

## KADAR HEMOGLOBIN DAN JUMLAH ERITROSIT TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) STRAIN WISTAR SETELAH PEMBERIAN FORMALIN

### *Haemoglobin Levels and Number of Erythrocyte in Rats (*Rattus norvegicus*) Wistar strain after Formalin Administration*

Zea Ochtavia<sup>1</sup>, Nuzul Asmilia<sup>2</sup>, Dasrul<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Hewan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

<sup>2</sup>Laboratorium Klinik Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

<sup>3</sup>Laboratorium Reproduksi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

E-mail: zeaochtavia@gmail.com

#### ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pemberian formalin melalui intraperitoneal terhadap kadar hemoglobin dan jumlah eritrosit pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar. Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 24 ekor tikus putih jantan. Rancangan yang digunakan adalah rancangan acak lengkap (RAL) pola searah dengan 4 kelompok perlakuan. Masing-masing kelompok perlakuan terdiri atas enam ekor tikus. Kelompok kontrol tikus hanya diberi pakan dan air minum tanpa perlakuan apapun, kelompok 1 tikus diinjeksi formalin dengan dosis 1 mg/Kg bb, kelompok 2 diinjeksi formalin dengan dosis 2,5 mg/Kg bb, kelompok 3 diinjeksi formalin dengan dosis 5 mg/Kg bb. Masing-masing kelompok diberi perlakuan selama 14 hari berturut-turut secara intraperitoneal. Selama penelitian tikus diberi pakan dan air minum secara *ad libitum*. Pada hari ke 15, sampel darah diambil melalui sinus orbitalis menggunakan pipet kapiler. Hasil analisis statistik menunjukkan rata-rata ( $\pm$ SD) kadar hemoglobin (g/dl) K0 12,00  $\pm$ 0,72, K1 9,63  $\pm$ 1,67, K2 9,83  $\pm$ 1,30, dan K3 9,76  $\pm$ 1,41. Rata-rata ( $\pm$ SD) jumlah eritrosit ( $10^6/\text{mm}^3$ ) K0 7,06  $\pm$ 0,78, K1 5,31  $\pm$ 1,46, K2 5,35  $\pm$ 0,97, dan K3 4,98  $\pm$ 0,59. Hasil uji ANOVA menunjukkan kelompok K0 berpengaruh nyata ( $P < 0,05$ ) terhadap kelompok K1, K2, dan K3, sementara kelompok K1, K2, dan K3 tidak berpengaruh nyata ( $P > 0,05$ ) antara kelompok perlakuan. Disimpulkan bahwa pemberian formalin secara intraperitoneal dapat menurunkan kadar hemoglobin dan jumlah eritrosit tikus putih strain Wistar.

**Kata kunci:** formalin, kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, *Rattus norvegicus*

#### ABSTRACT

The study aims to determine the effect of formalin administration via intraperitoneal on levels of haemoglobin and to determine the number of erythrocyte in rats (*Rattus norvegicus*) Wistar strain. Animals used in this study were 24 male rat. The research design was used completely randomized design (CRD) with 4 unidirectional pattern groups treatments. Each group consisted of six rat. Control group given only fed and drinking without any treatment, group 1 rat injected formalin with dosage of 1 mg/Kg bw, group 2 rat injected formalin with dosage of 2,5 mg/Kg bw, and group 3 rat injected formalin with dosage of 5 mg/Kg bw. Each group was given the specific treatment for 14 consecutive days intraperitoneally. During the study, rat were fed and drinking water in *ad libitum*. On day 15, blood sample was taken through orbital sinus using a pipette capillary. The statistical analysis showed mean ( $\pm$ SD) levels of haemoglobin (g/dl) K0 12,00  $\pm$ 0,72, K1 9,63  $\pm$ 1,67, K2 9,83  $\pm$ 1,30, and K3 9,76  $\pm$ 1,4. Mean ( $\pm$ SD) number of erythrocyte ( $10^6/\text{mm}^3$ ) K0 7,06  $\pm$ 0,78, K1 5,31  $\pm$ 1,46, K2 5,35  $\pm$ 0,97, and K3 4,98  $\pm$ 0,59. The results of ANOVA showed significant group K0 ( $P < 0,05$ ) against groups K1, K2, and K3, while groups K1, K2, and K3 no significant effect ( $P > 0,05$ ) in between group. It was concluded that the administration of formalin intraperitoneal can lower haemoglobin levels and erythrocyte in Wistar rats.

**Keywords:** formalin, haemoglobin levels, number of erythrocyte, *Rattus norvegicus*

## PENDAHULUAN

Akhir-akhir ini, hampir semua masyarakat di Indonesia mengalami rasa was-was untuk mengonsumsi makanan, khususnya makanan basah seperti mie, bakso, kemudian bertambah luas kekhawatiran itu, yakni takut mengonsumsi ikan segar dan ikan yang diasinkan. Padahal, ikan segar maupun yang diasinkan selama ini merupakan sumber protein yang sangat dibutuhkan oleh manusia. Penyebab dari semua kekhawatiran tersebut tidak lain karena makanan tersebut terdapat kandungan racun yang berupa formalin (Pratiwi dkk., 2008). Formalin adalah zat yang mengandung 37% formaldehid dalam pelarut air biasanya juga mengandung methanol (Sari, 2008). Formalin salah satu agen lingkungan yang umum ditemukan dalam asap tembakau, cat, bahan bakar, produk medis dan industri (Khatun dkk., 2015).

Sampai saat ini, penggunaan formalin dalam bahan makanan masih marak dilakukan para produsen yang tidak bertanggung jawab (Innamasari, 2007). Hasil penelitian Tunhun dkk. (2000) mengatakan, kandungan formalin rata-rata terdapat pada ikan segar di pasar tradisional Bangkok yakni 2,6 mg/kg. Yulizar dkk. (2014) melaporkan, 25 sampel mie kuning yang diperoleh dari warung-warung mie disalah satu kota Provinsi Aceh, menunjukkan sampel tersebut mengandung formalin dengan rata-rata di atas 4,71 mg/L.

Formalin dapat masuk ke dalam tubuh melalui pernapasan, kontak langsung dan melalui mulut (Wahab, 2012). Formalin yang masuk ke dalam tubuh dapat menyebabkan kerusakan pada sel dari organ yang dilewatinya (Niendya dkk., 2011). Formalin bersifat karsinogen dan mutagen, jika kandungan formalin dalam tubuh tinggi, akan bereaksi secara kimia sehingga menekan fungsi sel dan menyebabkan kematian sel, dalam kadar yang tinggi formalin bisa menyebabkan kegagalan peredaran darah yang bermuara kematian (Cahyadi, 2012).

Darah merupakan suatu jaringan cair yang terdiri atas eritrosit, leukosit, dan trombosit-trombosit yang terendam dalam plasma (Bloom dan Fawcett, 2002). Eritrosit merupakan sel darah merah yang membawa hemoglobin dalam sirkulasi sel-sel tubuh (Ganong, 2008). Fungsi utama eritrosit adalah membawa O<sub>2</sub> ke jaringan dan mengembalikan CO<sub>2</sub> dari jaringan ke paru (Indrapraja, 2009). Formaldehid dalam tubuh akan dimetabolisme dengan cepat terutama dalam hati dan eritrosit yang dapat diubah menjadi asam format. Kadar formalin dalam darah dapat menimbulkan keracunan, formalin dapat bereaksi dalam protein, meskipun belum diketahui mekanisme reaksinya serta bagian protein mana yang bereaksi dengan formalin (Jivai dan Yetti, 2008). Pembentukan asam format pada eritrosit dapat menimbulkan kondisi asam pada darah, kondisi ini mempengaruhi hemoglobin yang berfungsi untuk menjaga keseimbangan asam basa. Oleh karena itu, secara tidak langsung formalin dapat mempengaruhi hematopoiesis melalui efek-efek metabolik dan menghambat proliferasi semua elemen seluler di dalam sumsum tulang (Rahmawati dan Tana 2009).

## MATERI DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) pola searah, dengan 4 kelompok perlakuan dan 6 ulangan. Sebanyak 24 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar Jantan sehat. (K0) adalah tikus yang hanya diberi pakan dan air minum tanpa perlakuan apapun. (K1) yaitu tikus yang diinjeksi formalin secara intraperitoneal dengan dosis 1 mg/Kg bb per hari. (K2) yaitu tikus yang diinjeksi formalin secara intraperitoneal dengan dosis 2,5 mg/ Kg bb per hari. (K3) yaitu tikus yang diinjeksi formalin secara intraperitoneal dengan dosis 5 mg/Kg bb per hari. Perlakuan ini dilakukan secara berkelanjutan selama 14 hari.

Pengambilan darah dilakukan setelah pemberian formalin 14 hari melalui sinus orbitalis dengan menggunakan pipet kapiler sebanyak 1 ml. Darah tersebut ditampung ke dalam vacutainer yang berisi EDTA. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan terhadap kadar hemoglobin dan jumlah eritrosit.

Tabung hemoglobin diisi HCL 0,1 N sampai dengan skala 2. Darah diisap dengan pipet Sahli sampai skala 20 mm<sup>3</sup>. Darah kemudian dipindahkan ke dalam tabung Sahli yang telah diisi dengan larutan HCL 0,1 N. Didiamkan 5-10 menit agar terbentuk asam hematin, tambahkan aquades sehingga warna sampel sama dengan warna standar pada tabung Sahli. Pembacaan dilakukan dengan melihat permukaan cairan (miniskus bawah) dan pada skala tabung Sahli yang dilihat pada lajur g% yang berarti banyaknya dalam gram per 100 ml darah (Dharmawan, 2002).

Darah dihisap menggunakan pipet pengencer sampai batas 0,5. Dihisap larutan pengencer *Hayeum* sampai batas tera 101. Pipet diangkat, ujung pipet ditutup dengan jempol dan pangkalnya ditutup dengan jari tengah lalu dihomogenkan. Setelah homogen cairan dibuang kira-kira 3-5 tetes, dituangkan ke dalam kamar hitung, sehingga permukaan kamar hitung terisi merata. Perhitungan jumlah eritrosit dilakukan menggunakan mikroskop pembesaran 10x40, sel-sel dalam lima kotak yang terletak di daerah tengah dihitung (Schalm's dkk., 1975).

### Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan metode Analisis of variance (ANOVA) oneway, apabila perlakuan berpengaruh maka dilanjutkan dengan uji Duncan (Mattjik, 2002).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Kadar hemoglobin tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar setelah pemberian formalin dengan dosis bertingkat disajikan pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Rata-rata ( $\pm$ SD) kadar hemoglobin (g/dl) dan jumlah eritrosit ( $10^6/\text{mm}^3$ ) tiap kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar setelah pemberian formalin dengan tingkatan dosis selama 14 hari

Perlakuan	Kadar hemoglobin (g/dl)	Jumlah eritrosit ( $10^6/\text{mm}^3$ )
K0	12,00 $\pm$ 0,72 <sup>a</sup>	7,06 $\pm$ 0,78 <sup>a</sup>
K1	9,63 $\pm$ 1,67 <sup>b</sup>	5,31 $\pm$ 1,46 <sup>b</sup>
K2	9,83 $\pm$ 1,30 <sup>b</sup>	5,35 $\pm$ 0,97 <sup>b</sup>
K3	9,76 $\pm$ 1,41 <sup>b</sup>	4,98 $\pm$ 0,59 <sup>b</sup>

Superskrip huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang nyata ( $P < 0,05$ )

Hasil analisis statistik menggunakan *analysis of variance* (ANOVA) menunjukkan rata-rata ( $\pm$ SD) kadar hemoglobin tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar setelah pemberian formalin dengan dosis bertingkat pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan nyata ( $P < 0,05$ ). Selanjutnya hasil uji Duncan menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang nyata ( $P > 0,05$ ) antar kelompok perlakuan (K1), (K2) dan (K3). Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian formalin secara intraperitoneal dapat menurunkan kadar hemoglobin pada tikus putih strain Wistar, namun tingkat dosis formalin yang diberikan 1 mg/Kg bb, 2,5 mg/Kg bb, 5 mg/Kg bb tidak berpengaruh terhadap penurunan kadar hemoglobin tikus putih strain Wistar.

Terjadinya penurunan kadar hemoglobin kelompok perlakuan disebabkan senyawa formaldehid awalnya bereaksi dengan *grup* asam amino dari protein untuk membentuk metilamin yang akan bereaksi lebih lambat (Guthe, 1960). Fungsi dari molekul hemoglobin yang utama ditentukan oleh lipatan karakteristik dari asam amino yaitu protein globin (Schechter dkk., 2008). Qomariah dkk. (2016) menyatakan formaldehid yang masuk ke dalam tubuh akan diubah menjadi asam format di dalam tubuh oleh enzim *formaldehyde dehydrogenase* (FDH), asam format berlebih akan dioksidasi menjadi karbondioksida dan air yang menyebabkan kelebihan karbondioksida dan terjadi hipoksia histotoksik. Hipoksia histotoksik mengakibatkan akumulasi karbondioksida dan berkurangnya oksigen. Penurunan oksigen dapat mengakibatkan perubahan struktur dan fleksibilitas sel darah merah yang mengangkut hemoglobin, akibatnya akan menyebabkan sirkulasi aliran darah ke jaringan akan tersumbat.

Selain itu penurunan kadar hemoglobin kelompok perlakuan juga diakibatkan oleh terbentuknya senyawa radikal bebas dalam tubuh. Tingginya senyawa radikal bebas ini dapat memicu stres oksidatif pada sel termasuk sel eritrosit menyebabkan kerusakan pada sel eritrosit. Rusaknya eritrosit dapat menyebabkan pelepasan ion Fe dari ferritin sehingga dapat mempengaruhi kadar hemoglobin dalam darah. Radikal bebas juga dihasilkan oleh eritrosit melalui auto oksidasi hemoglobin membentuk methaemoglobin (Harper dkk., 1979). Pembentukan methaemoglobin menyebabkan pengurangan oksigen dan daya dukung darah (Jung dkk., 2003).

Hasil perhitungan kadar hemoglobin pada penelitian ini lebih rendah jika dibandingkan dengan kadar hemoglobin yang dilaporkan oleh Rahmawati dan Tana (2009), yakni dengan rata-rata 10,70 g/dl, setelah pemberian formalin secara oral

dengan pemberian dosis 0,5 ml/oral/hari selama 30 hari pada mencit. Adanya perbedaan ini kemungkinan disebabkan oleh perbedaan spesies, dosis dan lama waktu pemberian formalin. Hal ini sesuai dengan pernyataan Monticello (1990) yang disitasi oleh Odinko dkk. (2012) bahwa efek dari paparan formalin tergantung pada teknik pemberian dan tingkat dosis. Hasil yang sama dilaporkan oleh Al-sarraj dan Al-habity (2013), paparan formalin pada kelinci antara kelompok perlakuan dengan rata-rata (K1) 12,50 g/dl dengan durasi paparan selama 2 bulan, (K2) 11,20 g/dl selama 4 bulan dan (K3) 9,25 g/dl selama 6 bulan, setelah paparan formalin pada kelinci jantan dengan konsentrasi formalin 12 ppm.

Hasil analisis statistik menggunakan *analysis of variance* (ANOVA) menunjukkan rata-rata ( $\pm$ SD) jumlah eritrosit tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar setelah pemberian formalin dengan dosis bertingkat pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan nyata ( $P < 0,05$ ). Selanjutnya hasil uji Duncan menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang nyata ( $P > 0,05$ ) antar kelompok perlakuan (K1), (K2) dan (K3). Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian formalin secara intraperitoneal dapat menurunkan jumlah eritrosit pada tikus putih strain Wistar, namun tingkat dosis formalin yang diberikan 1 mg/Kg bb, 2,5 mg/Kg bb, 5 mg/Kg bb tidak berpengaruh terhadap penurunan kadar hemoglobin tikus putih strain Wistar.

Penurunan jumlah eritrosit kelompok perlakuan disebabkan karena formalin menghasilkan lebih banyak radikal bebas yang akan mengikat protein, DNA dan lipid penyusun membran sel (Heryani dkk., 2011). Radikal bebas juga berpengaruh terhadap hormon eritropoietin yang merupakan suatu hormon glikoprotein yang penting pada proses eritropoiesis terutama dalam merangsang proliferasi sel eritrosit (Suryanti dkk., 2005). Radikal bebas bersifat toksik terhadap pertumbuhan sel melalui gangguan DNA (Wedhasari, 2014), informasi yang terdapat dalam DNA pada inti sel yang penting untuk mensintesis protein (Ariens dkk., 1986). Formalin juga menyebabkan kerusakan pada sumsum tulang, sebagaimana dilaporkan oleh Zhang dkk. (2010) bahwa adanya peningkatan kerusakan sel-sel di sumsum tulang tikus akibat terpajan formalin. Selain menghambat proses proliferasi pada sumsum tulang, secara langsung radikal bebas yang dihasilkan oleh formalin akan menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid membran sel dan merusak organisasi membran sel (Evans, 2000). Peroksidasi lipid membran sel memudahkan sel eritrosit mengalami hemolisis (Suproto dan Junaidi, 2015). Menurut Zahrah (1990), abnormalitas atau kerusakan yang disebabkan keracunan suatu zat menyebabkan konsentrasi jumlah eritrosit dibawah normal.

Meskipun secara statistik jumlah eritrosit pada kelompok perlakuan dosis formalin tidak memperlihatkan pengaruh yang nyata, namun pemberian formalin dengan 5 mg/Kg bb menghasilkan penurunan jumlah eritrosit yang lebih tinggi dibandingkan dengan dosis 1 mg/Kg bb, 2,5 mg/Kg bb. Selain itu lama waktu perlakuan terlalu singkat, sehingga efek dari tingkatan dosis belum mempengaruhi terhadap proses eritropoiesis.

Hasil perhitungan jumlah eritrosit pada penelitian ini lebih rendah jika dibandingkan dengan jumlah eritrosit yang dilaporkan oleh Rahmawati dan Tana (2009), yakni  $6,96 \times 10^6/\text{mm}^3$  setelah pemberian formalin secara oral dengan pemberian dosis 0,5 ml/oral/hari selama 30 hari pada mencit. Adanya perbedaan ini terjadi disebabkan oleh faktor yang berbeda seperti konsentrasi formalin, waktu pemaparan, rute pemberian, variasi individu atau spesies hewan, umur dan jenis kelamin (Al-sarraj dan Al-habity, 2013). Selanjutnya faktor-faktor yang mempengaruhi konsentrasi eritrosit adalah nutrisi pakan, temperatur lingkungan dan faktor iklim lainnya (Swenson, 1970). Adanya perbedaan dosis dan lama absorpsi, formalin secara oral dalam jangka pendek tidak menyebabkan keracunan, tetapi jika tertimbun diatas ambang batas dapat mengganggu kesehatan, absorpsi secara oral memiliki waktu yang absorpsi lebih lama dibandingkan secara intraperitoneal. Pemberian formalin secara intraperitoneal yang langsung masuk ke dalam tubuh dan bersirkulasi dalam darah (Yama dkk., 2011). Apriliyanti dkk. (2007) menyatakan bahwa absorpsi toksikan melalui saluran cerna, toksikan yang masuk akan menuju ke lambung yang merupakan tempat penyerapan penting, kemudian terikat dalam plasma dan diangkut lalu diserap di usus dengan sistem transport carrier.

### KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian disimpulkan bahwa pemberian formalin secara intraperitoneal dapat menurunkan kadar hemoglobin dan jumlah eritrosit tikus putih strain Wistar.

### DAFTAR PUSTAKA

- Al-Sarraj, A., and A. Al-Habity. 2013. Effect of Formaldehyde Vapor on the blood Constituents of Male Rabbits. **Iraqi J Vet Sci.** 27(1):15-18.
- Apriliyanti, A., A. Ma'ruf, Z.N. Fajarini, dan D. Purwanti. 2007. Studi Kasus Penggunaan Formalin pada Tahu Takwa di Kota Madya Kediri. **Skripsi.** FKIP, Universitas Muhammadiyah, Malang.
- Ariens, E.J., E. Mutschler, dan A.M. Simonis. 1986. *Toksikologi Umum.* Diterjemahkan oleh: Wattimena, Y.R., M.B. Widiyanto, dan E.Y. Sukandar. Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Bloom dan Fawcett. 2002. **Buku Ajar Histologi.** Edisi 12. Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Cahyadi, W. 2012. *Analisis dan aspek bahan tambahan Makanan.* Edisi 11 Cetakan ketiga. BumiPerkasa, Jakarta.
- Dharmawan, N.S. 2002. **Hematologi Klinik.** Universitas Udayana, Denpasar.
- Evans, W.J. 2006. Vitamin E, Vitamin C, and exercise. **Am J Clin Nutr.** 72: 647S-52S.
- Ganong, W.F. 2008. **Buku Ajar Fisiologi Kedokteran.** Edisi 22. Diterjemahkan oleh: Brahm U. Pendit. Buku Kedokteran EGC, Jakarta.

- Guthe, K.L. 1960. The Formaldehyde Hemoglobin Reaction. **J Biol Chem.** 234(2): 3169-3170.
- Harper, H.A., V.W. Rodwell, dan P.A. Mayes. 1979. **Biokimia.** Diterjemahkan oleh: M. Muliawan. Lange Medical Publication. Los Altos, California.
- Heryani, L.G.S., S.N.N.W. Susanti, I. Kardena, dan D.N.D.I. Laksmi. 2011. Paparan Formalin Menghambat Proses Spermatogenesis pada Mencit. **Jurnal Veteriner.** 12(3): 214-215.
- Indrapraja, O. 2009. Efek Minyak Atsiri Bawang Putih (*Allium sativum*) dan Cabe Jawa (*Piper retrofracticumvahl*). Terhadap Jumlah eritrosit pada tikus yang Diberi Diet Kuning Telur. **Skripsi.** Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.
- Innamasari, D. 2007. Pengaruh Konsumsi Ikan Asin Kuniran *Cipeneus Sulphureus* Berformalin terhadap Pertumbuhan dan Organ dalam Tikus Putih Wistar (*Rattus norvegicus*). **Skripsi.** Fakultas Perikanan Universitas Brawijaya, Malang.
- Jivai, J., dan N. Yetti. 2008. Pengaruh Pemberian Tahu Berformalin Terhadap Gangguan Fungsi Hati dan Terbentuknya Radikal Bebas Dalam Tubuh Tikus Putih. **Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi.** 13(1): 1-2.
- Jung, S.H., D.S, Sim, M.S. Park, Q. Jo, and Y. Kim. 2003. Effect Formalin on haematological and blood chemistry in olive flounder, *Paralichthys olivaceus* Temminck et Schlegel. **Aquaculture Research.** 34: 1269-1275.
- Khatun, A., M.M. Rana, M.R.I. Khan, M.I.I. Wahed, M.A. Habib, M.N. Uddin, S. Sathi, A.R.M.R. Amin, and A.S.M. 2015. Molecular Mechanisme of Formalin Induced Toxicity and it Menagement. **Am J Life Sci.** 3(2): 85-86.
- Mattjik, A.A. 2002. **Rancangan Percobaan.** Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Monticello, T. 1990. Formaldehyde Induced Pathology and Cell Proliferation. **Thesis.** Duke University.
- Niendya, A.W., M.A. Djaelani, dan T. Suprihatin. 2011. Rasio bobot Hepar Tubuh Mencit (*Mus musculus L*). Setelah Pemberian Diazepam, Formalin, dan Minuman Berakohol. **Buletin Anatomi dan Fisiologi.** 19(1): 22-23.
- Odinko, C.D., A.A. Oladele, A.P. Aneasato, M.A. Olugbenga, and G. Poyadonghan. 2012. The Histological Effect of Formaldehyde Vapour on the Lung. **Int J Bas, Appl and Innova Res.** 1(4): 176-177.
- Pratiwi, R.D., A.E. Suryaningsih, S.E. Kartika, F. Alhidayat, dan H. Widodo. 2008. Pelatihan Pembuatan Chitosan dari Limbah Udang Sebagai Bahan Pengawet Alami untuk Memperlama Daya Simpan pada Makanan di Kelurahan Puncangjawi. **Proposal Lobus PKMM Dikti.** Universitas Sebelas Maret, Surakarta.1-2.
- Qomariyah, N., A.D.P. Sujoso, dan I. Ma'rufi. 2016. Kadar Formaldehid di Udara dan Kadar Hemoglobin (Hb) pada Pekerja Sortasi *Sheet* Karet. **Artikel Ilmiah Hasil Penelitian Mahasiswa.** 1-2.
- Rahmawati, H., dan S. Tana. 2009. Pengaruh Pemberian Diazepam, Formalin dan Minuman Berakohol Terhadap Jumlah Eritrosit dan kadar Hemoglobin Mencit

- (Mus musculus L). **Artikel Ilmiah Hasil Penelitian Mahasiswa**. Universitas Hasanuddin, Makassar. 1-5.
- Sari, R.W. 2008. **Dangerous Junk Food**. O2. Yogyakarta.
- Schalm's, O.W., F.J. Carrol, and N.C. Join. 1975. Physiology Properties of Celular and Chemical Constituens of Blood In. **Dukes Physiologi of Domestic Animal**. Cornell University Press, Ithaca.
- Schechter, A.N. 2008. Hemoglobin Research and The Origins of Molecular Medicine. **J Blood**.112(10): 3927.
- Suproto, D.A, dan S. Junaidi. 2015. Pemberian Vitamin C pada Latihan Fisik Maksimal dan Perubahan Kadar Hemoglobin dan Jumlah Eritrosit. **Journal of Sport Sciences and Fitnes**. 4(3): 32-33.
- Suryanty, R.N., Rosdiana, dan B. Lubis. 2005. Peran Eritropoietin pada Anemia. **Jurnal Sari Pediati**. 7(1): 34-35.
- Swenson, M.J. 1970. **Physiology Preperities of Cellular and Chemical Constituents of Blood, Dukes Physiology of Domestic Animal**. 8<sup>th</sup> ed. Cornell University Press, Ithaca.
- Tunhun, D., S. Kanont, and M. Chairyawat. 2000. Detection of Illegal Addition of Formaldehyde to Fresh Fish. **Asean Journal**. 11(2):1-4.
- Wahab, R.D. 2012. Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat Selama 12 Minggu Terhadap Gambaran Histopatologis Duodenum Tikus Wistar. **Skripsi**. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.
- Werdhasari, A. 2014. Peran antioksidan Bagi Kesehatan. **Jurnal Biotek Medisiana Indonesia**. 3(2): 59-60.
- Yama, O.E., F.I. Duru, A.A. Oremosu, A.A. Osinubi, C.C. Noronha, and A.O. Okanlawon. 2011. Spermquotient in Sparague-Dawley rats fed graded doses of seed extract of Momordica charantia. **Middle East Fertil. Soc. J**. 16(2):154-158.
- Yulizar, I. Wientarsih, A.A. Amin. 2014. Derajat Bahaya Penggunaan Air Abu, Boraks, dan Formalin pada Kuliner Mi Aceh terhadap Manusia. **Jurnal pengelolaan Sumber Daya Alam dan Lingkungan**. 4: 145-51.
- Zahrah. 1990. Pengaruh Breed Terhadap konsentrasi Eritrosit dan Hematokrit pada Sapi Jantan. **Skripsi**. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh.
- Zhang, L., X. Tang, N. Rothman, R. Vermeulen, Z. Ji, M. Shen, C. Qiu, W. Guo, S. Liu, B. Reiss, L. B. Freeman, Y. Ge, A.E. Hubbard, M.Hua, A. Blair, N. Galvan, X. Ruan, B.P. Alter, Kerry, X. Xin, S. Li, L.E. Moore, S. Kim, Y.Xie, R.B. Hayes, M.Azuma, M. Hauptmann, J. Xiong, P.Stewart3, L. Li, S.M. Rappaport , H. Huang, J.F. Fraumeni, M.T. Smith, and Q. Lan. 2010. Occupational Exposure to Formaldehyde, Hematotoxicity, and Leukemia-Specific Chromosome Changes in Culture Myeloid Progenitor Cells. **America Association for Cancer Research**. 19(1): 80-81.