

# Media Medika Muda

Copyright©2016 by Medical Faculty of Diponegoro University

Volume 1, Nomor 1

ISSN 1858-3318

Januari - April 2016

## ARTIKEL ASLI



### PERBEDAAN JUMLAH NEKROSIS SEL OTAK DAN NILAI pH DARAH TIKUS WISTAR PADA PEMBERIAN FORMALIN PERORAL DOSIS BERTINGKAT

Intarniati Nur Rohmah<sup>1)</sup>, Arif R.Sadad<sup>1)</sup>, Andrew Johan<sup>2)</sup>

#### DIFFERENCES IN THE NUMBER OF NECROTIC BRAIN CELLS AND BLOOD PH OF ORALLY ADMINISTERED FORMALIN WISTAR RATS IN GRADED DOSE

#### ABSTRACT

**Background:** Orally administered formalin may affects the number of brain cells necrosity and blood pH. The purpose of this study is to prove the existence of differences in the number of necrotic brain cells and blood pH of orally administered formalin Wistar rats in graded dose.

**Methods:** 24 Wistar rast were chosen using simple random sampling. Samples then divided into 4 groups. In this study each group were given different dose, group X1 (treated 1) was given 0.03 ml/day (1/16 of lethal dose); group X2 (treated 2) 0.07 ml/day (1/8 of lethal dose); group X3 (treated 3) 0.15 ml/day (1/4 of lethal dose) and group X4 (control). After adaptation period of 7 days, formalin was administered to each treated group, mixed with water until the volume reached 3 ml, given using tube in single dose for 3 months. Group X4 (control) was given standard food and beverage as needed. Afterward, analysis were perform in differences of the number of necrotic brain cells and blood pH of formalin administered Wistar rast in graded dose for 3 months. Data analysis were done using Kruskall-Wallis test.

**Results:** Significant differences is seen in the number of necrotic brain cells in orally administered formalin in graded dose with  $p=0.041$ . There is no significant differences in blood pH of orally administered formalin in graded dose Wistar rats with  $p=0.814$ .

**Conclusion:** There is significant differences in the number of necrotic brain cells due to formalin administered orally in graded dose. In treated group 2 and 3 the number of necrotic brain cells are higher than control group. There is no significant differences in blood pH of orally administered formalin Wistar rats in graded dose.

**Keywords:** orally adinistered formalin, necrotic brain cells, blood pH

#### ABSTRAK

**Latar belakang:** Pemberian formalin peroral dapat berpengaruh terhadap terjadinya jumlah nekrosis sel otak dan nilai pH darah. Tujuan penelitian ini untuk membuktikan adanya perbedaan jumlah nekrosis sel otak dan nilai pH darah tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis bertingkat.

**Metode:** 24 ekor tikus wistar diambil dengan *simple random sampling*, dibagi 4 kelompok dengan dosis berbeda tiap kelompok. Pada kelompok X1(perlakuan 1) 0,03 ml/hari (1/16 dari dosis lethal); kelompok X2 (perlakuan 2) 0,07 ml/hari (1/8 dosis lethal); kelompok X3 (perlakuan 3) 0,15 ml/hari (1/4 dosis lethal) dan kelompok X4 (kontrol). Setelah adaptasi selama 7 hari, dilakukan pemberian formalin pada tiap perlakuan, dicampur dalam air sampai volumenya 3 ml, diberikan perorale dalam dosis tunggal selama 3 bulan. Kelompok X4 (kontrol) selama 3 bulan diberi pakan standar dan minum *ad libitum*. Setelah itu dianalisis perbedaan jumlah nekrosis sel otak dan nilai pH darah tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis bertingkat selama 3 bulan. Analisis data dilakukan dengan Uji *Kruskall Walls*.

**Hasil:** Terdapat perbedaan bermakna jumlah nekrosis sel otak pada pemberian formalin peroral dosis bertingkat dengan  $p=0,041$ . Tidak terdapat perbedaan bermakna nilai pH darah tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis bertingkat dengan  $p=0,814$ .

**Simpulan:** Terdapat perbedaan jumlah nekrosis sel otak pada pemberian formalin peroral dosis bertingkat. Pada kelompok perlakuan 2 dan perlakuan 3 jumlah nekrosis sel otak lebih tinggi daripada kontrol. Tidak terdapat perbedaan nilai pH darah tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis bertingkat. Pada kelompok kontrol dan perlakuan tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

<sup>1)</sup>Departemen Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal Universitas Diponegoro/ RSUD Dr. Kariadi, Jl. Dr. Sutomo 16-18 Semarang, Indonesia

<sup>2)</sup>Bagian Biokimia Universitas Diponegoro, Jl. Dr. Sutomo 18 Semarang, Indonesia

**Kata kunci:** formalin peroral, nekrosis sel otak, pH darah

## PENDAHULUAN

Formalin umumnya dikenal sebagai zat pengawet sediaan biologi, antiseptik, industri tekstil, industri kayu lapis dan lebih lazim diketahui oleh masyarakat sebagai pengawet mayat tetapi sekarang banyak disalahgunakan untuk pengawet makanan karena harganya murah dan tidak berwarna. Bahan tambahan pangan formalin sering ditemukan dalam industri rumahan karena banyaknya yang tidak terdaftar dan dipantau oleh Depkes dan Balai POM setempat. Pemakaian zat tambahan pangan ini disebabkan kurangnya wawasan pengusaha terhadap keamanan pangan (*food safety*) mereka hanya memikirkan bahwa dengan mencampur produk olahan dengan bahan pengawet makanan akan dapat lebih mengawetkan produk olahan mereka sehingga dari segi ekonomi lebih menguntungkan karena tidak mudah membusuk.<sup>1-3</sup> Berdasarkan hasil investigasi dan pengujian laboratorium yang dilakukan Balai Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) di Jakarta, ditemukan sejumlah produk pangan seperti ikan asin, mie basah, bakso dan tahu yang memakai pengawet formalin. Produk pangan berformalin dijual di sejumlah pasar dan supermarket. Penyuluhan dari pemerintah akibat penggunaan bahan tambahan pangan yang tidak layak konsumsi kurang menerangkan efek samping yang terjadi pada tubuh baik untuk jangka pendek maupun jangka panjang. Hal ini sangat bertentangan dengan PERMKNES RI No772/Menkes/PER/IX/88 No. 1168/Menkes/X/1999 yang melarang penggunaan formalin sebagai bahan tambahan pada makanan, PP No 28 tahun 2004 tentang keamanan, mutu dan gizi pangan, UU No 7 tahun 1996 tentang pangan dan UU No 8 tahun 1999 tentang perlindungan konsumen.<sup>1-8</sup>

Formalin merupakan ikatan Formaldehid dengan air. Formalin dapat ditemukan dalam bentuk yang sudah diencerkan, dengan kandungan formaldehid 10-40 persen. Formalin 100% berisi larutan formaldehid (40% pervolume atau 37% permasa) dalam air. Formaldehid merupakan senyawa golongan aldehid dengan senyawa  $\text{CH}_2\text{O}$  yang tidak berwarna, mudah terbakar dan mempunyai bau menyengat. Sifatnya yang tidak berwarna inilah yang membuat kenapa formalin

digunakan. Seseorang dapat terpapar formalin lewat berbagai cara antara lain terhirup, peroral dan melalui kulit.<sup>1-4</sup>

Formalin dalam jumlah sedikit sebenarnya akan larut dalam air serta akan dibuang keluar bersama cairan tubuh, sehingga sulit terdeteksi dalam darah. Jika kandungan dalam tubuh tinggi, akan bereaksi secara kimia ke hampir semua zat didalam sel, sehingga menekan fungsi sel kemudian menyebabkan kematian sel dan akhirnya dapat menyebabkan kerusakan pada organ tubuh. Pada penelitian juga menunjukkan formalin bisa menyebabkan kerusakan pada hati, jantung, otak, limpa, pankreas, sistem syaraf pusat dan ginjal.<sup>1,3,4</sup> Al Omari OK, Khamas WA, Elbeteiha Tahun 2007 dengan pemberian formalin peroral secara statistik ada perbedaaan bermakna pH dan PCO2 antar kelompok dan kontrol tetapi tidak untuk parametir yang lain.<sup>9</sup>

Susunan saraf manusia merupakan sistem yang paling kompleks di dalam tubuh manusia dan dibentuk oleh jaring-jaring yang tersusun lebih dari 100 juta sel saraf (neuron) dan ditunjang oleh sel glia dengan jumlah yang lebih banyak. Penyebab jejas itu sendiri antara lain bisa dikarenakan kekurangan oksigen, agen fisik, agen kimiawi dan obat-obatan termasuk disini dikarenakan formalin yang tertelan dan lain-lain. SSP sendiri merupakan salah satu organ yang paling sensitif terhadap keadaan yang disebabkan oleh karena kekurangan oksigen dan zat kimia/zat toksik sehingga hal ini dapat mengakibatkan jejas yang ireversibel dimana sel tidak dapat beradaptasi lagi sehingga akan menunjukkan perubahan patologik yang permanen yang selanjutnya dapat menyebabkan kematian sel.<sup>10-12</sup>

Formaldehid melalui enzim formaldehid dehidrogenase dihati diubah menjadi asam format. Asam format ini merupakan zat toksik bagi tubuh yang kemudian asam format ini diubah menjadi karbondioksida dan air. Pada manusia, formaldehid cepat diubah menjadi asam format, sehingga kadarnya tidak terdeteksi didalam darah sedangkan asam format dimetabolisme lebih lambat sehingga menyebabkan akumulasi dalam darah. Akumulasi asam format dalam darah dapat menyebabkan asidosis metabolik hal ini dapat dilihat dengan nilai pH darah serta dapat

menyebabkan nekrosis sel-sel hati, ginjal, jantung dan otak. Asam format dimitokondria akan menghambat aktivitas sitokrom oksidase sehingga akan memicu hipoksia histotoksik. Akibat penumpukan asam format pada otak dampak yang tersering adalah bagian putamen dikarenakan yang memiliki perfusi vascular yang tinggi.<sup>13-19</sup>

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan penelitian *Post test only group design* yang menggunakan binatang coba sebagai obyek percobaan. Jumlah keseluruhan sampel adalah 24 ekor tikus wistar jantan umur 3 bulan dengan berat badan 150-200 gram. Tikus diadaptasi selama 7 hari di laboratorium dengan kandang tunggal dan diberi pakan standar serta minum secukupnya. Pada hari ke-8, membagi tikus wistar menjadi 4 kelompok yang masing masing terdiri dari 6 ekor tikus wistar yang dipilih secara acak. Setiap kelompok tikus wistar diberi tanda dengan asam pikrat dengan penomeran yang berbeda-beda. Selanjutnya menimbang berat badan masing-masing tikus. Mulai hari ke-8 sampai 3 bulan pada kelompok I (X1) diberikan formalin dengan dosis 0,03 ml/hari yang dicampur dalam air minum sampai 3 ml diberikan personde, pakan standar dan minum ad libitum. Kelompok II (X2) diberikan formalin dengan dosis 0,07 ml/hari yang dicampur dalam air minum sampai 3 ml, pakan standar dan minum ad libitum. Kelompok III (X3) diberikan formalin dengan dosis 0,15 ml/hari yang dicampur dalam air minum sampai 3 ml, pakan standar dan minum ad libitum. Kelompok IV (X4) merupakan kelompok kontrol diberikan pakan standar dan minum *ad libitum*. Setelah 3 bulan berat badan ditimbang dan kemudian tikus wistar diterminasi dengan cara dibius kemudian dislokasi tulang leher. Setelah dipastikan mati kemudian dilakukan pengambilan darah dengan terlebih dahulu membuka pada bagian perut kemudian dengan menggunakan spuit tuberkulin mengambil darah dari pembuluh darah arteri abdominalis tikus wistar sebanyak 1cc baik pada kelompok tikus wistar yang mengalami perlakuan maupun yang menjadi kontrol. Kemudian darah tersebut dimasukkan ke dalam gelas di dalam termos es dan selanjutnya dikirim ke Laboratorium Patologi

Klinik RSUP Dr. Kariadi Semarang untuk dilakukan pemeriksaan *Blood Gas Analyis* untuk mencari nilai pH darah tikus wistar dengan menggunakan alat GEM Premier 3000. Mengambil organ otak. Sampel otak tersebut kemudian diukur dan ditimbang, diamati secara makroskopik selanjutnya diletakkan pada tabung berisi cairan pengawet bufer formalin 10% dengan perbandingan 1 bagian otak dan 9 bagian bufer formalin 10%. Meletakkan tabung berisi sampel otak tikus wistar ke rak tabung kemudian diserahkan ke analis guna mengolahnya mengikuti metode baku histologi dengan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin*. Dari setiap sampel otak dilakukan pemotongan secara horisontal pada daerah putamen untuk dibuat preparat. Setiap preparat dilihat pada lima lapangan pandang dengan mikroskop cahaya olympus BX 41 pembeasaran 400x. Setiap lapang pandang ditentukan daerah yang hiperseluler (daerah sarang tawon). Sasaran yang dibaca adalah sel nekrosis pada otak tikus wistar didaerah yang hiperseluler dengan melihat adanya gambaran piknotik, karioreksis dan kariolisis. Data pemeriksaan dicatat dalam formulir untuk kemudian dianalisa.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Perbedaan jumlah nekrosis sel otak pada pemberian formalin peroral dosis bertingkat.

Perbedaan jumlah nekrosis sel otak pada pemberian formalin peroral dosis bertingkat dapat dijelaskan dalam tabel 1.

**Tabel 1.** Perbedaan jumlah nekrosis sel otak pada pemberian formalin peroral dosis bertingkat

Kelompok	Median	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	62,5	49,0	115,0	p=0,041
Perlakuan 1	89,0	69,0	128,0	
Perlakuan 2	144,5	55,0	176,0	
Perlakuan 3	126,0	64,0	179,0	

Pemeriksaan laboratorium Nekrosis Sel Otak Tikus Wistar, bahwa ada perbedaan yang bermakna secara statistik, dari analisa statistik dengan Uji *Kruskall Walls* didapatkan nilai  $p=0,041$  pada keempat kelompok.

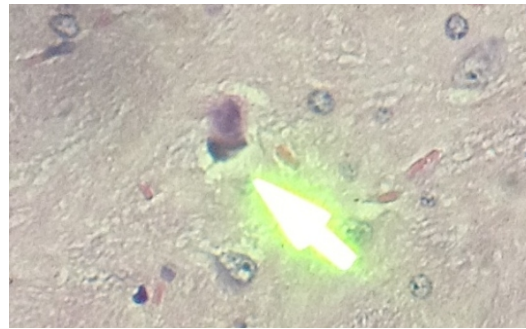
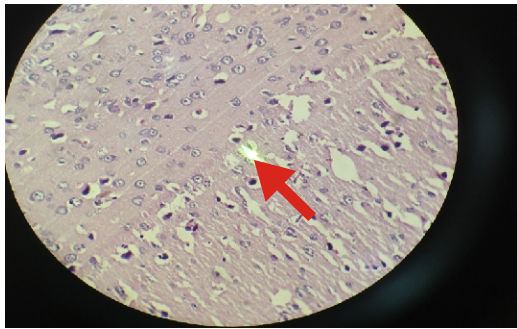


Adapun hasil perbedaan tiap-tiap kelompok setelah dilakukan analisa *Mann Whitney* ditunjukkan dalam tabel 2.

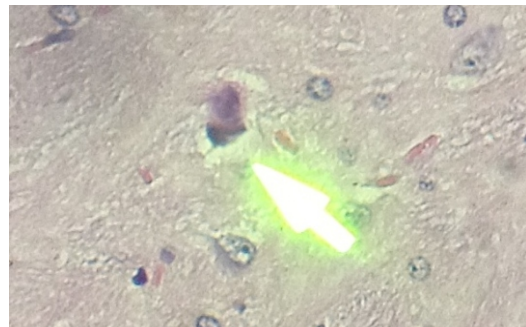
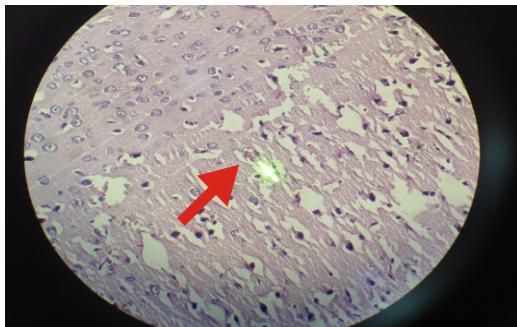
**Tabel 2.** Perbedaan tiap-tiap kelompok antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol

	Kontrol	Perlakuan 1	Perlakuan 2	Perlakuan 3
Kontrol		$p=0,065$	$p=0,030^*$	$p=0,037^*$
Perlakuan 1	$p=0,065$		$p=0,109$	$p=0,200$
Perlakuan 2	$p=0,030^*$	$p=0,109$		$p=1,000$
Perlakuan 3	$p=0,037^*$	$p=0,200$	$p=1,000$	

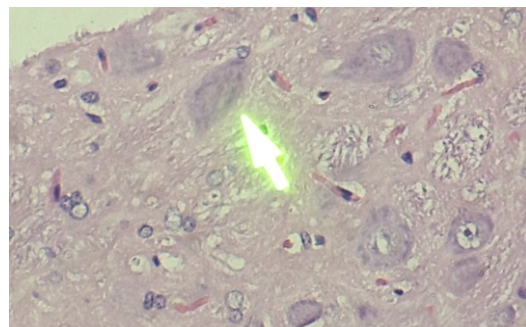
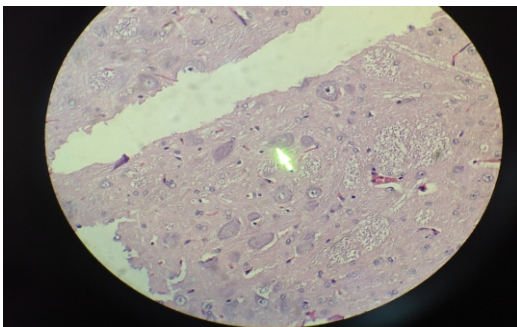
Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna jumlah nekrosis sel otak pada pemberian formalin peroral dosis bertingkat (Tabel 1). Formaldehid dengan bantuan enzim (sistem *Glutathione-dependent formaldehyde Dehidrogenase FDH*- dikenal juga sebagai alkohol dehidrogenase 5 ADH5- bersama dengan *S-Formyl-Glutathione-Hidrolase* melalui jalur tetrahidrofolat akan diubah menjadi Asam format. Pada tingkat sel asam format menghambat aktivitas sitokrom oksidase, sebuah enzim rantai transport elektron terminal pada mitokondria dan kompleks protein integral pada membran dalam mitokondria.



Gambar 1. Sel otak piknotik



Gambar 2. Sel otak karioreksis



Gambar 3. Sel otak kariolisis

Penghambatan aktivitas sitokrom oksidase, menyebabkan penurunan sintesis adenosin triphospat (ATP). Hambatan kompleks sitokrom oksidase pada rantai akhir respirasi di mitokondria memicu hipoksia histotoksik. Hipoksia histotoksik mengakibatkan terganggunya pernafasan aerob sehingga akan membuat oksigenasi ke jaringan menjadi kurang kemudian dikompensasi dengan mekanisme pernafasan anaerob agar menghasilkan ATP untuk mempertahankan fungsi sel pada metabolisme anaerob terjadi glikolisis yang menghasilkan laktat. Konsentrasi asam format yang tinggi dalam tubuh akan secara cepat menyebabkan nekrosis sel-sel hati, ginjal, jantung dan otak.<sup>20-25</sup>

Asam format ikut berperan dalam proses terjadinya nekrosis. Mekanisme molekuler sel yang cidera hingga terjadinya kematian sel adalah suatu proses yang kompleks sehingga selain faktor paparan zat kimia ada faktor lain yang menyebabkan terjadinya nekrosis seperti lingkungan, organisme, reaksi imunologik, kelainan genetik dan gangguan nutrisi.<sup>26</sup>

### Perbedaan nilai pH darah pada pemberian formalin peroral dosis bertingkat

Perbedaan nilai pH darah pada pemberian formalin peroral dosis bertingkat selama dapat dijelaskan dalam tabel 3.

Kelompok	Median	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	6,86	6,80	7,25	0,814
Perlakuan 1	6,82	6,80	7,19	
Perlakuan 2	6,83	6,80	6,99	
Perlakuan 3	6,92	6,80	7,10	

Pemeriksaan laboratorium nilai pH darah Tikus Wistar, bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik, dari analisa statistik dengan Uji *Kruskall Walls* didapatkan nilai  $p=0,814$ .

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna nilai pH darah tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis bertingkat (Tabel 4). Formaldehid secara endogen secara cepat dimetabolisme oleh berbagai enzim (sistem *Glutathione-dependent formaldehyde Dehidrogenase FDH*- dikenal juga sebagai alkohol

dehidrogenase 5 ADH5- bersama dengan *S-Formyl-Glutathione-Hidrolase*, metabolisme ini dapat juga dilakukan oleh Hydrogen peroxide/sistem katalase) menjadi asam format yang terakumulasi atau asam format dioksidasi dipecah menjadi format dan ion hidrogen masuk dalam siklus karbon melalui tetrahidrofolat. Jalur asam tetrahidrofolat adalah jalur utama dimana metabolisme asam format terjadi. Di manusia, formaldehid cepat diubah menjadi asam format, sehingga menyebabkan kadarnya tidak terdeteksi didalam darah sedangkan asam format dimetabolisme lebih lambat sehingga menyebabkan akumulasi didarah. Penumpukan asam format akan menghasilkan asidosis metabolik. Asidosis yang disebabkan oleh asam format akan mengakibatkan pH darah lebih rendah.<sup>25,27-31,40-45</sup>

Ginjal memiliki tugas penting untuk menyerap ulang sejumlah besar bikarbonat basa, yang difiltrasi secara bebas di glomerulus. Tanpa fungsi ini, dapat terjadi pH darah yang rendah dan dapat mematikan. Pada awal perjalanannya, keseimbangan cairan, penanganan asam dan penimbunan zat-zat sisa masih bervariasi dan bergantung pada bagian ginjal yang sakit. Sampai fungsi ginjal turun kurang dari 25% normal, manifestasi klinis gagal ginjal kronik mungkin minimal karena nefron-nefron sisa yang sehat mengambil alih fungsi nefron yang rusak. Nefron yang tersisa meningkatkan kecepatan filtrasi, reabsorpsi, dan sekresinya serta mengalami hipertrofi. Akibat cidera yang progresif akan meningkatkan tekanan atau peregangan di glomerulus yang masih ada sebagai akibat dari vasodilatasi adaptif atau meningkatnya tekanan darah. Meningkatnya tekanan dan peregangan arteriol serta glomerulus diperkirakan akhirnya menyebabkan sklerosis (digantikannya jaringan normal oleh jaringan fibrosa) pembuluh-pembuluh ini. Lesi sklerotik ini yang menyebabkan fungsi ginjal semakin menurun. Seiring dengan makin banyaknya nefron yang mati, maka nefron yang tersisa menghadapi tugas yang semakin berat, sehingga nefron-nefron tersebut ikut rusak dan akhirnya mati.<sup>27-28</sup>

Penelitian lain yang dilakukan oleh Al Omari OK, Khamas W.A, Elbeteiha Tahun 2007 juga didapatkan bahwa secara statistik terdapat perbedaan yang bermakna antara pH dan PCO<sub>2</sub>

tetapi tidak untuk parameter yang lain.<sup>9</sup> Perbedaan yang peneliti lakukan dengan peneliti sebelumnya selain jenis tikus juga adanya perbedaan dosis, dimana dosis yang digunakan dosis 0,03 ml/hari, 0,07 ml/hari, 0,15 ml/hari.

Penelitian yang dilakukan oleh Escamilla RU, Apricio PS, Izquierdo AC, Rodriquez AA secara statistik didapatkan rerata pH darah normal pada tikus wistar 7,33; pCO<sub>2</sub> 39;18(mmHg); pO<sub>2</sub> 31,25 (mmHg) dan HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 20,85 mmol/L. Pada penelitian ini juga didapatkan hasil pH <7,32 sudah menunjukkan asidosis intraselluler pada tikus wistar dengan iskemi serebral.<sup>20</sup> Perbedaan yang peneliti lakukan dengan peneliti sebelumnya standar normal nilai pH darah dilihat dari kelompok kontrol kemudian dibandingkan dengan kelompok perlakuan.

Sedangkan penelitian yang peneliti lakukan saat ini terdapat nilai kelompok paparan yang tidak begitu bermakna dari nilai kelompok kontrol. Hal ini dimungkinkan adanya bagian organ ginjal yang masih mampu mengekskresi hasil metabolit asam format. Sementara itu tubuh masih dapat mengkompensasi penurunan nilai pH yang terjadi pada kelompok perlakuan, sehingga asam format yang terbentuk tidak terjadi banyak penumpukan di dalam darah. Hal inilah yang menyebabkan tidak ada perbedaan yang bermakna nilai pH darah antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan pada pemberian formalin peroral pada dosis bertingkat.

### SIMPULAN

Terdapat perbedaan jumlah nekrosis sel otak pada pemberian formalin peroral dosis bertingkat. Pada kelompok perlakuan 2 dan perlakuan 3 jumlah nekrosis sel otak lebih tinggi daripada kelompok kontrol. Nilai pH darah tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis bertingkat pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

### DAFTAR PUSTAKA

- Cahyadi W. Bahan tambahan pangan. Analisis & Aspek kesehatan. Edisi kedua. Jakarta: Bumi Aksara; 2008
- Fathonah S. Higiene dan sanitasi makanan. Semarang: UPT percetakan dan penerbitan UNNES Press; 2010
- Juwanto W. Pengaruh formalin bagi sistem tubuh. [cited: 2010 nov 30]. Available from : [Http://puterakembara.org/archives/8/00000066.5.htm/01/02/2006](http://puterakembara.org/archives/8/00000066.5.htm/01/02/2006).
- Farida I. Bahaya paparan formalin terhadap kesehatan. [cited: 2010 Nov 30]. Available from: [Http://cheminterconnected.spaces.live.com/blog/cns!E89AC5FF2/631CE2!165.entry](http://cheminterconnected.spaces.live.com/blog/cns!E89AC5FF2/631CE2!165.entry)
- Formalin bukan formalitas. CP Buletin. Januari 2006; VI(73)
- BPOM RI. Bahan Tambahan Ilegal Boraks, Formalin Rhodamin B. dalam Foodwatch Sistem Keamanan Pangan Terpadu. Jakarta; 2004
- BPOM : Pernyataan formalin tidak berbahaya jerumuskan masyarakat. Available from URL. <http://www.detiknews.com/indeks.php/detik.read/tahun/2006/bulan/01/tgl/13/time/115127/adnews/518011/idkanal/10>. [cited: 20 nov 30]
- Agam G, Devi TH, Bapin KM, Bijoy STH. Fatal Formalin Poisoning: Case Report. *ijmtlm* 2008; 10(2).
- Al Omari OK, Khamas W.A, Elbeteiha. Effect of oral administration of formalin on Blood Gases Parameter in Rat. *Journal of Animal and Veterinary Advances* 6(3):304-309, 2007.
- Price SA, Wilson LM. Sistem syaraf. Fisiologi Proses-proses penyakit. (editor Anugrah P). Edisi empat. Buku kedua. Jakarta. EGC; 1995
- Adaptasi sel, Jejas sel, dan kematian sel in Pocket companion to Robin & Cotran. Editor: Tania I, Muttaqin H, Dwijayanthi L, Mahode AA, Dany F, Susanto D *et al*. Edisi 7. Jakarta. EGC; 2009
- Sudiono j, Kurniadhi B, Hendrawan A, Djimantoro B. Ilmu Patologi. Perubahan patologi sel dan jaringan. Jakarta. EGC; 2003.
- Lian C.B, Ngeow W.C. The adverse effect of formalin: a warning against mishandling. *Annal dent univ malaya* 2000; 7; 56-58
- Douglas CA, Thomas JM, William MV, Doyle GG. Biotransformation of xenobiotik. In : Klassen, Curtis D. Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons Sixth Editin. United States of America: McGraw-Hill; 2001: p 153-154.
- Elzbieta S. Toxicological and metabolic consequences of methanol poisoning. *Toxicol mech methods* 2003; 1(4) 277-93.
- U.S. Department of Health and Human Services-Agency For Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for formaldehyde. Atlanta, USA; July 1999. [www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp111.pdf](http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp111.pdf) [cited: 2010 feb 12]
- Pandey CK, Agarawal a, Barinia A and Singh N. Toxicity of ingested formalin and its management. *Human Exp Toxicol* 2000; 19: 360-6
- Anna P, Tiara M, editor. Biokimia harper. Edisi 25. Jakarta: EGC, p 126-38; 2003
- Setiyohadi B, Salim S. Gangguan Asam Basa. Ilmu Penyakit Dalam. Jilid 3 Ed. IV. Editor. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati s. Jakarta. Pusat penerbitan Departemen Ilmu Penyakit dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2006.
- Koppel C, Baudisch H, Schneider V, Ibe K. Suicidal ingestion of formalin with fatal complication, *Intensive Care medicine* 1990; 16: 212-214
- Boeniger MF. Formate in urine as a biological indicator of formaldehyde exposure, a review. *Am Ind Hyg Assoc* 1987; 48 (11): 900-908
- McMartin KE, Martin-Amat G, Makar AB, Tephly TR. Methanol poisoning. Role of formalin metabolism in the

- monkey. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 201 930: 564-572
23. Heck HD, *et al.* *Methanol. J Appl Toxicol* 1994; 14 (4): 309-313
  24. Witek TJ, Tosum T. Formaldehyde cosentration in blood of humans and fisher 344 rat exposed to formaldehyde under controlled conditions. *Am Ind Hyg Assoc* 1985; 46(1): 1-3
  25. McMartin KD, Martin- amat g, Noker PE, Tephly TR. Lack of role of formaldehyde in methanol poisoning in the monkey. *Biochemical pharmacology* 1979; 28: 645-649.
  26. Robins SL, Kumar V, Cotran RS. *Buku ajar patologi*. Edisi 7 volume 1. Editor: Asroruddin M, Hartanto H, Darmaniah N. Jakarta: EGC; 2007; p.3-31
  27. Corwin E.J. *Buku saku Patofisiologi*. Editor: Pakaryaningsih E. Jakarta. EGC. 2000
  28. Guyton and hall. *Buku saku Fisiologi Kedokteran*. Ed 11. Editor: Muttaqin H, Yesdelita N. Jakarta. EGC. 2009

