTAR”**

Dalam penulisan Karya Tulis Ilmiah ini penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar besarnya kepada orang tua yang telah memberiksan doa dan dukungan baik moril maupun material yang tiada hentinya, serta kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan proposal ini yaitu kepada yang terhormat:

1. Kepada Allah SWT yang telah memberi kelancaran dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
2. Bapak DR. H HADIAT.MA, selaku Ketua Pembina Yayasan Dharma Husada Insani Garut
3. Bapak. H. D. Saepudin, S.Sos, MKes. Selaku Ketua STIKes Karsa Husada Pengurus Yayasan Dharma Husada Insani Garut.
4. Bapak. H Engkus Kusnadi. S.Kep., M.Kes selaku ketua STIKes Karsa HUsada Garut
5. Bapak Muhammad Hadi Sulhan, S.Si, M.Sc selaku Ketua Program Studi DIII Analisis Kesehatan

6. Mamay , S.Pd, M.Siselaku pembimbing dalam pembuatan Karya Tulis Ilmiah ini.
7. Elang M Atoilah S.Sos.,M.Kes dan M. Hadi Sulhan S.Si.,M.Sc Selaku Penguji
8. Seluruh Dosen Pengajar Program Studi DIII Analis Kesehatan yang telah memberi ilmu dan pengetahuan selama hamper 3 tahun.
9. Kedua Orang Tua saya dan adik keluarga yang telah memberikan doa dan Support tiada hentinya, sehingga penulis ini dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
10. Teman – teman mahasiswa Program Studi DIII Analis Kesehatan Khususnya Kelas 3A yang telah sama sama berjuang selama 3 tahun ini yang telah memberikan saran-saran bermanfaat bagi penulis.

Penulis menyadari bahwa Karya Tulis Ilmiah ini jauh dari kata Kesempurnaan, Namun penulis berharap semoga karya tulis ilmiah ini dapat memberi manfaat bagi para pembaca.

Garut, Agustus 2021

Penyusun

DAFTAR ISI

PERNYATAAN LEMBAR PERSETUJUAN

LEMBAR PERSETUJUAN

SIDANG KARYA TULIS ILMIAH

LEMBAR PENGESAHAN

LEMBAR PERSETUJUAN

PERBAIKAN SIDANG KARYA TULIS ILMIAH

ABSTRAK iv

ABSTRACT v

KATA PENGANTAR vi

DAFTAR ISI iii

DAFTAR GAMBAR vii

BAB I 1

PENDAHULUAN 1

1.1 Latar belakang 1

1.2 Rumusan Masalah 4

1.3 Tujuan penelitian 5

1.4. Manfaat Penelitian 5

1.4.1 Manfaat Teoritis 5

1.4.2 Manfaat Praktis 5

TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Formalin.....	6
2.1.1 Metabolisme Formalin	7
2.2 Ginjal.....	8
2.2.1 Fisiologi ginjal.....	9
2.2.2 Histologi Ginjal.....	10
2.2.3 Cedera Tubulus Proksimal	12
2.3 Toksisitas pada system saraf (neurotoksisitas)	12
2.3.1 Sistem Saraf	12
2.3.2 Karakteristik dari sistem saraf.....	13
2.4 Hepar.....	19
2.4.1 Anatomi Hepar	19
2.4.2 Histologi Hepar.....	20
2.4.3 Fisiologi Hepar	22
2.4.4 Patologi Hepar	25
2.5 Duodenum.....	29
2.5.1 Anatomi dan Fisiologi Duodenum.....	29
2.5.2 Vaskularisasi dan innervasi.....	32
2.5.3 Pembuluh limfe.....	34
2.5.4 Histologi	35

2.5.5 Jejas pada Duodenum	37
BAB III	39
METODE PENELITIAN	39
3.1 Desain Penelitian	39
3.2 Strategi pencarian literature	39
3.3 Kriteria Ekslusi dan kriteria Inklusi	39
BAB IV	43
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	43
1.1 Hasil Penelitian.....	43
1.2 Pembahasan	45
BAB V	54
SIMPULAN DAN SARAN	54
5.1 Simpulan	54
5.2 Saran	54
DAFTAR PUSTAKA	viii

DAFTAR TABLE

Tabel 3. 1 Format PICO dalam literature Review.....	40
Tabel 3. 2 Jadwal Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
Tabel 4.1 Jurnal Hasil Penelitian	32
Tabel 4.2 Penelitian Jurnal 1.....	49
Tabel 4.3 Penelitian Jurnal 2.....	50
Tabel 4.4 Penelitian Jurnal 3.....	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Anatomi Ginjal.....	8
Gambar 2. 2 Histologi Ginjal.....	11
Gambar 2. 3 Ilustrasi Skematis dari Blood Brain Barrier	15
Gambar 2. 4 Skema cedera sel dan kematian sel	18
Gambar 2. 5Makroskopis Hepar	20
Gambar 2. 6 Trigonum Kiernan/ Area portal.....	21
Gambar 2. 7Hepatosit.....	22
Gambar 2. 8 Anatomi Duodenum	29
Gambar 2. 9Histology duodenum	35
Gambar 4.1 Histopatologi organ Trakea	49
Gambar 4.2 Inflamasi monobuklear trakea.....	51
Gambar 4.3 Lapisan Epitel Tubulus Ginjal	51
Gambar 4.4 Histopatologi testis.....	52

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Perkembangan pangan saat ini makin beragam bentuknya, baik itu dari jenis maupun dari rasa dan cara pengolahannya. Namun seiring dengan makin pesatnya teknik pengolahan pangan, penambahan bahan-bahan aditif pada produk pangan sulit untuk dihindari, salah satu yang banyak telah kita ketahui dengan adanya usaha untuk menjaga daya tahan suatu bahan dengan pemakaian berbagai macam bahan pengawet yang bertujuan untuk memperpanjang masa simpannya. (Cahyadi, 2008) Namun dalam kenyataan di masyarakat, masih banyak yang belum memahami perbedaan penguasaan bahan pengawet tersebut apakah untuk bahan pangan atau non pangan. (Sajiman et al., 2015) Formalin termasuk salah satu pengawet non pangan yang sekarang banyak digunakan untuk mengawetkan makanan. (Sajiman et al., 2015)

Formalin merupakan bahan tambahan yang efisien, tetapi dilarang karena sifatnya yang berbahaya terhadap kesehatan. Meskipun penggunaan dalam makanan dimasyarakat luas dan ini berulang kali terjadi. Pada agustus 2011 dilakukan unspeksi mendadak oleh jejaring pangan dari kantor ketahanan pangan, BPOM, dinas Pertanian, Dinas kelautan dan perikanan, disperindag, dan dinas Kesehatan Kota Semarang di pasar Johar. Hasil pemeriksaan dalam sidak tersebut diketahui makanan seperti, mie, basah, ikan asin, terasi, kerupuk siap makan

maupun mentah mengandung formalin yang kadarnya cukup tinggi dan berbahaya jika dikonsumsi. (Pratiwi et al., 2019)

Formalin mempunyai nama kimia formaldehida, merupakan aldehida berbentuknya gas dengan rumus kimia H_2CO . Formalin beredar di pasaran mempunyai kadar formaldehid yang bervariasi, antara 20% – 40%. (wiki, 2020) Formalin dapat masuk ke dalam tubuh melalui pernapasan, kontak langsung dan melalui mulut dengan memakan makanan mengandung formalin. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa formalin dapat mengganggu dan menyebabkan perdarahan sistem gastrointestinal, mengganggu sistem hepatorenal dan sistem saraf pusat (Anurag Agrawal, 2015)

Dampak formalin tidak tampak secara langsung sehingga sulit diproses secara hukum terhadap produsen yang memanfaatkan formalin sebagai pengawet. Dasar hukum yang melarang penggunaan formalin sebagai pengawet makanan yaitu UU No 7/1996 tentang pangan dan UU No 8/1999 tentang perlindungan Konsumen, PP No 28 tahun 2004 Tentang Keamanan Pangan, Peraturan Menteri Kesehatan No. 1168/Menkes/PER/X/1999. Hal ini disebabkan bahaya residu yang ditinggalkan bersifat karsinogenik bagi tubuh manusia. (Budianto, 2011)

Sedangkan pada penelitian tikus wistar dengan pemberian formalin secara peroral sehari-hari melewati air minum dengan dosis diatas 80mg/kgBB perhari selama 2 tahun didapatkan hasil berupa hiperlasia epitel mukosa lambung tanpa menghasilkan tumor. (Wibowo, 2012) Pada penelitian lain juga didapatkan efek toksik yang bersifat akut pada berbagai macam sistem organ termasuk sistem

pencernaan (gastro-intertinal), sistem nervus sentral, kardiovaskular, maupun sistem hepato-renal yang dapat menyebabkan pendarahan gastrointestinal (gastrointertinal hemorragik), kolaps dari pembuluh darah, tidak sadar atau konvulsi, asidosis metabolic berat, dan kesulitan bernapas akur. (Kochhar, 2013) (Bachaya, 2005)

Ginjal atau ren adalah sepasang organ diregio lumbalis yang memiliki berbagai fungsi, salah satunya adalah berfupa fungsi eksresi prosuk sisa metabolisme dalam bentuk urin, salah satunya kerusakan ginjal dapat dilihat dengan mengamati perubahan struktur histopatologi dari ginjal yang anataranya adalah kerusakan tubuloiterstital berupa dilatasi, cats, inflamasi, interstitial, fibrosis dan nekosis. (shabrina, 2020)

Otak adalah organ yang berperan untuk fungsi luhur, sensori, memori, motorik, dan fungsi vital lainnya . Seiring dengan perkembangan bayi jumlah neuron relative tetap, namun sel bertambah ukuranya dan koneksinya. Ukuran otak berhenti untuk bertambah setelah usia 6 tahun. Dengan demikian berarti sel otak tidak dapat berproliferasi apabila terjadi kerusakan (Otak, 2012)

Hepar adalah organ viscera abdominis yang terbesar. Menempati bagian superior cavum abdominis. Letaknya pada kwadran kanan atas abdomen. Berat hepar orang dewasa sekitar 2% berat badan, berwarna coklat kemerahan dalam keadaan segar, salah satu fungsi hepar adalah untuk memetabolisme hamper seluruh zat yang masuk kedalam tubuh. (Yudha & Purnawati, 2014)

Duodenum adalah bagian awal dari usus halus yang berstruktur bentuk C seperti tapal kuda dibawah lambung dan biasa disebut usus dua belas jari. Fungsi utamanya adalah absorpsi, walaupun ukurannya sangat pendek, area permukaannya sangat diperluas karena mukosanya berlipat dengan vili yang bisa dilihat secara mikroskopik. Secara farmokinetik, setiap zat kimia yang masuk akan mengalami proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Absorpsi zat kimia termasuk formalin di usus halus selalu jauh lebih cepat dibandingkan di lambung karena permukaan epitel usus halus jauh lebih cepat dibandingkan di lambung karena permukaan epitel usus halus jauh lebih luas dibandingkan dengan epitel lambung.(Soares, 2013)

Berdasarkan uraian diatas, peneliti ini ingin mengetahui mengenai efek pemberian formalin terhadap gambaran histologi organ tikus wistar. Diharapkan ada perubahan pada gambaran histologi . Organ dipilih sebagai yang diteliti dengan pertimbangan organ merupakan suatu bagian tubuh yang paling penting.

Waktu pemaparan diharapkan efek subakut sudah dapat terlihat pada organ. Pemilihan tikus sebagai hewan percobaan ini dilandaskan pada tidak etisnya jika dilakukan penelitian sejenis pada manusia, dan struktur histologi organ tikus tidak jauh berbeda dengan histologi organ pada manusia. (hartanto, 2012)

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan pada penelitian ini adalah Apakah terdapat perbedaan histotologi organ wistar pada pemberian formalin ?

1.3 Tujuan penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui perubahan gambaran histopatologi organ tikus sebagai akibat efek paparan formalin

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan ilmu pengetahuan bagi peneliti, masyarakat dan lembaga tentang pengaruh pemberian formalin peroral terhadap kerusakan organ.

1.4.2 Manfaat Praktis

Peneliti memperoleh pengetahuan dan informasi terkait dengan gambaran histologi organ tikus dengan hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan dan data bagi peneliti selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Formalin

Formalin atau metanal adalah senyawa organik dengan rumus kimia CH_2O merupakan senyawa kimia golongan aldehid sederhana. (Bachaya, 2005) Memiliki berat molekul sekitar 30g/mol, berat jenis 1.05-1.12 g/ml dengan kelarutan dalam air 100g/100ml pada suhu 20 derajat Celcius. Formalin secara alami merupakan residu hasil pembakaran bahan yang mengandung karbon, maupun oksidasi dari methanol. Dosis letal formalin peroral pada tikus adalah 800 mg/kg-1 berat badan. (Bachaya, 2005)

Formalin adalah larutan fomaldehida yang tersaturasi dalam air dengan kadar sebesar 37%. Zat ini banyak digunakan pada industrial, maupun medis. Memiliki ciri mudah menguap, tidak berwarna, dan berbau menyengat. Hasil penguapan dari formalin bersifat toksik untuk kesehatan.(Antoni, 2010)

Dalam kehidupan sehari-hari formalin biasa digunakan untuk aplikasi pengawetan industrial, disinfektan, biosida, maupun pengawet. Formalin mudah diserap dalam tubuh baik melalui inhalan maupun peroral. Formalin dapat menimbulkan gejala sesuai dengan dosis dan konsentrasinya. Pada dosis tinggi dapat terjadi gejala akut seperti rasa terbakar di mulut dan kerongkongan, ulkus pada saluran pencernaan, chest, dan abdominal pain, mual, muntah, diare, asidosis metabolik,

bahkan gagal ginjal yang berakibat kematian bahaya penggunaan formalin makanan. (Nikyulur, 2018)(Pandey, 2000)

Berbagai ambang batas yang ditentukan oleh *American Conference of Governmental and Industrial Hygienist (ACGIH)* yaitu 0.4 ppm, *National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)* yaitu 0.016 ppm selama periode 8 jam dan 0.1 ppm selama periode 15 menit, *International Programme on Chemical Safety (IPCS)* yaitu 0.1 mg/liter atau 0.2 mg/hari dalam air minum dan 1.5 mg – 15 mg perhari dalam makanan, sedangkan pada penelitian oleh WHO menyebutkan kadar formalin akan menimbulkan toksifikasi atau pengaruh negatif jika mencapai 6 gram. (Owen et al., 2005)

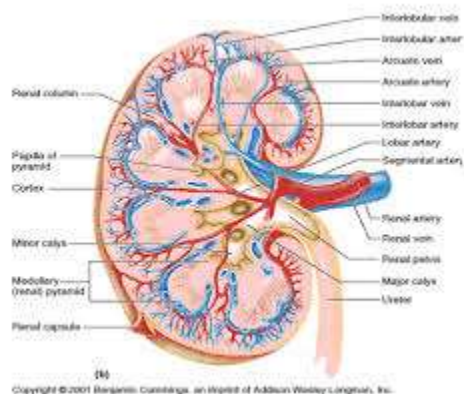
2.1.1 Metabolisme Formalin

Formalin dapat diserap dengan baik melalui inhalasi maupun peroral. Setelah diserap, formalin dengan cepat akan dipecah dan dimetabolisme dalam hepar, waktu paruhnya dalam plasma berkisar 1-1.5 menit. Formalin di dalam tubuh akan dirubah menjadi asam format di hepar oleh enzim formaline dehidrogenase. Selanjutnya asam format akan dieliminasi menjadi bentuk 10-formyl-THF melalui enzim formyl-tetrahydrofolate-synthetase (formyl-THF-synthetase) dan tetrahydrofolate (THF). 10-formyl-THF selanjutnya diubah menjadi karbondioksida dan air melalui aksi katalitik oleh formyl-THF-dehydrogenase (F-THF-DH). Formalin pada keadaan normal tidak disimpan pada jaringan tubuh, namun asam format sebagai produk metabolismenya

selain dapat disekresikan melalui urin dapat juga dioksidasi menjadi karbondioksida (CO₂) dan dikeluarkan melalui paru-paru, maupun masuk ke dalam molekul sel (Frank, 2009)

2.2 Ginjal

Ginjal adalah suatu organ di ruang retroperitoneal bagian posterior dari abdomen, pada posisi supinasi terletak pada vertebra torakal XII sampai vertebra lumbar III, dengan posisi ginjal sebelah kanan lebih rendah daripada ginjal kiri dikarenakan adanya hati di sebelah depannya. Berat dari ginjal 130-150 gram, dengan panjang 11 cm dan lebar 6 cm, berbentuk mirip kacang, berwarna coklat kemerahan. (shabrina, 2020)



Gambar 2. 1 Anatomi Ginjal

Permukaan luarnya halus dan licin, diselubungi oleh simpai (capsula) yang dilingkupi oleh fasia Gerota dan jaringan lemak perinefrik. Pada sisi medial ginjal

terdapat cekungan yang disebut hilus (hilum of kidney) yang ditembus oleh arteri dan vena renalis, nodul limfatikus, dan ureter. Pada irisan koronal ginjal tampak parenkim ginjal yang terbagi menjadi bagian korteks (renal cortex) dan medula (renal medulla), dengan tonjolan korteks disebut kolumna renalis (renal column), dan tonjolan medula disebut papila renalis (renal papila). (shabrina& andisa, 2020) (Drake, 2009)

2.2.1 Fisiologi ginjal

Unit fungsional dari ginjal adalah tubulus urinarius, yang merupakan struktur kompleks yang memodifikasi cairan yang melewatinya menjadi urine sebagai hasil akhir. Unit ini dapat dibagi menjadi nefron dan tubulus kolektivus, dimana dalam satu ginjal terdapat 1.3 juta nefron. Perdarahan ginjal melalui arteri dan vena renalis yang akan berlanjut sebagai arteri afferent dari ginjal. Dari arteri afferent berlanjut sebagai vena renalis. Filtrate dari hasil penyaringan di glomerulus akan masuk ke dalam tubulus ginjal (tubulus proximal, loop henle, dan tubulus distal), dan berlanjut ke dalam masuk ke tubulus kolektivus. (Nurul, 2011) (Sumarlina, 2015)

Tubulus proksimal merupakan bagian ginjal yang aktif pada aktifitas absorpsi maupun sekresi dengan panjang sekitar 14 cm dan diameter lumen 60 μm , maka dari itu tubulus proksimal sering mendapatkan paparan tertinggi dari zat toksik. (Nursalam, 2016)

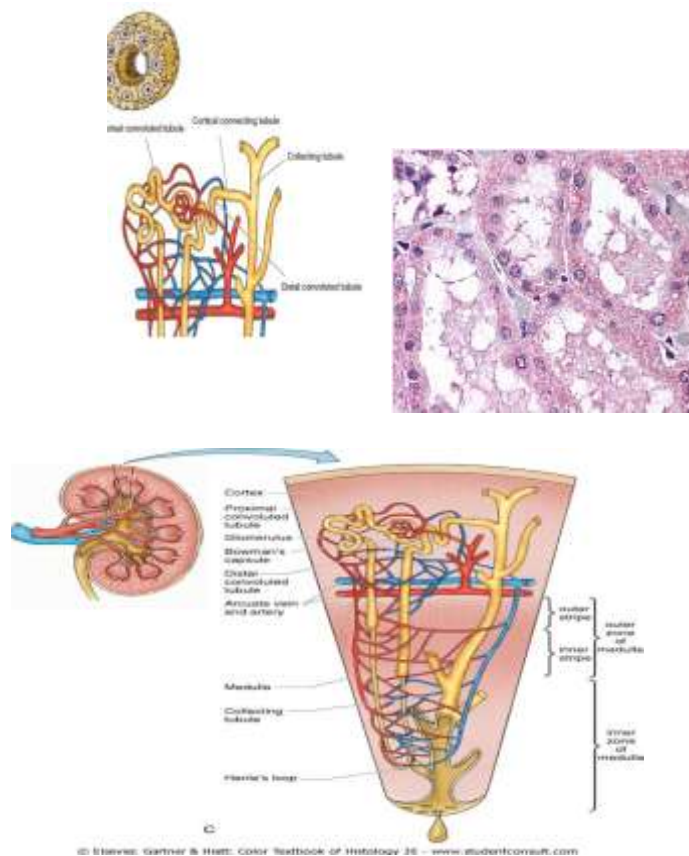
Tubulus proksimal juga disebutkan memiliki daya regenerasi yang mencakup 3 proses besar yaitu, migrasi, proliferasi, dan pengambilan fungsi fisiologis. (Erda, 2018) Proses migrasi berguna untuk menyingkirkan sel yang rusak dan digantikan dengan sel yang baru (proliferasi), proses ini berlangsung sekitar 7 hari, lalu terjadi pengambilan daya dan fungsi yang sama dengan sel normal sebelumnya (pengambilan fungsi fisiologis) yang berlangsung kurang lebih 6 hari. Namun daya regenerasi ini dapat berkurang dengan berjalanya replikasi sel dikarenakan adanya kesalahan replikasi dalam pembuatan enzim untuk menempel pada basal membran yang berfungsi sebagai pencegah apoptosis, atau terjadi kerusakan sel yang irreversible. (Erda, 2018) (voetseder, 2008)

2.2.2 Histologi Ginjal

Struktur histologi dari tubulus proksimal adalah epitel kolumnar atau piramid dimana bagian besar lebih lebar daripada aspeknya, batas sel tidak jelas, permukaan sel terdapat brush border, inti besar dan bulat, terletak agak ke arah basis. (Nursalam, 2016)

Pada umumnya dengan paparan rendah terjadi perubahan fisiologis dari tubulus proksimal, namun pada paparan dosis tinggi perubahan morfologi juga dapat terjadi. Terdapat dua perubahan morfologi yang sering terjadi pada ginjal adalah perubahan morfologi yang reversibel dan ireversibel. Perubahan reversibel antara lain adalah degenerasi sel tubulus, inflamasi sel tubulus dan

terbentuknya cast, sedangkan perubahan irreversibel dari sel tubulus antara lain adalah atrofi atau dilatasi lumen, fibrosis sel tubulus, dan yang paling berat adalah nekrosis sel tubulus. Perubahan irreversibel biasanya ditandai dengan hilangnya *brush border* dan inti sel memipih. (Nursalam, 2016)



Gambar 2. 2 Histologi Ginjal

2.2.3 Cedera Tubulus Proksimal

Untuk melihat tingkat kerusakan dari tubulus proksimal akan digunakan sistem skoring yang mengacu pada sistem skoring semikuantitatif Veniant. Kerusakan yang dilihat pada tubulointersisial berupa degenerasi (atrofi lumen, dilatasi tubulus, degenerasi epitel tubulus) dan nekrosis (inflamasi, fibrosis).(Nursalam, 2016) (Fausto, 2007)

2.3 Toksisitas pada system saraf (neurotoksisitas)

2.3.1 Sistem Saraf

Sistem saraf terdiri dari 2 bagian: sistem saraf pusat dan sistem saraf tepi. Sistem saraf pusat terdiri dari otak (encephalon) dan sumsum tulang belakang (medulla spinalis). Sistem saraf tepi terdiri dari 12 pasang saraf kranial dan 31 pasang saraf spinal. Sistem saraf tepi juga termasuk sistem simpatis (dari saraf spinal segmen torakalis dan segmen lumbalis) dan sistem parasimpatis (dari saraf kranialis dan saraf spinalis segmen sacralis). (fadila, 2020) (subidjo, 2020)

Sistem saraf pusat ini terdiri lebih dari 100 juta sel saraf (neuron). Dengan berat 3 pon (1300g-1400g), otak dibagi menjadi otak besar (cerebrum), otak kecil (cerebellum), dan batang otak (truncus cerebri). Sistem saraf pusat memiliki perlindungan seperti: peredam getaran yaitu cairan otak (Liquor Cerebro Spinal / LCS), perlindungan terhadap racun atau sisa metabolisme yang berbahaya yaitu sawar darah otak (Blood Brain Barrier / BBB). (fadila, 2020) (sudibjo, 2020)

Pada saat lahir berat otak manusia kurang dari 1 pon (350g-400g). Seiring dengan perkembangan bayi jumlah neuron relatif tetap, karena neuron bersifat post mitotik (tidak mengalami pembelahan). Namun sel bertambah ukurannya dan koneksi antar neuron. Ukuran otak berhenti untuk bertambah setelah usia 6 tahun. Otak adalah organ yang berfungsi untuk fungsi luhur, sensori, memori, motorik, dan fungsi vital lainnya. Sebagaimana dimaksud fungsi vital contohnya adalah homeostasis, detak jantung, tekanan darah, keseimbangan cairan tubuh, dan suhu tubuh. (fadila, 2020)

Satuan fungsional pada sistem saraf yang berfungsi sebagai konduktor impuls disebut sel saraf (neuron), yang terdiri dari perikarion, dendrit, dan axon. Jaringan penyokongnya adalah berbagai macam sel glia (yaitu: astrosit, oligodendrosit, mikroglia). Di sini astrosit berguna untuk mempertahankan microenvironment di sekeliling neuron dan menyokong BBB, oligodendrosit berperan untuk membentuk selubung myelin pada saraf pusat, sedangkan mikroglia berfungsi sebagai makrofag yang berfungsi dalam proses fagositosis. (champbell, 2006)

2.3.2 Karakteristik dari sistem saraf

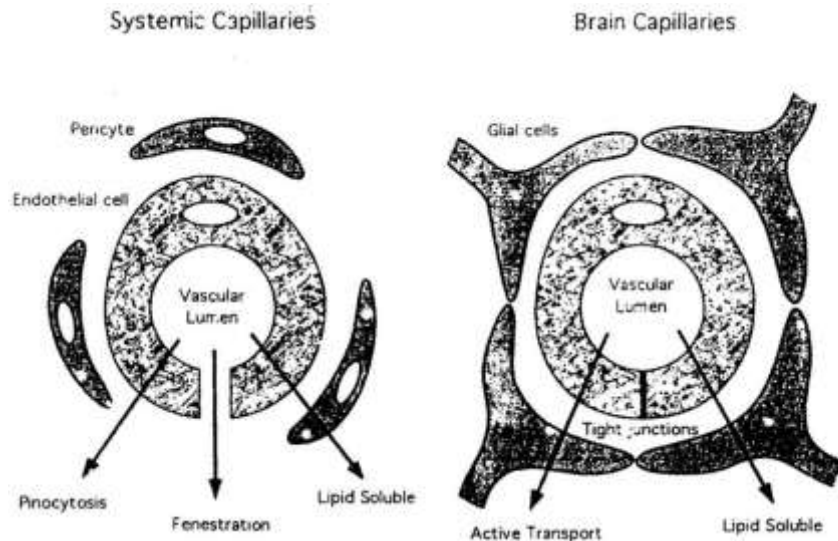
2.3.2.1 Blood brain barrier

Blood brain barrier terdapat pada seluruh sistem saraf pusat kecuali circumventricular organs. Blood brain barrier belum sempurna saat lahir, terlebih

lagi pada bayi prematur, sehingga bayi prematur memiliki faktor risiko keracunan terutama unconjugated bilirubin. (philbert, 2012)

Blood Brain Barrier merupakan sel endotel khusus di mikrovaskularisasi sistem saraf pusat ditambah dengan sel glia yang mengelilinginya. Pada umumnya sel endotel di luar sistem saraf pusat memiliki gap 4-nm (fenestra). Endotel pada sistem saraf pusat terdapat kekhususan, yaitu adanya tight junction di antara sel endotel. Sehingga sebuah zat harus masuk-keluar membran sel endotel. Blood brain barrier ini juga memiliki transporter xenobiotik yang mengeluarkan zat xenobiotik yang terlanjur masuk ke dalam sel endotel kembali ke darah. Sehingga suatu zat dapat menembus ke sistem saraf pusat hanya melalui transportasi aktif, atau sifat lipofilik yang membuat zat tersebut dapat melalui membran sel endotel sistem saraf pusat (philbert, 2012) (deeken, 2007) (fadila, 2020) (sudibjo, 2020)

Walaupun telah dilindungi oleh blood brain barrier sistem saraf pusat masih dapat terkena beberapa racun, misalnya metil merkuri yang memiliki efek utama pada saraf. Konsentrasinya pada otak sebanding dengan jaringan lainnya, walaupun lebih rendah sedikit dibanding konsentrasinya pada hati dan di ginjal. (Kacew, 2017)



Gambar 2. 3 Ilustrasi Skematis dari Blood Brain Barrier

2.3.2.2 Kebutuhan energi yang tinggi

Neuron memiliki kebutuhan metabolisme tinggi. Hal ini dihubungkan dengan pengaturan keluar-masuknya ion secara terus menerus pada depolarisasi dan repolarisasi, yang membutuhkan energi besar. Sehingga harus tersedia energi fosfat yang besar, walaupun dalam keadaan istirahat. (philbert, 2012), (Kacew, 2017)

Kebutuhan energi yang tinggi dalam bentuk nutrisi dan oksigen ini juga dihubungkan dengan pasokan darah otak dengan lebih kurang 20% dari total

cardiac output, sekitar 750ml/menit. Selain oleh darah, pemenuhan kebutuhan metabolisme otak juga dibantu oleh LCS. (Jemison, 2013)

Untuk memenuhi kebutuhan energi tersebut otak menggunakan glikolisis aerobik, yang menggunakan glukosa dan oksigen yang disuplai dari darah. Karena ketergantungannya pada glikolisis aerobik ini, maka otak menjadi organ yang sensitif terhadap gangguan suplai oksigen atau glukosa (Kacew, 2017) (philbert, 2012)

2.3.3 Cedera sel

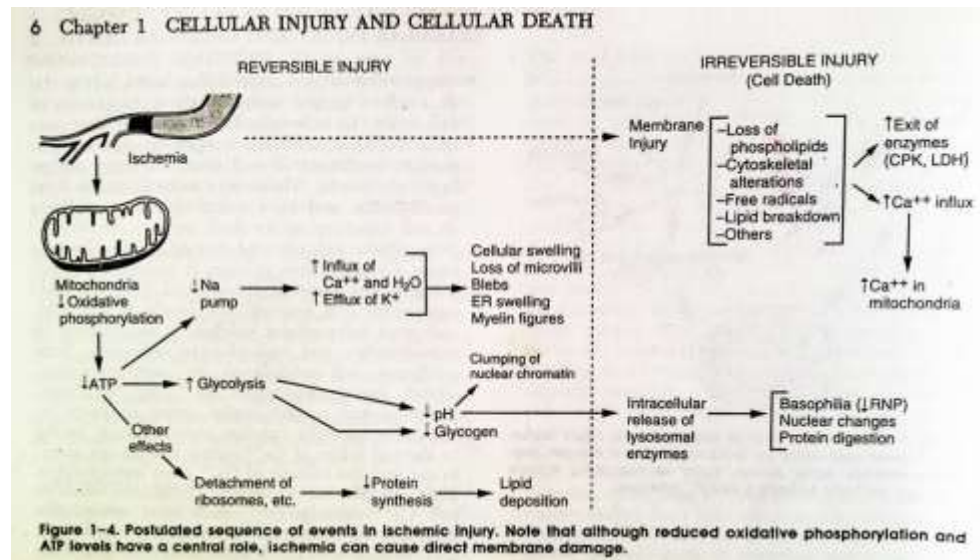
Pada keadaan normal sel berada dalam keadaan homeostasis yaitu terdapat keadaan seimbang antara sel dengan lingkungan sekitar. Gangguan homeostasis sel yang berlebihan akan membuat sel cedera. Sel yang cedera ditandai dengan perubahan baik secara biokimia maupun secara morfologi. Sel cedera tersebut berusaha untuk kembali menjadi normal (mekanisme adaptasi), apabila mekanisme adaptasi berhasil dan sel kembali menjadi normal maka cedera tersebut disebut cedera reversibel. Namun apabila proses cedera berlanjut mencapai “point of no return”, maka selanjutnya mekanisme adaptasi akan gagal dan merupakan suatu cedera yang ireversibel, dan sel tidak akan pernah kembali normal. (Fasto, 2016)

Secara umum tanda cedera reversibel pada sel adalah pembengkakan mitokondria dapat juga sobekan mitokondria, selanjutnya sel menjadi lebih besar karena akumulasi cairan dan bertambahnya vacuola. Sedangkan tanda cedera

ireversibel adalah myelinated mitochondria, calcified mitochondria, robekan membran plasma, perubahan inti (Fasto, 2016)

Mekanisme molekuler sel yang cedera hingga terjadinya kematian sel adalah suatu proses yang kompleks. Hal penting yang perlu diingat adalah target biokimia dari jejas tersebut baik membran sel, respirasi aerobik sel, sintesis enzim dan protein, serta kesatuan genetik sel tersebut. Dosis rendah dari toksin atau iskemia dapat menyebabkan cedera reversibel, sedangkan pada dosis tinggi atau iskemia lama dapat mengakibatkan kematian sel secara instan maupun perlahan. (Ramzi, 2017)

Sel yang mengalami paparan terhadap toksin atau mengalami iskemi dapat terjadi deplesi ATP. ATP sangat dibutuhkan oleh sel untuk transport membran, sintesis protein, lipogenesis, deasilasi-reasilasi. Karena deplesi ATP maka pompa pada membran sel akan terganggu, sehingga terjadi peningkatan Ca^{++} intrasel. Peningkatan Ca^{++} intrasel ini akan mengaktifkan enzim-enzim yang berpotensi berbahaya fosfolipase (memicu kerusakan membran sel), protease (merusak protein membran dan protein sitoskeletal), ATPase (memperburuk deplesi ATP), endonuklease (berhubungan dengan fragmentasi inti) (Haritos, 2009)



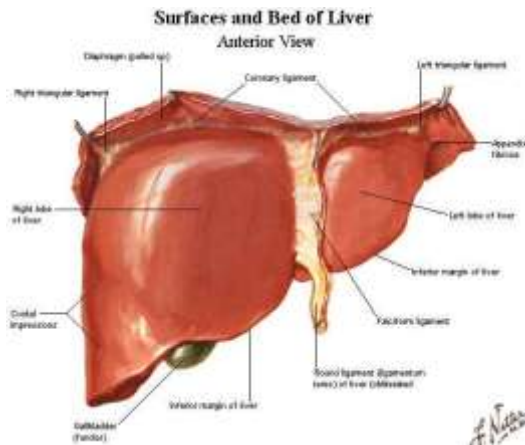
Gambar 2. 4 Skema cedera sel dan kematian sel

Pada keracunan formalin jejas yang terjadi adalah jejas kimia, dan seperti telah disebutkan sebelumnya bahwa mekanismenya adalah penghambatan respirasi oksidasi sehingga terjadi sindroma kekurangan energi yang dilaporkan terdapat kelainan putamen, globus palidus, dan claustrum. Skema cedera sel dan kematian sel. Dikutip dari Robbin pada CT SCAN, pada tingkat sel kelainan yang didapatkan adalah pembesaran mitokondria, pembesaran axon, kerusakan myelin, fragmentasi inti. (Louis, 2008)

2.4 Hepar

2.4.1 Anatomi Hepar

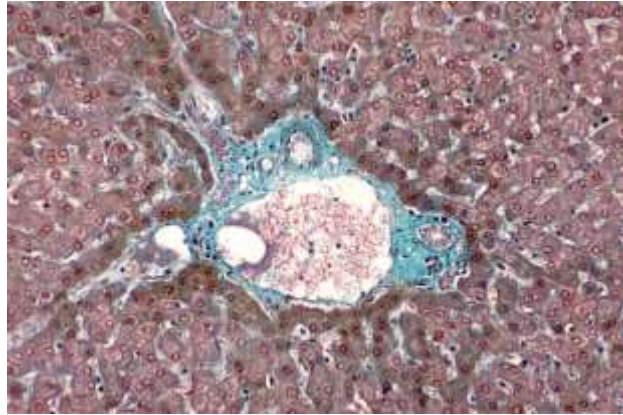
Hepar adalah organ viscera abdominis yang terbesar, menempati bagian superior cavum abdominis. Letaknya pada kwadran kanan atas abdomen, di regio hipokondrium kanan, epigastrium, dan sering sampai hipokondrium kiri sejauh linea lateralis kiri. Berat hepar orang dewasa sekitar 2% berat badan, berwarna coklat kemerahan dalam keadaan segar. Hepar secara anatomis dibagi menjadi 4 lobus, yaitu lobus dexter, lobus sinister, lobus caudatus, dan lobus quadratus. Hepar dilapisi kapsula jaringan ikat tipis yang disebut kapsula Glisson serta ditutupi oleh peritoneum. Daerah hilus (porta hepatis) merupakan tempat keluar masuknya pembuluh darah dan saluran empedu, yaitu tempat masuknya vena porta dan arteri hepaticapropria, serta keluarnya duktushepatikus kanan dan kiri. Bila vena porta dan arteri hepatica alirannya menuju porta hepatis, aliran vena hepatica adalah meninggalkan hepar untuk bermuara ke vena cava inferior. Vasa limfatikanya terdiri dari superficial dan profundus. Persarafan parenkim hepar oleh N.hepaticus yang berasal dari plexus hepaticus. Plexus ini memiliki serabut saraf simpatis dan parasimpatis N.X. Permukaan hepar sendiri mendapat persarafan dari nervi intercostales bawah. (Putri, 2020)



Gambar 2. 5 Makroskopis Hepar

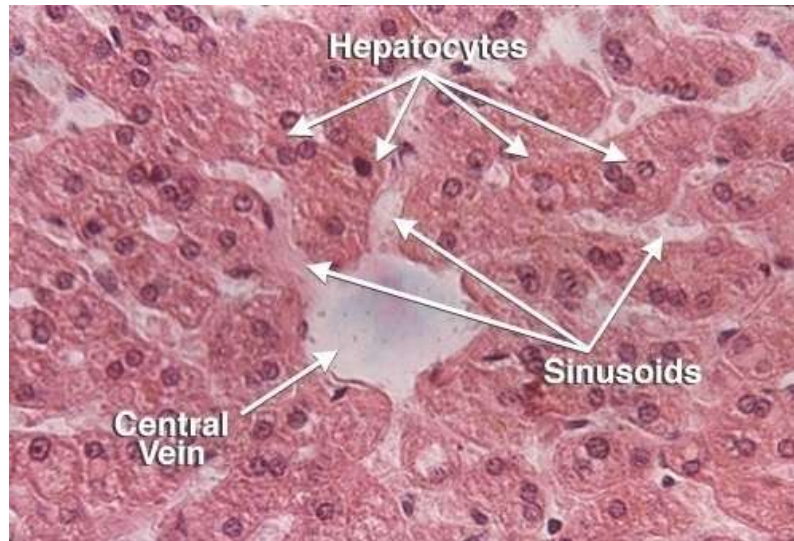
2.4.2 Histologi Hepar

Jaringan ikat portal yang merupakan lanjutan dari kapsula, mengelilingi unit struktural utama hepar yang tersusun sebagai lobulus hepar. Lobulus hepar yang satu dengan yang lain dipisahkan oleh jaringan pengikat dan pembuluh darah. Pembuluh darah terdapat pada pertemuan sudut-sudut heksagonal dari lobulus tersebut, membentuk suatu bangunan bernama trigonum Kiernan/ area portal. Pada trigonum tersebut, terdapat saluran-saluran yaitu cabang arteri hepatika, cabang vena porta, dan duktus biliaris. Ketiganya dikenal sebagai trias portal. Pada potongan melintang, lobulus hepar terlihat sebagai suatu struktur berderet yang tersusun radier dengan pusatnya yaitu v. sentralis, dan dipisahkan oleh sebuah celah yang disebut sinusoid hepar. Pada sinusoid terdapat sel Kupffer yang berfungsi untuk memfagosit eritrosit tua, memakan hemoglobin, dan mensekresi sitokin. (Rahmawati, 2013)



Gambar 2. 6 Trigonum Kiernan/ Area portal

Sel hepar atau hepatosit adalah sel yang berbentuk polihedral dengan permukaan 6 atau lebih, batas jelas, dan inti bulat di tengah. Hepatosit memiliki banyak mitokondria dan retikulum endoplasma halus sehingga sitoplasmanya berwarna eosinofilik. Di dalam sitoplasma terdapat lisosom, peroksisom, butir glikogen, dan tetesan lemak yang muncul terutama setelah puasa atau makan makanan berlemak. (Rahmawati, 2013)



Gambar 2. 7Hepatosit

Unit struktural terkecil hepar yang bernama lobulus hepar merupakan lobulus klasik hepar. Sedangkan unit fungsional utama hepar dinamakan lobulus portal. Lobulus portal terdiri dari bagian-bagian 3 lobulus klasik dengan duktus interlobularis sebagai pusatnya. Konsep terbaru mengenai unit fungsional terkecil adalah asinus hepar. Asinus hepar ialah bagian yang terletak di antara 2 vena sentralis dan memiliki cabang terminal arteri hepatis, vena porta, dan sistem duktuli biliaris. (Rahmawati, 2013)

2.4.3 Fisiologi Hepar

Hepar merupakan organ parenkim terbesar. Itulah sebabnya hepar memiliki ragam fungsi yang banyak serta rumit. Bahkan hepar berperan pada hampir setiap

fungsi metabolik tubuh, yaitu bertanggung jawab atas 500 aktivitas yang berbeda. Untungnya, hepar memiliki kapasitas cadangan yang besar, sehingga hanya dengan 10-20% jaringan yang berfungsi, hepar mampu mempertahankan kehidupan. Sebaliknya kerusakan hepar secara total dalam 10 jam saja dapat menyebabkan kematian. Hepar memiliki kemampuan regenerasi, sehingga ketika sebagian hepar diambil karena rusakpun, hepar masih dapat membentuk jaringan baru. Bagaimana cara hepar bisa melakukan regenerasi masih belum dapat diketahui secara pasti, namun ada kemungkinan regenerasi dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti hepatocyte growth factor, TNF- α , dan interleukin-6 (Hall, 2013) (Rahmawati, 2013)

Fungsi hepar antara lain sebagai berikut:

1) Pembentukan, metabolisme dan ekskresi empedu

Fungsi ini adalah fungsi utama dari hepar. Hepar mensekresi sekitar 1 liter empedu kuning tiap harinya. Garam empedu sendiri penting untuk absorpsi lemak di dalam usus halus. Setelah itu, sebagian besar garam empedu akan di reabsorpsi di ileum, kembali ke hepar, dan bisa kembali disekresi setelah dikonjugasi, atau di metabolisme menjadi bilirubin. (Hall, 2013)

2) Metabolisme karbohidrat

Hepar memegang peranan yang penting dalam metabolisme karbohidrat. Hepar mempertahankan glukosa darah normal, menyediakan energi untuk tubuh, dan menyimpan glukosa dalam bentuk glikogen. (Hall, 2013)

3) Metabolisme lemak

Hepar memegang peranan penting dalam sintesis kolesterol, dimana sebagian besar kolesterol akan diekskresi ke dalam empedu sebagai asam kolat. Fungsi lain hepar adalah menghidrolisis trigliserida, kolesterol, fosfolipid, dan lipoprotein menjadi asam lemak dan gliserol. (Hall, 2013)

4) Metabolisme protein

Semua protein plasma kecuali gama globulin disintesis oleh hepar. Protein yang dimaksud antara lain albumin, faktor pembekuan (Faktor I, II, V, VII, VIII, IX, X). Sebagian besar degradasi asam amino juga dialami di hepar, dengan proses deaminasi atau pembuangan gugus NH_3 . (Hall, 2013)

5) Metabolisme steroid

Hepar menginaktifkan dan mensekresi aldosteron, glukokortikoid, estrogen, progesteron, dan testosteron. (Hall, 2013)

6) Detoksikasi

Hepar bertanggung jawab atas biotransformasi zat-zat berbahaya untuk kemudian diekskresi lewat ginjal. Proses detoksifikasi memerlukan enzim-enzim hepar melalui proses oksidasi, reduksi, hidrolisis ataupun konjugasi.

Biotransformasi pertama melalui jalur oksidasi memerlukan enzim sitokrom P-450. Tingkatan metabolik selanjutnya adalah konjugasi glukoronide atau sulfat atau glutathione yang merupakan zat hidrofilik yang kemudian dilepaskan ke dalam plasma atau empedu oleh transport protein lokal di membran sel hepatosit yang kemudian diekresi ke ginjal atau saluran pencernaan. (Hall, 2013)

7) Penyimpanan vitamin dan mineral

Vitamin larut lemak (A,D,E,K), vitamin B12, tembaga, dan besi disimpan di dalam hepar. (Hall, 2013)

2.4.4 Patologi Hepar

Lesi awal kerusakan hepar akibat bahan kimia (obat) ditandai dengan lesi biokimiawi. Lesi tersebut memberikan rangkaian perubahan fungsi dan struktur pada hepar tersebut. Perubahan struktur hepar akibat obat yang dapat tampak pada pemeriksaan mikroskopis antara lain :

1) Radang

Radang adalah reaksi pertahanan tubuh melawan berbagai jejas. Secara mikroskopis tampak kumpulan sel –sel fagosit berupa monosit dan sel polimorfonuklear. (Gunawan, 2017)

2) Fibrosis

Fibrosis terjadi apabila kerusakan sel tanpa disertai regenerasi sel yang cukup. Secara makroskopis dapat berupa atrofi atau hipertrofi, tergantung kerusakan mikroskopisnya. (Gunawan, 2017)

3) Degenerasi

Degenerasi dapat terjadi pada inti maupun sitoplasma. Degenerasi yang dapat terjadi adalah :

1) Degenerasi Parenkimatososa

Degenerasi parenkimatososa sering disebut juga degenerasi albuminosa, degenerasi keruh, dan cloudy swelling. Degenerasi parenkimatososa merupakan degenerasi paling ringan serta reversible, ditandai dengan pembengkakan dan kekeruhan sitoplasma karena endapan protein. Hanya sebagian kecil dari struktur sel yang mengalami kerusakan, yaitu mitokondria dan retikulum endoplasma. Kerusakan ini mengakibatkan oksidasi sel terganggu sehingga sel yang sakit tidak dapat mengeliminasi air. Pada akhirnya air banyak tertimbun di dalam sel. (bhara, 2009) (Gunawan, 2017)

2) Degenerasi Hidropik

Degenerasi hidropik disebut juga ballooning degeneration karena sel hepar dapat mengalami pembengkakan sampai dua kali normal. Sifat degenerasi ini masih reversibel, hanya saja memiliki derajat yang lebih parah daripada degenerasi parenkimatososa. Degenerasi ini memberikan gambaran vakuola dari

ukuran kecil hingga besar yang berisi air dan tidak mengandung lemak (bhara, 2009). (Gunawan, 2017)

4) Nekrosis

Nekrosis adalah kematian sel atau jaringan pada organisme hidup, ditandai dengan perubahan morfologi sebagai tindakan degradasi progresif oleh enzim-enzim pada sel yang terjejas. Inti sel yang mati dapat terlihat lebih kecil, kromatin dan serabut retikuler menjadi berlipat-lipat. Inti bisa menjadi lebih padat (piknotik) yang dapat hancur bersegmen-segmen (karioreksis) dan kemudian sel menjadi eosinofilik (kariolisis). Sel hepar yang mengalami nekrosis dapat meliputi daerah yang luas atau daerah yang kecil. (bhara, 2009) (Gunawan, 2017)

Berdasarkan lokasi dan luas nekrosis dapat dibedakan menjadi berikut :

- 1) Nekrosis fokal, adalah kematian sebuah sel atau kelompok kecil sel dalam satu lobus. (bhara, 2009) (Gunawan, 2017)
- 2) Nekrosis zonal, adalah kerusakan sel hepar pada satu lobus. Nekrosis zonal dapat dibedakan menjadi nekrosis sentral, midzonal dan perifer. (bhara, 2009) (Gunawan, 2017)

- 3) Nekrosis masif yaitu nekrosis yang terjadi pada daerah yang luas. (bhara, 2009) (Gunawan, 2017)

Sedangkan berdasarkan bentuknya nekrosis dapat digolongkan antara lain :

- 1) Nekrosis koagulativa, terjadi akibat hilangnya fungsi sel secara mendadak yang diakibatkan hambatan kerja sebagian besar enzim. (bhara, 2009) (Gunawan, 2017)
- 2) Nekrosis likuefaktif, terjadi karena pencairan jaringan akibat enzim hidrolitik yang dilepaskan sel yang mati. (bhara, 2009) (Gunawan, 2017)
- 3) Nekrosis kaseosa,
merupakan bentuk campuran dari likuefaktif dan koagulatif. Secara makroskopik teraba kenyal seperti keju. Mikroskopik terlihat masa amorf yang eosinofilik. (bhara, 2009) (Gunawan, 2017)

Untuk mengukur perubahan histopatologis sel hepar, maka digunakan sistem skoring yang mengacu pada sistem skoring

Manja Roenigkyang dipublikasikan pada jurnal Histological Patterns in Drug Induced Liver Diseases sebagai berikut: (ramachandran, 2009)

- 1) Nilai 1 = sel hepar normal

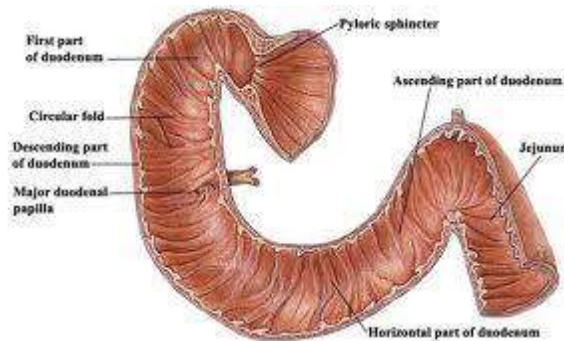
2) Nilai 2 = sel hepar degenerasi parenkimatosa

3) Nilai 3 = sel hepar degenerasi hidropik

4) Nilai 4 = sel hepar nekrosis

2.5 Duodenum

2.5.1 Anatomi dan Fisiologi Duodenum



Gambar 2. 8 Anatomi Duodenum

Duodenum merupakan bagian intestinum dengan panjang ± 25 cm, dimulai dari akhir pylorus lambung, disebelah kanan tulang belakang pada vertebra lumbal 1, kemudian membentuk C-shaped curve mengelilingi kaput pankreas dan akhirnya berhubungan dengan jejunum disebelah kiri vertebra lumbal 2. Duodenum merupakan bagian paling proksimal, paling lebar, paling pendek, dan paling sedikit pergerakannya dari bagian usus halus lainnya. (Miranda, 2017) (Faiz, 2005)

Duodenum dibagi menjadi 4 bagian:

- 1) Bagian pertama / superior / bulbus duodeni / duodenal cap / D1
- 2) Bagian kedua / vertikal / descendens / D2
- 3) Bagian ketiga / horizontal / transversal / D3
- 4) Bagian keempat / obliq / ascending / D4

Bagian pertama (duodenal cap) atau pars superior dengan panjang 5 cm bebas bergerak dan ditutupi oleh peritoneum.

Bagian kedua dari duodenum atau pars descendens dengan panjang 7,5 cm yang menurun disekitar caput pankreas merupakan retroperitoneal dan terfiksir karena adanya fusi dari peritoneum visceral disebelah lateral peritoneum perietale lateral dinding abdomen. Terdapat papilla duodenalis mayor didalamnya, yaitu tempat masuknya duktus biliaris komunis dan duktus pankreatikus wirsungi. Sedikit keatas dari papilla duodenalis minor terdapat tempat masuknya duktus pankreatikus satorini yang berukuran lebih kecil dinamakan papilla duodenalis minor. (Miranda, 2017)

Bagian ketiga dari duodenum atau pars horizontalis panjangnya sekitar 10 cm, berjalan horizontal ke arah kiri di depan dari aorta, vena cava inferior, columna vertebra L2 dan ureter, dan berakhir pada sebelah kiri pada vertebra L3. Disebelah anteriornya dilewati oleh pangkal mesenterium dan pembuluh darah mesenterika superior (Miranda, 2017)

Bagian keempat dari duodenum atau pars ascendens berjalan kearah atas samping kiri sepanjang 2,5 cm dan membentuk sudut

duodenojejunal pada radiks mesokolon transversal. Bagian ini berhubungan dengan jejunum sehingga disebut duodenon jejunal junction. Ujung bawah duodenum ditandai oleh lipatan peritoneal yang meregang ke kruris dekstra diafragma yang melapisi ligamentum suspensorium treitz. (Miranda, 2017)

Intestinum mempunyai dua fungsi utama yaitu pencernaan dan penyerapan atau absorpsi. Duodenum melanjutkan proses pencernaan makanan yang telah dilakukan oleh organ traktus digestivus sebelumnya. (Lorraine, 2005) Proses pencernaan selanjutnya oleh duodenum seperti pencernaan karbohidrat, lemak dan protein menjadi zat yang lebih sederhana oleh bantuan enzim-enzim dari pankreas. Untuk mencerna lemak juga dibutuhkan garam empedu untuk mengemulsinya, prosesnya terjadi ketika lemak yang bersentuhan mukosa duodenum menyebabkan kontraksi kandung empedu yang diperantarai oleh kerja kolesistokinin yang merupakan hasil sekresi dari mukosa duodenum. (Lorraine, 2005), (Saunders, 2011) Di epitel usus halus juga terdapat enzim penting untuk memecah disakarida maupun polimer glukosa kecil menjadi monosakarida yaitu lactase, sukrase, maltase dan alfa dekstrinase. (Saunders, 2011) Proses selanjutnya yaitu absorpsi zat-zat penting dari makanan yang telah dicerna sebelumnya. (Victor, 2008) Absorpsi gula, asam amino dan lemak sebagian besar terjadi di duodenum dan jejunum. Begitu pula absorpsi besi dan kalsium yang membutuhkan vitamin D. Vitamin larut lemak (A, D, E, K) di absorpsi

di duodenum dan dibutuhkan garam garam empedu dalam prosesnya. (Lorraine, 2005) (Saunders, 2011)

Efisiensi fungsi absorpsi duodenum ditingkatkan oleh sejumlah struktur yang meningkatkan permukaan total dari lapisan mukosa. Struktur ini disebut plika sirkularis (valvula koniventes). (Victor, 2008) Plika sirkularis meningkatkan daerah permukaan absorpsi mukosa menjadi tiga kali lipat. Pada duodenum juga terdapat Kelenjar duodenum (brunner) yang letaknya di submukosa. Kelenjar brunner menghasilkan mukus yang alkalis untuk melindungi dinding duodenum dari getah lambung yang sangat asam. Kelenjar ini juga menghasilkan hormon sekretin yang akan menghambat sekresi HCL gaster dan akan meningkatkan proliferasi epitel dalam usus halus (Victor, 2008)

2.5.2 Vaskularisasi dan innervasi

Vaskularisasi sistem gastrointestinal merupakan bagian dari sistem yang sangat luas yang disebut sirkulasi splanknik. Pada duodenum bagian proksimal vaskularisainya berasal dari cabang arteri pankreatikoduodenal superior, arteri pankreatikoduodenal anterior, dan arteri pankreatikoduodenal posterior. Sedangkan bagian distal duodenum mendapat vaskularisasi dari arteri pankreatikoduodenal inferior dan cabang dari arteri pankreatikoduodenal anterior et inferior. Arteri pankreatikoduodenal superior adalah cabang dari arteri gastroduodenale, sedangkan arteri pankreatikoduodenal

inferior, anterior dan posterior merupakan cabang dari arteri mesenterika superior. Arteri-arteri ini akan mengirimkan cabang-cabang arteri yang lebih kecil untuk melakukan penetrasi kedalam dinding duodenum dan menyebar di sepanjang berkas otot, kedalam vili intestinal dan kedalam submukosa untuk menyediakan fungsi sekretoris dan absorbtif. (Miranda, 2017) (Faiz, 2005) (Saunders, 2011)

Aliran vena duodenum tersusun paralel bersamaan dengan arteri pankreatikoduodenal anterior dan posterior. Vena pankreatikoduodenal posterosuperior akan bergabung dengan vena jejunalis dan vena pankreatoduodenal inferior anterior. Sebagian besar aliran vena pada cabang anterior ini berasal dari Trunkus gastrokolika atau Henle's trunk. Vena-vena duodenum mengalirkan darahnya ke sirkulasi portal. Vena superior bermuara langsung pada vena porta dan vena inferior bermuara pada vena mesenterika superior. (Miranda, 2017) (Faiz, 2005)

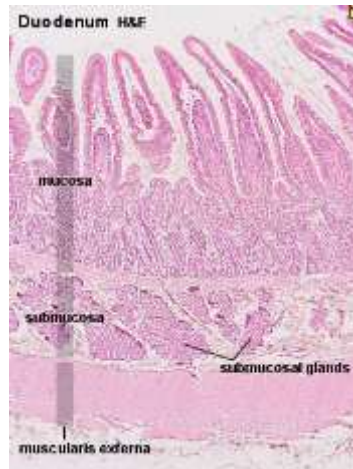
Persarafan GI tract diinervasi oleh sistem saraf otonom, yang dapat dibedakan menjadi ekstrinsik dan intrinsik (sistem saraf enterik). Inervasi ekstrinsik dari duodenum adalah parasimpatis yang berasal dari nervus Vagus dan simpatis yang berasal dari nervus splanikus pada ganglion celiac. Inervasi intrinsik dari plexus myenterikus Aurbach's dan plexus submucosal Meissner. Sel-sel saraf ini menginervasi target sel seperti sel-sel otot polos, sel-sel sekretorik dan sel-sel absorptive, dan juga sel-sel saraf

tersebut berhubungan dengan reseptor-reseptor sensoris dan interdigitatif yang juga menerima inervasi dari sel-sel saraf lain yang terletak baik didalam maupun di luar plexus. Sehingga pathway dari sistim saraf enterik bisa saja multisinaptik, dan integrasi aktifitasnya dapat berlangsung menyeluruh bersamaan dengan sistim saraf enterik (Miranda, 2017) (Lorraine, 2005)

2.5.3 Pembuluh limfe

Aliran limfe duodenum berjalan bersama-sama dengan vaskularisasinya. Pembuluh limfe duodenum mengalirkan cairan limfe keatas melalui noduli lymphatici pancreatikoduodenalis ke noduli lymphatici gastroduodenalis dan kemudian ke noduli lymphatici coeliacus dan ke bawah melalui noduli lymphaticipancreatico duodenalis ke noduli lymphatici mesentericus superior sekitar pangkal arteri mesenterika superior. (Miranda, 2017) (Faiz, 2005)

2.5.4 Histologi



Gambar 2. 9Histology duodenum

Histologi intestinum tenue ditandai dengan banyaknya penjurulan dari mukosa dan menonjol kepermukaan lumen yang disebut vili. Adanya vili intestinalis menjadikan perluasan mukosa menjadilebih efektif. (Victor, 2008) Pada dasarnya vili merupakan modifikasi dari permukaan mukosa. (Fawcett, 2009) Pada duodenum vili ini berbentuk seperti daun. Di antara vili terdapat muara kecil dari kelenjar tubular simplek yang di sebut kript Lieberkuhn atau kelenjar intestinal. Struktur yang juga terlihat pada duodenum yaitu plika sirkularis yang merupakan lipatan-lipatan mukosa yang sangat khas pada duodenum dan jejunum. (Anthony, 2017)

Dinding duodenum terdiri atas empat lapisan konsentris :

1) Lapisan paling luar yang dilapisi peritoneum, disebut serosa. Merupakan kelanjutan dari peritoneum, tersusun atas selapis pipih sel-sel mesothelial diatas jaringan ikat longgar dan pembuluh darah. (Victor, 2008)

2) Lapisan muskuler disebut juga tunika muskularis yang tersusun atas serabut otot longitudinal (luar) dan sirkuler (dalam). Pleksus mienterikus Aurbach terletak diantara kedua lapisan ini dan berfungsi mengatur otot sepanjang usus. (Saunders, 2011)

3) Lapisan selanjutnya yaitu submukosa yang hampir keseluruhan ditempati oleh kelenjar duodenal tubuler yang sangat bercabang. Kelenjar ini juga disebut kelenjar brunner yang merupakan ciri khas dari duodenum. Kelenjar brunner bermuara ke krypta Lieberkuhn melalui duktus sekretorius. Sekresi dari kelenjar brunner bersifat visceus, jernih, dengan pH alkalis (pH 8,2 – 9,3), berguna melindungi mukosa duodenum terhadap sifat korosif dari getah lambung yang asam dan mengoptimalkan pH usus bagi kerja enzim pankreas (Saunders, 2011) (Anthony, 2017)

4) Mukosa, yang merupakan lapisan dinding yang paling dalam. Terdiri dari 3 lapisan: lapisan dalam adalah muskularis mukosa, lapisan tengah adalah lamina propria, lapisan terdalam terdiri dari selapis sel-sel epitel kolumnar yang melapisi krypte dan villi-villinya. (Fawcett, 2009) (Saunders, 2011)

Fungsi utama krypte lieberkuhn ialah (1) pertumbuhan sel ; (2) fungsi eksokrin, endokrin, dan fungsi sekresi ion dan air ; (3) penyerapan garam, air

dan nutrien spesifik. Mukosa duodenum terdapat sel-sel absortif, yaitu Paneth, goblet dan sel enteroendokrin. Sel goblet berfungsi memproduksi dan mensekresi mucin untuk melindungi epitel dari abrasi dan mencegah lekatan dan invasi dari bakteri patogen. Sel enteroendokrin berfungsi mengendapkan bikarbonat alkalis dan mengendapkan garam perak, sel ini disebut sel argentafin. Untuk sel Paneth pada penelitian terdahulu tentang kandungan kimianya belum bisa menentukan fungsi sel Paneth tersebut. (Saunders, 2011), (Anthony, 2017)

2.5.5 Jejas pada Duodenum

Pada dasarnya pada sel yang terkena rangsangan patologis yang berupa jejas akan memberikan reaksi perubahan fungsi atau perubahan struktur sel yaitu retrogresif, progresif dan adaptatif yang berupa atrofi, hipertrofi, dysplasia dan metaplasia. (Himawan, 2006) Pada gastrointestinal akibat yang ditimbulkan dari jejas tergantung dari kedalamannya. Reaksinya berupa erosi mukosa yaitu kehilangan sebagian dari ketebalan mukosa dan ulserasi mukosa yaitu hilangnya seluruh tebal mukosa dan kadang terjadi defek yang lebih dalam lagi hingga mencapai muskularis propria. (Underwood, 2005)

Adanya stimulus baik eksogen maupun endogen yang menimbulkan jejas pada sel akan menyebabkan reaksi radang yakni berupa reaksi kompleks pada jaringan yang mempunyai vaskularisasi. Radang pada duodenum disebut duodenitis. (Obtuary, 2018) (Kumar, 2007) Pada duodenitis terjadi kerusakan

permukaan mukosa. Jika terjadi jejas pada duodenum, maka kelenjar brunner akan berperan dalam penyembuhan akibat jejas tersebut. Kelenjar brunner menghasilkan factor penumbuh epidermal (EGF) yang tahan terhadap tripsin, kemotripsin dan pepsin. Cara kerja EGF yakni memodulasi sekresi asam lambung dan mempengaruhi kecepatan proliferasi dalam kriptus usus. (Fawcett, 2009)

Manifestasi klinik duodentis berupa nyeri atau rasa tidak nyaman di epigastrium yg disebut sindrom dyspepsia. Pada gambaran histologis ditemui gambaran sel radang sampai mukosa lamina propria, desquamasi epitel, erosi, ulserasi pada mukosa duodenum. (Underwood, 2005)

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Desain penelitian ini adalah *system literature Review*. *System literature review* adalah penelitian dan pengembangan yang dilakukan untuk mengumpulkan serta mengevaluasi penelitian yang pada terkait focus topic tertentu. Tujuan dari system literature riview yaitu untuk mengidentifikasi, mengkaji, mengevaluasi, dan menafsirkan semua penilitian yang tersedia dengan bidang topic dengan pertanyaan penelitian tertentu yang relavan (Triandini, 2019)

3.2 Strategi pencarian literature

Sumber pencarian literature dengan mencari berbagai jurnal yang dipublikasikan melalui google scholar, waktu pencarian (februari-maret 2021), kata kunci yang digunakan ‘’ artikel atau jurnal yang sesuai dengan kriteria inklusi diambil untuk selanjutnya danalisis, kriteria jurnal yang direview adalah artikel jurnal penelitian berbahasa Indonesia.

3.3 Kriteria Ekslusi dan kriteria Inklusi

Untuk menentukan kriteria inklusi pada penelitian *systematic literature riview* ini, penulis menentukan teknik perumusan pertanyaan yan detail dengan menggunakan

teknik PICO karena penelitiannya merupakan penelitian kuantitatif,PICO dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1) Population (Populasi)

Populasi yaitu atau masalah yang akan dianalisis sesuai dengan tema yang sudah ditentukan dalam systematic review.

2) Intervention (Tipe intervensi)

Intervensi yaitu suatu tindakan penatalaksanaan studi sesuai dengan tema yang sudah ditentukan dalam systematic literature review.

3) Comparasion (Perbandingan)

Comparasion atau perbandingan yaitu intervensi atau penatalakssanaan lain yang digunakan sebagai perbandingan, jika tidak ada biasanya menggunakan kelompok kontrol dalam studi terpilih.

4) Outcome (Hasil Ukur)

Outcome atau hasil ukur yaitu hasil atau Iuran yang diperoleh pada studi terdahulu yang sesuai dengan tema yang sudah dtentukan dalam systematic literature review.

Tabel 3. 1 Format PICO dalam literature Review

Kriteria	Kriteria Inklusi	Kriteria Ekslusi
----------	------------------	------------------

Population (populasi)	Organ Tikus wistar	Bukan Organ Tikus Wistar
Intervention (Tipe Intervensi)	Organ Mencit Wistar yang terpapar formalin	Organ lain dari Mencit
Comparation (Perbandingan)	Histologi Organ Tikus Wistar yang belum terpapar formalin	Histologi Organ Tikus Wistar yang terpapar formalin
Outcome (Hasil Ukur)	Mengetahui Perbedaan Perubahan Gambaran Histologi Organ Wistar	Tidak Mengetahui Perubahan Gambaran Histologi Organ Tikus Wistar
Tahun Publikasi	Jurnal Yang Dipakai Jangka Waktu Kurang Dari 10 Tahun Terakhir Dengan Rentang 2005-2020	Jurnal Yang Dipakai Jangka Waktu Kurang Dari 10 Tahun Terakhir Dengan Rentang 2005-2020

Bahasa	Jurnal Yang Digunakan Jurnal Bahasa Indonesia	Jurnal Bahasa Lain Selain Bahasa Indonesia
--------	---	--

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

1.1 Hasil Penelitian

Berdasarkan hasil pencarian dari beberapa sumber didapatkan 7 artikel penelitian dan diambil 3 artikel penelitian untuk dijadikan rujukan penulisan yang membahas tentang Pemberian formalin terhadap gambaran histopatologi organ tikus wistar. Hasil penelitian tersebut dijabarkan sebagai berikut:

Tabel 4.1 Jurnal Hasil Penelitian Litratute Review

No	Nama Peneliti	Tahun	Judul	Metode	Hasil Penelitian	Laman
1	Helen K Njoya, David A Ofusori,	2009	Efek histpatologi paparan uap formaldehida pada trakea	Eksperimen	Terjadi ulserasi dan metaplasia pada epita trakea, terjadi	https://www.researchgate.net/publication/44259412_Hitopatological_effect_of_exposure_of_formaldehyd

	Spencer C Nwangwu, Osasere F Amegor, Adebayo J Akinyeye.		dan paru-paru tikus wistar dewasa		penyusutan pada paru - paru	e_Vapour_on_the_trachea_and_lung_of_adult_wistar_rats/link/0c9605236b7cb36fe3000000/download
2	Ahmed Hamdi Mehdi, Azad Kareem Saeed, Snur Muhamma d Amin Hassan.	2014	Perubahan histologi pada paparan kronis uap formaldehida	Eksperi men	Terdapat kerusakan histologi gambaran histologi organ	https://www.researchgate.net/publication/271271959_HISTOPATOLOGIC_CHANGES_IN_RAT_ORGANS_UPON_CHRONIC_EXPOSURE_TO_FORMALDEHYDE_VAPOR
3	Jeyanti C Gnanadee pan, Anjana	2016	Perubahan histologis pada tikus albino wistar	eksperi men	-fokal tubul nekrosis tidak ada fibrosis peritubular	https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://www.jcdr.net/arti

Thaman Sowdamm an Rajavel, Srivdhya E Esaran, Preethi Ramya Thiagaraja n		setelah papran formaldehida melalui inhalasi		spermatogenes is fokal tubular artropi - Sertol cell crowding dan hiperlasia sel leydig dengan tidak adanya spermatogenes is	<u>cles/PDF/11763/3655</u> <u>5_CE%5BRa1%5D</u> <u>F(SL)_PF1(MJ_AP)</u> <u>PN(SS).pdf&ved+2</u> <u>ahUKEwjit7Hdq4_0</u> <u>AhXw7HMBHT0eA</u> <u>UIQFnoECBIQAQ&</u> <u>usg=AOvBaw0ZwtJz</u> <u>MDm9hHOZBQ0_T</u> <u>Q9D</u>
---	--	--	--	--	---

1.2 Pembahasan

Formalin Formaldehida adalah zat yang mudah terbakar, tidak berwarna, yang mudah dipolimerisasi sebagai gas pada suhu kamar normal. Formaldehida larut dalam air, yang bentuk murninya mengiritasi dan bentuk padatnya disebut Para formaldehida. Konsentrasi formaldehida umumnya dijelaskan sebagai bagian perjuta (ppm; 1 ppm 1,25 mg/m) dan 40%-50% dan lautan benamya disebut formalin Karena penggunaan formaldehida yang ekstensif dalam bahan bangunan, tekstil, insulasi dan industri lainnya, ada potensi paparan pekerjaan dan

lingkungan. Paparan manusia yang cukup besar terhadap gas formaldehida terjadi pada konsentrasi hingga 1 ppm.

Formaldehida mudah diserap dari saluran pernapasan setelah inhalasi dan dari saluran pencernaan setelah konsumsi, tetapi diserap dengan buruk setelah paparan kulit. Efek utama setelah paparan inhalasi akut formaldehid adalah iritasi dan rasa terbakar pada selaput lendir hidung, mulut dan saluran pernapasan bagian atas. Beberapa efek samping setelah paparan akut formaldehida dalam jumlah besar. (Mehdi, 2014)

Menurut (WHO, 2002) Bahwa formalin yang masuk ke dalam tubuh akan mengalami metabolisme dengan cepat menjadi asam format di dalam eritrosit dan organ. Ketika formalin dimetabolisme menjadi asam format dengan kadar berlebih, maka organ tidak dapat mensekresi asam format sehingga terjadi penumpukan dalam organ. Penumpukan asam format dapat menyebabkan sintesis Adenosine Triphosphate (ATP) menjadi menurun. ATP merupakan sumber energi dalam metabolisme sel, ketika sumber energi berkurang maka metabolisme sel tidak berjalan dengan baik sehingga menyebabkan terjadinya kematian sel atau nekrosis sel.

Berdasarkan hasil penelitian ke 3 artikel yang di review semua memiliki kesamaan yaitu menjelaskan tentang pengaruh paparan formalin terhadap organ tikus dengan menampilkan gambaran histologinya. Metode yang digunakan pun

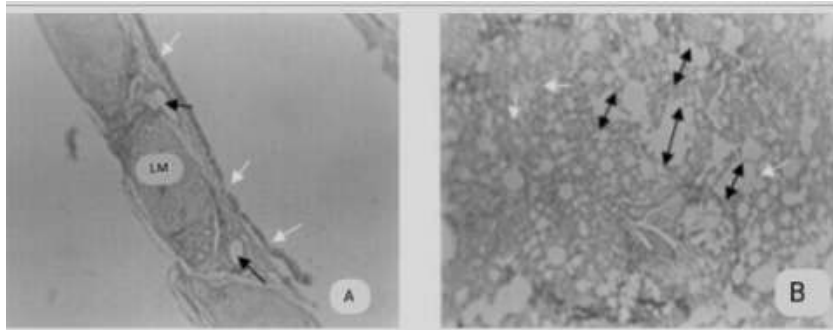
sama berupa eksperimen dari peneliti dengan memperlakukan terhadap tikus wistar dengan cara diberi pakan pelet standar (Pico Lab) dan diberikan air minum ad libitum. Hewan tersebut dibagi menjadi dua kelompok, kelompok A yang tidak terpajan formaldehida dianggap sebagai kontrol dan Kelompok B yang dianggap sebagai kelompok terpajan (terpapar formaldehid). Lalu hewan dipaparkan formaldehid 40% selama 5 jam/hari selama 21 hari berturut turut. Dua lemari khusus yang dibuat dari bahan PVC dan jendela kaca, 20 ml formaldehid ditempatkan di dalam cawan petri dan ditinggikan 30 cm dari dasar cabinet untuk menghindari minum pelarut selama paparan. Tikus yang telah terpapar uap formaldehid lalu dilakukan pembedahan untuk diambil sampel jaringan organ. Kemudian dilakukan pewarnaan jaringan untuk diamati dibawah mikroskop dan di bandingkan dengan organ yang tidak terpapar uap formaldehid. Keseluruhan jurnal menunjukan hasil yang sama yaitu dengan memperlihatkan adanya perubahan histologi dari organ yang terpapar uap formaldehid. Terdapat juga perbedaan setiap jurnal yang diteliti selain hasil penelitian. Perbedaan tersebut diantara nya terletak pada sampel yang digunakan, Waktu paparan, Konsentrasi formalin, dan jumlah sampel yang digunakan.

Penelitian yang dilakukan oleh (Helen K Njoya, 2009) menggunakan sampel Trakea dan Paru-paru yang telah dipaparkan uap formaldehid (40% formaldehida berair dengan Ph 9.2) proses tersebut dilakukan terhadap 60 Tikus Wistar dengan dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok kontrol dan kelompok eksperimen

dengan diperlakukan dengan Interval Waktu 20 hari, masing masing terdiri 15 ekor. Hasil penelitian yang dilakukan, dari setiap interval waktu menunjukan perubahan histologi baik pada trakea maupun paru-paru:

Tabel 4.2 Hasil penelitian jurnal 1 (Helen K Njoya, 2009)

Group	Hasil
A: Control	Trakea (terdiri dari cincin hialin berbentuk c , Psudeostratified dan cilia epitel terlihat baik
B: kelompok di beri formalin	Terjadi ulserasi dan metaplasia pada epita trakea, terjadi penyusutan pada paru - paru



Gambar 4.1 Gambaran Histologi

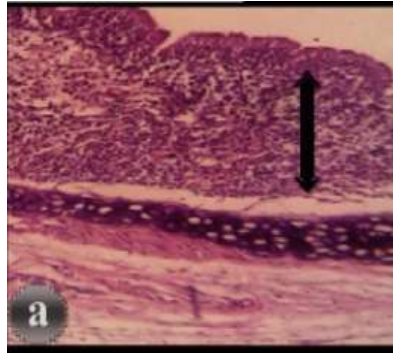
Organ trakea(kiri)&paru-paru (kanan) (Helen K Njoya, 2009)

Berdasarkan hasil penelitian, baik pada organ trakea maupun paru-paru terjadi perubahan histologi yang cukup banyak. Setiap interval waktu menyebabkan perubahan dan menimbulkan efek yang sama, seperti halnya pada trakea. Terjadi ulserasi dan metaplasia pada epitel, ulserasi dan metaplasia pada epitel trakea yang dapat mempengaruhi kapasitas fungsional.

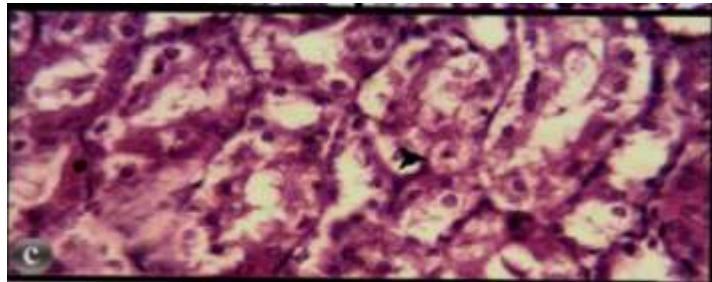
Jurnal yang kedua merupakan penelitian yang dilakukan oleh (Mehdi, 2014). Peneliti ini menggunakan sampel hati, paru-paru, ginjal dan kulit. Peneliti ini juga menggunakan formalin 40% selama 5 jam/hari selama 21 hari dengan berturut-turut.

Tabel 4.3 Penelitian Jurnal 2 (Mehdi, 2014)

Interval	Hati	Paru-paru	Ginjal	Trakea	Kulit
15 hari	Pembesaran sinusoid pembengkakan hepatosit yang keruh dan degenerasi perubahan lemak	Pelebaran bronkiolus dengan infiltrasi, limfositik peri bronkiolar yang padat, hiperlasia sel goblet dan lumen mengandung sejumlah besar epitel yang mengalami deskuamasi	Degenasi tubulus yang berlit belit, pembengkakan keruh pada lapisan epitel tubulus	Inflamasi mononuklear metaplasia skuamosa dari sel epitel pelapis hiliangnya silia dan sel goblet	Penebalan fokal epidermis (hyperplasia epidermal) akibat peningkatan jumlah sel epitel



Gambar 4.2 inflamasi monobuklear Trakea



Gambar 4.3 lapisan epitel tubulus ginjal

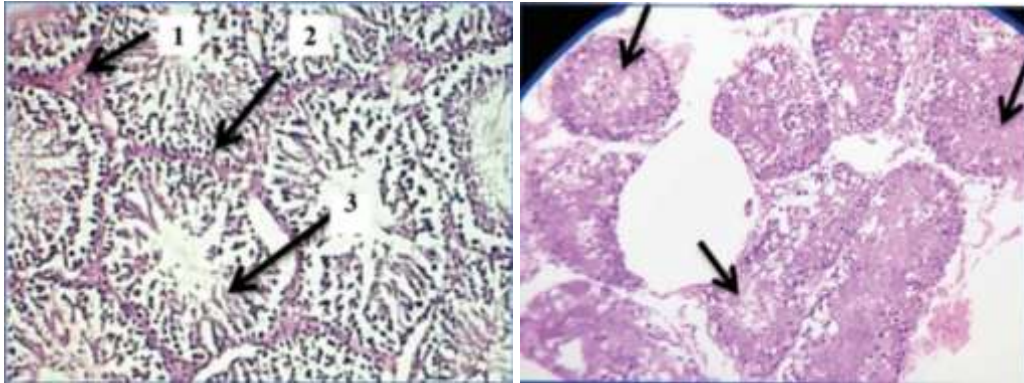
Berdasarkan hasil penelitian, baik pada trakea, hati, ginjal maupun kulit terjadi perubahan histologi yang banyak, terutama pada organ pernapasan (trakea, paru-paru) perubahan nya seperti dysplasia,metaplasia ,infiltrasi sel inflamasi mononuclear dan hyperplasia. Namun meskipun menimbulkan efek yang sama tetapi perubahan yang ditimbulkan bertambah luas yang menyebabkan beberapa perubahan pada histopatologi hati tikus. Lesi termasuk pelebaran vena sentral intralobular,pembesaran sinusoid,pembengkakan keruh dan perubahan lemak. Sama hal nya dengan ginjal

perubahan histopatologi ginjal meliputi glomeruli interstisial, kongesti, pembengkakan keruh dan sel tubulus dengan atrofi glomeruli. Dan yang terakhir penebalan fokal epidermis akibat peningkatan jumlah sel stratum spinosum granulosum. Inhalasi formaldehid dengan konsentrasi dan durasi yang disebutkan dapat menyebabkan beberapa perubahan histopatologi pada berbagai organ tikus.

Jurnal yang terakhir dilakukan oleh (Gnanadeepam, 2016) memiliki perbedaan juga dari sampel yang diteliti difokuskan pada organ testis saja. Peneliti ini juga menggunakan air yang dicampur dengan larutan formalin dengan konsentrasi 150 mg/mL yang telah diketahui protokol eksperimen 24 jam kemudian dilakukan pengujian selama masing-masing sebanyak dalam wadah sebanyak 1 liter air.

Tabel 4.4 Penelitian jurnal 3 (Gnanadeepam, 2016)

Konsentrasi	Testis
Control	Arsitektur tubulus seminifus normal Sel metogenik sperma yang normal
1.5 ppm	fokal tubul nekrosis tidak ada fibrosis peritubular spermatogenesis fokal tubular atrofi
2.0 ppm	Sertoli cell crowding dan hiperplasia sel Leydig dengan tidak adanya spermatogenesis



Gambar 4.4 Histologi Organ Testis

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Gnanadeepam, 2016) menunjukkan perubahan histologi. Perubahan tersebut bervariasi dan bertambah selama interval waktu pengujian. Didapatkan juga hasil dari sampel testis tikus wistar yang diberi paparan uap formaldehid berbeda dengan penelitian yang lain penurunan sel sertoli dan populasi sel leydig setelah paparan formaldehid dalam kondisi penipisan parah atau tidak adanya sel germinal dalam tubulus semiferus.

Secara umum, semua penelitian menunjukkan hasil yang sama pada setiap organ menunjukkan perubahan pada gambaran histologi nya. Oleh karena itu meskipun paparan formalin kurang dari ppm namun dapat menimbulkan efek patologi terhadap organ. Semakin besar paparan

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian *literature review* menunjukkan bahwa paparan formalin menyebabkan perubahan histologi pada organ tikus wistar. Tingkat keparahan toksisitas dapat dipengaruhi oleh besarnya konsentrasi paparan dan juga lama waktunya paparan.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil studi literature yang telah dilakukan dan dari uraian kesimpulan diatas peneliti menyarankan :

- 1) Melakukan pemeriksaan langsung terhadap pemeberian formalin terhadap gambaran histopatologi organ tikus
- 2) Pemerintah ikut serta aktif melakukan pencegahan penanggulangan formalin
- 3) Masyarakat untuk tidak menggunakan formalin pada makanan

DAFTAR PUSTAKA

- (2006). Retrieved from fisiologiginjaldanberkemih:
<https://staff.ui.ac.id/system/files/users/kuntarti/material/fisiologiginjalberkemih.pdf>
- Anthony, M. (2017). *Histolog dasar junqueira*. Retrieved from
<https://opac.perpusnas.go.id/DetailOpac.aspx?id=1076678>
- Anurag Agrawal. (2015). toksisitas formalin yang tertelan dan pengolahannya.
Retrieved from <http://het.sageub.com/content/19/6/360.abstract>
- Bachaya, H. (2005, agustus). *Efek patologis pemberian formalin (37% formaldehyde) pada puyuh jepang betina (coturnix japonica)*. Retrieved from
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1191/0960327105ht543oa>
- bhara, m. (2009). pengaruh pemberian kopi dosis bertingkat per oral 30hari terhadap gambaran histologi hepar tikus wistar. *pengaruh pemberian kopi dosis bertingkat per oral 30 hari terhadap gambaran histologi hepar tikus wistar*.
Retrieved from <http://eprints.undip.ac.id/14234/>
- chambell. (2006). *susunan sel saraf*. Retrieved from
<https://www.studiobelajar.com/sistem-saraf-manusia/>

- deeken, j. f. (2007). *The blood-brain barrier and cancer: transporters, treatment, and Trojan horses*. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17363519/#affiliation-1>
- Drake, R. (2009). *grays anatomy for students*. Retrieved from <https://www.elsevier.com/books/grays-anatomy-for-students/drake/978-0-443-06952-9>
- Erda, R. (2018, april). ginjal sistem ekresi pada manusia. Retrieved from <https://www.ruangguru.com/blog/ginjal-struktur-dan-fungsi-ekskresi-pada-manusia>
- fadila, i. (2020). *Mengenal Bagian, Fungsi, serta Penyakit pada Sistem Saraf Manusia*. Retrieved from <https://hellosehat.com/saraf/sistem-saraf-manusia/>
- fadila, i. (n.d.). *Mengenal Bagian, Fungsi, serta Penyakit pada Sistem Saraf Manusia*. Retrieved from <https://hellosehat.com/saraf/sistem-saraf-manusia/>
- Faiz, O. &. (2005). *anatomy at a glance*. Retrieved from <https://pdfroom.com/books/anatomy-at-a-glance-o-faiz-d-moffat-blackwell-2002-ww/vxdzZRBQdRV>
- Fasto. (2016). *respon sel terhadap rangsang*. Retrieved from <https://genome4.wordpress.com/2016/09/05/respon-seluler-dan-rangsangan-berbahaya/>

Fausto. (2007). *Basic Pathology*. Retrieved from <https://www.amazon.com/pathology-mitchell-9788131210369-PAPERBACK-2007-05-04/dp/B01FJ11VOC>

Fawcett, D. W. (2009). *Bloom and Fawcett*. Retrieved from <https://catalog.princeton.edu/catalog/SCSB-3197556>

Frank. (2009). *Lu's Basic Toxicology*.

Galasky, R. E. (2014). *pengaruh penuaan pada biotransformasi hati tikus* . . Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2243343/>

Gnanadeepam, J. C. (2016). Retrieved from [https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://www.jcdr.net/articles/PDF/11763/36555_CE%5BRa1%5D_F\(SL\)_PF1\(MJ_AP\)_PN\(SS\).pdf&ved+2ahUKEwjit7Hdq4_0AhXw7HMBHT0eAUIQFnoECBIQAQ&usg=AOvBaw0ZwtJzMDm9hHOZBQ0_TQ9D](https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://www.jcdr.net/articles/PDF/11763/36555_CE%5BRa1%5D_F(SL)_PF1(MJ_AP)_PN(SS).pdf&ved+2ahUKEwjit7Hdq4_0AhXw7HMBHT0eAUIQFnoECBIQAQ&usg=AOvBaw0ZwtJzMDm9hHOZBQ0_TQ9D)

Gunawan, L. s. (2017). *patofisiologi hati, kantung empedu dan pankreas*. Retrieved from <https://slideplayer.info/slide/10516757/>

Hall, j. (2013). *fisiologi kedokteran* . Retrieved from <https://www.elsevier.com/books/guyton-dan-hall-buku-ajar-fisiologi-kedokteran/hall/978-981-4371-18-6>

Haritos, S. (2009). Retrieved from <https://digital.ncdcr.gov/digital/collection/p249901coll22/id/77364>

hartanto, e. (2012). pengaruh formalin peroral dosis bertingkat selama 12 minggu terhadap gambaran histopatologi otak tikus wistar. Retrieved from <https://www.neliti.com/id/publications/115318/pengaruh-formalin-peroral-dosis-bertingkat-selama-12-minggu-terhadap-gambaran-hi>

Helen K Njoya, D. A. (2009). histopathological effect of exposure of vapour on the trachea. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/44259412_Hitopatological_effect_of_exposure_of_formaldehyde_Vapour_on_the_trachea_and_lung_of_adult_wistar_rats/link/0c9605236b7cb36fe3000000/download

Himawan, S. (2006). *patologi*. jakarta. Retrieved from <https://onsearch.id/Record/IOS3504.libra-115742216000578>

Jemison, R. (2013). *Human Atatomy 6th edition*. Retrieved from <https://id.scribd.com/doc/145383261/299807-Van-De-Graaff-Human-Anatomy-pdf>

Kacew, S. (2017). Retrieved from <https://www.routledge.com/Lus-Basic-Toxicology-Fundamentals-Target-Organs-and-Risk-Assessment/Lee-Kacew-Kim/p/book/9781138032354>

Kochhar, R. (2013). *lambung korosif yangdinduksi lambung*. Retrieved from <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/096032718600500609>

- Kumar, V. (2007). Retrieved from http://lib.fkik.untad.ac.id/index.php?p=show_detail&id=942&keywords=
- Lorraine, W. (2005). *Konsep Klinis proses-proses penyakit*. Retrieved from https://perpustakaan.poltektegal.ac.id/index.php?p=show_detail&id=6616
- Louis, D. N. (2008). *neuropathology*. Retrieved from <https://books.google.co.id/books?id=6dQgCAAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=inauthor:%22David+W+Ellison%22&hl=id&sa=X&ved=2ahUKEwiA-pLt3ZXwAhVK7HMBHRFxCjcQ6AEwAHoECAEQAw#v=onepage&q&f=false>
- Luster, E. (2018). *anatomi fisiologi duodenum*. Retrieved from <https://www.scribd.com/doc/309794135/Anatomi-Dan-Fisiologi-Duodenum>
- Mehdi, A. H. (2013). perubahan histopatologi oada organ tikus paparan kronis terhadap uap formaldehida. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/271271959_HISTOPATOLOGIC_CHANGES_IN_RAT_ORGANS_UPON_CHRONIC_EXPOSURE_TO_FORMALDEHYDE_VAPOR
- Mehdi, A. H. (2014). *Histopathologic Changes in rat Organ Upon Chronic to formaldehyde vapor* . Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/271271959_HISTOPATOLOGIC_

CHANGES_IN_RAT_ORGANS_UPON_CHRONIC_EXPOSURE_TO_FO
RMALDEHYDE_VAPOR

Miranda, C. (2017, april). *anatomi klinis berdasarkan sistem*. Retrieved from https://kupdf.net/download/anatomi-klinis-berdasarkan-sistem-richard-s-snell-egc-pdf_58fc3871dc0d60d728959ea2_pdf

Mitchell, R. N. (2014). *pathology flash cards*. Retrieved from https://www.amazon.com/gp/aw/d/B00QT83ONW?ref_=dbs_m_mng_wam_calw_tkin_8&storeType=ebooks

Nikyulur, F. a. (2018). *formalin bahan pengawet berbahaya*. Retrieved 2018, from <http://www.bp3ambon-kkp.org/2018/11/16/formalin-bahan-pengawet-berbahaya-2/>

nurin, F. (2020). Retrieved november 2020, from <https://hellosehat.com/uroplogi/ginjal/pielonefritis/#gref>

Nurul, A. (2011). *anatomi fisiologi ginjal*. Retrieved from <http://id.scribd.com/doc/585839498/Anatomi-Fisiologi-Ginjal>

Obtuary, J. U. (2018). *patologi umum dan sistematik* . Retrieved from <https://kink.onesearch.id/Record/IOS6004.ai:slims-418>

philbert, R. A. (2012, january). *Toxic respon of the nevous*. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/265413171_Toxic_responses_of_th

e_nervous_system_In_C_Klaassen_Ed_Casarett_and_Doull's_Toxicology_The
Basic_Science_of_Poisons_8th_edition_McGraw-
Hill_Professional_New_York_733-766

Putri, N. H. (2020, Mei). *struktur hati alias anatomi hepar*. Retrieved from
[https://www.sehatq.com/artikel/membedah-struktur-hati-alias-anatomi-hepar-](https://www.sehatq.com/artikel/membedah-struktur-hati-alias-anatomi-hepar-manusia-secara-lengkap)
manusia-secara-lengkap

Rahmawati, A. (2013). *lecture notes histologi*. Retrieved from
https://eprints.undip.ac.id/28014/1/HISTOLOGI_II.pdf

rama, r. (n.d.). Retrieved from [https://www.coursehero.com/file/p6e61vs/Unit-](https://www.coursehero.com/file/p6e61vs/Unit-fungsional-dasar-dari-ginjal-adalah-nefron-yang-dapat-berjumlah-lebih-dari/)
fungsional-dasar-dari-ginjal-adalah-nefron-yang-dapat-berjumlah-lebih-dari/

ramachandran, r. (2009). pola histologi pada penyakit hati yang diinduksi obat .
Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19474352/>

Ramzi. (2017). *Pathologic basis of of disease*. Retrieved from
[https://www.amazon.com/Robbins-Pathologic-Disease-Stanley-](https://www.amazon.com/Robbins-Pathologic-Disease-Stanley-Hardcover/dp/B011DBTB00)
Hardcover/dp/B011DBTB00

Robbins, S. p. (2010). basic pathologi II edisi4. Retrieved from
<https://opac.perpusnas.go.id/DetailOpac.aspx?id=187884>

Saunders, E. (2011). 2011. *Pocket Companion to guyton and hall textbook of medical*
physiology. Retrieved from

<https://books.google.co.id/books?id=m20HqAAACAAJ&dq=inauthor:%22John+Edward+Hall%22&hl=id&sa=X&ved=2ahUKEwi427ywovPvAhX-7HMBHXsDBr0Q6wEwAHoECAYQBQ>

shabrina& andisa. (2020, november). Retrieved 2020, from <https://hellosehat.com/urologi/ginjal/anatomi-ginjal/#gref>

shabrina, a. (2020, november). *anatomi ginjal*. Retrieved from <https://hellosehat.com/urologi/ginjal/anatomi-ginjal/>

Silberman, A. (2009). *the differential diagnosis of food*. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/26312249_The_Differential_Diagnosis_of_Food_Intolerance_Differenzialdiagnose_der_Nahrungsmittelunvertrglichkeit

subidjo, d. p. (2020). *anatomi otak* . Retrieved from <http://staffnew.uny.ac.id/upload/132172719/pendidikan/ANATOMI+OTAK+DAN+VERTEBRATA.pdf>

sudibjo, p. (2020). *anatomi otak*. Retrieved from <http://staffnew.uny.ac.id/upload/132172719/pendidikan/ANATOMI+OTAK+DAN+VERTEBRATA.pdf>

Sumarlina, H. r. (2015). *anatomi fisiologi ginjal*. Retrieved from <http://www.rsmb.co.id/p2652/>

- Triandini, E. (2019). *metode systematic titerature*. Retrieved from <https://ojs.uajy.ac.id/index.php/IJIS/article/view/1916>
- Underwood. (2005). *patologi umum dan sistematik*. Retrieved from <https://onesearch.id/Record/IOS13478.INLIS000000000007165#description>
- Vancamelbeke, M. (2017). *the intestinal barrier a fundamental role in health and disease*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6104804/>
- Victor, E. (2008). *Fiore's atlas of histology with functional correlations*. Retrieved from <https://onesearch.id/Record/IOS3239.slims-13231>
- voetseder, a. (2008). *proliferation capacity of the renal proximal tubule involves the bulk of differentiated epithelial cells*. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17913845/>
- WHO. (2002). Retrieved from http://repository.utu.ac.id/430/1/BAB%20%21_V.pdf
- Wibowo, M. (2012). *pengaruh formalin peroral dosis bertingkat selama 12 minggu terhadap gambaran histopatologi organikus*. Retrieved from <https://www.neliti.com/id/publications/116931/pengaruh-formalin-peroral-dosis-bertingkat-selama-12-minggu-terhadap-gambaran-hi>
- wiki. (2020). Retrieved from <https://id.wikipedia.org/wiki/Formaldehida>

- Witzgall, R. (2008, januari). *kapasitas proliferasi tubulus proksimal ginjal melibatkan sebagian besar sel epitel yang bediferensiasi*. Retrieved from <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpcell.00227.2007>
- Zaidi, Z. F. (2010). *Gender Differences in Human Brain*. Retrieved from <https://benthamopen.com/DOWNLOAD-PDF/TOANATJ-2-37/>
- Angam, G., Devi, T. M., Kumar, M. B., & Singh, T. B. (2008). Fatal formalin poisoning: A case report. *International Journal of Medical Toxicology and Legal Medicine*.
- Antoni, S. (2010). Analisa Kandungan Formalin Pada Ikan Asin Dengan Metoda Spektrofotometri Di Kecamatan Tampan Pekanbaru. *Skripsi*.
- Budianto, A. (2011). Formalin Dalam Kajian Undang-Undang Kesehatan; Undang-Undang Pangan dan Undang-Undang Perlindungan Konsumen. *Jurnal Legislasi Indonesia*.
- Cahyadi, W. (2008). Analisis dan Aspek Kesehatan Bahan Tambahan Pangan edisi kedua. In *Jakarta: Bumi Aksara*.
- Nursalam. (2016). Anatomi dan Fisiologi Ginjal. *Journal of Chemical Information and Modeling*.
- Otak, P. (2012). Fungsi Kortikal Luhur. *Neurona*.
- Owen, B. A., Dudney, C. S., Tan, E. L., Easterly, C. E., & World Health Organization. (2005). Formaldehyde in drinking water. In *World Health Organization*.
- Pandey, C. K. (2000). Toxicity of ingested formalin and its management. *Human and Experimental Toxicology*. <https://doi.org/10.1191/096032700678815954>
- Pramono, S., Soeharto, G., & Margawati, A. (2012). PENGARUH FORMALIN PERORAL DOSIS BERTINGKAT SELAMA 12 MINGGU TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIS HEPAR TIKUS WISTAR. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*.
- Pratiwi, D., Wardaniati, I., & Dewi, A. P. (2019). Uji Selektifitas dan Sensitifitas Pereaksi untuk Deteksi Formalin pada Bahan Pangan. *PHARMACY: Jurnal*

Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia).
<https://doi.org/10.30595/pharmacy.v16i1.3249>

Sajiman, Nurhamidi, & Mahpolah. (2015). Kajian Berbahaya Formalin, Boraks, Rhodamin B, dan Metahlyn Yellow Pada Pangan Jajanan Anak Sekolah di Banjarbaru. *Jurnal Skala Kesehatan*.

Soares, A. P. (2013). 濟無No Title No Title. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 1689–1699.

Yudha, A., & Purnawati, R. (2014). PENGARUH PEMBERIAN METHANIL YELLOW PERORAL DOSIS BERTINGKAT SELAMA 30 HARI TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT BALB/C. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*.

Angam, G., Devi, T. M., Kumar, M. B., & Singh, T. B. (2008). Fatal formalin poisoning: A case report. *International Journal of Medical Toxicology and Legal Medicine*.

Antoni, S. (2010). Analisa Kandungan Formalin Pada Ikan Asin Dengan Metoda Spektrofotometri Di Kecamatan Tampan Pekanbaru. *Skripsi*.

Budianto, A. (2011). Formalin Dalam Kajian Undang-Undang Kesehatan; Undang-Undang Pangan dan Undang-Undang Perlindungan Konsumen. *Jurnal Legislasi Indonesia*.

Cahyadi, W. (2008). Analisis dan Aspek Kesehatan Bahan Tambahan Pangan edisi kedua. In *Jakarta: Bumi Aksara*.

Nursalam. (2016). Anatomi dan Fisiologi Ginjal. *Journal of Chemical Information and Modeling*.

Otak, P. (2012). Fungsi Kortikal Luhur. *Neurona*.

Owen, B. A., Dudney, C. S., Tan, E. L., Easterly, C. E., & World Health Organization. (2005). Formaldehyde in drinking water. In *World Health Organization*.

Pandey, C. K. (2000). Toxicity of ingested formalin and its management. *Human and Experimental Toxicology*. <https://doi.org/10.1191/096032700678815954>

Pramono, S., Soeharto, G., & Margawati, A. (2012). PENGARUH FORMALIN PERORAL DOSIS BERTINGKAT SELAMA 12 MINGGU TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIS HEPAR TIKUS WISTAR. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*.

Pratiwi, D., Wardaniati, I., & Dewi, A. P. (2019). Uji Selektifitas dan Sensitifitas Pereaksi untuk Deteksi Formalin pada Bahan Pangan. *PHARMACY: Jurnal*

Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia).
<https://doi.org/10.30595/pharmacy.v16i1.3249>

Sajiman, Nurhamidi, & Mahpolah. (2015). Kajian Berbahaya Formalin, Boraks, Rhodamin B, dan Metahlyn Yellow Pada Pangan Jajanan Anak Sekolah di Banjarbaru. *Jurnal Skala Kesehatan*.

Soares, A. P. (2013). 濟無No Title No Title. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 1689–1699.

Yudha, A., & Purnawati, R. (2014). PENGARUH PEMBERIAN METHANIL YELLOW PERORAL DOSIS BERTINGKAT SELAMA 30 HARI TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT BALB/C. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*.