

**PENGARUH PEMBERIAN NATRIUM NITRIT TERHADAP PROFIL
DARAH DAN KADAR KOLESTEROL PADA TIKUS (*Rattus novergicus*)**

SKRIPSI



**UIN SUNAN AMPEL
S U R A B A Y A**

**OLEH:
QURROTU A'YUN. MA
H01216017**

**PROGRAM STUDI BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN AMPEL
SURABAYA
2019**

LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING

Skripsi oleh:

NAMA : Qurrotu A'yun. MA

NIM : H01216017

JUDUL : Pengaruh Pemberian Natrium Nitrit Terhadap Profil Darah dan Kadar Kolesterol Pada Tikus (*Rattus novergicus*)

Telah diperiksa dan disetujui untuk diujikan

Surabaya, 09 Desember 2019

Dosen Pembimbing I



(Esti Tyastirin, M.KM)
NIP. 198706242014032001

Dosen Pebimbing II



(Saiful Bahri, M.Si)
NIP. 198804202018011002

PENGESAHAN TIM PENGUJI SKRIPSI

Skripsi Qurrotu A'yun. MA ini telah dipertahankan
di depan tim penguji skripsi
di Surabaya, 23 Desember 2019

Mengesahkan,
Dewan Penguji

Penguji I



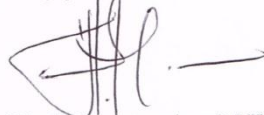
(Esti Tyastirin, M.KM)
NIP. 198706242014032001

Penguji II



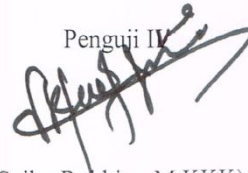
(Saiful Bahri, M.Si)
NIP. 198804202018011002

Penguji III



(Linda Prasetyaning, M.Kes)
NIP. 198704172014032003

Penguji IV




(Saiku Rokhim, M.KKK)
NIP. 198612212014031001

Mengetahui,

Dekan Fakultas Sains dan Teknologi

UIN Sunan Ampel Surabaya




Dr. Eni Purwati, M.Ag
NIP. 196512211990022001

PERNYATAAN KEASLIAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Qurrotu A'yun. MA
NIM : H01216017
Program Studi : Biologi
Angkatan : 2016

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul : "PENGARUH PEMBERIAN NATRIUM NITRIT TERHADAP PROFIL DARAH DAN KADAR KOLESTEROL PADA TIKUS PUTIH (*Rattus novergicus*)". Apabila suatu saat nanti terbukti saya melakukan tindakan plagiat, maka saya bersedia menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian pernyataan keaslian ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 23 Desember 2019

Yang menyatakan,



Qurrotu A'yun. MA
H01216017



KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN AMPEL SURABAYA
PERPUSTAKAAN

Jl. Jend. A. Yani 117 Surabaya 60237 Telp. 031-8431972 Fax.031-8413300
E-Mail: perpus@uinsby.ac.id

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika UIN Sunan Ampel Surabaya, yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : QURROTU A'YUN. MA
NIM : H01216017
Fakultas/Jurusan : SAINTEK/BIOLOGI
E-mail address : qurrotuayun2101@gmail.com

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Perpustakaan UIN Sunan Ampel Surabaya, Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif atas karya ilmiah :

Sekripsi Tesis Desertasi Lain-lain (.....)

yang berjudul :

PENGARUH PEMBERIAN NATRIUM NITRIT TERHADAP PROFIL DARAH DAN

KADAR KOLESTEROL PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)

beserta perangkat yang diperlukan (bila ada). Dengan Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif ini Perpustakaan UIN Sunan Ampel Surabaya berhak menyimpan, mengalih-media/format-kan, mengelolanya dalam bentuk pangkalan data (database), mendistribusikannya, dan menampilkan/mempublikasikannya di Internet atau media lain secara *fulltext* untuk kepentingan akademis tanpa perlu meminta ijin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan atau penerbit yang bersangkutan.

Saya bersedia untuk menanggung secara pribadi, tanpa melibatkan pihak Perpustakaan UIN Sunan Ampel Surabaya, segala bentuk tuntutan hukum yang timbul atas pelanggaran Hak Cipta dalam karya ilmiah saya ini.

Demikian pernyataan ini yang saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 03 Januari 2019

Penulis

(Qurrotu A'yun. MA)

makan terlalu berlebihan akan menyebabkan suatu kemudharatan yang nantinya tidak disukai oleh Allah SWT, selain itu jika makan secara berlebihan akan menyebabkan suatu penyakit yang bisa merugikan pada tubuh kita.

Bahan tambahan makanan yang umum ditambahkan kedalam makanan seperti asam benzoat yang digunakan sebagai pengawet, pewarna, dan penyedap makanan, selain asam benzoat yang digunakan sebagai pengawet, didalam makanan juga ditambahkan pengawet lainnya yaitu natrium nitrit (Ratnani, 2009).

Natrium nitrit (NaNO_2) merupakan suatu pengawet yang banyak digunakan pada produk olahan makanan, salah satunya yaitu sebagai bahan tambahan pembuatan daging giling, sosis dan korned. Menurut Sugiarti (2015) telah dilakukan pemeriksaan secara kualitatif terhadap daging olahan yang sudah beredar di pasaran dan sudah terbukti sebanyak 94,33% sampel daging tersebut mengandung natrium nitrit. Selain ditemukan didalam makanan, ternyata natrium nitrit juga terkandung dalam saliva manusia sebanyak 20% serta juga terkandung dalam tanaman-tanaman hijau seperti bayam dan kangkung (Muchtadi, 1989).

Natrium nitrit sebagai pengawet diizinkan untuk digunakan sesuai dengan peraturan yang ada. Menurut permenkes RI No. 1168/Menkes/Per/X/1999 tentang bahan makanan, penggunaan pengawet natrium nitrit didalam produk makanan maksimum yaitu sebesar 125 mg/kg. Di Negara Amerika Serikat dan negara-negara Eropa, penggunaan natrium nitrit sebagai bahan pengawet sudah dikurangi penggunaannya

hingga mencapai 40-50 ppm. Mengonsumsi natrium nitrit secara berlebihan dapat menyebabkan kerugian karena bersifat karsinogenik (Nur, 2011).

Natrium nitrit mampu membentuk nitroasamin yang bersifat karsinogenik sehingga bisa menimbulkan berbagai macam penyakit kanker seperti kanker hati, kanker pankreas, tumor bahkan bisa menyebabkan kanker darah (leukimia). Penyakit kanker merupakan penyakit paling berbahaya nomor dua di Indonesia. Sekitar 200 orang yang ada di Indonesia telah didiagnosa menderita penyakit kanker akibat mengonsumsi daging olahan yang mengandung bahan pengawet natrium nitrit. Hampir sekitar 20% orang yang mengalami kematian akibat penyakit kanker. Sehingga, ada sekitar 40 orang yang meninggal dunia dikarenakan belum ditemukan obat yang spesifik untuk menyembuhkan penyakit kanker tersebut. (Hidayat, 2006).

Bahan pengawet natrium nitrit juga bisa mempengaruhi kemampuan eritrosit dalam membawa oksigen, menyebabkan sakit kepala kesulitan bernapas, radang ginjal, muntah dan anemia. Berkurangnya kemampuan eritrosit dalam membawa oksigen disebabkan karena hemoglobin berikatan dengan NO dan NaNO_2 membentuk nitrosohemoglobin sehingga kadar hemoglobin dalam eritrosit akan berkurang (Widyatuti, 2013).

Penggunaan Natrium nitrit yang digunakan sebagai bahan tambahan makanan juga bisa menyebabkan gangguan pada organ-organ tubuh seperti kerusakan ginjal, kerusakan pada hati, pankreas,

Ordo : Rodensia
Subordo : Sciurognathi
Famili : Muridae
Subfamili : Murinae
Genus : *Rattus*
Spesies : *Rattus novergicus*

Wolfenshon (2013) menyatakan berat tikus jantan dewasa sekitar 450-520 gram sedangkan berat tikus betina sekitar 250-300 gram. Tikus jantan lebih berat dibandingkan dengan tikus betina dikarenakan adanya perubahan bobot organ (hati, ginjal, paru, dan limpa), nilai hematolog dan nilai biokimia darah seiring dengan bertambahnya umur tikus.

Dua sifat utama yang membedakan tikus putih dengan hewan percobaan lainnya, yaitu tikus putih tidak bisa muntah karena struktur anatomi dimulai dari esofagus dilanjutkan ke dalam lambung sehingga mempermudah proses perlakuan dengan menggunakan jarum sonde. Selain itu, tikus putih hanya mempunyai kelenjar keringat di telapak kaki. Ekor tikus mempunyai fungsi khusus yaitu bisa mengurangi panas pada tubuhnya. Selain itu, tikus putih mempunyai mekanisme perlindungan lain yaitu tikus putih bisa mengeluarkan banyak ludah serta bisa menutupi bulunya dengan ludah tersebut (Sirois, 2005).

natrium nitrit akan lebih kelihatan. Menurut Ataya (2016), masa pemberian natrium nitrit seharusnya dilakukan selama kurang lebih dua bulan atau tiga bulan, hal ini dikarenakan natrium nitrit tidak langsung diproses dalam tubuh melainkan harus menunggu waktu yang lama agar bisa diproses di dalam tubuh. Dari hasil penelitian juga menunjukkan bahwa dari kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol terjadi penurunan dan peningkatan jumlah eritrosit. Penurunan jumlah eritrosit ini diakibatkan karena kurangnya zat yang dibutuhkan pada saat pembentukan sel darah merah seperti zat besi (Fe) (Wardhana, 2000). Menurut Sembiring (2013) proses pembentukan eritrosit memerlukan zat besi (Fe), zat besi sangat berperan dalam pembentukan serta pematangan eritrosit. Kekurangan zat besi (Fe) bisa disebabkan karena adanya gangguan penyerapan pada saat proses penyerapan makanan sehingga akan berpengaruh pada organ lain, terutama organ yang berperan dalam proses pembentukan eritrosit. Selain itu, peningkatan dan penurunan jumlah eritrosit disebabkan karena masa edar dari eritrosit yang singkat yaitu 1-4 hari. Mengingat proses pembedahan yang tidak dilakukan secara bertahap, maka terdapat indikasi pada kelompok dosis 0,92 mg/ml dan 1,85 mg/ml terjadi penurunan karena masa edar eritrosit didalam tubuh tikus mulai mengalami penurunan (Linda, dkk, 2014).

4.2 Perhitungan Kadar Hemoglobin

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, didapatkan hasil jumlah rata-rata jumlah kadar hemoglobin kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan seperti pada gambar 4.2

memiliki jumlah Hb tertinggi (18,5 g/dL) sehingga memicu kadar Hb yang juga cenderung masih dalam batas normal. Karena jumlah eritrosit pada hasil sebelumnya tinggi, maka kadar Hb juga cenderung masih normal.

Peningkatan kadar hemoglobin ini diakibatkan karena adanya peningkatan kebutuhan oksigen (O_2) untuk melakukan proses metabolisme tubuh. Sedangkan penurunan kadar hemoglobin disebabkan karena nitrat berikatan dengan hemoglobin sehingga membentuk metahemoglobin ($NaNO_2 + HbFe_2 + NO + HbFe_3 + O_2$). Terbentuknya metahemoglobin ini menyebabkan kapasitas hemoglobin untuk membawa oksigen akan semakin menurun. Berdasarkan hasil penelitian ini kadar hemoglobin masih berada dalam kisaran normal (12,33g/dL – 18,5 g/dL), jadi belum ada indikasi penyakit anemia. Jika kadar hemoglobin berada dibawah kisaran normal maka diindikasikan akan terjadi penyakit anemia. Selain itu, peningkatan dan penurunan kadar hemoglobin ini dikarenakan tikus terindikasi disebabkan adanya kelainan organ-organ internal. Hal ini dibuktikan dengan ditemukan benjolan didalam tubuh tikus sehingga bisa mempengaruhi kadar hemoglobinnya.

4.3 Perhitungan Jumlah Leukosit

Berdasarkan jumlah total leukosit pada setiap perlakuan dapat diketahui rata-rata jumlah leukosit pada tikus putih. Rata-rata jumlah leukosit dari setiap perlakuan seperti pada gambar 4.3

Berdasarkan hasil analisis uji statistik menggunakan Anova pada tabel 4.4 diperoleh nilai $P \text{ value} > (0,05)$. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa tidak ada pengaruh yang signifikan antara kontrol dengan perlakuan. Leukosit sangat berperan penting dalam respon imun tubuh, secara umum akan terjadi peningkatan jumlah leukosit jika terdapat benda asing didalam tubuh yang dianggap berbahaya, peningkatan jumlah leukosit dapat mengatasi dan menghancurkan benda asing yang mengganggu fungsi tubuh. Hasil penelitian ini menunjukkan perubahan jumlah leukosit yang relatif tidak signifikan hal ini terjadi karena masa perlakuan yang terlalu pendek, kemungkinan jika waktu yang digunakan lebih lama efek dari pemberian natrium nitrit akan lebih kelihatan. Menurut Ataya (2016), masa pemberian natrium nitrit seharusnya dilakukan selama kurang lebih dua bulan atau tiga bulan, hal ini dikarenakan natrium nitrit tidak langsung diproses dalam tubuh melainkan harus menunggu waktu yang lama agar bisa diproses di dalam tubuh. Umumnya bahan pengawet makanan yang masuk kedalam tubuh akan memiliki efek yang buruk jika dikonsumsi bertahun-tahun. Selain itu, juga disebabkan konsentrasi natrium nitrit yang digunakan terlalu kecil sehingga tidak menunjukkan pengaruh yang signifikan. Menurut Helal (2008) dosis minimal natrium nitrit 30 mg/ml bisa mempengaruhi perubahan profil darah pada tikus. Jika konsentrasi natrium nitrit yang digunakan tinggi maka kemungkinan akan menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap jumlah leukosit (Kataranovski, *et al*, 2009).

kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. Dari enam kelompok perlakuan tidak memberikan pengaruh secara nyata terhadap jumlah neutrofil, hal ini dikarenakan dosis yang diberikan terlalu rendah terhadap tikus putih. Hasil ini sejalan dengan penelitian Widiyastuti (2013), dimana pada tikus tidak ada perbedaan peningkatan neutrofil pada berbagai kelompok perlakuan, yaitu berkisar antara 13,33-31,60%.

Selain itu juga disebabkan oleh waktu perlakuan yang kurang lama, kemungkinan jika waktu yang digunakan lebih lama efek dari pemberian natrium nitrit akan lebih kelihatan. Menurut Ataya (2016), masa pemberian natrium nitrit seharusnya dilakukan selama kurang lebih dua bulan atau tiga bulan, hal ini dikarenakan natrium nitrit tidak langsung diproses dalam tubuh melainkan harus menunggu waktu yang lama agar bisa diproses di dalam tubuh neutrofil merupakan salah satu jenis leukosit yang mempunyai fungsi menjaga sistem kekebalan tubuh dan melawan infeksi bakteri yang masuk kedalam tubuh. Jika jumlah neutrofil berada dibawah kisaran normal maka akan lebih mudah terserang infeksi bakteri serta sistem kekebalan tubuh akan menurun. Neutrofil dapat bersifat fagositik terhadap mikroorganisme yang masuk kedalam tubuh. Neutrofil memiliki umur pendek dan biasanya memiliki waktu paruh sekitar 6-7 jam dalam darah serta mempunyai jangka hidup didalam jaringan ikat sekitar 1-4 hari (Yakubu, 2009).

4.5 Perhitungan Presentase Limfosit

Berdasarkan hasil persentase limfosit yang telah diperoleh dari setiap kelompok perlakuan dapat diketahui rata-rata persentase limfosit. Adapun hasil rata-rata persentase limfosit seperti pada gambar 4.5

Penurunan presentase limfosit bisa disebabkan oleh beberapa faktor, seperti migrasi limfosit dari sirkulasi darah ke dalam jaringan, kadar limfosit yang sudah berada didalam jaringan, bisa diakibatkan oleh radiasi, dan jenis kelamin tikus percobaan yang digunakan. Tikus betina secara umum mempunyai presentase limfosit lebih rendah dari pada tikus jantan, serta keterlibatan timus di interpretasikan yang berhubungan dengan stress. Sebaliknya, presentase limfosit akan semakin meningkat dikarenakan adanya infeksi mononukleus, leukimia limfatik serta infeksi virus. Selain itu juga disebabkan karena adanya kerusakan sel pada jaringan atau organ tubuh yang sudah mengalami kerusakan atau sudah mengalami apoptosis (Martini and Weleh, 2001).

Limfosit merupakan salah satu jenis leukosit agranulosit yang mempunyai peran fungsional sehingga bisa berhubungan dengan reaksi imun untuk menghindari serangan dari mikroorganisme, makro molekul asing serta sel-sel kanker. Jumlah limfosit ada sekitar 20% dari seluruh jumlah sel darah putih. Limfosit bisa diproduksi dalam kelenjar getah bening serta pada jaringan limfatik yang terdapat didalam organ hati, limfa dan organ-organ yang lain. Limfosit bisa bergerak secara amuboid, akan tetapi limfosit ini tidak bersifat fagositosis. Secara umum limfosit memiliki rentang waktu sekitar 100-300 hari, dalam rentang tersebut sel-sel limfosit ini beredar diantara jaringan limfe, limfosit serta darah. Limfosit hanya sebagian menghabiskan waktu edarnya beberapa jam saja didalam darah (Jenqueira dan Carneiro, 2004).

kontrol rata-rata kadar kolesterolnya yaitu 314.50 mg/dL, perlakuan dengan dosis 0.46 mg/ml rata-rata kadar kolesterolnya yaitu 233.50 mg/dL, perlakuan dengan dosis 0.92 mg/ml rata-rata kadar kolesterolnya yaitu 232.25 md/dL, perlakuan dengan dosis 1.38 mg/ml rata-rata kadar kolesterolnya yaitu 266.75 mg/dL, perlakuan dengan dosis 1.85 mg/ml rata-rata kadar kolesterolnya yaitu 200.66 mg/dL, sedangkan perlakuan dengan dosis 9.25 mg/ml rata-rata kadar kolesterolnya yaitu 261.25 mg/dL. Rata-rata kadar kolesterol yang paling tinggi yaitu pada dosis kontrol (314,5 g/dL) dan kelompok perlakuan dengan dosis 1,38 mg/ml (266,75 g/dL) sedangkan rata-rata kadar kolesterol yang paling rendah yaitu pada perlakuan dosis 1.85 mg/ml (200,6 g/dL)

Kadar kolesterol pada setiap kelompok perlakuan baik kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan berada diatas kadar normal (200,66g/dL - 314,5 g/dL), kadar kolesterol semuanya meningkat. Kadar kolesterol normal pada tikus putih yaitu 10-54 mg/dL. Kolesterol biasanya diproduksi dalam jumlah yang diperlukan oleh tubuh. Hiperkolesterolemia bisa terjadi jika kadar kolesterol dalam tubuh melebihi batas normal, sehingga nantinya bisa menyebabkan aterosklerosis atau penyumbatan pembuluh darah arteri. Hiperkolesterolemia ini dapat juga terjadi karena beberapa faktor lain, seperti bobot badan, bobot badan yang melebihi akan sering mudah mengalami hiperkolesterolemia begitu pula dengan usia.semakin tua usia seseorang maka akan lebih muda terkena hiperkolesterolemia (Harini dan astirin, 2009).

Kolesterol merupakan suatu senyawa steroid yang berada pada jaringan hewan. Kolesterol sangat berperan dalam membran sel serta bisa digunakan sebagai prekursor hormon-hormon kelamin. Kolesterol bisa ditemukan dalam semua jaringan serta bisa ditemukan dalam lipoprotein plasma. Kolesterol dapat berbentuk kolesterol bebas ataupun berupa gabungan dari asam lemak rantai panjang sebagai ester kolestril. Kolesterol yang berada di dalam darah tidak dapat beredar bebas, akan tetapi akan berada didalam partikel-partikel lipoprotein. Lipoprotein merupakan suatu senyawa kompleks antara lemak dengan protein (Tubagus, 2015).

Pada penelitian yang sudah dilakukan, selama masa perlakuan (1 bulan) dengan pemberian natrium nitrit, berat badan tikus putih mengalami penurunan (250 gram - 150 gram). Penurunan berat badan ini disebabkan karena kolesterol tinggi. Kolesterol dengan kadar yang tinggi diakibatkan karena terlalu banyak mengkonsumsi lemak dalam jumlah tinggi. Lemak yang berasal dari makanan, akan ditransportasikan ke dalam hati. Kadar kolesterol yang sangat tinggi dalam makanan yang telah di konsumsi bisa meningkatkan kadar kolesterol dalam darah manusia. Lemak yang berasal dari sintesis lokal akan dibebaskan dan di transportasikan ke dalam hati dalam bentuk asam lemak bebas. Dari hasil penelitian yang telah didapatkan kadar kolesterol pada tikus tinggi semua, hal ini dikarenakan tikus mengalami stres akibat tidak cocok dengan lingkungannya. Dalam keadaan stress hormon kortisol akan naik sehingga hormon adrenalin juga akan naik. Hormon adrenalin akan meningkatkan detak jantung sehingga

waktu yang digunakan lebih lama efek dari pemberian natrium nitrit akan lebih kelihatan. Menurut Ataya (2016), masa pemberian natrium nitrit seharusnya dilakukan selama kurang lebih dua bulan atau tiga bulan, hal ini dikarenakan natrium nitrit tidak langsung diproses dalam tubuh melainkan harus menunggu waktu yang lama agar bisa diproses di dalam tubuh. Selain itu dipengaruhi oleh faktor lingkungan serta kadar dosis yang digunakan. Kadar dosis yang digunakan pada penelitian ini masih sangat sedikit sekali. Menurut penelitian Helal (2008), kadar dosis natrium nitrit yang berpengaruh terhadap kerusakan organ dan haematologi yaitu pada dosis 30 mg/ml ataupun di atas dosis 30 mg/ml. Jika kadar dosis yang digunakan dibawah 30 mg/ml maka tidak terlalu berpengaruh terhadap kerusakan organ dan haematologi pada tikus.

Dari Penjelasan diatas, dapat diketahui bahwa dalam konsentrasi sedikit natrium nitrit dapat mempengaruhi profil darah pada tikus putih. Hal ini dapat diartikan bahwa bahan pengawet yang berada didalam makan dan setiap hari dikonsumsi oleh kita akan membahayakan bagi tubuh jika jumlah yang dikonsumsi berlebihan atau bahkan dikonsumsi secara terus-menerus. Makanan yang masuk kedalam tubuh kita tidak boleh berlebihan, hal ini dikarenakan dapat membahayakan bagi tubuh kita sendiri. Di dalam Al-Qur'an sudah dijelaskan bahwa makanan yang masuk kedalam tubuh kita tidak boleh berlebihan, ayat Al-Qur'an yang menjelaskan tentang hal tersebut yaitu QS. Al-A'raf : 31 yang berbunyi:

يَا بَنِي آدَمَ خُذُوا زِينَتَكُمْ عِنْدَ كُلِّ مَسْجِدٍ وَكُلُوا وَكُلُوا وَاشْرَبُوا وَلَا تُسْرِفُوا إِنَّهُ لَا يُحِبُّ الْمُسْرِفِينَ

- Helal, Eman. 2008. Biochemical Studies On The Effect Of Sodium Nitrite And/Or Glutathione Treatment On Male Rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 30 : 25-38.
- Helal. 2008. Effect of Natrium Nitrit on Some Physiological Parameter in Albino Rats. *Journal of Hospital Medicine*. 1(1) : 53-61.
- Hidayat. 2006. *Pegantar Ilmu Keperawatan Anak*. Penerbit Salemba Medika, Jakarta.
- Hiremath PS, Bannigidad P, Geeta S. 2010. Automated Identification And Classification Of White Blood Cells (Leukocytes) In Digital Microscopic Images. *Int. J. Comp. Appl.* 2: 59-63.
- Husni, E., Samah, A., dan Ariati, A. 2007. Analisa Zat Pengawet dan Protein dalam Makanan Siap Saji Sosis. *Jurnal Sains Tekno.i Farm*. 12 : 108-111.
- Janqueira and Carneiro. 2004. *Histologi Dasar : Teknik Atlas Edisi Kesepuluh*. EGC, -Jakarta.
- Kasim, Ernawati. 2006. Pemanfaatan Isolat Lokal *Monascus purpureus* untuk Menurunkan Kolesterol Darah pada Tikus Putih Galur *Sprague Dawley*. *Jurnal Biodiversitas*. 7(2) : 123-126.
- Kataranovski, M. V., Radovic, D.L., Zolotarevski, L.D., Popov, A.D. and Kataranovski, D.S. 2009. Immune-related health-relevant changes in natural populations of Norway rat (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769): White blood cell counts, leukocyte activity, and peripheral organ infiltration. *Arch. Biol. Sci.* 61: 213-223.
- Kumar, A., Sriwastwa, V. M. S. and Lata, S. 2011 Impact of Black T Supra on haematology of Albino rats. *Indian J. Sci. Res.* 2: 21-27.
- Lawrie, R.A. 2003. *Ilmu Daging*. Penebar Swadaya, Jakarta.
- Lieberman. 2009. *Teori dan Praktek Farmasi*. UI Press, Jakarta.
- Lim, S.C. 2016. Susceptibility of *Clostridium difficile* to the Food Preservatives Sodium Nitrite, Sodium Nitrate and sodium Metabisulphite. *Journal Anaerobe*. 37(1): 67-71.
- Linda., Rachmadan, A., Dewi Tureni. 2014. Pengaruh Ekstrak Biji Pala (*Myristica fragrans*) Terhadap Jumlah Eritrosit dan Leukosit pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Jipbiol*. 3 : 1-8.

- Lunberg. 2008. A Review : The Nitrate-Nitrite- Nitrit Oixde Pathway in Physiology and Therapeutics. *Nature Publishing Grup*. 8(1).
- Malole. 1989. *Penggunaan Hewan-hewan Percobaan di Labratorium*. IPB, Bogor.
- Martini and Weleh. 2001. *Fundamentals of Anatomy and Physiology*. Prentice Hall, New Jersey.
- Mayes, Peter. 2009. *Cholesterol Syntesis, Transport and Extraction*. Graw Hill, USA.
- Mirvish, S. 2008. Methods for the Determination of N-Nitroso Compounds in Food Biologycal Fluids. *Journal Food Analysis*. 51 (1) : 687.
- Mitruka, B. M. and Rawnsly, H. M. 1981. *Clinical, Biochemical, and Hematological Refference Values in Normal Experimental Animals and nd Normal Humans 2 ed*. Year Book Medical Publishers, USA.
- Muchtadi. 1989. *Aspek Biokimia dan Gizi Dalam Makanan*. Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Nur, Hayati. 2011. Analisis Kandungan Nitrit Dalam Sosis Pada Distributor Sosis Di Derah Yogyakarta Pada Tahun 2011. *Jurnal Kes Mas*. 6(1) : 1-74.
- Prihirunkit K, Salakij C, Apibal S, Narkkong NA. 2007. Hematology, Cytochemistry And Ultrastructure Of Blood Cells In Fishing Cat (*Felis Viverrina*). *J. Vet. Sci*. 8(2): 163-168.
- Putri, Martalita. 2018. Pola Peresepan Obat Antihipertensi Pada Pasien Rawat Jalan. *Jurnal farmaka*. 16(1): 402-408.
- Ratnani. 2008. Bahaya Bahan Tambahan Makanan Bagi Kesehatan. *Jurnal Momentum*. 5(1) : 16-22.
- Santosa, B. 2010. Diferential Counting berdasarkan Zona Baca Atas dan Bawah pada Preparat Darah Apus. *Prosiding Seminar Nasional Unimus*. Fakultas Ilmu Keperawatan dan Kesehatan, Universitas Muhammadiyah, Semarang.
- Sembiring, A. 2013. Pengaruh Ekstrak Segar Daun Rosela (*Hibiscus sabdariffa L.*) Terhadap Jumlah Eritrosit Dan Kadar Hemoglobin Mencit Jantan (*Mus musculus L.*) Anemia Strain Ddw Melalui Induksi Natrium Nitrit (NaNO_2). *Jurnal Universitas Sumatra Utara*. 1(2) : 1-6.
- Sirois, M. 2005. *Laboratory Animal Medicine*. United States of America, USA.

- Smith, J. B. dan Mangkoewidjojo, S. (1988) *Pemeliharaan, Pembiakan, dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. Penerbit UI, Jakarta.
- Soewolo, 2000. *Fisiologi Manusia*. UM Press, Malang.
- Stephen J. M & William F.G, 2010. *Patofisiologi Penyakit Pengantar Menuju Kedokteran Klinik Edisi V*.EGC, Jakarta.
- Sugiarti, Mimi. 2015. Gambaran Kadar Nitrit pada Beberapa Produk Daging Olahan di Bandar Lampung Tahun 2014. *Jurnal Analisis Kesehatan*. 4(1) : 376-382.
- Tortora, G.J. 2009. *Principles of Anatomy and Physiology*. Sons.Inc, USA.
- Triana, E. 2006. Pengaruh Pemberian Beras Yang Difermentasi Oleh *Monascus Purpureus* Jmba Terhadap Darah Tikus Putih (*Rattus sp.*) Hiperkolesterolemia. *Jurnal Biodiversitas*. 7 (4) : 1-5.
- Tubagus, A. 2015. Kadar Kolesterol Plasma Tikus Wistar pada Pemberian Ekstrak Etanol dan Heksana dari Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot L.*). *Jurnal Mipa Unsrat*. 4 (1) : 63-68.
- Vries. 1997. *Food Safety and Toxicity*. CRC Press, New York.
- Wardhana, A. H. 2000. Pengaruh Pemberian Sediaan Patikan Kebo (*Euphorbia Hirta L*) Terhadap Jumlah Eritrosit, Kadar Hemoglobin dan Nilai Hematokrit pada Ayam yang Diinfeksi Dengan *Eimeria Tenella*. *Jurnal Universitas Airlangga*.
- Widyastuti, Ayu. 2013. Profil Darah Tikus Putih Wistar pada Kondisi Subkronis Pemberian Natrium Nitrit. *Jurnal Sains Veteriner*. 31(2) :201-215.
- Wolfonshon. 2013. *Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare*. Blackwell Publishing Ltd, Oxford.
- Yakubu, M. T. and Afolayan, A. J. 2009. Effect of aqueous extract of *Bulbine natalensis* Baker stem on haematological and serum lipid profile of male Wistar rats. *Indian J. Exp. Biol.* 47: 283- 288.
- Yuningsih. 2007. Keracunan Nitrat-nitrit pada Hewan Ternak Ruminansia dan Upaya Pencegahannya. *Jurnal Litbang Pertanian*. 26 (4).