

Perilaku dan Gambaran Hematologis Beruk (*Macaca nemestrina*) yang Dipasang Bare metal stent pada Arteri Iliaca

Behavior dan Hematology Profiles of Macaca nemestrina with Intra Arterial Bare metal stent in the Iliac Artery

Dinar Arifianto¹, Agustina Dwi Wijayanti¹, Setyo Budhi¹, Heri Wijayanto¹,
Widowati Siswomihardjo^{2*}

¹Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

²Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

²Program Studi Magister Teknik Biomedis Sekolah Pascasarjana Universitas Gadjah Mada,
Yogyakarta, Indonesia

*Corresponding author; email: widowati@ugm.ac.id

Naskah diterima: 2 Desember 2021, direvisi: 14 Mei 2024, disetujui: 16 Juni 2025

Abstract

Coronary heart disease is the most prevalent cardiovascular disorder among the Indonesian population. A key therapeutic approach for treating this condition is cardiac stenting. At present, cardiologists in Indonesia primarily rely on imported stent products. To address this issue, Universitas Gadjah Mada (UGM) is in the process of developing a domestically produced stent known as the INA-Stent, based on designs and materials that have been studied previously. The preclinical development phase utilized pig tailed macaques (*Macaca nemestrina*) as the animal model. This study aimed to assess both behavioral patterns and hematological parameters in the macaques following the implantation of a bare metal stent (BMS) without a drug coating. The BMS was implanted into the right iliac artery in September 2018. Euthanasia was performed in September 2021 in the catheterization room at the Prof. Soeparwi Teaching Animal Hospital, Faculty of Veterinary Medicine, Universitas Gadjah Mada. Prior to euthanasia and stent retrieval, behavioral observations were conducted, and blood samples (1 mL) were collected from the cephalic vein into EDTA tubes. Observations made over the 30 days leading up to euthanasia showed that the macaques maintained normal behavior and physical condition. Hematological analysis indicated that the total erythrocyte count, hemoglobin concentration, packed cell volume (PCV), mean corpuscular volume (MCV), total leukocyte count, and platelet levels were all within normal ranges. However, some hematological abnormalities were observed, including lymphopenia, monocytosis, and hypochromia.

Keywords: behavior; coronary; ematology; stent

Abstrak

Penyakit kardiovaskuler yang paling banyak diderita oleh masyarakat Indonesia adalah penyakit jantung koroner. Salah satu metode terapi jantung koroner adalah dengan pemasangan stent jantung. Saat ini stent jantung yang digunakan oleh kardiolog di Indonesia masih mengandalkan produk impor. Universitas Gadjah Mada (UGM) sedang mengembangkan stent dengan desain dan bahan yang telah diteliti sebelumnya yang disebut dengan INA-Stent. Tahap pre-klinis telah dilaksanakan dengan menggunakan hewan beruk (*Macaca nemestrina*). Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi tingkah laku dan gambaran darah (hematologi) beruk sebagai evaluasi dan penilaian klinis pasca pemasangan bare metal stent (BMS) tanpa salut obat. Pemasangan BMS telah dipasang pada bulan September tahun 2018. Pemasangan BMS dilakukan pada arteri *iliaca dexter*. Proses euthanasia dilaksanakan pada bulan September 2021 di ruang kateterisasi Rumah

Sakit Hewan pendidikan Prof. Soeparwi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada. Sebelum pelaksanaan tindakan euthanasia dan pengambilan *stent*, dilakukan pengamatan tingkah laku dan pengambilan sampel darah dari vena cephalica sebanyak 1 ml pada tabung *ethylene diamine tetra acetic acid* (EDTA). Hasil pengamatan selama 30 hari sebelum tindakan menunjukkan perilaku dan kondisi fisik normal. Pemeriksaan darah menunjukkan total eritrosit, hemoglobin, *packed cell volume* (PCV), *mean corpuscular volume* (MCV), total leukosit, dan trombosit dalam batas normal. Abnormalitas yang terjadi antara lain limfopenia, monositosis dan hipokromia.

Kata kunci: beruk; hematologi; jantung; perilaku; *stent*

Pendahuluan

Penyakit jantung dan pembuluh darah masih merupakan penyebab utama kematian di dunia. Data dari *National Centre for Health Statistic* tahun 2011 melaporkan bahwa angka kematian akibat penyakit jantung pada laki-laki dan perempuan sebesar 616.000 orang. Data tersebut menunjukkan bahwa secara statistik terdapat 1 kasus penyakit jantung dari 4 kematian. WHO tahun 2008 melaporkan bahwa sebanyak 17,3 juta penduduk meninggal akibat penyakit jantung dan pembuluh darah (30% dari angka seluruh kematian). Di antara kematian ini, sebanyak 7,3 juta diakibatkan oleh penyakit jantung koroner dan 6,2 juta akibat penyakit *stroke*.

Survei Kesehatan Rumah Tangga yang dilakukan oleh Kementerian Kesehatan mengungkapkan bahwa penyakit jantung koroner telah menjadi penyebab utama kematian sejak tahun 1992 hingga saat ini, dan diperkirakan akan menyebabkan kematian sekitar 25 juta penduduk akibat penyakit jantung dan *stroke* hingga tahun 2030 (Kementerian Kesehatan RI, 2017). Salah satu bentuk terapi yang dapat diberikan kepada penderita penyakit jantung dan pembuluh darah adalah pemasangan *stent* pada pembuluh darah koroner, yang berfungsi menjaga kelancaran aliran darah ke otot jantung (Peters *et al.*, 2009). Penggunaan *stent* koroner telah terbukti efektif dalam mengurangi keluhan nyeri dada yang mengganggu serta meningkatkan angka harapan hidup (*survival rate*) pada pasien dengan *Acute Myocardial Infarction* (AMI), atau yang dikenal secara umum sebagai serangan jantung (Räber *et al.*, 2012).

Suzuki *et al.* (2009) membahas mengenai penggunaan hewan model pre-klinis pada penelitian translasional dalam kardiologi intervensi. Pemasangan *stent* di dalam *Arteria*

illiac primata non-manusia (*macaca*) dapat digunakan untuk evaluasi klinis pada penelitian kardiologi intervensi karena memiliki diameter yang mirip dengan arteri koronaria pada manusia. Informasi penggunaan kelinci maupun babi sebagai hewan coba intervensi kardiovaskuler sudah cukup banyak dipublikasikan, namun penggunaan *macaca* untuk penelitian pemasangan *stent* masih belum banyak dilakukan, termasuk gambaran hematologi pada hewan coba yang digunakan. Pemeriksaan laboratorium sangat penting digunakan dalam membantu meneguhkan diagnosis penyakit klinis (Sajuthi dan Pamungkas 2000), dan gambaran hematologi merupakan parameter yang penting untuk melihat status kesehatan dan efek perlakuan tertentu pada pasien. Pengamatan tingkah laku hewan coba dapat digunakan sebagai salah satu parameter rasa sakit atau evaluasi kesehatan pasca perlakuan (Descovich *et al.* 2019). Pengembangan INA-*stent* merupakan satu payung penelitian yang dilaksanakan oleh Tim INA-*stent* Universitas Gadjah Mada, dan pada tahap pre-klinis telah dilakukan pemasangan *stent* pada beberapa beruk (*Macaca nemestrina*) jantan. Gambaran fisiologis meliputi perubahan tingkah laku dan pemeriksaan darah perlu diamati dan dievaluasi untuk melihat efek pemasangan *stent* dalam jangka waktu yang lama.

Materi dan metode

Hewan Coba yang Digunakan

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah seekor primata beruk jantan (*Macaca nemestrina*), berusia 7 tahun dengan berat badan 20 kg. Seluruh prosedur penelitian dan euthanasia telah disetujui oleh Komisi Etik Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada (UGM) melalui surat keterangan

kelayakan etik No. 00082/EC-FKH/Eks./2018. Beruk diperoleh dari PT. Wanara Satwa Loka yang memiliki izin resmi untuk penjualan hewan primata.

Lokasi Operasi Pemasangan

Prosedur pemasangan stent dilakukan di ruang kateterisasi pembuluh darah Rumah Sakit Hewan Prof. Soeparwi, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada, pada bulan September 2018. Tindakan ini dilakukan menggunakan alat fluoroskopi di ruangan berlapis timbal yang sesuai dengan standar keselamatan radiasi.

Prosedur Pemasangan Stent

Induksi anestesi dilakukan dengan kombinasi ketamin (10 mg/kg BB) dan xylazine (5 mg/kg BB), kemudian dilanjutkan dengan anestesi inhalasi menggunakan isofluran. Sebelum pemasangan, dilakukan pemasangan endotracheal tube (ET) atau masker anestesi oleh tim dokter hewan. Setelah tercapai anestesi optimal, hewan dipindahkan ke ruang kateterisasi, dipasang infus NaCl melalui jalur intravena (IV-line), dan dimonitor menggunakan monitor pasien untuk parameter suhu tubuh, denyut jantung, dan saturasi oksigen (SpO₂), yang dikombinasikan dengan pemeriksaan manual.

Beruk diposisikan terlentang di atas meja kateterisasi dengan kedua kaki dan tangan diikat secara aman untuk menjamin posisi yang stabil dan nyaman. Oksigen diberikan melalui ET. Prosedur aseptik dilakukan di area inguinal kanan dan kiri. Akses ke arteri femoralis dilakukan melalui teknik puncture atau insisi oleh dokter bedah hewan. Selanjutnya, dilakukan insersi *sheath catheter* ukuran 5F dan angiografi kontras menggunakan *catheter* jenis *Judkins Right* (JR) untuk mencapai aorta abdominalis dan visualisasi arteri *iliaca* kanan dan kiri.

Pengukuran diameter aorta dan arteri *iliaca communis* dilakukan berdasarkan hasil angiografi. INA-Stent yang digunakan berbahan dasar campuran cobalt dan chromium, dipasang pada arteri *iliaca dexter* sesuai dengan diameter yang diukur. Setelah stent terpasang, dilakukan angiografi ulang untuk memastikan posisi stent. Sheath dilepas, dan luka insisi ditutup dengan

teknik penjahitan sambil mengontrol perdarahan. Sebelum dipindahkan dari ruang kateterisasi, beruk diberi injeksi antibiotik amoksisilin *long-acting* sebagai pencegahan infeksi.

Lokasi Pemeliharaan

Setelah pelaksanaan operasi selesai, hewan coba dipelihara secara individual di kandang berukuran 1,5 m × 1,5 m × 1,5 m yang terletak di ruang rawat inap sehat Rumah Sakit Hewan (RSH) Prof. Soeparwi, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Observasi dilakukan selama tiga minggu pascaoperasi. Selanjutnya, hewan dipindahkan ke kandang beruk yang lebih luas di Pusat Inovasi Agroteknologi (PIAT), Berbah, Sleman. Kandang tersebut berukuran 2,5 m × 2 m × 3 m. Pakan yang diberikan terdiri dari berbagai jenis buah dan sayuran, antara lain pisang, mentimun, apel, tomat, kacang panjang, buah naga, dan jeruk. Air minum disediakan secara *ad libitum*.

Pengamatan Tingkah Laku

Pengamatan tingkah laku dilakukan setiap hari selama 30 hari setelah pemasangan stent. Observasi dilakukan secara langsung dari jarak dekat, dengan pencatatan pola perilaku dan kondisi fisik beruk selama periode tersebut.

Pengambilan Sampel Darah dan Pembiusan

Pengambilan sampel darah dan proses evaluasi stent dilakukan pada hari ke-30 pascapemasangan. Sebelum dilakukan pembiusan, hewan dipuaskan selama enam jam. Anestesi dilakukan menggunakan kombinasi ketamin (8–10 mg/kg BB) dan xylazine (4–5 mg/kg BB), sesuai dengan dosis rujukan dari Alsobayil *et al.* (2018). Penyuntikan dilakukan secara intramuskular menggunakan tulup (alat suntik tiup) yang diarahkan ke otot. Setelah hewan teranestesi sempurna, darah diambil sebanyak 1 mL melalui vena *cephalica* dan ditampung dalam tabung EDTA untuk pemeriksaan hematologi.

Prosedur Fluoroskopi

Hewan diposisikan dalam posisi *dorsal recumbency* dan dipasang *endotracheal tube* yang terhubung dengan mesin anestesi gas menggunakan agen isofluran. Area insisi

didesinfeksi menggunakan povidone iodine 3%. Setelah dilakukan insisi kulit dan arteri berhasil diidentifikasi, dimasukkan kateter intravena dan diinjeksi dengan heparin serta media kontras iopamidol secara intravena agar pembuluh darah dan stent dapat divisualisasi menggunakan fluoroskopi. Pemeriksaan fluoroskopi bertujuan untuk memastikan posisi stent masih berada pada arteri *iliaca*. Hasil fluoroskopi didokumentasikan dan dicatat sebagai data pendukung studi.

Pemeriksaan Sampel Darah

Pemeriksaan hematologi dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Hewan UGM, menggunakan alat hematologi otomatis Abaxis HM5. Parameter yang dianalisis meliputi jumlah eritrosit, kadar hemoglobin, *packed cell volume* (PCV), *mean corpuscular volume* (MCV), *mean corpuscular hemoglobin concentration* (MCHC), jumlah leukosit, neutrofil, monosit, limfosit, dan trombosit

Hasil dan Pembahasan

Pengamatan terhadap kondisi fisik dan perilaku buruk tidak menunjukkan adanya perubahan signifikan dibandingkan dengan perilaku normalnya. Selama periode observasi, hewan tetap aktif, responsif terhadap lingkungan, dan menunjukkan pola makan serta istirahat yang normal. Pemasangan stent juga

tidak menimbulkan gangguan lokal maupun sistemik, seperti ruam, pruritus (gatal), atau perubahan pada ekstremitas posterior yang dapat mengganggu aktivitas harian buruk. Secara keseluruhan, tidak ditemukan tanda-tanda klinis yang mengindikasikan adanya ketidaknyamanan atau komplikasi akibat pemasangan stent. Ringkasan hasil pengamatan kondisi fisik dan tingkah laku disajikan pada Tabel 1.

Buruk menunjukkan perilaku normal selama masa observasi, dengan aktivitas utama yang meliputi istirahat, gerakan lokomotor, makan, dan *grooming* (membersihkan diri), sebagaimana dijelaskan oleh Dzulhelmi *et al.* (2019). *Macaca nemestrina*, atau yang dikenal sebagai buruk, merupakan salah satu primata non-manusia yang sering digunakan sebagai model hewan dalam penelitian bedah vaskular karena ukuran tubuh yang proporsional serta kemiripan fisiologisnya dengan manusia. Studi-studi sebelumnya menunjukkan bahwa spesies ini mampu mentoleransi prosedur bedah dengan baik tanpa komplikasi signifikan. Sebagai contoh, penelitian oleh Daviau dan Merton (2010) menunjukkan bahwa *Macaca fascicularis* dapat pulih dengan cepat setelah menjalani prosedur bedah, tanpa menunjukkan tanda-tanda nyeri atau stres yang bermakna. Temuan ini mendukung penggunaan primata sebagai model hewan yang relevan dalam studi praklinis, termasuk penelitian terkait pemasangan stent vaskular.

Pemasangan *stent* pada arteri iliaca merupakan prosedur yang digunakan untuk mengatasi stenosis atau oklusi pada arteri tersebut. Dalam studi yang dilakukan pada babi mini, pemasangan stent pada arteri iliaca dilakukan dengan menggunakan stent logam polos (*bare-metal stent*). Prosedur ini dilakukan secara berulang setiap dua minggu selama 12 minggu untuk mengevaluasi perkembangan stenosis dalam stent. Hasilnya, semua hewan tetap sehat tanpa komplikasi atau abnormalitas hematologis, menunjukkan bahwa prosedur ini dapat dilakukan tanpa membahayakan kesehatan hewan percobaan

Pemeriksaan darah menunjukkan bahwa nilai eritrosit, hemoglobin, *packed cell volume* (PCV), *mean corpuscular volume* (MCV), dan trombosit berada dalam kisaran normal

Tabel 1. Hasil pengamatan kondisi fisik dan tingkah laku buruk sebelum pengambilan stent

Parameter	variabel	Hasil Pengamatan
Kondisi fisik	Luka terbuka	Tidak ada
	Pergerakan	Normal
	Pernapasan	Normal
	Kulit/Rambut	Normal
Sikap	Tenang	Terdeteksi
	Cukup Agresif	Jarang
	Agresif	Terdeteksi
Respon	Suara	Ada, normal
	Pergerakan	Ada, normal
	Sentuhan	Ada, normal
Profil lain	Urin	Kuning, normal
	feses	Coklat-padat
Aktivitas Umum	Bermain	Normal
	Berinteraksi	Normal
	Makan	Normal

(Tabel 2). Hasil ini mengindikasikan bahwa prosedur pemasangan stent tidak menyebabkan gangguan hematologis yang signifikan. Penggunaan primata non-manusia sebagai hewan model dalam penelitian medis telah banyak direkomendasikan karena kemiripan fisiologis dan hematologisnya dengan manusia (Sajuthi dan Pamungkas, 2000). Spesies *Macaca nemestrina*, atau beruk, memiliki profil hematologi yang sebanding dengan primata lain seperti *Macaca fascicularis* dan *Macaca mulatta*. Studi oleh Syahbani *et al.* (2023) menunjukkan bahwa parameter hematologi pada *Macaca nemestrina* dapat bervariasi tergantung pada kondisi fisiologis individu serta teknik pengambilan dan pengukuran sampel yang digunakan.

Eritrosit memiliki fungsi utama dalam transportasi gas respirasi, yaitu oksigen (O₂) dan karbon dioksida (CO₂), antara paru-paru dan jaringan tubuh (Weiss dan Wardrop, 2010). Sementara itu, PCV mencerminkan persentase volume eritrosit dalam 100 mL darah dan digunakan sebagai indikator status hemokonsentrasi. Perubahan kadar PCV dapat mencerminkan kondisi hidrasi, anemia, atau polisitemia. Penurunan nilai MCHC (*mean corpuscular hemoglobin concentration*) dan MCH (*mean corpuscular hemoglobin*) dapat menjadi indikasi terjadinya hipokromasia, yang menggambarkan penurunan kadar hemoglobin dalam eritrosit (Thrall *et al.*, 2012). Namun, pada penelitian ini, tidak ditemukan indikasi tersebut, yang menandakan bahwa tidak terjadi perubahan signifikan pada kualitas maupun jumlah sel darah merah pasca pemasangan stent.

Tabel 2. Hasil pemeriksaan eritrosit, hemoglobin, PCV, MCV, MCHC, trombosit beruk.

Parameter	Hasil	Satuan	Nilai Rujukan*	Keterangan
Eritrosit	5,92	10 ¹² /L	4,8-6,3	Normal
Hb	12,2	g/dL	8,0-15,0	Normal
PCV	42,08	%	30-44	Normal
MCV	71	fL	50-90	Normal
MCHC	28,9	g/dL	30-36	Rendah
Trombosit	355		200-600	Normal

* Weiss dan Wardrop, 2010.

Trombosit berperan penting dalam proses

hemostasis dan menunjukkan kecenderungan untuk beragregasi saat pemeriksaan darah, sebagaimana terjadi pada trombosit mamalia secara umum. Aktivasi trombosit ditandai dengan terbentuknya agregat seluler dan ekstensi *pseudopodia* sitoplasmik (Thrall *et al.*, 2012). Hasil pemeriksaan hematologi menunjukkan bahwa jumlah total leukosit berada dalam rentang normal. Namun, analisis diferensial menunjukkan adanya penurunan jumlah limfosit (*limfopenia*) dan peningkatan jumlah monosit (*monositosis*). Dua perubahan ini, yang saling mengimbangi, dapat menyebabkan nilai total leukosit tampak normal secara keseluruhan karena efek kompensasi antar jenis sel darah putih.

Leukosit memiliki peran utama dalam sistem imun, yaitu mempertahankan tubuh terhadap agen infeksius dengan berpindah menuju lokasi inflamasi atau infeksi (Guyton dan Hall, 2006). Monositosis dapat disebabkan oleh berbagai faktor, salah satunya adalah penurunan produksi neutrofil atau heterofil (*neutropenia/heteropenia*) yang menyebabkan peningkatan relatif jumlah monosit (Salasia dan Hariono, 2010). Dalam konteks inflamasi, monositosis sering kali disebabkan oleh peningkatan produksi prekursor monosit di sumsum tulang sebagai respons terhadap pelepasan sitokin proinflamasi. Oleh karena itu, peningkatan jumlah monosit pada kasus ini dapat diinterpretasikan sebagai respon fisiologis terhadap kebutuhan fagositosis makromolekul patogen di jaringan, yang mungkin terjadi akibat reaksi lokal pasca pemasangan stent.

Tabel 3. Hasil pemeriksaan leukosit, limfosit, monosit, dan netrofil beruk.

Parameter	Hasil	Satuan	Nilai Rujukan*	Keterangan
Leukosit	7,55	10 ⁹ /L	5,7-21	Normal
limfosit	0,22	10 ⁹ /L	4,3-9,24	Rendah
Monosit	3,27	10 ⁹ /L	0,04-0,72	Tinggi
Netrofil	4,06	10 ⁹ /L	1,9-6,24	Normal

* Weiss dan Wardrop, 2010.

Limfopenia dapat disebabkan oleh adanya faktor stress berkepanjangan yang dipicu oleh pelepasan cortisol (Weiss dan Wardrop, 2010). Penelitian menggunakan hewan tingkat

tinggi dalam jangka waktu yang lama dapat meningkatkan faktor stress. Penelitian oleh Gustian *et al.* (2018) mengevaluasi profil darah tikus setelah implantasi material logam stainless steel 316L. Hasilnya menunjukkan bahwa parameter hematologi seperti jumlah sel darah merah, kadar hemoglobin, hematokrit, dan jumlah sel darah putih total tidak menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Ini mengindikasikan bahwa implantasi material logam tersebut tidak menimbulkan reaksi sistemik yang merugikan dalam jangka waktu 30 hari pasca-implantasi.

Studi lain oleh Mueller *et al.* (2012) menggunakan model tikus untuk mengevaluasi potensi besi sebagai material implan yang dapat terdegradasi. Mereka menemukan bahwa meskipun terjadi degradasi besi secara bertahap, tidak ada reaksi inflamasi signifikan yang terdeteksi melalui analisis histologis dan ekspresi gen. Selain itu, tidak ada respons seluler terhadap ion besi yang berlebih, menunjukkan bahwa produk degradasi besi bersifat metabolik inaktif dan tidak menimbulkan efek merugikan pada hewan percobaan.

Kesimpulan

Pola tingkah laku dan kondisi fisik beruk (*Macaca nemestrina*) pasca pemasangan stent pada arteri iliaca dexter teramati normal hingga 30 hari pasca operasi. Pemeriksaan hematologi menunjukkan nilai eritrosit, hemoglobin, PCV, MCV, total leukosit, dan trombosit berada dalam batas normal. Adanya limfopenia, monositosis, dan hipokromia ringan kemungkinan berkaitan dengan respons stres akibat adaptasi lingkungan kandang dan proses kesembuhan.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Sekolah Pasca Sarjana UGM atas pemberian dana melalui Hibah Sekolah Pasca 2021, dukungan penuh peralatan dan ahli dari Tim INA-stent Universitas Gadjah Mada, Rumah Sakit Hewan Prof Soeparwi, dan Pusat Inovasi Agroteknologi UGM. Artikel ini dipersembahkan secara khusus untuk Ananda Ajeng Ayu Suryani (almarhumah) sebagai anggota tim riset, yang telah memberikan kontribusi luar biasa dalam penelitian ini.

Referensi

- Alsobayil, F., Sadan, M., Al-Shoshan A.A. 2018. Comparison between the anaesthetic effects of xylazine–ketamine and diazepam–ketamine: physiological and blood parameters in young hamadryas baboons (*Papio hamadryas*). *Turk J Vet Anim Sci.* 42: 40-48.
- Daviau, J.S., & Merton, D.A. 2010. Nonsurgical repair of a pseudoaneurysm in a cynomolgus macaque (*Macaca fascicularis*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 49(5), 647–651.
- Descovich, A., Richmond, S.E., Leach, M.C., Buchanan-Smith, H.M., Flecknell, P., Farningham, D.A.H., Witham, C., Gates, M.C., Vick, S.J., 2019. Opportunities for Refinement in Neuroscience: Indicators of Wellness and Post-Operative Pain in Laboratory Macaques. *Alternativen zu Tierexperimenten.* 36 (4): 535-554
- Dzulhelmi, M.N., Suriyanti S., and Manickam S. 2019. Population, behaviour and conservation status of long-tailed macaque, *Macaca fascicularis* and southern pig-tailed macaque, *Macaca nemestrina* in Paya Bakau Park, Perak, Malaysia. *Journal of Animal and Plant Sciences* 29(2):611-618.
- Gustian, S.H., Jujur N., Wargadipura A.H.S., Noviana D. 2018. *Blood profile of implantation stainless steel 316L local implant material on rat femoral bone.* *Jurnal Ilmu Ternak dan Veteriner*, 23(3), 123–129. DOI: 10.14334/jitv.v23i3.1836
- Guyton, A. C., Hall, J. 2006. *Textbook of Medical Physiology 11th Edition.* USA: Appleton and Lange.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. Penyakit Jantung Penyebab Kematian Tertinggi, Kemenkes Ingatkan CERDIK. <https://www.kemkes.go.id/article/view/17073100005/penyakit-jantung-penyebab-kematian-tertinggi-kemenkes-ingatkan-cerdik-.html>. Diakses 12 Februari 2022.

- Mueller, P. P., Arnold, S., Badar, M., Bormann, D., Bach, F.-W., Drynda, A., Meyer-Lindenberg, A., Hauser, H., & Peuster, M. 2012. *Histological and molecular evaluation of iron as degradable medical implant material in a murine animal model*. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 100(11), 2881–2889. DOI: 10.1002/jbm.a.34223
- Peters, B., Ewert, P., Berger, F. 2009. The role of stents in the treatment of congenital heart disease: Current status and future perspectives. *Ann Pediatr Cardiol*. 2(1):3-23. doi: 10.4103/0974-2069.52802. PMID: 20300265; PMCID: PMC2840765.
- Räber, L., Kelbæk, H., Ostojic, M., Baumbach, A., Heg, D., Tüller, D., von Birgelen, C., Roffi, M., Moschovitis, A., Khattab, A.A., Wenaweser P., Bonvini, R., Pedrazzini, G., Kornowski, R., Weber, K., Trelle, S., Lüscher, T.F., Taniwaki, M., Matter, C.M., Meier, B., Jüni, P., Windecke, S., 2012. Effect of Biolimus-Eluting Stents with Biodegradable Polymer vs Bare-Metal Stents on Cardiovascular Events Among Patients With AMI: The COMFORTABLE-AMI Randomized Trial. *JAMA*, 308(15):1526. DOI: 10.1001/jama.2012.10065
- Sajuthi D, Pamungkas, J. 2000. *Pemeliharaan Satwa Primata Sebagai Hewan Model Penelitian Penyakit Pada Manusia*. Pusat Studi Satwa Primata Lembaga Penelitian Institut Pertanian Bogor.
- Salasia, S. I. O., Hariono, B. 2010. *Patologi Klinik Veteriner: Kasus Patologi Klinis*. Yogyakarta: Penerbit Samudra Baru.
- Suzuki, Y., Yeung A., Ikeno F., 2009. The Pre-Clinical Animal Model in the Translational Research of Interventional Cardiology, *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2(5): 373-383
- Syahbani, N., Supiyani, A., & Rosmanah, L. 2023. *Evaluation of The Haematology Profile And Blood Chemistry of Macaca nemestrina (Linnaeus, 1766) At Primate Research Center, IPB University*. Indonesian Journal of Primatology, 2(01), 37–48.
- Thrall, M.A., Weiser, G., Allison, R.W., Campbell, T.W. (2012). *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry 2nd Edition*. USA: Wiley-Blackwell
- Weiss, D, dan J Wardrop. 2010. *Schalm's Veterinary Hematology, Sixth Edition*. Hoboken: Wiley Blackwell Publisher