

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Makanan olahan daging ayam

Ayam merupakan salah satu jenis unggas yang paling banyak dipelihara dan dibudidayakan untuk dimanfaatkan atau diolah oleh manusia. Jenis ayam yang paling banyak dipelihara adalah ayam petelur dan ayam broiler. Banyak orang yang memanfaatkan ayam untuk membuat berbagai produk olahan seperti bakso dan nugget. (Ahmad dkk, 2019).

2. Nugget

Nugget adalah suatu produk olahan daging giling yang dibumbui dan dicampur dengan bahan pengikat kemudian dibentuk menjadi bentuk tertentu lalu dilumuri remah roti, kemudian digoreng (Francis FJ, 2000). Nugget adalah makanan cepat saji yang disajikan dengan cara digoreng terlebih dahulu. Nugget merupakan jenis *makanan beku* yang digemari masyarakat. Menurut Tanoto (1994), nugget adalah suatu produk daging giling yang diberi bumbu, kemudian dibungkus dengan perekat tepung roti (breading), dan digoreng setengah matang kemudian dibekukan untuk menjaga kualitasnya selama penyimpanan. Nugget merupakan salah satu bentuk produk pangan beku siap saji, yaitu produk yang dipanaskan hingga setengah matang kemudian dibekukan. Produk beku siap saji ini memerlukan waktu pemanasan akhir yang cukup singkat untuk siap disajikan karena produk hanya perlu dipanaskan hingga matang. (Afrisanti, 2010)



Sumber: dokumen pribadi
Gambar 2.1 Nugget

3. Komposisi Nugget

Daging ayam merupakan komposisi utama dalam pembuatan nugget, air merupakan komponen untuk membuat adonan nugget melelehkan tepung roti sebagai bahan tambahan agar nugget dapat memadat ketika dikukus, tepung panir digunakan untuk membungkus adonan sebelum digulung, minyak goreng sebagai bahan oleskan pada wadah untuk mengukus adonan agar tidak lengket, garam atau yodium sebagai penyedap rasa, bawang putih bubuk agar rasa adonan lebih harum.

4. Proses Pembuatan Nugget

1. Peralatan

Blender, pisau, penggorengan, wajan, spatula, kukusan, kompor, talenan.

2. Bahan

Daging ayam, air, tepung roti, tepung pelapis, protein kedelai, minyak sayur, bumbu penyedap rasa ayam, garam, bawang putih bubuk, ketumbar bubuk, lada putih bubuk.

5. Cara Membuat Nugget

1. Pencampuran Bahan

Campur bahan yang sudah disiapkan. Bisa mengaduknya dengan tangan atau dengan mixer hingga adonan halus terbentuk.

2. Pembentukan Adonan

Setelah bahan tercampur hingga rata, tuang adonan hasil blender ke dalam loyang atau wadah yang telah diolesi minyak goreng, ratakan dengan spatula lalu kocok-kocok wajan tersebut hingga adonan menjadi padat.

3. Mengukus

Sebelum mengukus pastikan kompor sudah menyala dan wajan sudah dipanaskan lalu masukkan wajan yang sudah diisi adonan, lamanya mengukus tergantung kepadatan adonan yang sedang diolah, mulai dari 30 menit bahkan lebih. Sedangkan untuk nugget yang diproduksi oleh produsen, adonan nuggetnya tidak dikukus menggunakan kompor melainkan menggunakan mesin otomatis.

4. Pendinginan

Keluarkan adonan nugget yang sudah dikukus dengan cara memutar loyang di atas talenan lalu potong nugget dengan pisau sesuai bentuk yang diinginkan.

5. Pembaluran dengan Tepung Roti

Setelah nugget dipotong, olesi dengan tepung terigu terlebih dahulu sebagai perekat antara nugget dan tepung roti, setelah diolesi tepung cair, olesi diatas tepung roti, agar tepung roti menempel sempurna, simpan nugget di freezer selama di minimal 2 jam, setelah itu nugget siap digoreng dan disantap.

6. Bahan Tambahan Makanan

Dengan berkembangnya industri pengolahan pangan di Indonesia, penggunaan bahan tambahan pangan di masyarakat semakin meningkat. Umumnya, makanan yang tersedia secara komersial mengandung bahan tambahan yang membantu mengawetkan makanan. Penggunaan bahan tambahan pada pangan, seperti penggaraman (garam NaCl), pengasapan (asap kayu), bahan pengental (pati), dan pewarna (kunyit dan daun suji), telah dilakukan sejak lama. Namun seringkali produsen salah menggunakan bahan tambahan agar produksinya lebih banyak padahal dengan komposisi yang ekonomis, produsen biasanya menambahkan formalin (formaldehida). Ada pula bahan tambahan yang dilarang untuk ditambahkan seperti pemanis, pengawet, boraks.

Beberapa bahan tambahan makanan yang dilarang penggunaannya pangan menurut Permenkes No.33 Tahun 2012 tentang bahan tambahan pangan sebagai berikut:

1. Asam borat dan senyawanya (Boric acid)
2. Asam salisilat dan garamnya (salicylic acid and its all)
3. Dietilpirokarbonat (diethylpyrocarbonate,DEPC)
4. Dulsin (dulcin)
5. Formalin (formaldehyde)
6. Kalium bromat (potassium bromate)
7. Kalium klorat (potassium chlorate)

8. Klorafenikol (chloramphenicol)
9. Minyak nabati dan dibrominasi (brominated vegetable oils)
10. Nitrofurazon (nitrofurazone)
11. Dulkamara (dulcamara)
12. Kokain (cocaine)
13. Nitrobenzen (nitrobenzene)
14. Sinamil antranilat (cinnamyl anthranilate)
15. Dihidrosafrol (dihydrosafrole)
16. Biji tonka (tonka bean)
17. Minyak kalamus (calamus oil)
18. Minyak tansi (tansy oil)
19. Minyak sasafra (sasafras oil)

Penyalahgunaan bahan tambahan makanan masih sering terjadi. Formaldehida merupakan salah satu bahan pengawet yang dilarang digunakan pada bahan makanan. Formalin biasanya digunakan untuk mengawetkan tahu dan mengawetkan makanan seperti mie, ikan, dan produk daging. (Alsuhendra & Ridawati, 2013).

7. Bahan Pengawet

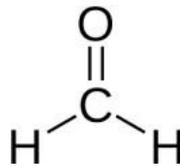
Pengawet adalah bahan tambahan yang digunakan untuk mencegah mikroba hidup. Menurut Peraturan Kepala Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) No. 36 Tahun 2013 menentukan jenis bahan pengawet buatan yang aman dikonsumsi sebagai berikut:

1. Asam Sorbat
2. Asam benzoat
3. Asam Propionat
4. Sulfit
5. Nitrit dan Nitrat
 - a. Asam Salisilat dan Garamnya
 - b. Dietilpirokarbonat
 - c. Dulsin
 - d. Potasium Klorat
 - e. Kloramfenikol

8. Formalin

1. Pengertian Formalin

Formalin merupakan salah satu jenis bahan tambahan pangan yang dilarang namun masih banyak ditemukan pada produk pangan olahan. Formalin merupakan larutan bening, tidak berwarna, berbau tajam, mengandung senyawa formaldehida (HCO) sekitar 37 persen dalam air. Formalin mempunyai banyak nama atau sinonim, seperti formol, morbisida, metanol. Formalin mempunyai kemampuan mengawetkan makanan karena gugus aldehidnya yang mudah bereaksi dengan protein membentuk senyawa metilen (-NCHOH). Formalin tersedia di pasaran dalam dua bentuk, sebagai tablet encer dengan berat sekitar 5 gram masing-masing, atau sebagai tingkat formaldehida 40%, 30%, 20%, dan 10%. Bisnis makanan biasanya menggunakan formalin sebagai bahan baku, dan larutan formaldehida sering digunakan untuk membunuh bakteri dan mengawetkan mayat dan lain-lain (Putri, 2013).



Sumber: Cahyadi, (2008)

Gambar: 2.2 Struktur Formalin

2. Penggunaan Formalin dalam Makanan

Dalam pangan, formalin paling sering digunakan untuk mengawetkan makanan seperti ikan, daging, unggas, tahu, dan mie agar tidak mudah rusak. tidak menutup kemungkinan pada makanan olahan daging ayam juga dimungkinkan untuk diberi tambahan bahan formalin. Oleh karena itu, formalin digunakan sebagai bahan pengawet pada berbagai produk, terutama untuk pengawetan nonpangan. Pencampuran formalin merupakan tindak pidana sebagaimana diatur dalam undang-undang Nomor 1168/Menkes/PER/X/1999. Kandungan formalin bereaksi dengan protein sehingga menyebabkan penurunan aktivitas mikroba, biasanya formalin digunakan untuk hal-hal berikut:

- 1) Pengendalian hama atau disinfektan yang dapat digunakan untuk membersihkan lantai, perahu, gudang, dan pakaian.
- 2) Gas formalin banyak digunakan oleh kontraktor untuk mencegah pertumbuhan jamur.
- 3) Obat nyamuk
- 4) Bahan pembuatan pewarna, kaca dan bahan peledak
- 5) Untuk mengeraskan lapisan gelatin
- 6) Komposisi pupuk
- 7) Pengawet untuk produk kosmetik
- 8) Pencegahan korosi

3. Toksisitas Formalin

Berikut gambar mengilustrasikan dampak kesehatan dari menghirup formaldehida pada manusia dan hewan laboratorium serta kisaran konsentrasi udara di mana dampak ini terlihat

Konsentrasi di Udara (ppm)	Efek pada Manusia	Efek pada Hewan
>50	tidak ada studi.	keluarnya darah dari hidung, edema paru.
11 sampai 30	tidak ada studi.	iritasi hidung dan mata, ulserasi hidung, perubahan fungsi paru-paru, efek neurologis, efek hati, penurunan berat badan, penurunan berat janin, tumor hidung, penurunan angka harapan hidup
6.0 hingga 10.9	iritasi hidung, mata, tenggorokan dan kulit, sakit kepala, mual, ketidakyamanan saat bernafas, batuk.	iritasi hidung dan mata, ulserasi hidung, perubahan fungsi paru-paru, efek pada hati, efek pada testis, tumor hidung, penurunan kelangsingan hidup.
2.0 hingga 5.9	iritasi hidung, mata dan tenggorokan, eksim, atau iritasi kulit, perubahan fungsi paru-paru.	iritasi hidung dan mata, iritasi tenggorokan, perubahan fungsi paru-paru, penurunan berat badan, peningkatan respons alergi, efek neurologis, efek hati, efek testis.
0.6 hingga 1.9	iritasi hidung dan mata, eksim, perubahan fungsi paru-paru.	perubahan fungsi paru-paru, efek neurologis.
0.1 sampai 0.5	iritasi hidung dan mata, efek neurologis, peningkatan risiko asma dan/atau alergi.	perubahan fungsi paru-paru, meningkatkan respons alergi, efek neurologis.

Sumber: Formaldehyde , U.S. Department Of Health And Human Services
Gambar 2.3 Formalin Pada Konsentrasi Tertentu Pada Manusia Dan Hewan.

1) Efek Sistemik

Paparan Akut Terkendali pada Manusia. Beberapa studi yang dipublikasikan tentang fungsi pernapasan dan iritasi hidung, mata, dan tenggorokan tersedia yang melibatkan paparan akut terkendali pada relawan, umumnya pada konsentrasi formaldehida ≤ 3 ppm. Tinjauan atas studi-studi ini mencakup yang dilakukan oleh Arts et al. (2006a, 2006b) dan Lang, 2008. Studi paparan terkendali pada manusia

telah menemukan bahwa paparan inhalasi jangka pendek pada konsentrasi mulai dari 0,4 hingga 3 ppm dapat menimbulkan gejala iritasi ringan hingga sedang pada mata, hidung, dan tenggorokan. Ambang bau untuk formaldehida pada manusia telah dilaporkan sebesar 1 ppm (Leonardos et al. 1969), tetapi yang lain telah mencatat bahwa ambang bau tersebut dapat berkisar serendah 0,05 ppm (Arts et al. 2006a).

Dalam sebuah studi terkendali, Lang et al. (2008) memaparkan 21 subjek sehat (11 laki-laki dan 10 perempuan, usia rata-rata 26,3 tahun) pada berbagai konsentrasi formaldehida 4 jam/hari, 5 hari/minggu selama 10 minggu. Subjek mengalami berbagai kondisi paparan, termasuk konsentrasi formaldehida berkelanjutan sebesar 0, 0,15, 0,3, dan 0,5 ppm dengan dan tanpa etil asetat 12–16 ppm sebagai agen penyamaran dan konsentrasi puncak formaldehida sebesar 0,6 dan 1 ppm (terjadi 4 kali) yang menyertai konsentrasi formaldehida berkelanjutan sebesar 0,3 dan 0,5 ppm, berturut-turut. Urutan paparan 2 minggu diacak dengan konsentrasi paparan, dan pengukuran efek harian dilakukan secara double-blind. Peningkatan frekuensi kedipan dan kemerahan konjungtiva ringan hingga sedang diamati pada konsentrasi formaldehida berkelanjutan sebesar 0,5 ppm, disertai dengan puncak pada konsentrasi 1 ppm. Tidak ada efek terkait pengobatan yang diamati pada aliran dan resistensi hidung, fungsi paru, atau waktu reaksi terhadap rangsangan visual atau akustik. Keluhan subjektif relawan adalah iritasi mata dan hidung yang terjadi pada konsentrasi yang lebih rendah (0,3 ppm) paparan formaldehida, dan tidak analog dengan ukuran uji objektif iritasi mata dan hidung dan diyakini sangat dipengaruhi oleh faktor kepribadian seperti kecemasan dan bau. Arts et al. (2006) meninjau data iritasi pernapasan untuk beberapa bahan kimia iritan sensorik, termasuk formaldehida. Mereka menyimpulkan bahwa ukuran objektif iritasi sering kali berbeda dari ukuran subjektif dan dipengaruhi oleh persepsi intensitas bau, riwayat paparan, dan bias individu yang terkait dengan pengetahuan tentang efek kimia (Arts et al. 2006a). Xu et al. (2002) memaparkan delapan subjek manusia pada 0, 1,65, 2,99, atau 4,31 ppm formaldehida melalui sepasang kacamata (paparan hanya mata) selama 5 menit. Setiap konsentrasi formaldehida menghasilkan peningkatan kedipan mata. Efek ini terkait dengan konsentrasi dan mencapai puncaknya pada sekitar 1 menit paparan. Dalam sebuah studi terkontrol, tidak ada efek signifikan

secara statistik yang diamati dalam uji fungsi paru-paru pada 10 relawan yang terpapar formaldehida hingga 2 ppm selama 3 jam (Kulle et al. 1993). Lebih jauh, tidak ada efek signifikan terkait paparan pada perubahan akut atau subakut dalam pengukuran fungsi paru-paru yang diamati di antara 15 subjek sehat (Schachter et al. 1986) atau 15 penderita asma ringan (Witek et al. 1987) yang terpapar formaldehida dari 0 hingga 2 ppm selama 40 menit di ruang lingkungan. Dalam penelitian serupa, formaldehida diberikan dalam lingkungan yang terkontrol pada konsentrasi yang berbeda, dan tidak ada efek samping signifikan yang diamati pada 10 subjek sehat yang terpapar hingga 2 ppm selama 3 jam (Kulle et al. 1987), atau pada 21 subjek sehat yang terpapar 0,5 ppm selama 4 jam dengan konsentrasi puncak formaldehida 1 ppm yang terjadi sekali per jam (Lang et al. 2008). Hasil serupa dilaporkan oleh Ezratty et al. (2007), di mana 12 subjek manusia dengan asma alergi yang terpapar 0 atau 0,4 ppm formaldehida selama 1 jam tidak menunjukkan respons asma. Lebih lanjut, Krakowiak et al. (1998) mendeteksi tidak ada efek paru yang merugikan pada 10 pekerja pabrik tekstil atau sepatu yang terpapar formaldehida dengan dugaan asma bronkial dan 10 subjek sehat yang tidak terpapar yang terpapar 0,4 ppm selama 2 jam.

Studi paparan akut di tempat kerja pada manusia. Efek yang tidak konsisten juga ditemukan dalam berbagai penilaian variabel fungsi paru pada pekerja yang terpapar formaldehida selama shift kerja. Misalnya, Bracken dkk. (1985) tidak mengukur perubahan signifikan pada variabel fungsi paru (FVC, FEV1, dan FEFR25–75) selama shift kerja di mana 10 teknisi laboratorium terpapar pada estimasi konsentrasi formaldehida rata-rata berkisar antara 0,106 sampai 0,02 hingga 0,269 sampai 0,05 ppm. (1994) tidak menemukan perbedaan signifikan secara statistik dalam perubahan shift kerja pada variabel fungsi paru (FVC, FEV1, FEV3, dan FEFR25–75) dalam kelompok 34 mahasiswa yang terpapar selama periode 2–3 jam pada konsentrasi rata-rata tertimbang waktu (TWA) yang diperkirakan sebesar 1,24 sampai 0,61 ppm (kisaran 0,07–2,94 ppm) di laboratorium anatomi kasar, dibandingkan dengan kelompok 12 subjek yang tidak terpapar yang berfungsi sebagai kontrol rol. Akan tetapi, kelompok yang terpapar menunjukkan penurunan rata-rata 1,2% dalam FEV3 selama paparan, dibandingkan dengan peningkatan 1,3% dalam FEV3 untuk kontrol selama periode yang

sebanding. Dalam kelompok lain yang terdiri dari 50 siswa yang terpapar cairan pembalseman yang mengandung formaldehida dalam laboratorium anatomi kasar selama 3 jam dan kelompok kontrol yang terdiri dari 36 siswa yang tidak terpapar dalam laboratorium fisioterapi selama 3 jam, variabel fungsi paru meningkat selama periode 3 jam, tetapi peningkatan rata-rata dalam FEV1 dan FEFR_{25–75} untuk kelompok yang terpapar (masing-masing 2,7 dan 2,2%) secara statistik secara signifikan lebih rendah daripada peningkatan rata-rata (masing-masing 5,2 dan 9,3%) untuk kelompok kontrol (Akbar-Khazadeh dan Mlynek 1997). Perkiraan konsentrasi formaldehida zona pernapasan di laboratorium anatomi berkisar antara 0,3 hingga 4,45 ppm, dengan rata-rata $1,88 \pm 0,96$ ppm. Dalam kedua studi oleh Akbar-Khazadeh dan koleganya, iritasi mata dan hidung dilaporkan oleh >70% subjek yang terpapar. Kriebel dkk. (2001) mengevaluasi fungsi paru dan gejala pernapasan pada 38 mahasiswa anatomi (9 pria dan 29 wanita, usia rata-rata 24,9 tahun) yang terpapar 1,1 sampai 0,56 ppm formaldehida selama 2,5 jam/minggu selama 14 minggu. Tingkat paparan jangka pendek tertinggi adalah 10,91 ppm untuk interval 12 menit. Selama 4 minggu pertama periode paparan, PEFR rata-rata sedikit berkurang segera setelah paparan formaldehida 2,5 jam (-1% per ppm, sebagaimana ditentukan oleh pemodelan multivariat). Iritasi mata, hidung, dan tenggorokan adalah gejala yang paling umum dilaporkan. Intensitas gejala yang dilaporkan juga menurun setelah 4 minggu, yang menunjukkan perkembangan toleransi pernapasan terhadap paparan formaldehida. Delfino dkk. (2003) melakukan studi panel terhadap 22 anak penderita asma (usia 10–16 tahun) yang tinggal di komunitas Los Angeles dengan kepadatan lalu lintas tinggi. Anak-anak mencatat gejala harian dan PEFR selama 3 bulan. Konsentrasi formaldehida diukur di satu lokasi pemantauan pusat. Meskipun konsentrasi formaldehida hanya berfluktuasi antara 0,004 dan 0,01 ppm, terdapat hubungan signifikan antara fluktuasi harian dan gejala yang dilaporkan. Rasio peluang (OR) yang disesuaikan untuk asma yang mengganggu atau lebih parah dengan peningkatan rentang interkuartil (IQR) (0,003 ppm) dalam formaldehida adalah 1,37 (95% CI 1,04–1,8), dengan jeda 1 hari. Tidak ada hubungan dengan PEFR. Keterbatasan studi ini adalah penggunaan lokasi pemantauan pusat sebagai indikator paparan. Untuk anak-anak, konsentrasi domestik kemungkinan menjadi prediktor utama paparan

pribadi terhadap formaldehida. Fluktuasi udara sekitar dalam formaldehida mungkin merupakan indikator bahan kimia lain (misalnya, polutan terkait lalu lintas).

Studi Paparan Berulang pada Manusia. Studi pada manusia yang terpapar formaldehida dengan paparan berulang dalam kondisi pekerjaan, atau tempat tinggal memberikan bukti konfirmasi bahwa formaldehida dapat mengiritasi saluran pernapasan atas (Kim et al. 1999; Takahashi et al. 2007; Wei et al. 2007). Studi sebelumnya memberikan bukti terbatas bahwa fungsi paru-paru dapat terpengaruh secara negatif oleh paparan berulang terhadap formaldehida (Alexandersson dan Hedenstierna 1988, 1989; Bracken et al. 1985; Holness dan Nethercott 1989; Horvath et al. 1988; Khamgaonkar dan Fulare 1991; Kriebel et al. 1993; Krzyzanowski et al. 1990; Malaka dan Kodama 1990).

Takahashi et al. (2007) mensurvei 143 mahasiswa kedokteran yang terpapar formaldehida $2,4 \pm 0,49$ ppm (1,79–3,78 ppm) selama 15 jam/minggu selama 2 bulan. Gejala klinis meliputi iritasi kulit (27%), nyeri mata (68%), lakrimasi (60%), kelelahan mata (45%), rinorea (38%), dan iritasi tenggorokan (43%). Mahasiswa dengan riwayat rinitis alergi (31 dari 143 mahasiswa) mengeluh rinorea dan bersin lebih sering daripada mahasiswa tanpa riwayat rinitis alergi. Seratus enam puluh tujuh mahasiswa kedokteran yang terpapar formaldehida dari 0,16–9,2 ppm (0,194–11,245 mg/m³) selama praktik pembedahan kadaver menunjukkan gejala klinis yang meliputi nyeri mata (92,8%); lakrimasi (74,9%); sakit kepala (51,5%); dan rinorea (50,3%) (Kim et al. 1999). Wei et al. (2007) melaporkan gejala klinis serupa pada mahasiswa kedokteran yang terpapar konsentrasi puncak 0,89 mg/m³ (0,72 ppm) formaldehida selama 6–8 jam/hari selama 3 bulan. Takigawa et al. (2005) menunjukkan bahwa pemasangan kipas ventilasi pada laboratorium anatomi kasar mengurangi paparan formaldehida personal rata-rata dari 3,31 mg/m³ (2,70 ppm) menjadi 0,875 mg/m³ (0,715 ppm) dan mengurangi intensitas eksim kulit serta iritasi mata, hidung, dan tenggorokan. Temuan klinis peradangan saluran pernapasan atas dilaporkan pada 12 dari 29 (41%) pekerja yang terpapar konsentrasi formaldehida rata-rata 0,87 mg/m³ (0,71 ppm) - kisaran 0,52–1,56 ppm selama durasi paparan rata-rata 12,7 tahun (Lyapina et al. 2004). Pengamatan klinis meliputi hipertrofi atau atrofi selaput lendir saluran pernapasan atas, faringitis

kronis, rinitis, rinosinusitis, dan rinofaringitis. Riwayat kekambuhan peradangan virus atau bakteri yang sering saluran pernapasan bagian atas juga dilaporkan pada pekerja yang terpapar formaldehida ini.

Sebelumnya, Holmstrom dan Wilhelmsson (1988) meneliti gejala pernapasan dan efek patofisiologis pekerja yang terpapar formaldehida dan debu kayu. Lebih jauh, Holmstrom dkk. (1989) menyelidiki perubahan histologis pada spesimen jaringan hidung dari sekelompok 70 pekerja yang terpapar formaldehida saja, dan yang terpapar formaldehida dalam kombinasi dengan debu kayu dari pabrik kimia yang memproduksi formaldehida, dan resin formaldehida untuk impregnasi kertas. Yang termasuk dalam penelitian ini adalah 100 pekerja pabrik furnitur yang bekerja dengan papan partikel dan komponen lem dan kelompok referensi yang terdiri dari 36 pekerja kantor di desa yang sama dengan pabrik furnitur (Holstrom dkk. 1989c). Ke-36 pekerja kantor disebut sebagai kelompok referensi, karena mereka menerima paparan formaldehida tingkat rendah. Durasi rata-rata pekerjaan dalam kelompok tersebut adalah 10,4 tahun (simpangan baku [SD] 7,3, rentang 1–36 tahun) untuk pekerja kimia, 9,0 tahun (SD 6,3, rentang 1–30 tahun) untuk pekerja furnitur, dan 11,4 tahun (SD 5,4, rentang 4–18 tahun) untuk kelompok referensi. Perkiraan konsentrasi udara zona pernapasan pribadi berkisar antara 0,04 hingga 0,4 ppm formaldehida (median $0,24 \pm 0,13$ ppm) untuk pekerja kimia, dari 0,16 hingga 0,4 ppm (median $0,20 \pm 0,04$ ppm) untuk pekerja furnitur, dan dari 0,07 hingga 0,13 ppm di akhir musim panas untuk pekerja kantor, dengan median pekerja kantor sepanjang tahun dilaporkan sebesar 0,07 ppm tanpa simpangan baku. Konsentrasi debu kayu rata-rata di pabrik mebel dilaporkan antara 0,81 ppm dan 1,6 ppm (1 dan 2 mg/m³). Dalam studi Holmstrom dan Wilhelmsson (1988), tiga pemeriksaan fisik dilakukan pada setiap partisipan pada hari yang berbeda: (1) pembersihan mukosiliar indocyanine green dan spirometri; (2) pemeriksaan medis termasuk rinomanometri dan (3) uji penciuman (sensitivitas) menggunakan pengenceran piridina biner. Tidak ada perbedaan antara kelompok dalam penggunaan tembakau, dan tidak ada partisipan yang terpapar pelarut di tempat kerja. Kuesioner gejala mengungkapkan bahwa persentase pekerja yang terpapar formaldehida yang secara signifikan lebih besar menderita ketidaknyamanan hidung (64 vs 25) ketidaknyamanan mata (24 vs 6) ketidaknyamanan saluran napas bawah (44 vs

14%) dan sering sakit kepala (24 vs 6%). Gejala spesifik lainnya (misalnya, sumbatan hidung, keluarnya cairan encer) terjadi lebih sering pada kelompok yang terpapar formaldehida ($p < 0,05$ data tidak disajikan) daripada kelompok lain. Latensi untuk gejala hidung dan saluran napas bawah pada kelompok yang terpapar formaldehida masing-masing adalah 4,3 dan 3,0 tahun. Selama waktu tidak bekerja (misalnya, akhir pekan dan liburan), gejala membaik pada sekitar 67% pekerja yang terpapar formaldehida. Pembengkakan mukosa lebih jelas terlihat pada kelompok yang terpapar formaldehida dibandingkan dengan kelompok acuan, sebagaimana dibuktikan oleh peningkatan yang lebih besar dalam nilai rinomanometri sebagai respons terhadap pemberian dekongestan. Pembersihan mukosiliar secara patologis lambat pada 20% pekerja yang terpapar formaldehida, dibandingkan dengan 35% kelompok acuan. Selain itu, pekerja yang terpapar formaldehida mengalami kehilangan penciuman yang lebih besar dibandingkan dengan kelompok acuan. Dalam uji spirometri, kelompok yang terpapar formaldehida menunjukkan nilai FVC yang secara signifikan lebih rendah dari nilai yang diharapkan. Akan tetapi, FEV tidak terpengaruh oleh paparan formaldehida. Hasil uji rinomanometri, spirometri, dan olfaktori menunjukkan bahwa gejala pekerja tidak menjadi lebih parah dengan bertambahnya durasi paparan (Holmstrom dan Wilhelmsson, 1988).

Studi-studi berikut mengenai variabel fungsi paru-paru dasar (misalnya, FVC, FEV1, FEFR25–75) tidak menemukan nilai rata-rata yang abnormal untuk kelompok pekerja yang berulang kali terpapar formaldehida atau tidak ada perbedaan terkait paparan yang signifikan secara statistik dibandingkan dengan pekerja acuan yang tidak terpapar: 10 teknisi laboratorium bekerja selama rata-rata 7,7 tahun di tempat kerja dengan estimasi konsentrasi rata-rata berkisar antara 0,106-0,2 hingga 0,269-0,05 ppm (Bracken et al. 1985) (2) 109 pekerja papan partikel yang bekerja selama rata-rata 10,3 tahun (kisaran <1–20 tahun) di pabrik dengan estimasi konsentrasi TWA berkisar antara 0,17 hingga 2,93 ppm (rata-rata 0,69 ppm) (Horvath et al. 1988; (3) 64 pembalsem (membalsem selama rata-rata 10 tahun) dan 12 pekerja magang pembalsem (bekerja <1 tahun) diperkirakan telah terpapar konsentrasi formaldehida berkisar antara 0,08-0,81 ppm (rata-rata 0,36-0,19 ppm) (Holness dan Nethercott 1989) dan (4) 16 profesional kesehatan yang

bekerja di laboratorium patologi selama >4 tahun (konsentrasi formaldehida tidak dilaporkan) (Ostojic et al. 2006).

Fransman et al. (2003) melakukan studi tentang prevalensi gejala pernapasan pada 112 pekerja kayu lapis dipekerjakan selama rata-rata 4,7-3,5 tahun. Tingkat paparan formaldehida yang diukur berkisar antara 0,008-0,6 ppm (0,01–0,74 mg/m³). Konsentrasi rata-rata geometris debu yang dapat dihirup adalah 0,57 ppm (0,7±1,9 mg/m³). Konsentrasi paparan pribadi endotoksin bakteri, asam abietat, α -pinena, β -pinena, dan δ -carena juga diukur. Serangan sesak napas yang dilaporkan disertai mengi dalam 12 bulan terakhir meningkat pada pekerja kayu lapis yang dipekerjakan selama >6,5 tahun (34,2%) dibandingkan dengan populasi umum (15%, n=415) (OR yang disesuaikan 2,6, interval kepercayaan [CI] 95% 1,1–5,8). Laporan terbangun karena sesak napas juga meningkat pada pekerja ini (23,1%) dibandingkan dengan populasi umum (8,7%) (OR yang disesuaikan 3,8, 95% CI 1,4–10). Sebelas pekerja dengan paparan formaldehida tinggi melaporkan lebih banyak gejala pernapasan (36,4% terbangun dengan sesak napas) dari pada pekerja dengan paparan rendah (n=38, 7,9%) (OR yang disesuaikan 9,5, 95% CI 1,2–74,7). Namun, temuan ini harus ditafsirkan dengan hati-hati karena jumlah pekerja yang ditugaskan ke kategori paparan ini sedikit dan potensi kesalahan klasifikasi paparan karena jumlah pengukuran paparan pribadi yang diperoleh untuk analisis sedikit (n=22). Tidak ditemukan hubungan yang jelas antara konsentrasi terukur endotoksin bakteri debu yang dapat dihirup, asam abietat, α -pinena, β -pinena, dan δ -carena dengan prevalensi gejala pernapasan (Fransman et al. 2003). Nilai rata-rata FVC, FEV1/FVC, dan laju aliran ekspirasi maksimum secara signifikan lebih rendah dalam kelompok 37 pekerja anatomi dan histopatologi dibandingkan dengan nilai untuk kelompok kontrol 37 pekerja yang tidak terpapar dari perguruan tinggi yang sama (Khamgaonkar dan Fulare 1991). Durasi kerja tidak dilaporkan dalam penelitian ini, tetapi estimasi konsentrasi udara formaldehida berkisar antara 0,036 – 2,27 ppm (rata-rata 1,0±0,55 ppm) di tempat kerja anatomi dan histopatologi dibandingkan dengan 0-0,52 ppm (rata-rata 0,1±0,11 ppm) di tempat kerja kontrol. Para peneliti menyarankan bahwa efek bronkokonstriktor formaldehida yang tampak disebabkan oleh efek langsung formaldehida, atau respons refleks yang disebabkan oleh iritasi hidung dan tenggorokan.

Serupa dengan itu, Pourmahabadian et al. (2006) melaporkan bahwa FVC dan FEV1 berkurang masing-masing sebesar 18 dan 21%, pada 124 pekerja laboratorium patologi yang terpapar formaldehida dibandingkan dengan staf rumah sakit yang tidak terpapar (pengukuran pasca-shift). Pengukuran FVC dan FEV1 sebelum shift juga menurun masing-masing sebesar 14 dan 16%. Perbedaan antara pengukuran sebelum dan sesudah shift paling besar terjadi pada pekerja patologi dibandingkan dengan staf yang bekerja di departemen bedah dan endoskopi. Konsentrasi paparan formaldehida tidak diukur secara langsung untuk penelitian ini. Namun, pengukuran formaldehida dari tujuh rumah sakit daerah lainnya menunjukkan bahwa konsentrasi di laboratorium patologi lebih tinggi daripada departemen rumah sakit lainnya. Pekerja yang terpapar formaldehida melaporkan gejala asma dan tanda-tanda iritasi mata dan hidung (Pourmahabadian et al. 2006).

PEFR dasar rata-rata menurun sekitar 2% selama periode 10 minggu dalam kelompok 24 mahasiswa terapi fisik yang membedah mayat selama periode 3 jam per minggu (Kriebel et al. 1993). Estimasi konsentrasi formaldehida zona pernapasan berkisar antara 0,49 - 0,93 ppm (rata-rata geometris $0,73 \pm 1,22$ ppm). PEFR adalah satu-satunya variabel fungsi paru yang diukur dalam penelitian ini, dan diukur sebelum dan sesudah setiap periode pajanan. Rata-rata PEFR pasca pajanan 1-3% lebih rendah daripada rata-rata PEFR sebelum pajanan selama 4 minggu pertama, tetapi perbedaan ini tidak tampak selama 6 minggu terakhir. Empat belas minggu setelah akhir periode 10 minggu, PEFR rata-rata untuk kelompok tersebut kembali ke nilai dasar sebelum pajanan. Temuan serupa juga dilaporkan dalam studi yang lebih baru terhadap 38 siswa yang terpapar formaldehida $1,1 \pm 0,56$ ppm selama 2,5 jam/minggu selama 14 minggu (Kriebel et al. 2001). Tingkat paparan jangka pendek tertinggi untuk kelompok ini adalah 10,91 ppm untuk interval 12 menit. Selama 4 minggu pertama periode paparan, PEFR rata-rata sedikit berkurang segera setelah paparan formaldehida 2,5 jam (-1% per ppm ditentukan oleh pemodelan multivariat). Tidak ada perbedaan dalam PEFR yang diamati selama 10 minggu terakhir periode paparan. Lesi epitel hidung ringan yang diamati pada pekerja yang terpapar formaldehida telah diamati secara konsisten di empat penelitian (Ballarin et al. 1992; Boysen et al. 1990 Edling et al. 1988; Holmstrom et al. 1989), dan lesi tersebut tampaknya tidak dipengaruhi oleh

paparan debu kayu (lihat Edling et al. 1988; Holmstrom et al. 1989). Lebih jauh, penelitian ini konsisten dengan hasil dari studi toksisitas hewan, farmakokinetik, dan aliran udara anatomi yang menunjukkan bahwa pada konsentrasi ≤ 1 ppm, gas formaldehida yang dihirup tidak mencapai daerah bawah saluran pernapasan.

Franklin et al. (2000) melaporkan bahwa konsentrasi formaldehida residensial $>0,05$ ppm tidak memengaruhi variabel fungsi paru (FVC atau FEV1) pada anak-anak yang sehat (n=224, usia 6-13 tahun). Pernapasan oksida nitrat meningkat pada anak-anak yang terpapar $>0,05$ ppm formaldehida dibandingkan dengan anak-anak yang terpapar $<0,05$ ppm. Efek ini mungkin merupakan respons peradangan subklinis pada saluran napas anak-anak yang sehat. Tidak ada rentang konsentrasi atau batas konsentrasi atas yang diberikan untuk anak-anak yang terpapar dalam penelitian ini.

Hipotesis formaldehida/asma diselidiki pada anak-anak kecil berusia 6 bulan hingga 3 tahun dalam studi kontrol berbasis populasi di rumah sakit Australia (n=88, usia rata-rata 25 bulan) yang melibatkan kontrol yang disesuaikan dengan usia (n=104). Meskipun diagnosis asma pada kelompok usia ini sulit, masing-masing kasus mengalami episode mengi akut yang cukup untuk dirawat di unit gawat darurat rumah sakit. Pengambilan sampel pasif untuk formaldehida dilakukan pada bulan-bulan musim dingin dan musim panas. Hubungan antara paparan formaldehida dan asma pada anak-anak diuji dengan memasukkan formaldehida sebagai variabel kategoris atau kontinu dalam model regresi linier multivariat. Model tersebut disesuaikan dengan faktor risiko asma yang diketahui dan variabel pengganggu lainnya. Para peneliti menyimpulkan bahwa anak-anak yang terpapar konsentrasi formaldehida di udara dalam ruangan $> 0,049$ ppm ($60 \mu\text{g}/\text{m}^3$) memiliki kemungkinan 39% lebih besar untuk mengalami serangan asma dibandingkan anak-anak yang tidak terpapar pada tingkat tersebut (Rumchev et al. 2002).

Venn et al. (2003) melakukan studi kasus-kontrol serupa terhadap 193 anak berusia antara 9 dan 11 tahun dengan mengi terus-menerus, dan 223 kontrol yang sehat. Sampel udara dalam ruangan dikumpulkan di rumah-rumah dari dapur, ruang tamu, dan kamar tidur anak. Tidak ada perbedaan konsentrasi formaldehida di rumah-

rumah antara kasus dan kontrol. Para peneliti menyimpulkan bahwa senyawa organik volatil dalam rumah tangga bukanlah penentu utama risiko keparahan mengi pada anak-anak, tetapi paparan formaldehida dapat meningkatkan keparahan gejala, dan risiko mengi meningkat karena kelembapan (pada skala empat kategori % ekuivalen kelembapan kayu). Para peneliti juga menyimpulkan bahwa mengi lebih sering terjadi pada kasus-kasus di malam hari akibat paparan formaldehida dan kelembapan dengan OR 1,45 (1,06 hingga 1,98) dan 1,97 (1,0 hingga 3,53), masing-masing (Venn et al. 2003).

Garrett et al. (1999) melakukan survei lintas bagian terhadap 80 rumah di Australia. Survei tersebut mencakup total 148 anak, 53 di antaranya dilaporkan menderita asma. Anak-anak dalam penelitian ini berusia antara 7 dan 14 tahun. Pengambilan sampel pasif untuk formaldehida di rumah dilakukan empat kali antara Maret 1994 dan Februari 1995 (median 0,0126 ppm, maksimum 0,111 ppm). Hubungan antara paparan formaldehida dalam ruangan dan atopi diamati. Namun, tidak ada peningkatan signifikan yang diamati antara risiko asma atau gejala pernapasan yang disesuaikan dan peningkatan konsentrasi formaldehida. Penulis menyarankan bahwa paparan formaldehida dalam ruangan tingkat rendah dapat meningkatkan risiko sensitisasi alergi terhadap aeroalergen umum pada anak kecil (Garrett et al. 1999). Dalam studi kasus-kontrol cross-sectional lainnya, Tavernier et al. (2006) menyelidiki lingkungan rumah dari 105 anak penderita asma berusia antara 4 dan 7 tahun, dan 95 kontrol yang sehat. Tidak ada perbedaan dalam konsentrasi udara rumah tangga formaldehida antara kasus dan kontrol. Tidak ada analisis yang dilakukan dalam kelompok penderita asma. Lebih lanjut, Jaakkola et al. (2004) melaporkan hubungan antara keberadaan papan partikel di rumah dan gejala seperti asma pada anak-anak. Tidak ada kadar udara formaldehida yang dilaporkan dalam studi ini.

Baru-baru ini, McGwin et al. (2010) melakukan meta-analisis terhadap tujuh studi peer review yang membandingkan paparan formaldehida pada anak-anak dengan dan tanpa asma. Mereka menghitung ringkasan OR menggunakan model efek tetap atau acak dan menemukan hubungan signifikan antara paparan formaldehida dan asma anak-anak. Untuk setiap peningkatan unit formaldehida sebesar 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, risiko asma adalah 1,03 (95% CI: 1,02 – 1,04) dengan menggunakan model efek

tetap, sedangkan model efek acak melaporkan OR yang lebih tinggi (OR= 1,17; 95% CI: 1,02–1,04). Penulis juga melaporkan daftar keterbatasan yang ditemukan dalam analisis mereka terhadap penelitian ini. Keterbatasan ini mencakup bias seleksi, informasi yang dilaporkan sendiri, variasi musiman dalam pengukuran formaldehida di udara dalam ruangan, dan fakta bahwa beberapa penelitian melaporkan estimasi yang disesuaikan, sedangkan yang lain tidak. Namun, tunduk pada keterbatasan ini, penulis menyarankan bahwa ada hubungan positif antara inhalasi formaldehida dalam ruangan dan induksi asma pada anak-anak. Selain itu, mereka menyarankan bahwa investigasi epidemiologi lebih lanjut dari hipotesis formaldehida/asma pada anak-anak diperlukan (McGwin et al. 2010).

2) Efek Imunologis dan Limforetikular

Hanya ada beberapa laporan kasus asma bronkial yang tersedia baru-baru ini yang menunjukkan adanya sensitisasi saluran pernapasan terhadap gas formaldehida, termasuk seorang pekerja tekstil (Kim et al. 2001). Kasus pekerja yang terpapar formaldehida ini menunjukkan perubahan yang nyata pada FEV1 atau laju aliran udara sebagai respons terhadap paparan akut dengan gas formaldehida pada tingkat paparan <3 ppm. Vandenplas et al. (2004) melaporkan kasus asma persisten setelah terpapar konsentrasi formaldehida yang tinggi; asma tersebut tidak dianggap muncul melalui mekanisme imunologis. Paparan inhalasi dengan konsentrasi hingga 3 ppm tidak mengakibatkan perubahan pada FEV1, dan peningkatan antibodi IgE terhadap formaldehida yang diamati bersifat sementara. Lebih jauh, 10 pekerja pabrik tekstil atau sepatu yang terpapar formaldehida dengan dugaan asma bronkial diberi paparan formaldehida 0,41 ppm selama 2 jam dan tidak menunjukkan perubahan pada FEV1 (Krakowiak et al. 1998).

Beberapa penelitian telah memeriksa serum untuk mengetahui keberadaan antibodi IgE spesifik formaldehida dalam kelompok manusia yang terpapar formaldehida (Doi et al. 2003; Kim et al. 1999; Wantke et al. 1996). Secara umum, penelitian tersebut tidak memberikan bukti yang konsisten untuk sindrom pernapasan alergi yang disebabkan oleh formaldehida, tetapi memberikan bukti sugestif bahwa anak-anak mungkin memiliki kecenderungan yang meningkat untuk mengembangkan antibodi spesifik setelah terpapar formaldehida tingkat rendah dari udara dalam ruangan (Wantke et al. 1996a).

Doi et al. (2003) memeriksa prevalensi sensitisasi antibodi spesifik IgE terhadap formaldehida pada anak-anak Jepang yang menderita asma. Kadar rendah antibodi spesifik IgE-formaldehida terdeteksi hanya pada 2 dari 150 anak (122 anak dengan asma dan 33 anak nonalergi). Salah satu dari anak-anak ini dilaporkan menderita asma berat dan sering mengalami gejala iritasi mukosa, sementara yang lain dilaporkan menderita asma ringan dan hanya mengalami gejala iritasi mukosa yang jarang.

Ezratty dkk. (2007) mengevaluasi efek paparan formaldehida pada respons alergenik pada 12 subjek manusia dengan asma intermiten dan alergi terhadap serbuk sari rumput. Subjek terpapar formaldehida 0 atau 0,4 ppm selama 1 jam dalam studi silang tersamar ganda. Paparan dipisahkan oleh 2 minggu, dan urutan paparan terhadap formaldehida, atau udara murni diacak. Paparan terhadap formaldehida selama 1 jam tidak berpengaruh pada FEV1 atau PEFR pada subjek manusia dengan asma alergi. Paparan formaldehida tidak memengaruhi respons alergen bronkial terhadap serbuk sari rumput atau provokasi metakolin. Tingkat penanda inflamasi yang diukur dalam dahak (jumlah sel diferensial, interleukin [IL]-1, IL-4, IL-5, IL-8, dan IL-10, faktor perangsang koloni granulosit-makrofag [GM-CSF], protein kemotaktik monosit-1 [MCP-1], faktor nekrosis tumor [TNF]- α , interferon [IFN]- γ , eotaxin-1, dan protein kationik eosinofilik [ECP]) serupa pada subjek yang terpapar formaldehida atau udara murni (Ezratty et al. 2007).

Casset et al. (2006) mengevaluasi efek paparan formaldehida akut (0,08 ppm selama 30 menit, hanya bernapas lewat mulut) pada respons bronkial terhadap alergen tungau pada 19 subjek dengan asma ringan dan sensitisasi alergi terhadap tungau debu rumah (dikonfirmasi dengan uji tusuk kulit dan antibodi spesifik IgE terhadap *Dermatophagoides pteronyssinus*). Paparan formaldehida tidak memengaruhi fungsi paru dasar atau reaktivitas bronkial nonspesifik terhadap metakolin. Respons bronkial langsung terhadap alergen tungau debu terjadi pada konsentrasi alergen yang lebih rendah ketika subjek terpapar formaldehida sebelumnya dibandingkan dengan udara. Reaksi fase akhir, yang dinyatakan sebagai penurunan maksimum FEV1 dari awal, ditingkatkan ketika subjek terpapar formaldehida. Konsentrasi ECP dalam dahak lebih tinggi setelah paparan formaldehida dibandingkan dengan paparan udara. Meskipun penelitian ini

menunjukkan bahwa formaldehida dapat memengaruhi respons alergen pada individu yang sensitif, kecil kemungkinan bahwa konsentrasi rendah formaldehida akan mencapai saluran napas bagian bawah dalam kondisi yang memungkinkan pernapasan hidung (Casset et al. 2006).

Matsunaga et al. (2008) melakukan studi epidemiologi lintas bagian untuk mengevaluasi kemungkinan hubungan antara paparan formaldehida dan gangguan alergi pada 998 wanita hamil Jepang. Subjek dianggap menderita asma, eksim atopik, atau rinitis alergi jika mereka menerima perawatan medis untuk gangguan ini selama 12 bulan sebelum dimulainya penelitian. Paparan formaldehida yang ditentukan oleh perangkat pengambilan sampel pasif yang dikenakan selama 24 jam dikategorikan ke dalam empat kelompok berdasarkan nilai persentil ke-30, ke-60, dan ke-90 ($<0,018$, $0,018-0,027$, $0,028-0,046$, dan $>0,047$ ppm). Prevalensi asma, eksim atopik, dan rinitis alergi pada populasi penelitian masing-masing adalah 2,1, 5,7, dan 14,0%. Tidak ditemukan hubungan antara paparan formaldehida dan prevalensi asma atau rinitis alergi. Ada kecenderungan positif hubungan positif antara konsentrasi formaldehida dan eksim atopik. Ketika data paparan dikategorikan ke dalam dua kelompok dengan menggunakan titik batas pada persentil ke-90, konsentrasi formaldehida $>0,047$ ppm dikaitkan dengan peningkatan prevalensi eksim atopik dalam model multivariat yang mengontrol usia, kehamilan, riwayat keluarga paritas, merokok, jamur, hewan peliharaan, tingkat antigen tungau dalam debu rumah, pendapatan keluarga, pendidikan, dan musim pengumpulan data (OR yang disesuaikan 2,25, 95% CI 1,01–5,01).

Dalam studi lain, Garrett dkk. (1999) mengevaluasi risiko alergi pada anak-anak yang terpapar konsentrasi formaldehida di tempat tinggal. Penulis menggunakan survei lintas bagian dari 80 rumah di Australia (148 anak, 53 di antaranya menderita asma). Pengambilan sampel perumahan pasif untuk formaldehida dilakukan 4 kali antara Maret 1994 dan Februari 1995, dan kadar median formaldehida adalah 0,0126 ppm, sedangkan kadar maksimum adalah 0,111 ppm. Kategori paparan formaldehida adalah $<0,02$, $0,02-0,04$, dan $>0,04$ ppm ($<0,02$, $0,020-0,050$, dan $>0,050$ mg/m³) berdasarkan kadar tertinggi yang tercatat. Kuesioner pernapasan diisi oleh orang tua, dan uji tusuk kulit dilakukan dengan 12 alergen lingkungan. Tidak ada peningkatan signifikan yang diamati antara risiko asma atau gejala

pernapasan yang disesuaikan dengan peningkatan konsentrasi formaldehida. Tren diamati antara kategori paparan formaldehida dan proporsi anak-anak atopik. Analisis regresi logistik menggunakan penyesuaian untuk asma orangtua (yaitu, riwayat keluarga) dan jenis kelamin memberikan OR yang disesuaikan sebesar 1,42 (0,99–2,04) untuk peningkatan atopi yang terkait dengan konsentrasi formaldehida tertinggi yang tercatat sebesar 0,02 ppm (0,02 mg/m³). Analisis tidak disesuaikan untuk perokok pasif, keberadaan hewan peliharaan, kadar nitrogen dioksida, atau spora jamur atau tungau debu di udara, karena faktor-faktor ini tidak memengaruhi hasil analisis dan tidak dianggap sebagai faktor pengganggu. Jumlah uji tusuk kulit positif dan ukuran rata-rata bentol alergen meningkat dalam kategori paparan formaldehida tertinggi >0,04 ppm (>0,050 mg/m³) dibandingkan dengan kelompok paparan formaldehida terendah (>0,02 ppm [$<0,02$ mg/m³]). Tidak ada efek histopatologis pada jaringan limforetikuler (misalnya, limpa, timus, kelenjar getah bening) yang diamati pada tikus yang terpapar formaldehida hingga 5,4 ppm, 2 jam/hari selama 10 hari (Malek et al. 2003c), atau pada tikus yang terpapar formaldehida hingga 15 ppm, 6 jam/hari, 5 hari/minggu selama 28 bulan (Kamata et al. 1997).

Ohtsuka et al. (2003) mengevaluasi respons inflamasi pada mukosa hidung tikus F-344 dan Brown Norway yang terpapar aerosol formaldehida 15 hingga 20 ppm, 3 jam/hari selama 5 hari. Perbedaan strain diamati pada tanda-tanda klinis (pernapasan abnormal, keluarnya cairan hidung, dan bersin) dan kejadian serta tingkat keparahan efek histopatologis pada mukosa hidung (degenerasi dan deskuamasi sel epitel dengan invasi neutrofil). Efek-efek ini lebih jelas pada tikus F-344 daripada pada tikus Brown Norway. Tingkat ekspresi sitokin terkait sel T helper 1 (Th1) (INF- γ dan IL-2) berkurang pada mukosa hidung tikus Brown Norway, tetapi tidak pada tikus F-344, dibandingkan dengan kontrol yang tidak diobati. Ekspresi sitokin terkait Th2 (IL-4 dan IL-5) pada mukosa hidung tidak diubah oleh pengobatan formaldehida pada kedua galur tikus. Tingkat sitokin yang berubah dalam penelitian ini tidak menjelaskan dengan jelas perbedaan galur dalam toksisitas mukosa hidung, dan signifikansi biologis dari perubahan ini tidak diketahui. Jung et al. (2007) menyelidiki respons inflamasi paru pada tikus betina yang terpapar 0, 5, atau 10 ppm formaldehida selama 6 jam/hari, 5 hari/minggu

selama 2 minggu, dan penulis mengamati penurunan 10% dalam berat badan pada tikus yang diobati dengan 5 atau 10 ppm. Namun, berat paru-paru, hati, ginjal, limpa, dan timus pada hewan yang diberi perlakuan serupa dengan berat pada kontrol. Analisis histopatologi jaringan paru-paru menunjukkan adanya infiltrasi eosinofil dan sel mononuklear pada dinding sel alveolus dan rongga alveolus pada tikus yang terpapar formaldehida. Tikus yang terpapar memiliki jumlah eosinofil CCR3+ yang lebih tinggi dalam cairan lavage bronkoalveolar daripada tikus kontrol dan menunjukkan peningkatan ekspresi gen reseptor kemokin CC-3 (CCR3), eotaxin, molekul adhesi antarsel (ICAM-1), dan sitokin proinflamasi (IL-1, IL-4, dan IL-5) pada paru-paru tikus. Paparan formaldehida juga menghasilkan peningkatan kadar serum IgG1, IgG3, IgA, dan IgE dibandingkan dengan kontrol. Ekspresi gen tioredoksin (TRX), protein antioksidan pengatur redoks, ditekan pada tikus yang terpapar formaldehida, dan kadar spesies oksigen reaktif intraseluler meningkat. Hasil ini konsisten dengan peningkatan yang diamati pada jumlah eosinofil yang mengekspresikan CCR3+, dan hasil ini menunjukkan bahwa spesies oksigen reaktif dihasilkan dari eosinofil yang direkrut ke lokasi inflamasi saluran napas (Jung dkk. 2007).

Dalam penelitian lain, Franco dkk. (2006) meneliti respons peradangan paru pada tikus yang terpapar formaldehida (konsentrasi tidak diukur) selama 90 menit/hari selama 4 hari. Paparan formaldehida menghasilkan peningkatan leukosit dalam cairan bilas bronkoalveolar, darah tepi, dan limpa, tetapi paparan tersebut tidak mengubah jumlah sel dalam sumsum tulang. Formaldehida juga mengurangi respons kontraktile terhadap metakolin dalam bronkus tikus yang terisolasi. Histopatologi paru menunjukkan degranulasi sel mast dan invasi neutrofil akibat paparan formaldehida. Eksperimen mekanistik menunjukkan bahwa infiltrasi leukosit dan hiporesponsivitas bronkial mungkin melibatkan oksida nitrat, serat sensorik saluran napas, dan mediator sel mast.

Fujimaki dkk. (2004, 2005) mengevaluasi efek paparan formaldehida pada respons peradangan alergi di paru-paru dengan membandingkan tikus yang tidak diimunisasi dengan tikus model alergi (diimunisasi dengan ovalbumin). Tikus C3H/He betina terpapar pada konsentrasi formaldehida 0, 0,08, 0,4, atau 2 ppm, 16 jam/hari, 5 hari/minggu selama 12 minggu. Paparan formaldehida tidak mengubah

berat badan atau berat timus pada tikus betina non-alergi atau model alergi. Berat limpa berkurang pada tikus yang tidak diimunisasi yang terpapar pada formaldehida 0,4 atau 2 ppm, tetapi tidak berubah pada tikus model alergi. Tidak ada bukti histopatologis peradangan yang dicatat di paru-paru atau trakea tikus yang terpapar formaldehida (jaringan hidung tidak diperiksa). Pada tikus yang tidak diimunisasi, inhalasi formaldehida tidak mengubah profil sel dalam cairan lavage bronkoalveolar. Jumlah makrofag dan eosinofil meningkat pada tikus model alergi yang terpapar pada 2 ppm dibandingkan dengan kontrol model alergi. Namun, tingkat IL-1 β berkurang pada tikus-tikus ini. Imunisasi dengan ovalbumin meningkatkan produksi faktor pertumbuhan saraf dalam cairan lavage bronchoalveolar dan plasma, tetapi paparan terhadap 0,08 atau 0,4 ppm formaldehida (tetapi bukan 2 ppm) mengurangi kadar faktor pertumbuhan saraf dibandingkan dengan tikus kontrol yang diimunisasi. Paparan formaldehida tidak mengubah jumlah total sel limpa atau jumlah sel T CD3-positif, sel B CD19-positif, atau rasio sel T CD4/CD8. Respons proliferasi sel limpa terhadap mitogen atau ovalbumin tidak diubah oleh paparan formaldehida. Peningkatan produksi INF- γ meningkat pada sel limpa yang dikultur dari tikus yang tidak diimunisasi yang terpapar formaldehida 2 ppm selama 12 minggu. Protein kemo-atraktan monosit yang terstimulasi ovalbumin (MCP-1) meningkat pada tikus model alergi yang terpapar formaldehida 0,4 atau 2 ppm. Kadar plasma anti-ovalbumin IgG1 dan IgG3 menurun pada tikus yang terpapar 0,4 ppm. Kadar zat P dalam plasma meningkat dalam mode tergantung dosis pada tikus yang tidak diimunisasi, tetapi tidak pada tikus model alergi. Singkatnya, perubahan dalam beberapa parameter imun dicatat untuk tikus model alergi dan non-alergi; namun, pola efek yang jelas yang berkontribusi terhadap sensitivitas alergi tidak ditemukan. Beberapa perubahan dalam sitokin dan neuropeptida dicatat, tetapi tes fungsi imun tidak dilakukan. Tidak ada respons inflamasi alergi yang dimediasi IgE yang diamati dalam penelitian ini (Fujimaki et al. 2004, 2005). Fujii dkk. (2005) juga menunjukkan bahwa inhalasi formaldehida dapat mengubah intensitas respons hipersensitivitas kontak alergi terhadap bahan kimia lain. Efek inhalasi formaldehida pada hipersensitivitas kontak 2,4,6-trinitroklorobenzena ditentukan pada tikus. Tikus disensitisasi dengan aplikasi epikutaneus 20 μ L 2% 2,4,6-trinitroklorobenzena pada

cuping telinga kanan dan ditantang dengan menerapkan 20 μ L 0,5% 2,4,6-trinitroklorobenzena pada cuping telinga kiri hanya pada hari ke-7 atau pada hari ke-7, 14, 21, 28, dan 35 (model kronis). Tikus terpapar formaldehida 0,2 ppm selama 4 minggu sebelum sensitisasi atau selama fase tantangan atau elisitasi. Respons pembengkakan telinga diukur, dan lesi kulit diangkat setelah pengorbanan untuk pemeriksaan histopatologi. Sel-sel kelenjar getah bening yang mengalir dikumpulkan dan dikultur. Penanda permukaan dan produksi sitokin dari subset sel T dinilai. Pembengkakan telinga berkurang setelah paparan formaldehida selama 7 hari selama fase tantangan atau fase elisitasi diikuti oleh dosis tantangan tunggal. Hal ini disertai dengan penurunan edema pada jaringan adiposa subkutan, peningkatan persentase sel T CD4⁺ penghasil IL-4, dan penurunan persentase sel T CD8⁺ penghasil IFN- γ . Paparan formaldehida selama 4 minggu sebelum sensitisasi mengakibatkan peningkatan respons pembengkakan telinga. Paparan formaldehida juga meningkatkan pembengkakan telinga selama fase tantangan jika tantangan terjadi setiap minggu selama periode 5 minggu (model kronis). Penurunan persentase sel T CD4⁺, CD25, dan+, peningkatan persentase sel CD8⁺ dan T, dan peningkatan akumulasi sel mast di area kulit yang ditimbulkan juga diamati (Fujii et al. 2005).

Dalam penelitian serupa, Sandikci et al. (2007) memaparkan tikus dari empat tahap kehidupan yang berbeda pada 0 atau 6 ppm formaldehida 8 jam/hari selama 6 minggu. Kelompok tahap kehidupan meliputi paparan prenatal yang dimulai pada hari gestasi 1, paparan postnatal dini yang dimulai pada hari pertama setelah lahir, tikus berusia 4 minggu, dan tikus dewasa. Tikus dikorbankan pada 3, 6, 10, dan 18 minggu setelah periode paparan untuk kelompok tikus prenatal, postnatal, berusia 4 minggu, dan dewasa, berturut-turut. Limfosit T dalam darah tepi dan jaringan limfoid terkait bronkus diidentifikasi dengan menunjukkan aktivitas alfa-naftil asetat esterase. Paparan formaldehida meningkatkan proporsi sel T positif alfa-naftil asetat esterase dalam darah tepi tanpa memandang usia. Sel-sel ini juga meningkat dalam jaringan limfoid terkait bronkus pada tikus berusia 4 minggu dan dewasa. Hasil ini menunjukkan bahwa paparan inhalasi berulang terhadap formaldehida dapat mengubah imunitas seluler sistemik.

3) Efek Neurologis

Bach dkk. (1990) melakukan penelitian untuk menentukan apakah manusia bereaksi akut terhadap paparan formaldehida dan apakah paparan kronis sebelumnya terhadap formaldehida berdampak buruk pada respons yang diamati dalam tantangan formaldehida akut. Tiga puluh dua pria yang bekerja di pabrik-pabrik lokal yang terkait dengan formaldehida dipilih dari 108 pekerja dengan paparan kerja lebih dari 5 tahun, dan 29 kontrol yang cocok dipilih secara acak dari kelompok yang terdiri dari 546 pria dengan usia, pendidikan, dan kebiasaan merokok yang sama. Kedua kelompok terpapar formaldehida pada konsentrasi 0, 0,12, 0,32, atau 0,98 ppm selama 5,5 jam dalam lingkungan atmosfer yang terkendali. Subjek menjalani serangkaian tes kinerja selama periode paparan; tes tersebut dirancang untuk menilai gangguan perhatian, memori jangka pendek, dan kemampuan subjek untuk memahami dan melakukan tugas-tugas tertentu. Sakit kepala dan kelelahan fisik lebih sering terjadi pada kontrol daripada pada pekerja yang sebelumnya terpapar formaldehida. Baik pada subjek yang terpapar pekerjaan maupun yang tidak terpapar, penurunan kinerja dalam beberapa tes signifikan secara statistik, dan hal tersebut berkorelasi dengan peningkatan konsentrasi paparan akut formaldehida. Subjek yang terpapar pekerjaan menunjukkan penurunan kinerja yang signifikan, dibandingkan dengan subjek yang tidak terpapar, hanya dalam uji rentang jari, tetapi tidak dalam variabel untuk uji garis kontinu grafis, uji penjumlahan, atau uji simbol jari. Para penulis menunjukkan bahwa dalam kondisi lingkungan yang terkendali, paparan formaldehida pada konsentrasi 0,32 ppm dan 0,98 ppm dapat menyebabkan efek SSP akut (Bach et al., 1990). Efek neurobehavioral, termasuk perubahan aktivitas motorik dan gangguan pembelajaran dan memori, telah dicatat dalam penelitian hewan setelah paparan formaldehida akut (Lu et al. 2008; Malek et al. 2003a, 2003b, 2003c, 2004; Morgan et al. 1986; Usanmaz et al. 2002; Wood dan Coleman 1995) dan paparan durasi menengah (Pitten et al. 2000; Usanmaz et al. 2002). Tidak ditemukan perubahan histopatologis pada otak atau sumsum tulang belakang dalam penelitian ini. Perubahan struktur otak diamati pada tikus neonatus yang terpapar formaldehida selama 30 hari pertama setelah lahir (Aslan et al. 2006; Sarsilmaz et al. 2007). Penelitian ini dibahas dalam Bagian 2.2.1.6. Perilaku di lapangan terbuka dievaluasi

pada tikus yang terpapar formaldehida 0, 0,1, 0,5, atau 5 ppm selama 2 jam (Malek et al. 2003b). Tikus terpapar formaldehida 0, 1, 2,5, atau 5 ppm selama 2 jam (Malek et al. 2003a), dan tikus jantan terpapar formaldehida 0, 0,1 1, 2, 3, atau 5,2 ppm selama 2 jam (Malek et al. 2004). Paparan formaldehida akut ini mengakibatkan penurunan aktivitas motorik spontan dan perubahan pada beberapa perilaku eksplorasi (misalnya, mengendus, membesarkan) 2 jam setelah paparan pada tikus dan mencit berakhir. Beberapa parameter perilaku eksplorasi tetap berubah 24 jam setelah paparan berakhir (Malek et al. 2003a, 2004). Tikus jantan Kun Ming yang terpapar formaldehida pada 0, 0,81, atau 2,4 ppm selama 6 jam/hari selama 7 hari dan dilatih selama 30 menit dalam labirin air Morris setelah paparan menunjukkan penurunan yang signifikan dalam kinerja labirin (peningkatan latensi pelarian dan penurunan memori spasial) pada kelompok yang terpapar formaldehida 2,4 ppm, dibandingkan dengan kelompok kontrol (Lu et al. 2008). Selain itu, stres oksidatif pada otak tikus yang dinilai berdasarkan perubahan glutathione dan super dismutase dan peningkatan ekspresi gen yang terkait dengan proses pembelajaran dan memori hewan juga diamati pada kelompok paparan 2,4 ppm.

Usanmaz et al. (2002) mengevaluasi neurotoksisitas paparan formaldehida durasi akut dan menengah pada tikus. Tikus terpapar pada konsentrasi formaldehida 1,8, 2, 3,2, 4,5, 6,4, 7,8, 9,7, dan 14,8 ppm selama 3 jam (paparan 1 hari), 2 ppm hingga 3 minggu (3 jam/hari, 5 hari/minggu), atau 3,2 ppm hingga 2 minggu (3 jam/hari, 5 hari/minggu). Aktivitas motorik spontan berkurang dengan paparan tunggal selama 3 jam terhadap formaldehida pada konsentrasi >1,8 ppm dan dengan paparan berulang pada 2 ppm selama 3 minggu atau 3,2 ppm selama 2 minggu. Goyangan anjing basah, perilaku pro-kejang, meningkat pada konsentrasi 1,8, 3,2, dan 6,4 ppm untuk paparan 3 jam, tetapi hal yang sama tidak diamati pada konsentrasi akut yang lebih tinggi atau setelah paparan berulang pada 2 ppm selama 3 minggu atau 3,2 ppm selama 2 minggu. Kejang yang diinduksi pentilenetrazole lebih parah pada tikus yang terpapar formaldehida 1,8 ppm selama 3 jam, dibandingkan dengan kontrol. Tidak ada perubahan dalam parameter kejang yang terlihat setelah paparan 3 jam terhadap 6,4 ppm, dan penurunan kejadian kejang diamati pada 14,8 ppm, dibandingkan dengan kontrol. Paparan berulang terhadap formaldehida tidak

mengubah respons kejang yang diinduksi pentilenetrazole pada tikus (Usanmaz et al. 2002).

Malek et al. (2003c), menggunakan desain studi labirin air, mengevaluasi efek inhalasi formaldehida akut pada pembelajaran dan memori pada tikus. Tikus terpapar formaldehida 0, 0,1, 0,5, atau 5,4 ppm 2 jam/hari selama 10 hari. Periode pra-percobaan terjadi 2 hari sebelum paparan, ketika tikus ditempatkan di labirin air dan dibantu secara manual untuk mempelajari rute berenang menuju garis finis. Hewan diuji di labirin air setiap hari selama periode paparan 10 hari (2 jam setelah paparan). Tikus kontrol memerlukan waktu berenang yang semakin singkat untuk mencapai garis finis selama 10 hari percobaan. Pada tikus jantan, waktu berenang rata-rata meningkat pada tikus yang terpapar formaldehida 0,5 atau 5,4 ppm, sementara frekuensi kesalahan meningkat pada semua kelompok perlakuan formaldehida (0,1, 0,5, atau 5,4 ppm) dibandingkan dengan kontrol. Waktu berenang rata-rata juga meningkat pada tikus betina yang terpapar formaldehida pada 0,5 atau 5,4 ppm. Namun, tikus betina yang terpapar formaldehida 0,1 ppm menunjukkan waktu berenang yang lebih cepat daripada tikus kontrol pada beberapa hari selama periode paparan. Frekuensi kesalahan pada tikus betina meningkat pada semua kelompok yang terpapar formaldehida, dibandingkan dengan kontrol. Tidak ada perubahan histopatologis yang diamati pada jantung, timus, pankreas, hati, ginjal, otot rangka, atau limpa. Mikroatelektasis fokal (tidak adanya gas dari sebagian atau seluruh paru-paru karena kegagalan ekspansi dan resorpsi) paru-paru (yaitu, perubahan pada struktur alveolar) tercatat pada 20–30% tikus dari kelompok kontrol dan kelompok perlakuan formaldehida (Malek et al. 2003c).

Dalam penelitian lain, Pitten et al. (2000) mengevaluasi kinerja labirin pada tikus yang terpapar formaldehida 0, 2,6, atau 4,6 ppm 10 menit/hari, 7 hari/minggu selama 90 hari. Kinerja labirin dievaluasi setiap hari ke-10 selama periode paparan 90 hari dan periode pasca paparan 30 hari. Tikus dari kedua kelompok yang terpapar formaldehida membuat lebih banyak kesalahan dalam kinerja labirin selama periode paparan dibandingkan tikus kontrol. Tidak ada perbedaan dalam kinerja labirin yang terlihat di antara kelompok perlakuan hingga 4 minggu setelah penghentian paparan. Waktu yang dibutuhkan untuk menemukan makanan di

labirin lebih lama bagi tikus di kedua kelompok yang terpapar formaldehida selama paparan, dibandingkan dengan tikus kontrol. Tidak ada perubahan dalam pergerakan umum yang diamati, dan tidak ada perubahan histopatologis yang dicatat di hati, trakea, paru-paru, ginjal, jantung, limpa, pankreas, testis, korteks, batang otak, otak kecil, atau sumsum tulang belakang (Pitten et al. 2000).

4) Efek Reproduksi

Beberapa tinjauan komprehensif telah menyimpulkan bahwa formaldehida tidak menimbulkan toksisitas reproduksi dan perkembangan yang signifikan. Dalam tinjauan data toksisitas reproduksi dan perkembangan yang tersedia untuk manusia dan hewan laboratorium, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyimpulkan, “Tidak ada bukti yang meyakinkan bahwa formaldehida bersifat teratogen pada hewan atau manusia. Formaldehida tidak menimbulkan efek buruk pada reproduksi pada hewan uji atau manusia” (WHO 1989). IARC (2006) mencapai kesimpulan serupa dalam tinjauan yang lebih baru. Laporan tentang tingkat aborsi spontan yang lebih tinggi pada pekerja wanita di tempat kerja dicirikan sebagai tidak konsisten, dan efek pada kehamilan dan perkembangan janin pada hewan tidak terlihat pada paparan di bawah konsentrasi toksik maternal. Collins dkk. (2001) melakukan tinjauan data toksisitas reproduksi dan perkembangan untuk formaldehida pada hewan. Mereka menyimpulkan bahwa penelitian pada hewan menunjukkan bahwa formaldehida tidak mungkin mencapai sistem reproduksi pada konsentrasi yang cukup untuk menyebabkan kerusakan akibat biotransformasi formaldehida yang cepat oleh saluran pernapasan (Collins et al. 2001). Selain itu, penelitian pada manusia dianggap terbatas oleh cacat desain penelitian dan bias pelaporan dan publikasi.

Taskinen et al. (1999) melakukan penelitian retrospektif tentang waktu hingga kehamilan pada 699 pekerja kayu perempuan dari Finlandia yang melahirkan antara tahun 1985 dan 1995. Kuesioner digunakan untuk memperoleh informasi tentang paparan, riwayat kehamilan, waktu hingga kehamilan, dan faktor pengganggu potensial. Konsentrasi paparan formaldehida harian diperkirakan untuk setiap orang berdasarkan hasil kuesioner dan pengukuran higiene industri dari tempat kerja. Tiga kategori paparan formaldehida ditentukan dengan konsentrasi terukur rata-rata 0,07, 0,14, dan 0,33 ppm untuk kategori rendah, sedang, dan tinggi.

Kategori paparan formaldehida tertinggi dikaitkan dengan konsepsi tertunda, sebagaimana diukur dengan rasio kepadatan kesuburan yang disesuaikan (FDR, rasio kepadatan kejadian rata-rata kehamilan untuk wanita yang terpapar, dibandingkan dengan wanita yang tidak terpapar, disesuaikan dengan faktor pengganggu) (FDR = 0,64; 95%: CI 0,43–0,92, $p = 0,02$, $n = 39$). Analisis lebih lanjut dari kelompok ini menunjukkan bahwa penggunaan sarung tangan merupakan faktor perlindungan penting terhadap paparan dermal terhadap formaldehida. Faktanya, wanita dalam kelompok paparan tinggi yang tidak mengenakan sarung tangan memiliki FDR yang secara signifikan lebih rendah, dibandingkan dengan kelompok formaldehida yang tidak terpapar. Sebaliknya, wanita dalam kelompok paparan tinggi yang menggunakan sarung tangan mengalami penurunan FDR yang tidak signifikan. Hasil ini menunjukkan bahwa paparan dermal terhadap formaldehida memainkan peran penting dalam potensi efek pada kesuburan wanita. Paparan terhadap pelarut organik, debu, dan debu kayu tidak dikaitkan dengan waktu kehamilan yang lama (nilai FDR untuk kategori paparan tidak berbeda dari satu). Diduga bahwa paparan formaldehida juga dapat dikaitkan dengan risiko aborsi spontan; namun, hubungan dosis-respons untuk efek ini tidak tampak. Paparan terhadap konsentrasi formaldehida yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko endometriosis (OR= 4,5; 95%: CI 1,0–20,0). Namun, temuan penelitian ini mungkin memiliki beberapa keterbatasan misalnya, jumlah wanita yang sedikit dalam kelompok paparan formaldehida tinggi ($n=39$), fakta bahwa paparan terhadap pelarut organik tidak dikaitkan dengan FDR, dan yang terpenting, temuan bahwa paparan dermal diduga memainkan peran penting dalam hasil kesuburan yang berkurang, namun, dosis yang diserap melalui jalur paparan dermal tidak diperkirakan.

Saillenfait et al. (1989) meneliti efek paparan formaldehida inhalasi pada ibu terhadap toksisitas embrio dan fetus pada tikus Sprague-Dawley. Kelompok yang terdiri dari 25 induk tikus dipaparkan pada 0, 5, 10, 20, dan 40 ppm formaldehida di ruang inhalasi pada hari ke-6–20 kehamilan. Induk tikus ditimbang pada hari ke-0, 6, dan 21 kehamilan, dan mereka secara acak dimasukkan ke dalam kelompok eksperimen sehingga berat badan mereka pada hari ke-0 dan 6 kehamilan serupa dengan induk tikus dalam kelompok dosis yang berbeda. Semua induk tikus selamat

dari percobaan, dan pada hari ke-21 kehamilan, induk tikus dikorbankan, dan rahimnya diangkat dan diperiksa. Kenaikan berat badan induk tikus, persentase kehamilan, rasio jenis kelamin anak tikus, kematian fetus, berat badan fetus, malformasi langit-langit sumbing, dan perubahan jaringan lunak dan rangka dinilai. Bendungan yang terpapar formaldehida 40 ppm mengalami penurunan pertambahan berat badan sebesar 51% dibandingkan dengan kontrol ($p < 0,01$), tetapi bendungan tidak menunjukkan tanda-tanda toksisitas yang jelas atau nyata. Penulis tidak mengamati perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dalam insiden kehamilan, jumlah implantasi, atau resorpsi, jumlah kematian, r janin hidup, rasio jenis kelamin janin, atau kejadian kelainan eksternal, visceral, atau rangka. Berat badan janin anak laki-laki dari induk yang terpapar formaldehida 20 ppm 5% lebih rendah daripada berat badan janin kontrol ($p < 0,05$). Lebih jauh, berat badan janin anak laki-laki dan perempuan dari induk yang terpapar formaldehida 40 ppm ($p < 0,01$) sekitar 21% lebih rendah daripada berat badan janin anak kontrol. Oleh karena itu, paparan formaldehida ibu pada 40 ppm selama 6 jam/hari selama hari-hari gestasi 6–20 tidak bersifat teratogenik maupun embriotoksik, tetapi paparan pada 20 ppm sedikit bersifat fetotoksik, seperti yang ditunjukkan oleh berat badan janin yang lebih rendah (Saillefait et al., 1989). Senichenkova (1991) meneliti efek embriotoksik dan perkembangan janin serta keturunan muda dari induk tikus putih betina campuran yang terpapar formaldehida 0 atau 0,4 ppm selama 4 jam/hari pada hari ke-1 hingga ke-19 kehamilan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa paparan formaldehida prenatal tidak memengaruhi mortalitas embrio dan tidak menurunkan panjang ubun-ubun (kraniokaudal) atau berat embrio. Akan tetapi, pemeriksaan organ dalam kelompok yang terpapar formaldehida prenatal menunjukkan penurunan osifikasi hyoid janin dan peningkatan kejadian anomali total, dengan tidak adanya testis sebagai anomali yang dominan (Senichenkova 1991). Senichenkova (1991) juga meneliti perilaku pascanatal keturunan setelah paparan formaldehida prenatal. Penulis mengamati peningkatan signifikan dalam aktivitas motorik dan aktivitas eksplorasi pada kelompok yang terpapar formaldehida, yang ditunjukkan dengan peningkatan jumlah petak yang dikunjungi dan peningkatan frekuensi pemeliharaan pada hari ke-2 dan ke-3 pascanatal dibandingkan dengan kontrol. Dalam penelitian serupa

terhadap tikus betina campuran ras yang hamil yang terpapar formaldehida 0 atau 0,4 ppm selama 4 jam/hari pada hari ke-1 hingga ke-19 kehamilan, ditemukan penurunan osifikasi hyoid janin dan peningkatan kejadian anomali total, dengan tidak adanya testis sebagai anomali yang dominan (Senichenkova dan Chebotar 1996). Para peneliti ini mengamati bahwa ketika anemia defisiensi besi maternal diinduksi pada tikus campuran ras yang hamil, efek toksik embrio dari xenobiotik lingkungan yang diteliti meningkat secara signifikan (Senichenkova dan Chebotar 1996).

Kitaev dkk. (1984) memaparkan tikus Wistar betina dewasa pada formaldehida pada konsentrasi 0, 0,4, atau 0,8 ppm selama 4 jam/hari, 5 hari/minggu selama 123 hari. Tikus betina dikawinkan dengan tikus jantan pada hari ke-120 paparan dan embrio dikeluarkan pada hari ke-2 atau ke-3 kehamilan. Induk yang terpapar 0,8 ppm mengalami peningkatan degenerasi embrio yang signifikan pada hari ke-3. Induk yang terpapar 0,8 ppm formaldehida menunjukkan peningkatan konsentrasi hormon perangsang folikel (FSH) dalam sampel darah dibandingkan dengan kontrol. Durasi siklus estrus pada induk tidak terpengaruh oleh paparan formaldehida yang berkepanjangan, begitu pula berat rahim pada hewan yang terpapar 0,4 ppm. Awalnya, penulis ini mengamati peningkatan berat ovarium pada dosis yang lebih rendah, tetapi ketika hewan terpapar formaldehida pada 0,8 ppm, berat ovarium turun di bawah berat hewan kontrol. Penulis menyarankan bahwa peningkatan berat ovarium pada paparan 0,4 ppm berhubungan dengan peningkatan kadar LH dan progesteron darah (Kitaev et al. 1984). Dalam sebuah studi pada manusia, Maroziene dan Grazuleviciene (2002) melakukan studi cross-sectional berbasis populasi di Lithuania untuk mengevaluasi hubungan antara polusi udara sekitar dan kejadian berat badan lahir rendah dan kelahiran prematur. Temuan studi yang terkait dengan berat badan lahir rendah disajikan dalam Bagian 2.2.1.6. Studi ini mencakup semua bayi baru lahir tunggal yang lahir pada tahun 1998 di Kota Kaunas (n=3.988). Karakteristik maternal diperoleh dari Catatan Kelahiran Nasional Lithuania, dan konsentrasi formaldehida di tempat tinggal diperkirakan dari data yang dikumpulkan di 12 stasiun pemantauan komunitas. Konsentrasi formaldehida rata-rata selama periode studi adalah 2,6 ppb, SD=1,9 ppb (3,14 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ SD=2,36 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Konsentrasi paparan dikelompokkan ke dalam tiga

kategori, dan variabel paparan diterapkan sebagai parameter kategoris dan kontinu melalui penggunaan regresi logistik multivariat. Tidak ditemukan hubungan signifikan antara paparan formaldehida dan kelahiran prematur (Marzoiene dan Grazuleviciene, 2002).

Collins dkk. (2001) melakukan meta-analisis terhadap delapan penelitian yang mengevaluasi aborsi spontan yang terkait dengan paparan formaldehida. Temuan yang tidak konsisten dilaporkan dalam penelitian asli, dan meta-analisis disesuaikan dengan bias pelaporan dan publikasi. Meta-analisis menyimpulkan bahwa tidak ada bukti peningkatan risiko aborsi spontan di antara pekerja yang terpapar formaldehida (risiko meta-relatif = 0,7, 95% CI 0,5–1,0) (Collins dkk., 2001).

Zhou dkk. (2006) mengevaluasi toksisitas formaldehida pada testis tikus jantan yang terpapar formaldehida 0 atau 8 ppm, 12 jam/hari selama 2 minggu. Paparan formaldehida pro menyebabkan penurunan berat testis dan perubahan histopatologis, termasuk atrofi tubulus seminiferus, penurunan sel spermatogenik, lumina azoospermia, disintegrasi sel epitel seminiferus, yang terlepas ke dalam lumina, dan jaringan interstisial edematous dengan dilatasi vaskular dan hiperemia. Paparan formaldehida juga menghasilkan penurunan motilitas sperma dan peningkatan persentase sperma abnormal. Aktivitas glutathione peroksidase dan superoksidase dismutase dan tingkat glutathione testis menurun, sementara kadar malondialdehid meningkat pada tikus yang terpapar formaldehida dibandingkan dengan kontrol. Pemberian vitamin E 30 mg/kg/hari selama periode paparan formaldehida mencegah perubahan biokimia dan perubahan histopatologis dan motilitas/morfologi sperma yang disebabkan oleh formaldehida pada tikus jantan (Zhou et al. 2006).

Hasil serupa dilaporkan oleh Ozen et al. (2002), yang mengamati penurunan berat testis pada tikus yang terpapar 0, 9,9, atau 19,9 ppm (0, 12,2, atau 24,4 mg/m³) formaldehida 8 jam/hari, 5 hari/minggu selama 4 atau 13 minggu. Penurunan berat testis ini mungkin terkait dengan retardasi pertumbuhan secara keseluruhan, karena penurunan penambahan berat badan (>10%) terlihat pada kedua konsentrasi formaldehida setelah 4 dan 13 minggu paparan. Konsentrasi jejak logam yang

berubah ditemukan di testis tikus yang terpapar formaldehida (penurunan seng dan tembaga, peningkatan zat besi). Namun, relevansi perubahan ini tidak jelas, karena tidak ada evaluasi lebih lanjut terhadap struktur atau fungsi testis yang dilakukan dalam penelitian ini.

Dalam penelitian lain, Ozen dkk. (2002) meneliti efek reproduksi jantan pada tikus yang terpapar 0, 5 ppm, atau 10 ppm formaldehida, 8 jam/hari, 5 hari/minggu selama 91 hari. Kadar testosteron serum dan diameter tubulus seminiferus berkurang pada kedua kelompok paparan dibandingkan dengan kontrol. Protein syok panas imunoreaktif 70 terdeteksi pada spermatogonia tikus yang terpapar formaldehida (5 dan 10 ppm), tetapi tidak pada tikus kontrol. Spermatisit dan spermatid yang terletak di bagian adluminal epitel seminiferus menunjukkan pewarnaan imunohistokimia kepadatan tinggi untuk protein syok panas 70 pada tikus yang terpapar formaldehida (5 dan 10 ppm) dan pewarnaan kepadatan rendah pada tikus kontrol. Kelangsungan hidup tidak terpengaruh oleh paparan formaldehida dalam penelitian ini. Namun, tikus yang terpapar formaldehida mengalami penurunan konsumsi makanan dan air, pernapasan tidak stabil, peningkatan pembersihan hidung, menjilati berlebihan, sering bersin, dan pendarahan mukosa hidung (Ozen et al. 2005). Tikus Wistar jantan dewasa yang terpapar formaldehida pada konsentrasi 10 atau 20 ppm, 8 jam/hari, 5 hari/minggu selama 4 minggu ditemukan mengalami penurunan pertambahan berat badan terkait konsentrasi dan penurunan jumlah sel Leydig dibandingkan dengan hewan kontrol (Sarsilmaz et al. 1999). Sel Leydig diperiksa untuk mengetahui perubahan histologisnya. Persentase sel Leydig normal menurun pada kedua kelompok yang terpapar formaldehida dibandingkan dengan kontrol. Perubahan histologis tersebut terdiri dari kerusakan inti pada sel Leydig (Sarsilmaz et al. 1999).

5) Efek Perkembangan

Marozienne dan Grazuleviciene (2002) melakukan studi cross-sectional berbasis populasi di Lithuania untuk mengevaluasi hubungan antara polusi udara sekitar dan kejadian berat badan lahir rendah dan kelahiran prematur. Temuan terkait kelahiran prematur disajikan di atas dalam Bagian 2.2.1.5. Studi ini mencakup semua bayi tunggal yang lahir pada tahun 1998 di Kota Kaunas (n=3.988). Karakteristik ibu diperoleh dari Catatan Kelahiran Nasional Lithuania, dan konsentrasi formaldehida

di tempat tinggal diperkirakan dari data yang dikumpulkan di 12 stasiun pemantauan masyarakat. Konsentrasi formaldehida rata-rata selama periode studi adalah 2,6 ppb. Konsentrasi paparan dikelompokkan menjadi tiga kategori, dan variabel paparan diterapkan sebagai parameter kategoris dan kontinu dengan menggunakan regresi logistik multivariat. OR kasar dan yang disesuaikan untuk berat badan lahir rendah meningkat seiring dengan paparan formaldehida. Setelah penyesuaian untuk faktor risiko berat badan lahir rendah (usia ibu, status perkawinan, pendidikan, musim kelahiran, orang tua yang merokok), risiko berat badan lahir rendah tetap meningkat untuk kategori paparan formaldehida sedang (OR 1,86, 95% CI 1,10–3,16) dan tinggi (OR 1,84, 95% CI 1,12–3,03) (konsentrasi untuk kategori tidak ditentukan). Penyesuaian lebih lanjut untuk usia kehamilan sedikit meningkatkan OR. Namun, estimasi tersebut tetap signifikan secara statistik hanya untuk kelompok paparan tinggi (OR 2,09, 95% CI 1,03–4,26) (Maroziene dan Grazuleviciene 2002).

Kum dkk. (2007) mengevaluasi potensi toksisitas hati pada tikus betina yang terpapar formaldehida 0 atau 6 ppm 8 jam/hari selama 6 minggu dimulai pada hari pertama kehamilan atau hari pertama pascapersalinan. Berat badan dan berat hati menurun pada tikus yang terpapar formaldehida 6 ppm selama periode prenatal atau awal pascanatal. Aktivitas katalase dan kadar malondialdehid di hati meningkat setelah paparan formaldehida prenatal. Kadar glutathione menurun pada kelompok paparan awal pascanatal. Sandikci dkk. (2007) menggunakan desain penelitian yang sama untuk mengevaluasi efek sistem imun pada tikus yang terpapar selama periode prenatal atau awal pascanatal. Paparan formaldehida 6 ppm meningkatkan proporsi sel T positif α -naftil asetat esterase dalam darah tepi, yang menunjukkan bahwa imunitas seluler sistemik mungkin terpengaruh pada tikus yang sedang berkembang. Respons serupa terlihat pada tikus muda (berusia 4 minggu) dan dewasa. Hasil penelitian pada tikus neonatus menunjukkan bahwa paparan formaldehida dapat memengaruhi perkembangan otak (Aslan et al. 2006; Sarsilmaz et al. 2007). Aslan et al. (2006) menunjukkan perubahan volume dan jumlah sel formasi hipokampus otak pada tikus jantan neonatus yang terpapar formaldehida 6 atau 12 ppm, 6 jam/hari, 5 hari/minggu selama 30 hari pertama kehidupan. Otak tikus diperiksa segera setelah periode paparan atau 60 hari kemudian. Morfologi sel

granular di girus dentata tidak berubah akibat perlakuan formaldehida. Namun, volume girus dentata meningkat pada kedua kelompok tikus berusia 30 hari yang terpapar formaldehida dibandingkan dengan kontrol. Konsentrasi formaldehida yang rendah juga menghasilkan peningkatan volume girus dentata pada tikus berusia 90 hari dibandingkan dengan kontrol atau kelompok konsentrasi tinggi. Pengurangan volume pada lapisan sel granula terlihat pada kelompok konsentrasi tinggi pada hari ke-90, dibandingkan dengan tikus yang diperiksa pada hari ke-30. Tidak ada efek dari perlakuan formaldehida pada jumlah sel granula segera setelah paparan; namun, paparan pada konsentrasi tinggi mengakibatkan penurunan jumlah sel granula 60 hari kemudian, dibandingkan dengan kontrol dan kelompok konsentrasi rendah (Aslan et al. 2006).

Sarsilmaz et al. (2007) menunjukkan efek serupa di wilayah kornu ammonis hipokampus setelah paparan tikus neonatus pada formaldehida 6 atau 12 ppm selama 6 jam/hari, 5 hari/minggu selama 30 hari pertama kehidupan. Otak tikus diperiksa segera setelah periode paparan atau 60 hari kemudian. Paparan formaldehida tidak mengubah tampilan sel piramidal di hipokampus. Ada perubahan volume terkait konsentrasi di kornu ammonis dan seluruh hemisfer otak. Segera setelah periode paparan, konsentrasi rendah formaldehida meningkatkan volume kornu ammonis, sedangkan konsentrasi tinggi menurunkan volume kornu ammonis. Baik konsentrasi rendah maupun tinggi mengurangi volume seluruh hemisfer segera setelah periode paparan, tetapi keduanya meningkatkan volume seluruh hemisfer 60 hari kemudian, dibandingkan dengan kontrol. Tikus dalam kelompok paparan tinggi memiliki lebih sedikit sel piramidal daripada tikus dari kelompok paparan rendah atau kontrol pada 30 atau 90 hari setelah lahir.

Songur dkk. (2005) menunjukkan bahwa paparan formaldehida mengubah kadar elemen jejak di paru-paru tikus neonatus setelah paparan 6 ppm atau 12 ppm aldehida 6 jam/hari, 5 hari/minggu selama 30 hari dimulai pada hari pertama setelah lahir. Aktivitas superoksida dismutase dan kadar tembaga dan zat besi berkurang, sementara kadar seng meningkat pada sampel paru-paru dari tikus neonatus yang terpapar formaldehida. Perubahan ini diamati segera setelah periode paparan dan 30 hari kemudian. Kelangsungan hidup tidak terpengaruh oleh paparan formaldehida pada tikus neonatus. Namun, konsumsi makanan dan air serta

pengukuran berat badan berkurang selama periode paparan dibandingkan dengan kontrol. Tanda-tanda klinis toksisitas meliputi bersin, dispnea, polipnea, peningkatan pembersihan hidung, menjilati berlebihan, mengedipkan mata, dan mimisan. Pada akhir periode pasca paparan 30 hari, berat badan mirip dengan kontrol (Songur et al. 2005).

4. Metode Analisis Formalin

1) Asam Kromatofat

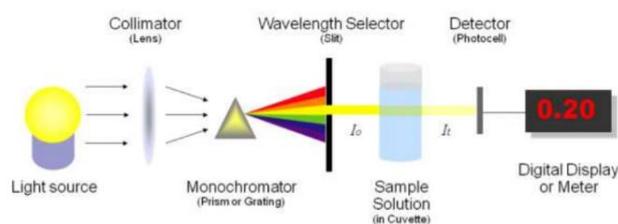
Metode yang umum digunakan untuk mendeteksi senyawa formaldehida adalah pereaksi asam kromatofat. Asam kromatofat merupakan reagen yang umum digunakan untuk analisis senyawa formaldehida. Kelebihan metode asam kromatofat yang digunakan adalah asam kromatofat bereaksi secara selektif terhadap senyawa formaldehida, namun kelemahan metode ini adalah menggunakan asam sulfat yang berbahaya dan bersifat korosif. (Ichya'uddin, 2014) Asam kromatofat berfungsi untuk mengikat formaldehida yang akan dilepaskan dari bahan yang diduga mengandung formaldehida. Formaldehida juga bereaksi dengan asam kromatofat menghasilkan senyawa kompleks berwarna merah keunguan. Resorcinol juga digunakan untuk mengidentifikasi keberadaan formaldehida pada bahan yang akan membentuk cincin ungu berwarna ungu-merah (Furi et al, nd2015). Kromatofat berfungsi untuk mengikat formaldehida yang akan dilepaskan dari bahan yang diduga mengandung formaldehida. Formaldehida juga bereaksi dengan asam kromatofat menghasilkan senyawa kompleks berwarna keunguan. Resorcinol juga digunakan untuk mengidentifikasi keberadaan formaldehida pada bahan yang akan membentuk cincin ungu berwarna ungu-merah (Furi et al, nd2015).

2) Spektrofotometri UV-vis

Spektrofotometri UV-Vis adalah alat yang digunakan untuk mengukur serapan yang dihasilkan dari interaksi kimia antara radiasi elektromagnetik dengan molekul atau atom bahan kimia dalam rentang UV-Vis (Farmakope Indonesia edisi IV, 1995). Spektrofotometer adalah alat yang digunakan untuk mengukur

transmitansi atau serapan suatu sampel sebagai fungsi panjang gelombang. Setiap medium menyerap panjang gelombang cahaya tertentu, bergantung pada senyawa atau warna yang terbentuk (Cairns, 2009). Spektrofotometri UV-Vis adalah metode analisis yang menggunakan panjang gelombang UV dan Visible sebagai rentang serapan untuk mendeteksi senyawa. Secara umum senyawa yang dapat diidentifikasi dengan Spektrofotometri UV-Vis adalah senyawa yang mempunyai gugus kromofor dan auksokrom. Pengujian menggunakan Spektrofotometri UV-realtif cepat dibandingkan metode lainnya (Handoyo Sahumena et al., 2020).

Pengujian menggunakan spektrofotometer adalah pengujian formalian secara kuantitatif yang merupakan lanjutan dari pengujian secara kualitatif pada sampel yang positif mengandung formalin. Sampel yang positif mengandung formalin selanjutnya dihitung konsentrasinya menggunakan Spektrofotometri UV-Vis (Rahim, 2022). Prinsip dari spektrofotometer adalah spektrofotometri UV-Vis bekerja berdasarkan pengukuran jumlah cahaya yang diserap atau molekul yang di transmisikan dalam larutan sambil memperhitungkan panjang gelombang cahaya (Susanti, 2010).



Sumber : mubarak fitharul (2021)

Gambar 2.4 Skema Spektrofotometer

Bagian – bagian spektrofotometer UV-Vis :

1. Sumber cahaya

Sumber cahaya pada spektrofotometer adalah sumber radiasi intensitas tinggi dan stabil. Misalnya, sumber energi cahaya yang menghasilkan cahaya tampak, sinar ultraviolet dekat, dan sinar

inframerah dekat adalah sebuah lampu pijar dengan kawat rambut tungsten. Lampu ini menyerupai bola lampu biasa dan memiliki panjang gelombang 350 hingga 2200 nm.

2. Monokromator

Monokromator adalah alat yang memisahkan (mendispersikan) cahaya polikromatik menjadi beberapa komponen dengan panjang gelombang tertentu (monokromatik).

3. Kuvet

Kuvet spektrofotometer merupakan alat untuk menyimpan sampel yang akan dianalisis. Kuvet terbuat dari kuarsa, kaca, dan plastik dan berbentuk tabung persegi panjang. Kuvet kuarsa digunakan untuk pengukuran dalam rentang ultraviolet, sedangkan kuvet kaca tidak dapat digunakan karena kaca menyerap sinar ultraviolet. Semua jenis kuvet dapat digunakan untuk pengukuran dalam rentang cahaya tampak.

4. Detektor

Detektor akan mengubah cahaya menjadi berkas listrik dan menampilkannya pada tampilan data dalam bentuk penunjuk atau angka digital (Nuriyah et al., 2015)

Jenis-jenis Spektrofotometer Spektrofotometer memiliki 2 tipe yaitu spektrofotometer sinar tunggal dan spektrofotometer sinar ganda. Spektrofotometer sinar tunggal biasanya dipakai untuk kawasan spectrum ultraungu dan cahaya yang terlihat. Spektrofotometer sinar ganda dapat dipergunakan baik dalam kawasan ultraungu dan cahaya yang terlihat maupun dalam kawasan inframerah (Ganjar, 2007).

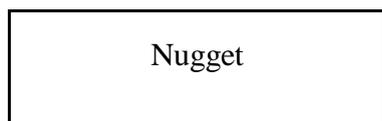
1) Singel Beam Single-Bean instrument dapat digunakan untuk kuantitatif dengan mengukur absorbansi pada panjang gelombang tunggal. Pengukuran sampel dan larutan blangko atau standar harus dilakukan secara bergantian dengan sel yang sama (SuhartiT,2013).

2) Double Beam Spektrofotometer memiliki berkas sinar ganda,

sehingga dalam pengukuran absorbansi tidak perlu bergantian antara sampel dan larutan blanko, spektrofotometer double beam memakai absorbansi (A) otomatis sebagai fungsi panjang gelombang (Suhartati T, 2013)

B. Kerangka Konsep

Variable bebas:



Variable terikat:

