

## DAFTAR PUSTAKA

- Adiyasa, M.R., & Meiyanti, M. 2021. Pemanfaatan obat tradisional di Indonesia: distribusi dan faktor demografis yang berpengaruh. *Jurnal Biomedika dan Kesehatan*. 4(3): 130-138. <https://doi.org/10.18051/JBiomedKes.2021.v4.130-138>
- Aliviameita, A., & Puspitasari. 2019. *Buku Ajar Hematologi*. UMSIDA Press. Jawa Timur.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2018. Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar. Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Christianty, T.D.R. 2017. Profil Hematologis Tikus Putih (*Rattus Norvegicus* Berkenhout, 1769) Galur Wistar Pada Uji Toksisitas Oral Subkronis Filtrat Buah Luwangan (*Ficus hispida* LF). *Skripsi*. Yogyakarta. Fakultas Teknobiologi. Universitas Atma Jaya Yogyakarta.
- Firani, N.K. 2018. *Mengenal Sel-Sel Darah dan Kelainan Darah*. UB Press. Malang.
- Fitria, L., & Sarto, M. 2014. Profil hematologi tikus (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) galur wistar jantan dan betina umur 4, 6, dan 8 minggu. *Biogenesis: Jurnal Ilmiah Biologi*. 2(2): 94-100. <https://doi.org/10.24252/bio.v2i2.473>
- Handayani, W., & Haribowo, A.S. 2008. *Asuhan Keperawatan pada Klien dengan Gangguan Sistem Hematologi*. Salemba Medika. Jakarta.
- Hasan, A.E.Z., Husnawati, H., Zulaikha, S.W. 2022. Hasil Uji Toksisitas Subkronik Temulawak Nilai Hemoglobin, Hematokrit, dan Leukosit Tikus. *Jurnal Pharmascience*. 9(2). <http://dx.doi.org/10.20527/jps.v9i2.13374>
- Ibrahim, M., Anwar, A., & Yusuf., N. 2012. Uji Lethal Dose 50% (LD50) Poliherbal (*Curcuma xanthorrhiza*, *Kleinhovia hospita*, *Nigella sativa*, *Arcangelisia flava*, dan *Ophiocephalus striatus*) Pada Heparmin® Terhadap Mencit (*Mus musculus*). *Research and Development*. PT Royal Medicalink Pharmalab.
- Irsyadi, M., Setiakarnawijaya, Y., & Humaid, H. 2013. Hubungan Kadar Hemoglobin (HB) dengan Kapasitas Aerobik Maksimal pada Santri

- Pondok Pesantren Tapak Sunan Jakarta. *Jurnal Segar*. 2(1): 24-34. <https://doi.org/10.21009/segar.0201.03>
- Isnawati, L.D. 2021. Minuman Jamu Tradisional Sebagai Kearifan Lokal Masyarakat Di Kerajaan Majapahit Pada Abad Ke-14 Masehi. *AVATARA, e-journal Pendidikan Sejarah*. 11(2). <https://ejournal.unesa.ac.id/index.php/avatara/article/view/42175/36243>
- Kartika, A.A., Siregar, H.C.H., & Fuah, A.M. 2013. Strategi Pengembangan Usaha Ternak Tikus (*Rattus norvegicus*) dan Mencit (*Mus musculus*) di Fakultas Peternakan IPB. *Jurnal Ilmu Produksi dan Teknologi Hasil Peternakan*. 1(3): 147-154. <https://journal.ipb.ac.id/index.php/ipthp/article/view/15543>
- Klarissa, C., Nurhayani., & Bestari, R.S. 2016. Uji Efek Pemberian Ekstrak Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza* Roxb.) terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Parasetamol. *Pharmacognosy Journal*. 11(2): 1 – 11. <http://eprints.ums.ac.id/id/eprint/43502>
- Mallo, P.Y., Sompie, S.R., Narasiang, B.S., & Bharun B. 2012. Rancang Bangun Alat Ukur Kadar Hemoglobin dan Oksigen Dalam Darah dengan Sensor Oximeter Secara Non-Invasive. *Jurnal Teknik Elektro dan Komputer*. 1(1). <https://doi.org/10.35793/jtek.1.1.2012.558>
- Nagai, T., & Tanaka, C. 2006. Introduction of Products: Summary of the Automated Hematology Analyzer XS-1000i/ XS-800i. *Sysmex Journal International*. 16(1). <https://www.sysmexeuropa.com/products/products-detail/xs-800i.html>, diakses 3 November 2022).
- Peate I. 2017. *Fundamental of Anatomy and Physiology Workbook*. Wiley. India.
- Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 10 Tahun 2022 (PerBPOM 10/2022) Tentang Pedoman Uji Toksisitas Praklinik Secara *In Vivo*.
- Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 32 Tahun 2019 (PerBPOM 32/2019) Tentang Persyaratan Keamanan dan Mutu Obat Tradisional.
- Pratama, A. N., & Busman., H. 2020. Potensi Antioksidan Kedelai (*Glycine max* L.) Terhadap Penangkapan Radikal Bebas. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. 11(1). <https://doi.org/10.35816/jiskh.v11i1.333>

- Purnomo, D., Sugiharto., & Isroli. 2015. Total leukosit dan diferensial leukosit darah ayam broiler akibat penggunaan tepung onggok fermentasi *rhizopus oryzae* pada ransum. *Jurnal Ilmu-Ilmu Peternakan*. 25(3): 59-68. <https://doi.org/10.21776/ub.jiip.2015.025.03.08>
- Rosidah, I., Ningsih, S., Renggani, T. N., Efendi, J., & Agustini, K. 2020. Profil Hematologi Tikus (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague-Dawley Jantan Umur 7 Dan 10 Minggu. *Jurnal Bioteknologi dan Biosains Indonesia (JBBI)*. 7(1): 136-145. <https://doi.org/10.29122/jbbi.v7i1.3568>
- Rosita, L., Pramana, A.A.C., & Arfira, F.R. 2019. *Hematologi Dasar*. Universitas Islam Indonesia. Yogyakarta.
- Sherwood, L. 2013. *Fisiologi Manusia*. Edisi 8. EGC. Jakarta.
- Sloane, E. 2003. *Anatomi dan Fisiologi*. EGC. Jakarta.
- Suhendi, A., Puspa, F.E., & Pawarti, H. 2020. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Ikan Gabus (*Channa striata*) pada Tikus yang Diinduksi dengan Rifampisin-Isoniazid. *Jurnal Kesehatan*. 13(1): pp.69-77. <http://dx.doi.org/10.23917/jk.v13i1.11103>
- Surat Edaran Direktur Jenderal Pelayanan Kesehatan No.HK.02.02/IV.2243/2020 (SE Ditjen Yankes 2243/2020) Tentang Pemanfaatan Obat Tradisional Untuk Pemeliharaan Kesehatan, Pencegahan, Penyakit, dan Perawatan Kesehatan.
- Tayeb, R., Alam, G., Pakki, E. & Djabir, Y.Y. 2019. Paliasa (*Kleinhovia hospita* L.) Hepatoprotector "Tea Bag" preparation as supporting therapy in the use of fixed-dose combination of antituberculosis drugs. In *Journal of Physics: Conference Series*. 1341(7). <http://dx.doi.org/10.1088/1742-6596/1341/7/072016>
- Tolistiawaty, I., Widjaja, J., Sumolang, P.P.F., & Octaviani, O. 2014. Gambaran kesehatan pada mencit (*Mus musculus*) di instalasi hewan coba. *Jurnal Vektor Penyakit*. 8(1): 27-32.
- Triratnawati, A. 2016. Acculturation in Javanese Traditional Medicine Practice in Yogyakarta. *KOMUNITAS: International Journal of Indonesian Society and Culture*. 8(1): 39-50. <https://doi.org/10.15294/komunitas.v8i1.4960>
- Wahdaningsih, S., Untari, E. K., & Robiyanto, R. 2020. Profil Hematologi pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Galur Wistar Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Daun Bawang Dayak (*Eleutherine*

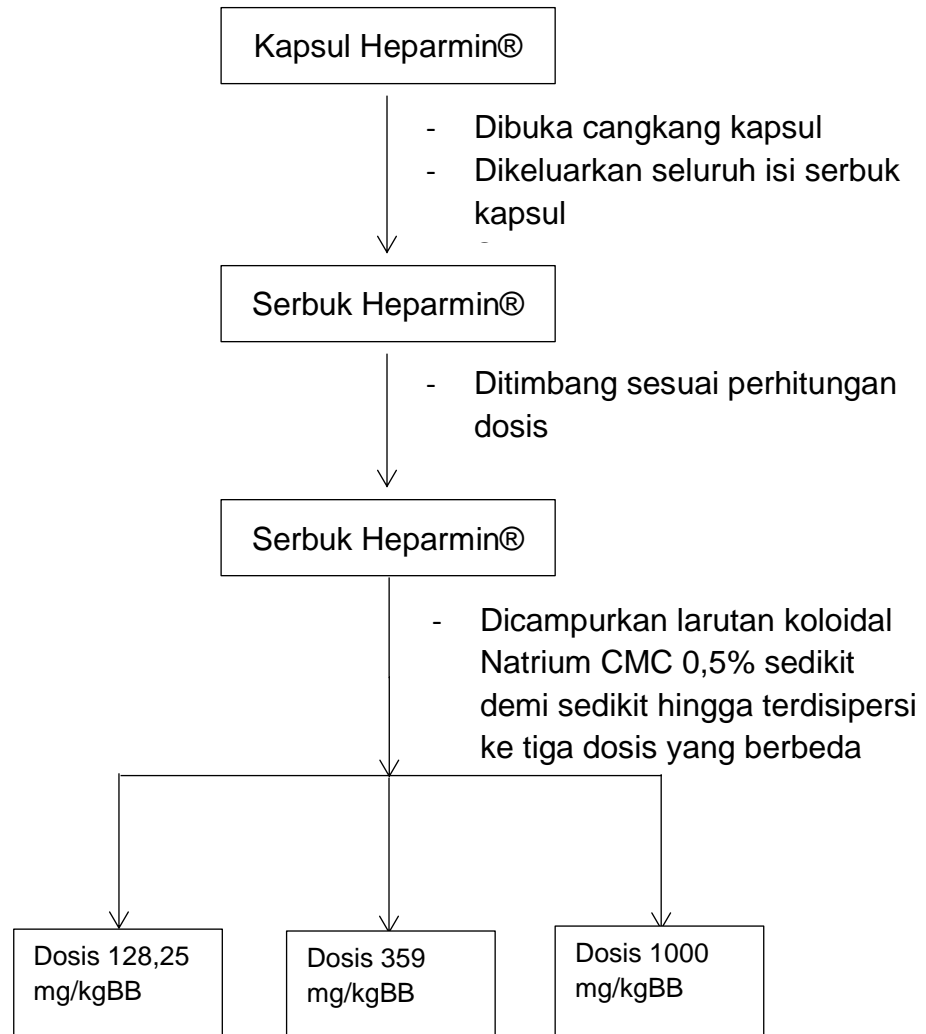
*americana* (Aubl.) Merr. ex K. Heyne.). *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*. 17(2): 332-342. [10.30595/pharmacy.v17i2.7499](https://doi.org/10.30595/pharmacy.v17i2.7499)

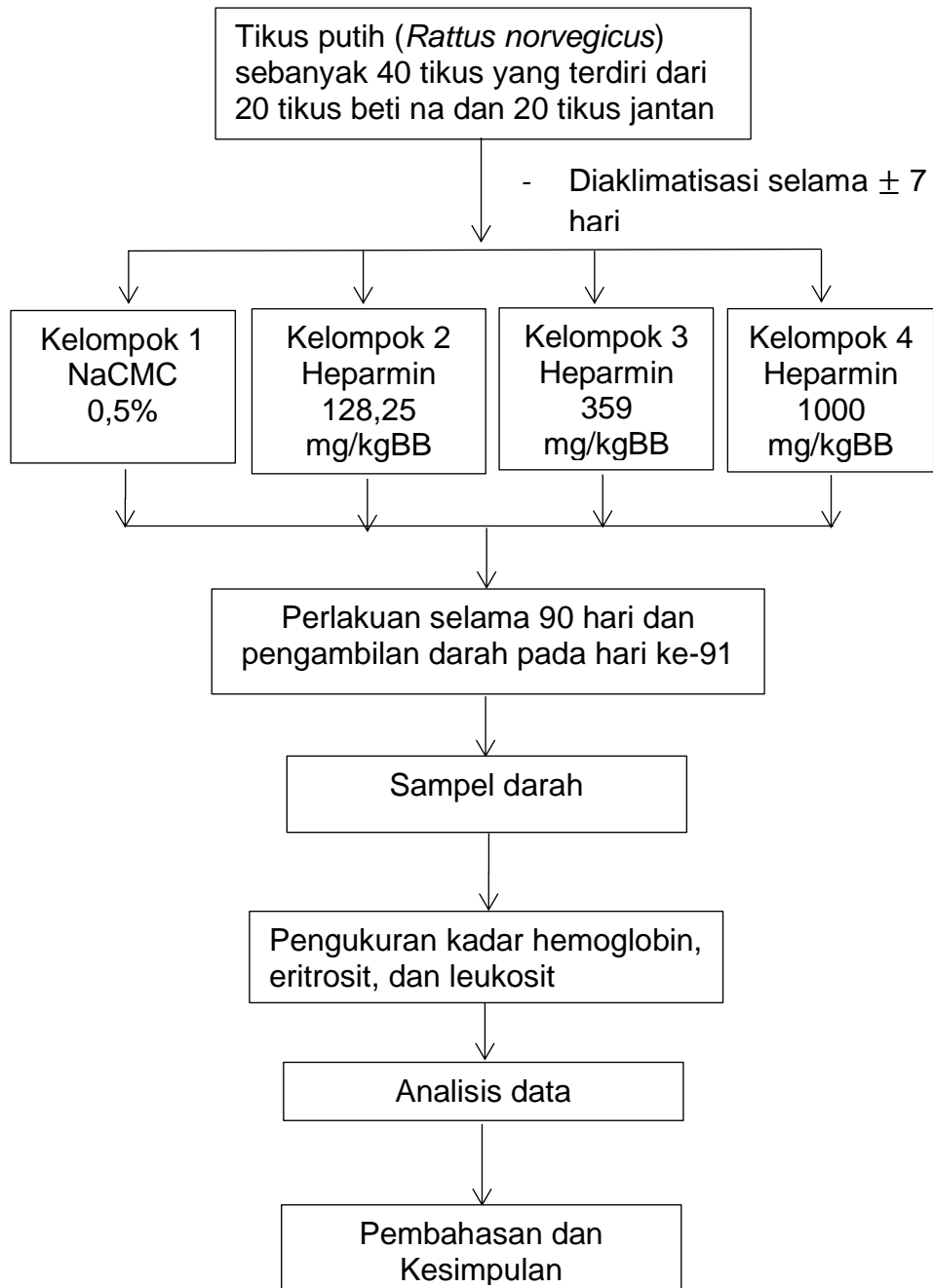
Wati, N. K. M. S., Trisnawati, N. L. P., & Artawan, I. N. (2014). Studi Pengaruh Lamanya Pemaparan Medan Magnet Terhadap Jumlah Sel Darah Putih (Leukosit) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *BULETIN FISIKA*, 15(1): 31-38. <https://ojs.unud.ac.id/index.php/buletinfisika/article/view/30799>.

## LAMPIRAN I

### SKEMA KERJA

#### A. Pembuatan suspensi isi kapsul Heparmin®



**B. Skema kerja umum**

## LAMPIRAN 2

### PERHITUNGAN DOSIS

1. Kelompok 1 (natrium CMC 0,5%)

$$= \frac{0,5}{100} \times 1000$$

= 5 g ditimbang dalam 1000 mL air suling

2. Perhitungan tingkatan dosis

Perhitungan dosis pada manusia per kapsul sebanyak 475 mg dengan pemakaian 3 kali sehari. Oleh karena itu, diperoleh:

$$\text{Dosis harian pada manusia} = 475 \text{ mg} \times 3$$

$$= 1425 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis pada tikus} = 1425 \text{ mg} \times 0,018 \text{ (faktor konversi tikus)}$$

$$= 25,65 \text{ mg}/200 \text{ g tikus}$$

$$= 128,25 \text{ mg}/\text{kgBB}$$

Dilakukan pembulatan sehingga diperoleh:

- Dosis rendah yang digunakan 128,25 mg/kgBB
- Dosis tengah yang digunakan  $128,25 \text{ mg}/\text{kgBB} \times 2,8 = 359 \text{ mg}/\text{kgBB}$
- Dosis tinggi yang digunakan  $359 \text{ mg}/\text{kgBB} \times 2,8 = 1000 \text{ mg}/\text{kgBB}$

Faktor pengali 2,8 didapat agar rasio antara dosis tinggi/dosis tengah sebanding dengan dosis tengah/dosis rendah.

3. Dosis 128,25 mg/kgBB

$$= 128,25 \text{ mg}/\text{kgBB}$$

$$= 25,65 \text{ mg}/200\text{gBB}/2\text{mL}$$

$$= 6412,5 \text{ mg}/500 \text{ mL}$$

$$= 6,4125 \text{ g}/500 \text{ mL}$$

4. Dosis 359 mg/kgBB

$$\begin{aligned} &= 359 \text{ mg/kgBB} \\ &= 7180 \text{ mg/200gBB/2mL} \\ &= 17950 \text{ mg/500mL} \\ &= 17,95 \text{ g/500mL} \end{aligned}$$

5. Dosis 1000 mg/kgBB
- $$\begin{aligned} &= 1000 \text{ mg/kgBB} \\ &= 200 \text{ mg/200gBB/2mL} \\ &= 50000 \text{ mg/500mL} \\ &= 50 \text{ g/ 500mL} \end{aligned}$$



**LAMPIRAN 3**  
**DATA HASIL ANALISIS STATISTIKA**

**Lampiran 3.1 Analisis Tikus Jantan**

**Lampiran 3.1.1 Analisis Leukosit**

Uji normalitas

Tests of Normality							
	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Leukosit	NaCMC	.261	5	.200 <sup>*</sup>	.847	5	.187
	dosis 1	.167	5	.200 <sup>*</sup>	.961	5	.814
	dosis 2	.260	5	.200 <sup>*</sup>	.902	5	.418
	dosis 3	.212	5	.200 <sup>*</sup>	.913	5	.485
*. This is a lower bound of the true significance.							
a. Lilliefors Significance Correction							

Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances					
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Leukosit	Based on Mean	.986	3	16	.424
	Based on Median	.426	3	16	.737
	Based on Median and with adjusted df	.426	3	13.912	.738
	Based on trimmed mean	.967	3	16	.432

Anova one-way

ANOVA					
Leukosit					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	46.616	3	15.539	3.364	.045
Within Groups	73.912	16	4.619		
Total	120.528	19			

## Post Hoc

Multiple Comparisons						
Dependent Variable: Leukosit						
Tukey HSD						
(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
NaCMC	dosis 1	-2.53200	1.35933	.282	-6.4211	1.3571
	dosis 2	.72400	1.35933	.950	-3.1651	4.6131
	dosis 3	-2.75600	1.35933	.219	-6.6451	1.1331
dosis 1	NaCMC	2.53200	1.35933	.282	-1.3571	6.4211
	dosis 2	3.25600	1.35933	.118	-.6331	7.1451
	dosis 3	-.22400	1.35933	.998	-4.1131	3.6651
dosis 2	NaCMC	-.72400	1.35933	.950	-4.6131	3.1651
	dosis 1	-3.25600	1.35933	.118	-7.1451	.6331
	dosis 3	-3.48000	1.35933	.088	-7.3691	.4091
dosis 3	NaCMC	2.75600	1.35933	.219	-1.1331	6.6451
	dosis 1	.22400	1.35933	.998	-3.6651	4.1131
	dosis 2	3.48000	1.35933	.088	-.4091	7.3691

### Lampiran 3.1.2 Analisis Eritrosit

#### Uji Normalitas

Tests of Normality							
Kelompok		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Eritrosit	NaCMC	.304	5	.148	.800	5	.081
	Dosis1	.289	5	.200	.885	5	.332
	Dosis2	.227	5	.200*	.902	5	.423
	Dosis3	.159	5	.200*	.979	5	.929

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

#### Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances					
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Eritrosit	Based on Mean	.847	3	16	.488
	Based on Median	.298	3	16	.826
	Based on Median and with adjusted df	.298	3	11.075	.826
	Based on trimmed mean	.815	3	16	.504

#### Anova one-way

ANOVA					
Eritrosit					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1.880	3	.627	2.174	.131
Within Groups	4.614	16	.288		
Total	6.495	19			

Post Hoc

### Lampiran 3.1.3 Analisis Hemoglobin

Uji Normalitas

Tests of Normality							
	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Hemoglobin	NaCMC	.195	5	.200*	.981	5	.940
	Dosis 1	.192	5	.200*	.954	5	.768
	Dosis 2	.188	5	.200*	.968	5	.859
	Dosis 3	.213	5	.200*	.964	5	.837

\*. This is a lower bound of the true significance.  
a. Lilliefors Significance Correction

Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances					
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Hemoglobin	Based on Mean	1.577	3	16	.234
	Based on Median	1.132	3	16	.366
	Based on Median and with adjusted df	1.132	3	13.220	.372
	Based on trimmed mean	1.527	3	16	.246

Anova one way

ANOVA					
Hemoglobin					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.

Between Groups	1.225	3	.408	.550	.655
Within Groups	11.865	16	.742		
Total	13.090	19			

## Lampiran 3.2 Analisis Tikus Betina

### Lampiran 3.2.1 Analisis Leukosit

#### Uji Normalitas

Tests of Normality							
Kelompok Betina		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Leukosit	NaCMC	.283	5	.200*	.908	5	.457
	Dosis1	.275	5	.200*	.877	5	.295
	Dosis2	.189	5	.200*	.971	5	.879
	Dosis3	.302	5	.155	.826	5	.129
*. This is a lower bound of the true significance.							
a. Lilliefors Significance Correction							

#### Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances						
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.	
Leukosit	Based on Mean	2.017	3	16	.152	
	Based on Median	1.432	3	16	.270	
	Based on Median and with adjusted df	1.432	3	8.420	.300	
	Based on trimmed mean	1.974	3	16	.159	

#### Anova one way

ANOVA
Leukosit

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	21.465	3	7.155	1.897	.171
Within Groups	60.351	16	3.772		
Total	81.816	19			

### Lampiran 3.2.2 Analisis Eritrosit

#### Uji Normalitas

Tests of Normality							
Kelompok		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Eritrosit	NaCMC	.252	5	.200*	.905	5	.437
	Dosis1	.338	5	.063	.843	5	.173
	Dosis2	.292	5	.189	.869	5	.264
	Dosis3	.182	5	.200*	.978	5	.924
*. This is a lower bound of the true significance.							
a. Lilliefors Significance Correction							

#### Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances					
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Eritrosit	Based on Mean	2.042	3	16	.148
	Based on Median	1.086	3	16	.383
	Based on Median and with adjusted df	1.086	3	6.295	.421
	Based on trimmed mean	1.685	3	16	.210

#### Anova one way

ANOVA
Eritrosit

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.173	3	.058	2.709	.080
Within Groups	.341	16	.021		
Total	.515	19			

### Lampiran. 3. 2.3 Analisis Hemoglobin

Uji normalitas

Tests of Normality							
	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Hemoglobin	NaCMC	.291	5	.193	.816	5	.110
	Dosis 1	.251	5	.200*	.848	5	.190
	Dosis 2	.269	5	.200*	.898	5	.399
	Dosis 3	.251	5	.200*	.833	5	.146

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances					
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Hemoglobin	Based on Mean	1.479	3	16	.258
	Based on Median	.782	3	16	.521
	Based on Median and with adjusted df	.782	3	9.470	.532
	Based on trimmed mean	1.397	3	16	.280

Anova one way

<b>ANOVA</b>
--------------

Hemoglobin					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.473	3	.158	.351	.789
Within Groups	7.192	16	.450		
Total	7.665	19			

#### LAMPIRAN 4

#### DOKUMENTASI PENELITIAN



**Gambar 6. Penyiapan Hewan Uji**



**Gambar 7. Penyiapan Heparmin®**





**Gambar 8. Proses menimbang bahan**



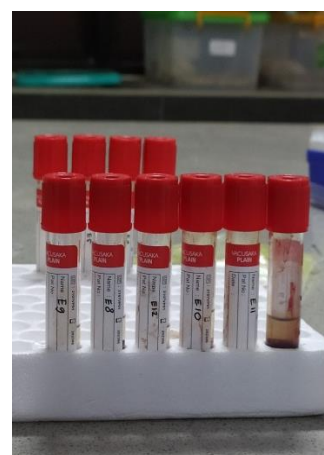
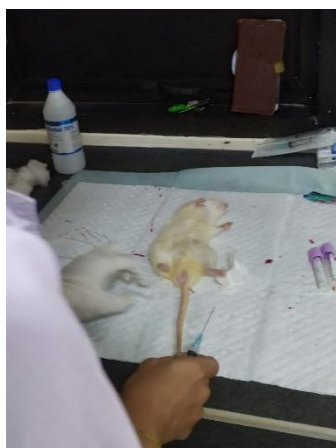
**Gambar 9. Pembuatan larutan koloidal natrium CMC 0,5%**



**Gambar 10. Pembuatan suspensi isi kapsul Heparmin®**



**Gambar 11. Pemberian secara oral pada hewan uji**



**Gambar 13. Sampel darah**

**Gambar 12. Pengambilan  
sampel darah pada tikus**

## **LAMPIRAN 5**

### **SURAT PERSETUJUAN KODE ETIK**





**REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK**

Nomor : 809/UN4.6.4.5.31/ PP36/ 2022

Tanggal: 12 Desember 2022

Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :

No Protokol	UH22110701		No Sponsor Protokol	
Peneliti Utama	<b>Fitriani</b>		Sponsor	
Judul Peneliti	Uji Toksisitas Subkronik Heparmin® Terhadap Profil Hemoglobin, Eritrosit, dan Leukosit Darah Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> )			
No Versi Protokol	<b>1</b>	Tanggal Versi	<b>16 Nopember 2022</b>	
No Versi PSP		Tanggal Versi		
Tempat Penelitian	Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar			
Jenis Review	<input type="checkbox"/> Exempted <input checked="" type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal		Masa Berlaku <b>12 Desember 2022</b> sampai <b>12 Desember 2023</b>	Frekuensi review lanjutan
Ketua KEP Universitas Hasanuddin	Nama <b>Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc.,Sp.GK (K)</b>		Tanda tangan 	
Sekretaris KEP Universitas Hasanuddin	Nama <b>dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK (K)</b>		Tanda tangan 	

**Kewajiban Peneliti Utama:**

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari protokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan