

PROFIL HEMATOLOGIS MARMUT [*Cavia Porcellus* (LINNAEUS, 1758)] JANTAN DAN BETINA PADA TINGKATAN USIA YANG BERBEDA

Pricellita Nur'aivy Alvianti*, Laksmindra Fitria

Jurusan Biologi, Fakultas Biologi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Jl. Teknika Selatan, Sekip Utara Bulaksumur Yogyakarta. Indonesia 55281

*e-mail korespondensi:
*pricellita@mail.ugm.ac.id
laksmindraf@ugm.ac.id

Abstrak. Marmut [*Cavia porcellus* (Linnaeus, 1758)] adalah salah satu hewan percobaan dalam penelitian biomedis yang telah digunakan selama ratusan tahun karena memiliki kemiripan fisiologis dengan manusia. Profil hematologis merupakan parameter penting dalam kajian fisiologis karena dapat menggambarkan status kesehatan suatu individu. Profil hematologis marmut dipengaruhi oleh jenis kelamin, usia, dan metode pemeliharaan. Publikasi mengenai profil hematologis marmut di Indonesia masih sangat terbatas, oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk melengkapi profil hematologis marmut laboratorium yang dikembangbiakkan di Indonesia. Penelitian dilakukan selama 28 hari di fasilitas hewan Animal House dan Laboratorium Fisiologi Hewan Fakultas Biologi UGM. Prosedur pemeliharaan marmut mengikuti prosedur standar pemeliharaan marmut laboratorium. Sebanyak 10 marmut dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin (jantan dan betina) serta usia (muda/juvenile, dewasa/adult, dan tua/aged). Pemeriksaan hematologis dilakukan pada hari ke-0 dan 28 menggunakan sampel darah yang dikoleksi melalui kuku tungkai belakang (toenail). Analisis profil hematologis menggunakan hematology analyzer Sysmex® XP-100 berupa hitung darah lengkap (complete blood count/CBC) yang meliputi eritrosit, leukosit, dan trombosit. Data dianalisis secara statistik deskriptif (rerata±simpangan) menggunakan IBM SPSS® versi 23 berdasarkan uji one-way ANOVA ($\alpha=0,05$) untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan yang signifikan antarkelompok. Hasil penelitian menunjukkan bahwa profil hematologis marmut meningkat seiring pertambahan usia meskipun tidak signifikan. Peningkatan tertinggi diperoleh kelompok marmut jantan muda/juvenile. Perbedaan nilai hematologis dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, metode pemeliharaan, dan faktor teknis pemeriksaan. Berdasarkan temuan ini, perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan menambahkan jumlah sampel hewan, variasi rentang usia, dan parameter hematologis (indeks eritrosit, leukosit, trombosit).

Kata kunci: Baseline, eritrosit, leukosit, marmut laboratorium, trombosit.

Abstract. The guinea pig [*Cavia porcellus* (Linnaeus, 1758)] is one of the experimental animals in biomedical research that has been used for hundreds of years because it has physiological similarities to humans. Hematological profile is an important parameter in physiological studies because it can describe the

health status of an individual. The hematological profile of guinea pigs is influenced by sex, age, and rearing methods. Publications regarding the hematological profile of guinea pigs in Indonesia are still very limited, therefore this study aims to complete the hematological profile of laboratory guinea pigs bred in Indonesia. The research was conducted for 28 days at the Animal House animal facility and the Animal Physiology Laboratory, Faculty of Biology UGM. The procedure for keeping guinea pigs follows the standard procedures for raising guinea pigs in a laboratory. A total of 10 guinea pigs were grouped based on sex (male and female) and age (young/juvenile, adult/adult, and old/aged). Hematological examination was carried out on days 0 and 28 using blood samples collected from the toenail. Hematological profile analysis using the Sysmex® XP-100 hematology analyzer in the form of a complete blood count (CBC) which includes erythrocytes, leukocytes, and platelets. Data were analyzed using descriptive statistics (mean \pm deviation) using IBM SPSS® version 23 based on one-way ANOVA test ($\alpha = 0.05$) to determine whether there was a significant difference between groups. The results showed that the hematological profile of guinea pigs increased with age, although not significantly. The highest increase was obtained in the group of young male/juvenile guinea pigs. Differences in hematological values are influenced by age, gender, maintenance methods, and examination technical factors. Based on these findings, it is necessary to carry out further research by adding the number of animal samples, variations in age ranges, and parameters of hematology examination (index of erythrocytes, leukocytes, and platelets).

Key Words: Baseline, erythrocytes, leukocytes, laboratory guinea pigs, platelets.

PENDAHULUAN

Marmut (*Cavia porcellus*) merupakan hewan coba dalam bidang biomedis, epidemiologi, dan farmasi sejak abad ke-16 (Clemons & Seeman, 2011; Witkowska *et al.*, 2017). Marmut memiliki sifat yang cenderung jinak, berukuran sedang (tidak terlalu besar maupun kecil), dan memiliki persamaan fisiologis dengan manusia (Zimmerman *et al.*, 2015). Beberapa kesamaan fisiologis yang dimiliki marmut dan manusia antara lain tidak mampu melakukan sintesis vitamin C dari dalam tubuh (endogen) serta memiliki kulit yang mengandung melanosit epidermal aktif (berpigmen) seperti manusia. (Choi & Kim, 2011; Drouin *et al.*, 2011).

Perawatan hewan coba marmut perlu dilakukan dengan tepat untuk menjaga kesehatannya (Riggs, 2009). Hal ini karena marmut tidak dapat menunjukkan adanya gejala klinis suatu penyakit sehingga penanganan terlambat dan marmut mengalami kematian. Sebagian besar masalah kesehatan marmut bergantung pada faktor pemeliharaan, terutama kecukupan gizi dan kebersihan (Fitria *et al.*, 2022).

Pemantauan kesehatan rutin dapat dilakukan dengan pemeriksaan profil hematologis. Pemeriksaan hematologis dapat menentukan kualitas kesehatan, membantu diagnosis, dan memantau penyakit yang diderita marmut. Pemeriksaan hematologis berfungsi sebagai skrining awal dengan

melihat kenaikan dan penurunan jumlah sel darah (Bararah *et al.*, 2017). Profil hematologis pada marmut dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, dan metode pemeliharaan (Siegel & Walton, 2020).

Jenis kelamin dan usia dapat mempengaruhi respon imun dan kerentanan tubuh marmut terhadap paparan infeksi. Produksi leukosit akan semakin meningkat seiring dengan pertambahan usia marmut. Hal ini karena semakin tua usia marmut, semakin banyak pula paparan antigen yang didapatkan (Giefing-Kroll *et al.*, 2015). Marmut jantan lebih rentan terhadap infeksi dibandingkan marmut betina (Giefing-Kroll *et al.*, 2015). Marmut jantan usia muda memiliki nilai hemoglobin dan hematokrit yang lebih tinggi dari pada usia dewasa (Siegel & Walton, 2020).

Publikasi mengenai nilai hematologi marmut yang dikembangbiakkan di Indonesia masih sangat terbatas. Publikasi mengenai profil hematologis marmut yang dikembangbiakkan di Indonesia pernah dilakukan oleh Smith & Mangkoewidjojo (1988) dan Fitria *et al.* (2022). Kebaruan dari penelitian ini adalah penggunaan marmut laboratorium yang dikembangbiakkan di Indonesia. Selain itu, dilakukan penambahan rentang usia marmut yakni muda/juvenile, dewasa/adult, dan tua/aged. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan melengkapi profil hematologis marmut laboratorium (*baseline*) yang dikembangbiakkan di Indonesia.

BAHAN DAN METODE

Sampel Hewan

Sebanyak 10 individu marmut (jantan dan betina) dengan rentang usia 2 bulan s.d. >1 tahun digunakan dalam penelitian sebagai sampel hewan. Marmut yang digunakan merupakan marmut laboratorium hasil perkembangbiakkan fasilitas hewan *Animal House* (Fakultas Biologi UGM). Prosedur pemeliharaan marmut mengikuti prosedur

standar pemeliharaan marmut laboratorium (Clemons & Seeman, 2011).

Rancangan Penelitian

Sebanyak 10 individu marmut dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin (jantan dan betina) serta usia (muda/juvenile, dewasa/adult, dan tua/aged). Terdapat 4 kelompok marmut pada penelitian ini, yaitu FAD (*Female Adult*), FAG (*Female Aged*), MJ (*Male Juvenile*), dan MAD (*Male Adult*). Penelitian dilakukan selama 28 hari dengan pemantauan faktor lingkungan dan kesehatan secara rutin. Setiap kelompok marmut diberi pakan standar, air mineral, sumber fiber (*timothy hay*), dan suplementasi vitamin C (sayuran hijau, buah-buahan, dan tablet vitamin C).

Pengambilan Data

Metode pengambilan data dilakukan dengan koleksi darah pada hari ke-0 dan ke-28 melalui kuku tungkai belakang (*toenail*). Pengambilan sampel darah mengikuti prosedur koleksi darah Adkins & Moran (2007). Pemeriksaan profil hematologis dilakukan menggunakan *Hematology Analyzer* (Sysmex® XP-100) berupa hitung darah lengkap (*Complete Blood Count/CBC*) dengan parameter *Red Blood Cells* (RBC), Hematokrit (Hct), Hemoglobin (Hb), *White Blood Cells* (WBC), jumlah neutrofil (NEUT#), jumlah limfosit (LYM#), *Platelets* (PLT).

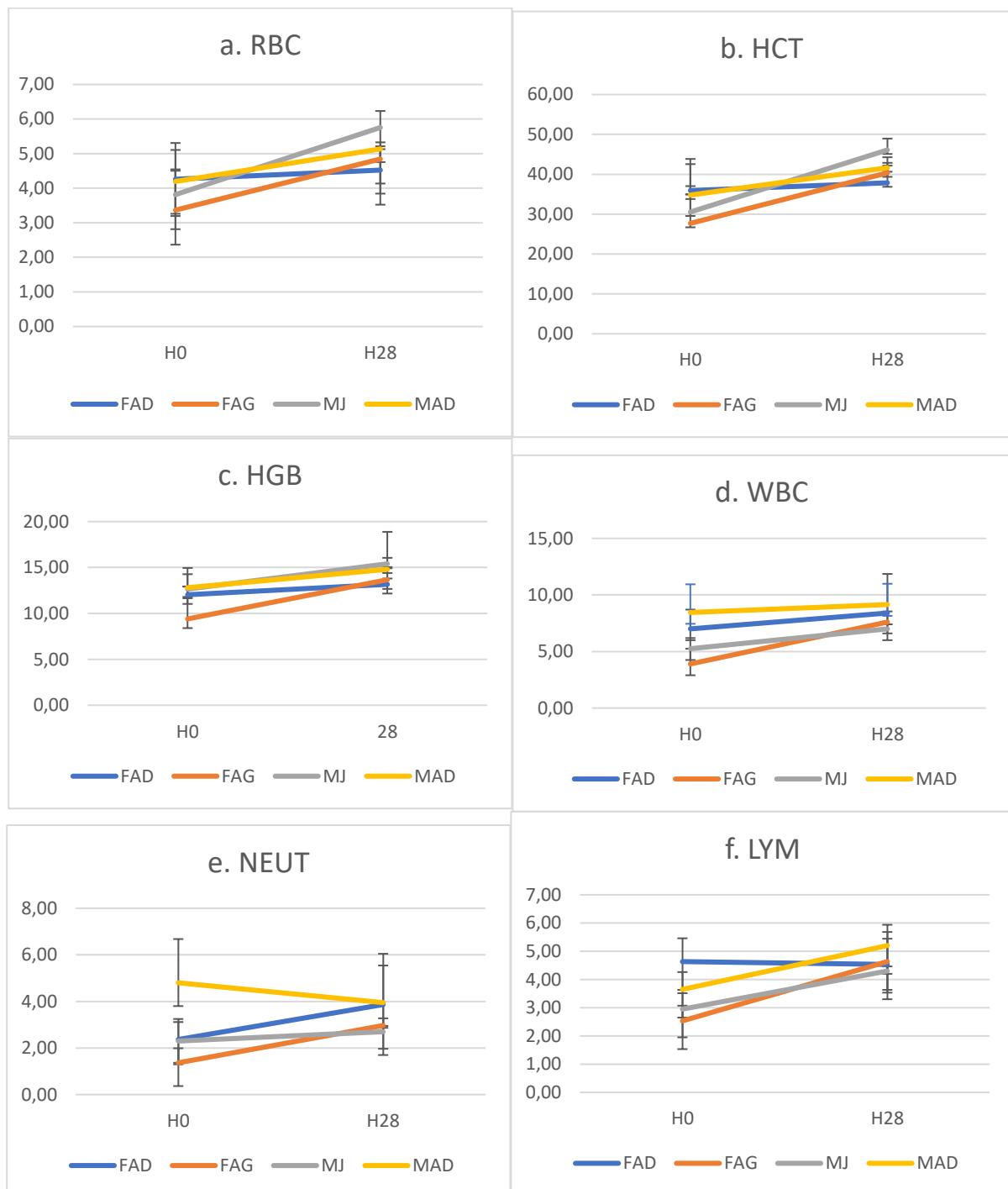
Analisis Data

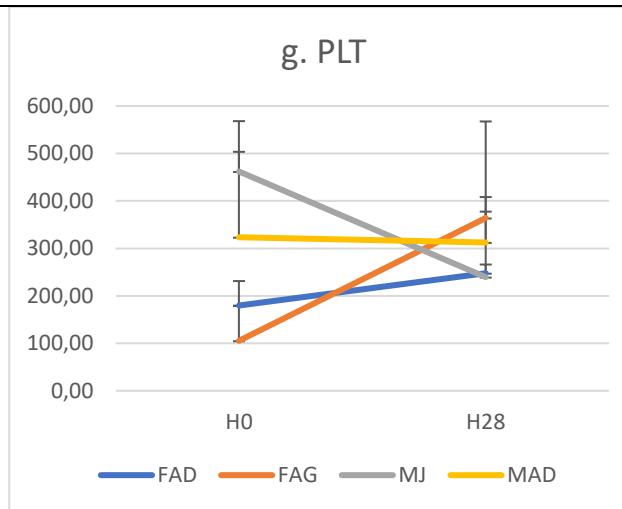
Data kuantitatif ditabulasi dalam Microsoft®Excel® 2019 kemudian dilakukan analisis statistik deskriptif (rerata±simpangan). Data dianalisis secara statistik berdasarkan Uji *One-way ANOVA* ($\alpha=0,05$) untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan. Data divisualisasikan dalam bentuk tabel dan grafik garis (*line*) untuk membandingkan satu kelompok antarwaktu.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Profil hematologis merupakan salah satu parameter fisiologis yang penting dalam studi praklinis. Profil hematologis dapat digunakan dalam mengevaluasi respon tubuh terhadap berbagai penyakit dan pengobatan

(Fitria & Sarto, 2014). Pemeriksaan hematologis berfungsi sebagai skrining awal dengan melihat kenaikan dan penurunan jumlah sel darah (Bararah *et al.*, 2017). Gambar 1 menunjukkan perbedaan profil hematologis tiap kelompok pada penelitian ini (baseline) (mean ± SD).





Gambar 1. Profil hematologis meliputi a. RBC, b. HCT, c. HGB, d. WBC, e. NEUT#, f. LYMP#, dan g. PLT.

Profil Eritrosit

Eritrosit atau sel darah merah adalah salah satu komponen penyusun darah dalam tubuh. Eritrosit memiliki peran penting dalam sistem tubuh karena menyediakan oksigen

melalui hemoglobin untuk memasok energi untuk berbagai proses metabolisme. Eritrosit berbanding lurus dengan aktivitas dan stress (Fitria *et al.*, 2022). Profil eritrosit ditunjukkan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Profil eritrosit marmut meliputi jumlah eritrosit (RBC), Hematokrit (HCT), dan Hemoglobin (HGB)

Parameter	Kelompok	Hari		Sig*
		0	28	
RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	FAD	4,26 ± 1,28 ^{ab}	4,52 ± 0,98 ^{ab}	0,131
	FAG	3,37 ± 1,44 ^a	4,84 ± 0,35 ^{ab}	
	MJ	3,82 ± 0,85 ^a	5,76 ± 0,59 ^b	
	MAD	4,20 ± 1,12 ^{ab}	5,14 ± 0,10 ^{ab}	
HCT (%)	FAD	35,93 ± 9,70 ^{ab}	37,87 ± 7,86 ^{ab}	0,118
	FAG	27,70 ± 11,44 ^a	40,37 ± 3,07 ^{ab}	
	MJ	30,55 ± 5,45 ^a	46,10 ± 3,50 ^b	
	MAD	34,80 ± 9,50 ^{ab}	41,65 ± 0,65 ^{ab}	
HGB (g/dL)	FAD	12,03 ± 3,57 ^{ab}	13,17 ± 2,15 ^{ab}	0,132
	FAG	9,40 ± 4,30 ^a	13,67 ± 1,40 ^{ab}	
	MJ	12,65 ± 0,35 ^{ab}	15,40 ± 0,80 ^b	
	MAD	12,80 ± 1,80 ^{ab}	14,80 ± 0,30 ^b	

Jumlah eritrosit (RBC) meningkat seiring bertambahnya waktu perlakuan (hari ke-28) pada kelompok FAD (*Female Adult*), FAG (*Female Aged*), MJ (*Male Juvenile*), dan MAD (*Male Adult*). Peningkatan jumlah eritrosit tidak signifikan. Jumlah eritrosit tertinggi diperoleh kelompok MJ (*Male Juvenile*) yaitu 5,76 ($\times 10^6/\mu\text{L}$) pada hari ke-28. Meskipun merupakan jumlah eritrosit tertinggi diantara kelompok marmut lain,

kelompok MJ masih berada pada rentang normal yaitu 6,0 ($\times 10^{12}/\mu\text{L}$) dan tidak berbeda nyata dibandingkan kelompok lain pada hari ke-28.

Hematokrit (HCT) adalah proporsi sel darah merah berdasarkan volume dalam volume darah total. Hematokrit mengukur volume sel darah merah relatif (RBC) terhadap volume darah total. Hematokrit berfungsi untuk mengidentifikasi kondisi

seperti anemia atau polisitemia, serta memantau respons tubuh terhadap pengobatan (Daly, 2015). Berdasarkan penelitian, ditemui bahwa semua kelompok mengalami peningkatan yang tidak signifikan untuk persentase hematokrit. Peningkatan yang paling jelas dan tinggi ditemui pada kelompok MJ (Male Juvenile) yaitu dari 30,50 % menjadi 46,10 % pada hari ke 28.

Hemoglobin (HGB) adalah protein yang terkandung dalam sel darah merah dan ditanyakan dalam satuan g/dL. Hemoglobin bertanggung jawab untuk pengiriman oksigen ke jaringan. Kadar hemoglobin harus berada pada rentang normal untuk memastikan oksigenasi jaringan yang tercukupi (Billett, 1990). Pada grafik jumlah hemoglobin, semua kelompok mengalami peningkatan dari hari ke-0 menuju hari ke 28. Dimana peningkatan paling jelas terlihat pada kelompok Female aged namun palin tinggi diperoleh kelompok

male juvenile yaitu 15,40 g/dL pada hari ke 28.

Berdasarkan hasil yang diperoleh, profil eritrosit mengalami peningkatan seiring dengan pertambahan umur marmut (hari ke-28). Meskipun mengalami peningkatan, peningkatan yang terjadi tidak signifikan dan masih berada pada rentang normal sehingga dapat digunakan sebagai baseline.

Profil Leukosit

Sel darah putih atau leukosit adalah salah satu komponen darah dan berasal dari Bahasa Yunani. Leukosit terdiri dari kata “leucko” yang berarti putih dan “cyte” yang berarti sel. Leukosit berperan dalam sistem kekebalan dan respon imun (Tigner *et al.*, 2022). Parameter yang diuji pada profil leukosit meliputi jumlah leukosit, limfosit, dan neutrofil. Profil leukosit ditunjukkan dalam Tabel 2.

Tabel 2. Profil leukosit marmut meliputi jumlah leukosit (WBC), jumlah neutrofil (NEUT#), dan jumlah limfosit (LYM#)

Parameter	Kelompok	Hari		Sig*
		0	28	
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	FAD	7,00 ± 2,09 ^{ab}	8,40 ± 4,23 ^b	0,166
	FAG	3,90 ± 1,65 ^a	7,60 ± 1,15 ^{ab}	
	MJ	5,25 ± 1,15 ^{ab}	7,00 ± 0,50 ^{ab}	
	MAD	8,45 ± 3,05 ^b	9,15 ± 2,25 ^b	
NEUT# ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	FAD	2,37 ± 1,08 ^{ab}	3,87 ± 2,66 ^{ab}	0,229
	FAG	1,37 ± 0,76 ^a	2,97 ± 0,38 ^{ab}	
	MJ	2,30 ± 1,00 ^{ab}	2,70 ± 0,30 ^{ab}	
	MAD	4,80 ± 2,30 ^b	3,95 ± 1,95 ^{ab}	
LYM# ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	FAD	4,63 ± 1,01 ^{bc}	4,53 ± 1,72 ^{bc}	0,052
	FAG	2,53 ± 1,20 ^a	4,63 ± 1,29 ^{bc}	
	MJ	2,95 ± 0,150 ^{ab}	4,30 ± 0,20 ^{abc}	
	MAD	3,65 ± 0,75 ^{abc}	5,20 ± 0,30 ^c	

Berdasarkan penelitian, diperoleh hasil jumlah leukosit (WBC) yang mengalami peningkatan tidak signifikan untuk semua kelompok. Peningkatan terlihat jelas pada kelompok FAG (Female Aged) yakni $3,90 \pm 1,65$ menjadi $7,60 \pm 1,15$ ($\times 10^3/\mu\text{L}$). Kelompok MAD (Male Adult) memiliki jumlah leukosit tertinggi yakni $9,15 \pm 2,25$ ($\times 10^3/\mu\text{L}$) pada hari ke 28.

Pada parameter jumlah neutrofil (NEUT#), ditemui adanya peningkatan dan

penurunan pada kelompok marmut. Peningkatan terjadi pada kelompok FAD (Female Adult), FAG (Female Aged), dan MJ (Male Juvenile). Sedangkan penurunan terjadi pada kelompok MAD (Male Adult) yakni dari $4,80 \pm 2,30$ menjadi $3,95 \pm 1,95$ ($\times 10^3/\mu\text{L}$). Neutrofil merupakan salah satu jenis leukosit yang berperan sebagai garis pertahanan pertama dalam melawan infeksi (*First Line Defense*). Neutrofil berperan dalam fagositosis patogen, pelepasan granula,

pembentukan perangkap ekstraseluler neutrofil (NET), serta dalam proses inflamasi (Rosales *et al.*, 2017). Jumlah neutrofil yang menurun seiring bertambahnya waktu perlakuan (hari ke-28) menunjukkan bahwa pada kondisi laboratorium, kemungkinan terpapar infeksi lebih kecil karena kondisi lingkungan dipantau secara rutin.

Pada parameter jumlah limfosit (LYM#), diperoleh hasil berupa peningkatan dan penurunan jumlah limfosit kelompok marmut. Penurunan terjadi pada kelompok FAD (Female Adult) dari 4,63 menjadi 4,53 ($\times 10^3/\mu\text{L}$). Sedangkan peningkatan terjadi pada kelompok FAG (Female Aged), MJ (Male Juvenile), dan MAD (Male Adult). Peningkatan paling tinggi terjadi pada kelompok FAG disusul oleh MJ. Limfosit merupakan salah satu jenis leukosit agranulosit (tidak memiliki granula). Limfosit memainkan peran mendasar dalam sistem kekebalan karena pengaruhnya terhadap respons kekebalan terhadap mikroorganisme menular dan zat asing lainnya (Orakpoghenor *et al.*, 2019).

Hasil yang diperoleh tidak sesuai dengan referensi nilai hematologis pada publikasi lain. Menurut Fitria *et al.* (2022), semakin bertambahnya waktu perlakuan,

maka semakin tinggi profil leukosit yang diproduksi. Sedangkan pada penelitian ini, ditemukan bahwa semakin bertambahnya waktu perlakuan, maka semakin rendah profil leukosit yang diproduksi. Hal ini karena adanya perbedaan metode pemeliharaan dan asal sampel hewan yang digunakan. Publikasi Fitria *et al.* (2022) menggunakan marmut dari Pasar Hewan dan Tumbuhan Yogyakarta (PASTY), sedangkan penelitian ini menggunakan marmut hasil perkembangbiakan di laboratorium. Marmut laboratorium memiliki kualitas lingkungan dan kecukupan gizi yang lebih baik dibandingkan marmut pasar. Selain itu, lingkungan laboratorium disesuaikan dengan lingkungan percobaan (steril dan bersih) sehingga risiko terkena infeksi semakin rendah.

Profil Trombosit

Trombosit atau *platelets* adalah komponen penyusun sel darah terkecil dan hanya berupa fragmen sitoplasma megakariosit. Trombosit berfungsi dalam proses hemostasis normal dan merupakan kontributor penting untuk gangguan trombotik (George, 2000). Profil trombosit ditunjukkan dalam Tabel 3.

Tabel 3. Profil trombosit marmut berupa jumlah trombosit (PLT).

Parameter	Kelompok	Hari		Sig*
		0	28	
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	FAD	179,67 ± 63,07 ^{ab}	247,67 ± 196,58 ^{ab}	0,208
	FAG	105,33 ± 90,69 ^a	364,00 ± 249,18 ^{ab}	
	MJ	462,00 ± 130,00 ^b	239,50 ± 32,50 ^{ab}	
	MAD	323,50 ± 220,50 ^{ab}	312,50 ± 79,50 ^{ab}	

Berdasarkan penelitian, diperoleh jumlah trombosit yang mengalami peningkatan maupun penurunan pada kelompok marmut. Peningkatan terjadi pada kelompok FAD (Female Adult) dan FAG (Female Aged), jumlah trombosit yang konstan diperoleh kelompok MAD (Male Adult), serta penurunan jumlah trombosit diperoleh kelompok MJ (Male Juvenile). Penurunan jumlah trombosit pada kelompok

MJ cukup besar namun tidak berbeda nyata, yakni dari 462,00 menjadi 239,50 ($\times 10^3/\mu\text{L}$).

Pada umumnya, jumlah trombosit (PLT) akan konstan dan cenderung meningkat. Namun pada kondisi tertentu, jumlahnya dapat mengalami penurunan. Terdapat beberapa faktor yang memengaruhi jumlah trombosit dalam darah, salah satunya adalah masalah teknis dalam pemeriksaan. Sampel darah yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh melalui kuku tungkai

belakang (*toenail*) dan diperlukan keahlian serta jam terbang untuk mendapatkan sampel darah dengan volume 50 µL dan mengurangi risiko perdarahan (*bleeding*) (Adkins & Moran, 2007).

Saat pengambilan sampel darah, kelompok MJ sempat mengalami perdarahan (*bleeding*) meskipun segera tertangani dengan baik. Penanganan perdarahan dilakukan dengan pemberian *styptic powder* sebagai agen analgesik dan dapat menghentikan perdarahan dengan cepat. Saat terjadi perdarahan, darah akan mengalirkan trombosit ke bagian tubuh yang luka. Trombosit kemudian akan membentuk benang-benang fibrin sehingga luka dapat segera tertutup dan perdarahan dapat terhenti (George, 2000). Ketika hal tersebut terjadi, jumlah trombosit dalam sampel darah akan mengalami penurunan drastis. Kondisi ini terjadi pada kelompok MJ sehingga menyebabkan penurunan drastis pada jumlah trombosit (hari ke-28).

SIMPULAN

Kesimpulan yang dapat ditarik dari penelitian ini yaitu, profil hematologis marmut (jantan dan betina) meningkat seiring pertambahan umur meskipun peningkatannya tidak signifikan. Peningkatan tertinggi pada kelompok marmut jantan muda/juvenile. Profil hematologis dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, metode pemeliharaan, dan teknis pemeriksaan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada Fasilitas Hewan *Animal House* dan Laboratorium Fisiologi Hewan, Fakultas Biologi, Universitas Gadjah Mada yang telah menyediakan tempat dan fasilitas selama penelitian berlangsung, Isma Cahya Putri atas bantuannya sebagai operator dalam pemeriksaan hematologis, serta kepada teman-teman saya Diaz Ayu Anjani, Putri Nur

Aida, dan Syifa' Aulia Rahmah atas bantuan dan dukungan selama penelitian berlangsung.

DAFTAR PUSTAKA

- Adkins, A.L. & Moran, A.V. (2007). Non-Invasive Serial Blood Collection in Guinea Pigs (*Cavia porcellus*). Institute of Chemical Defense. Maryland. pp. 1-17.
- Bararah, A. S., Ernawati, & Eswari, D. (2017). Implementasi Case Based Reasoning untuk Diagnose Penyakit Berdasarkan Gejala Klinis dan Hasil Pemeriksaan Hematoogi dengan Probabilitas Hayes. *Jurnal Rekursif*. Vol 5(1): 43-54.
- Billett HH. Hemoglobin and Hematocrit. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 151. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK259/>
- Choi SY, Kim YC. Whitening effect of black tea water extract on brown Guinea pig skin. *Toxicol Res*. 2011 Sep; 27(3):153-60.
- Clemons, D.J., & Seeman, J.L. (2011). *The Laboratory Guinea Pig 2nd Edition*. CRC Press. New York. pp. 53-58.
- Daly, S.M. 2015. Biophotonics for Medical Applications. Limerick. Woodhead Publishing. pp. 243-299. ISBN 9780857096623.
- Fitria, L., Lestari, S., Istiqomah, A., Wulandari, N.P., and Wardani, A.S. 2022. Hematology Profile of Guinea Pigs [*Cavia porcellus* (Linnaeus, 1758)] Based on Sex and Age. *Advances in Biological Sciences Research*. 22
- Fitria, L., Sari, A. L., Handayani, L. & Widiyanto, S. (2022). Hemotoxicity of Hairy Fig (*Ficus hispida* L.f.) Fruits on Male Wistar Rats (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769). *Jurnal Biodjati*, 7(2), 234–246

- Fitria, L. & Sarto, M. (2014). Profil Hematologi Tikus (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) Galur Wistar Jantan dan Betina Umur 4, 6, dan 8 Minggu. *Biogenesis*, 2(2), 94-100. DOI: 10.24252/bio.v2i2.473.
- Giefing-Kroll, P. Berger, G. Lepperdinger, and B. Grubeck-Loebenstein. How Sex and Age Affect Immune Responses, Susceptibility to Infections, and Response to Vaccination. *Aging Cell* 14, 2015, pp: 309-321. DOI: 10.1111/acel.12326
- Orakpoghenor, O., Avazi, D.O., Markus, T.P., and Olaolu, O.S. 2019. Lymphocytes: a Brief Review. *Scientific Journal of Immunology & Immunotherapy*, 3(1): 4-8.
- Rahmani, N.N., Rachid, A.A>A., Fitria, L. 2022. Hematology profile of female guinea pig (*Cavia porcellus* (Linnaeus, 1758)) with Diet Variations. *7th International Conference on Biological Sciences.*, 22.
- Riggs, S.M. (2009). *Guinea pigs. Manual of exotic pet practice.* pp. 456-473.
- Rosales, C., Lowell, C.A., Schnoor, M., & Uribe-Querol, E. 2017. Neutrophils: Their Role in Innate and Adaptive Immunity. *Journal of Immunology Research*, 1(1):1-2.
- Siegel, and R.M. Walton. (2020). *Hematology And Biochemistry Of Small Mammals. Ferrets, Rabbits, And Rodents.* pp. 569-582. DOI: 10.1016/2FB978-0-323-48435-0.00039-3
- Smith, J.B., & Mangkoewidjojo, S. 1988. *Pemeliharaan, Pembangunan, dan Penggunaan Hewan Percobaan Di Daerah Tropis.* UI Press. Jakarta. p. 60
- Tigner A, Ibrahim SA, Murray IV. Histology, White Blood Cell. [Updated 2022 Nov 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563148/>
- Witkowska, A., Price, J., Hughes, C., Smith, D., White, K., Alibhai, A., & Rutland, C.S. (2017). The Effects of Diet on Anatomy, Physiology & Health in the Guinea Pig. *Journal of Animal Health & Behavioural Science.* Vol 1(1): 1