

Pemanfaatan Hewan Laboratorium Yang Sesuai untuk Pengujian Obat dan Vaksin

PUTRI RENO INTAN^{1*}, KHARIRI¹

¹Pusat Penelitian dan Pengembangan Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan
Badan Litbang Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI
Jl. Percetakan Negara No. 29 Johor Baru Jakarta Pusat, Indonesia. 10560
*Email: putrirenointan111@gmail.com

ABSTRACT

Currently, health research and development are increasingly developing in line with developments in science and technology. Health research may include biomedical, epidemiological, social, and behavioral research. These research methods can be done *in vitro*, using mathematical models, or computer simulations. To be able to observe, study, and conclude everything that happens to living things in their entirety requires an experimental animal. Laboratory animals are animals that are deliberately raised specifically as experimental animals, research, test, teach, and produce biomedical materials or are developed into model animals for human disease. Experimental animals have a value for each part of the body and there are interactions between these body parts. The experimental animal used in the study is referred to as the *semifinal test tube*. In many studies, there are several experimental animals that are often used, such as mice, rabbits, and primates. The use of experimental animals in research must follow established ethics. Handling of experimental animals should be done with compassion and humanity. The more animal raising methods used, the more perfect the experimental results will be.

Keywords: animal laboratory; research; testing

INTISARI

Saat ini penelitian dan pengembangan kesehatan semakin berkembang sejalan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi. Penelitian bidang kesehatan dapat mencakup penelitian biomedik, epidemiologi, sosial, serta perilaku. Metode penelitian tersebut dapat dilakukan secara *in vitro*, memakai model matematik, atau simulasi komputer. Untuk dapat mengamati, mempelajari, dan menyimpulkan semua yang terjadi pada makhluk hidup secara utuh diperlukan suatu hewan percobaan. Hewan laboratorium merupakan hewan yang sengaja dipelihara dengan khusus sebagai hewan percobaan, penelitian, pengujian, pengajaran, dan penghasil bahan biomedik ataupun dikembangkan menjadi hewan model untuk penyakit manusia. Hewan percobaan mempunyai nilai pada setiap bagian tubuh dan terdapat interaksi antara bagian tubuh tersebut. Hewan percobaan yang digunakan dalam penelitian disebut sebagai *semifinal test tube*. Pada banyak penelitian, terdapat beberapa hewan percobaan yang sering digunakan, seperti tikus, kelinci, dan primata. Penggunaan hewan percobaan dalam penelitian harus mengikuti etika yang telah ditetapkan. Penanganan hewan percobaan hendaklah dilakukan dengan penuh rasa kasih sayang dan berperikemanusiaan. Semakin meningkat cara pemeliharaan hewan yang digunakan, maka semakin sempurna pula hasil percobaan yang dilakukan.

Kata kunci: hewan percobaan; penelitian; pengujian

PENDAHULUAN

Penelitian merupakan sebuah proses pengumpulan data dan informasi yang dilakukan dengan metode ilmiah. Tujuan penelitian adalah untuk meningkatkan, mengembangkan dan mencari jalan keluar terhadap persoalan perkembangan ilmu pengetahuan seperti pada penelitian di bidang kedokteran. Hewan coba banyak dimanfaatkan untuk mendukung sebuah penelitian bidang kedokteran. Suatu hewan coba diperlukan untuk dapat melakukan pengamatan, mempelajari, dan menyimpulkan semua yang

terjadi pada makhluk hidup secara utuh (G fox *et al.*, 2013; Ridwan, 2013; G fox *et al.*, 2015).

Hewan laboratorium atau hewan coba merupakan hewan yang sengaja dipelihara atau ditanakkan untuk mendukung suatu kegiatan penelitian biologi. Keterlibatan hewan percobaan dalam kegiatan penelitian ilmiah telah berlangsung sejak puluhan tahun yang lalu. Deklarasi Helsinki merupakan pola kebijaksanaan pembangunan nasional bahkan internasional dalam rangka keselamatan umat manusia di dunia. Di dalam deklarasi tersebut terkandung pesan moral yang berkaitan dengan

etik percobaan yang menggunakan manusia (1964). Salah satu butir di dalamnya antara lain menyebutkan bahwa pengujian pada hewan perlu dilakukan terlebih dahulu sebelum penelitian bidang biomedis atau penelitian lain diberlakukan pada manusia. Hal ini menunjukkan bahwa hewan percobaan berperan penting dalam menunjang keselamatan umat manusia melalui suatu penelitian (Kementerian Kesehatan RI, 2005; Overall & Dyer, 2005; Aske & Waugh, 2017).

Penggunaan hewan coba dalam suatu penelitian memerlukan pengetahuan dan keterampilan yang memadai berkaitan dengan berbagai aspek tentang sarana biologis dalam hal pemanfaatan hewan coba di laboratorium. Tahapan manajemen hewan coba dimulai dari pengadaan hewan yang mencakup pemilihan dan seleksi jenis hewan yang disesuaikan dengan bidang atau materi serta tujuan penelitian. Perawatan dan pemeliharaan hewan selama dilibatkan dalam proses penelitian berlangsung, pengumpulan data, sampai akhirnya dilakukan terminasi hewan percobaan dalam penelitian. Semua tahapan tersebut harus dilakukan oleh orang yang berkompeten (Wolfensohn & Lloyd, 2003).

METODE PENELITIAN

Artikel ini merupakan review literatur tentang pemanfaatan hewan laboratorium dalam pengujian obat dan vaksin dari berbagai sumber yang telah dipublikasi. Bahan referensi didapatkan dari sumber internet berupa jurnal, buku, laporan penelitian dari dalam dan luar negeri. Hasil dari tinjauan pustaka ditampilkan dengan struktur penulisan yaitu jenis hewan coba, kesejahteraan hewan laboratorium, *the five freedom*, kriteria pemilihan hewan coba untuk penelitian dan perawatan hewan coba dalam penelitian.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Jenis Hewan Coba

Banyak spesies hewan yang dimanfaatkan sebagai hewan laboratorium. Beberapa hewan laboratorium antara lain mencit, tikus, hamster, marmut, rodentia lainnya, kelinci, anjing, kucing, ferret, ruminansia (kambing, domba dan sapi), babi,

nonhuman primates, amphibi, reptiles dan *zebrafish*. Berbagai spesies hewan dapat dibuat menjadi hewan model untuk tujuan tertentu. Hal ini dilakukan untuk mempelajari dan memahami pengujian dalam terapi, dan patofisiologi pada manusia (Yehya, 2019). Mencit laboratorium adalah hewan yang dimanfaatkan untuk tujuan komparasi anatomi sejak awal abad ke-17, namun perkembangannya mulai pesat pada abad ke-19. Saat ini banyak sekali strain atau galur mencit yang tersedia dan dapat digunakan untuk percobaan penelitian. Mencit adalah hewan sosial yang saling berkomunikasi melalui *olfactory, auditory, tactile* dan sinyal visual. Masing-masing galur juga dapat dibuat hewan model sesuai dengan tujuan penelitian yang akan dilakukan. Seperti penelitian untuk mempelajari komponen sistem imun maka dibuatlah mencit model defisiensi imun sistem dalam bentuk *knockout, transgenic*, dan *dominant negative mouse mutant*. Selain untuk penelitian imunologi, mencit model juga dapat dimanfaatkan untuk penelitian yang bersifat infeksius dan noninfeksius. Contoh penelitian penyakit infeksius berdasarkan agen penyebab maka hewan model dapat dikelompokkan sebagai berikut: *microbiological surveillance* dan *diagnostic*, penyakit oleh virus, bakteri, *chlamidia, mycotic* dan parasite (G fox *et al.*, 2015).

Contoh hewan laboratorium berikutnya adalah tikus, yang sangat banyak dimanfaatkan sebagai subjek penelitian dalam pengujian sebelum diaplikasikan pada manusia. Ratusan jenis model tikus telah dikembangkan untuk menyerupai kondisi fisiologis dan patologis pada manusia (Mashimo & Serikawa, 2009). Tikus adalah spesies mamalia pertama yang didomestikasi untuk tujuan ilmiah dan berkembang sebagai hewan model dalam penelitian biomedis, namun sejak berkembangnya teknik manipulasi gen maka banyak peneliti beralih menggunakan mencit, meskipun tikus memiliki banyak kelebihan jika digunakan dalam penelitian adiksi obat, perilaku sosial dan penelitian kardiovaskular (Homberg *et al.*, 2017).

Hamster juga dapat digunakan sebagai hewan coba dalam penelitian. Hewan ini sangat

responsif dalam penelitian berkaitan dengan patogenesis infeksi seperti patogen bakteri, virus dan parasit, dan juga efektifitas dalam uji interaksi obat dan vaksin. dari banyak strain hamster yang ada, syrian hamster adalah yang paling banyak digunakan dalam penelitian biomedis (Suckow *et al.*, 2012).

Berbagai penyakit infeksi dapat dilakukan penelitian dengan dukungan hewan laboratorium. Contoh penyakit dengan agen penyebab virus antara lain: *mouse pox*, *herpesvirus*, *parvovirus*, *murine adenovirus*, *polyomavirus*, *lymphocytic choriomeningitis virus*, *paramixovirus*, *murine pneumonia virus*, *reovirus*, *mouse hepatitis virus*, *mouse norovirus*, *hantavirus*, *retrovirus*. Sementara itu penyakit yang disebabkan oleh bakteri meliputi *lawsonia intercelularis*, *mycoplasmosis*, *car bacillus*, *transmisibble murine colonic hyperplasia*, *pseudomoniasis*, *pasteurella pneumotropica*, *helocobacteriosis*, *salmonelosis*, *streptobacillosis*, *corynebacteriosis*, *stapillococcocis*, *streptococcosis*, *colocobacillosis*, *klebsielosis*, *clostridium*, *mycobacteriosis*, *proteus*, *leptospirosis*. Sedangkan penyakit dengan agen penyebab *mycotic* yaitu *pneumocystosis* dan *ringworm*. Agen parasitik contohnya adalah penyakit protozoa, *giardiasis*, *spironucleosis*, *cestodiasis*, *nematodiasis*, *ascariasis*, *pediculosis* (G fox *et al.*, 2015).

Beberapa bentuk hewan model juga digunakan untuk penyakit yang bersifat noninfeksius yaitu hewan model penyakit metabolik dan nutrisi (amiloidosis, *reya-like syndrome*, *soft tissue mineralization*, kekurangan vitamin, mineral dan asam lemak esensial, *alopecia* dan *ulcerative dermatitis kronis*), kelainan akibat lingkungan, trauma dan kebiasaan (terkait temperatur, *ringtail*, *corneal opacities*, trauma kulit, *malocclusion*), kelainan kongenital dan penuaan (sistem kardiovaskular, respirasi, pencernaan, *limhoreticular*, urinari, muskuloskeletal, genital, saraf, endokrin dan organ spesial *sense*). Penyakit *neoplastic* (*lymphoreticular* dan *hematopoietic system*, *mamary gland*, liver, paru dan tumor pada organ lainnya) (G fox *et al.*, 2015).

Kesejahteraan Hewan Laboratorium

Penggunaan hewan dalam penelitian sudah berlangsung sejak lama, bertujuan untuk memahami dari segi anatomi dan fisiologi. Hewan laboratorium dalam penelitian memainkan peran penting dalam banyak kemajuan ilmiah dan medis, serta terus membantu pemahaman kita tentang penyakit manusia, pengembangan terapi dan penyembuhan baru.

Meningkatnya permintaan untuk model hewan, menyebabkan perluasan ilmu hewan laboratorium di tahun 1950-an untuk memprofesionalkan bidang tersebut dan untuk meningkatkan perlakuan manusiawi dan perawatan hewan dalam penelitian. Hal ini terutama dipandu oleh prinsip-prinsip *replacement*, *reduction* dan *refinement* (3R) yang didefinisikan oleh Russell dan Burch pada tahun 1959.

Replacement adalah keperluan memanfaatkan hewan percobaan sudah diperhitungkan secara seksama, baik dari pengalaman terdahulu maupun literatur untuk menjawab pertanyaan penelitian dan tidak dapat digantikan oleh makhluk hidup lain seperti sel atau biakan jaringan. *Replacement* terbagi menjadi dua bagian, yaitu: relatif (mengganti hewan percobaan dengan memakai organ/jaringan hewan dari rumah potong atau menggunakan hewan dari ordo lebih rendah) dan absolut (mengganti hewan percobaan dengan kultur sel, jaringan, atau program komputer). *Reduction* diartikan sebagai pemanfaatan hewan dalam penelitian sesedikit mungkin, tetapi tetap mendapatkan hasil yang optimal. Jumlah minimum biasa dihitung menggunakan rumus Frederer yaitu $(n-1)(t-1) > 15$, dengan n adalah jumlah hewan yang diperlukan dan t adalah jumlah kelompok perlakuan. Kelemahan dari rumus itu adalah semakin sedikit kelompok penelitian, semakin banyak jumlah hewan yang diperlukan, serta sebaliknya. Untuk mengatasinya, diperlukan penggunaan desain statistik yang tepat agar didapatkan hasil penelitian yang sah. *Refinement* adalah memperlakukan hewan percobaan secara manusiawi (*humane*), memelihara hewan dengan baik, tidak menyakiti hewan, serta meminimalisasi

perlakuan yang menyakitkan sehingga menjamin kesejahteraan hewan coba sampai akhir penelitian. Pada dasarnya prinsip *refinement* berarti membebaskan hewan coba dari beberapa kondisi (Ibrahim, 2006; Ridwan, 2013).

Secara historis, 3R telah diadvokasi untuk alasan sosial dan etika, dengan sedikit fokus pada bagaimana mereka dapat berkontribusi pada kemajuan dalam penelitian itu sendiri. Meskipun demikian, adopsi 3R telah meningkatkan penelitian medis secara signifikan, tetapi diperlukan lebih banyak perbaikan yaitu secara khusus, transparansi dan pelaporan percobaan hewan. Saat ini dikembangkan perluasan 3R menjadi 5R, untuk memasukkan "*Robustness*" (keandalan) dan "*Reproducibility*" (reproduktifitas) yang dapat memberikan kerangka kerja untuk memperbaiki beberapa masalah yang tidak dapat ditutupi oleh 3R. Di antara masalah yang dapat timbul yaitu kontribusi model hewan terhadap sains lebih jauh dirusak oleh standar statistik dan pelaporan yang buruk, yang merusak keandalan dan reproduktifitas. Selain itu baru-baru ini, data genom dan hasil eksperimen mengungkapkan perbedaan yang signifikan antara manusia dan model hewan, yang selanjutnya mempertanyakan nilai berbagai model hewan untuk penelitian tentang penyakit manusia dan yang lainnya yaitu meskipun eksperimen hewan tetap menjadi pusat pemahaman kita tentang penyakit manusia dan efek biologis dari banyak zat, mereka jelas memiliki keterbatasan, yang setidaknya dapat diperbaiki dengan perluasan kerangka 3R dan regulasi lainnya (Aske *et al.*, 2017).

The Five Freedoms

Kesejahteraan hewan yang baik berkaitan secara langsung dengan kualitas data penelitian yang didapat. Penelitian menggunakan hewan percobaan hanya boleh dilakukan ketika tidak ada lagi alternatif lain yang tersedia dan ketika keuntungan dari penelitian ini melebihi penderitaan yang dialami oleh hewan tersebut. Ketika hewan digunakan sebagai subjek penelitian maka haruslah memenuhi kewajiban hukum dan juga moral

dalam menjaga kesejahteraan hewan dan meminimalkan ketidaknyamanan yang akan mempengaruhi hasil dan hewan itu sendiri (Wolfensohn & Lloyd, 2003; Prescott & Lidster, 2017).

Definisi kesejahteraan hewan pertama kali disampaikan oleh Brambell Committee pada tahun 1965 yang lebih dikenal dengan istilah *five freedom* (5F) yang terdiri dari *Freedom from hunger and thirst* (bebas dari rasa lapar dan haus), *Freedom from discomfort* (bebas dari rasa tidak nyaman), *Freedom from pain, injury and diseases* (bebas dari rasa sakit, luka dan penyakit), *Freedom from fear and distress* (bebas dari rasa takut dan stres), dan *Freedom to express natural behavior* (bebas untuk mengekspresikan tingkah-laku alamiah (Baneux *et al.*, 2008).

Kesejahteraan hewan menurut UU no 18 tahun 2009 adalah segala urusan yang berhubungan dengan keadaan fisik dan mental hewan menurut ukuran perilaku alami hewan yang perlu diterapkan dan ditegakkan untuk melindungi hewan dari perlakuan setiap orang yang tidak layak terhadap hewan yang dimanfaatkan manusia dan dalam penerapan 5F haruslah dikombinasikan dengan prinsip 3R (Wolfensohn & Lloyd, 2003).

Kriteria Pemilihan Hewan Coba untuk Penelitian

Penelitian yang menggunakan hewan percobaan dilakukan berdasarkan penelitian terdahulu ataupun sebagai hal baru yang dirumuskan dalam sebuah hipotesis. Hal ini juga berlaku pada penelitian dalam pengujian obat dan vaksin. Penelitian dilakukan untuk mengetahui efek tahap preklinis terhadap suatu obat atau vaksin tersebut. Tanpa uji preklinis baik itu *in vivo* maupun *in vitro* maka uji obat belum dapat dilanjutkan ke tahap uji klinis (Garattini & Grignaschi, 2017).

Sebelum peneliti merencanakan penelitian maka perlu mengevaluasi pendekatan hewan dan nonhewan. Jika tidak ada alternatif lain untuk menggunakan hewan hidup, maka penggunaan hewan coba menjadi pilihan terakhir. Pemilihan spesies hewan didasarkan pada beberapa faktor di antaranya spesies yang akan menghasilkan *output* paling

akurat dan dapat ditafsirkan secara ilmiah. Pemilihan spesies diharapkan dapat memberikan data terbaik. Dengan percobaan yang direncanakan, hewan coba yang digunakan juga dipilih yang paling relevan dan berguna untuk peneliti saat ini dan di masa depan. Karakteristik biologis atau perilaku khusus hewan coba dipilih yang paling cocok untuk penelitian yang direncanakan. Untuk pertimbangan resiko, spesies dapat dipilih yang menghadirkan bahaya biologis paling sedikit pada tim peneliti. Jumlah hewan yang digunakan juga harus seminimal mungkin dengan spesies yang memenuhi kriteria paling ekonomis untuk diperoleh dan dipelihara (Wolfensohn & Lloyd, 2003).

Fasilitas Laboratorium

Laboratorium adalah tempat atau ruang tertentu yang dilengkapi dengan peralatan untuk mengadakan percobaan (penyelidikan dan sebagainya) (Kamus Besar Bahasa Indonesia, 2015). Dalam pelaksanaan kegiatan penelitian menggunakan hewan percobaan tentunya diperlukan ketersediaan fasilitas laboratorium hewan. Fasilitas laboratorium hewan yang diperlukan disesuaikan dengan jenis penelitian yang akan dilakukan sehingga tidak semua penelitian memerlukan penggunaan *Animal Biosafety Level 3* (ABSL3).

Etik Penelitian

Komite etik hewan *Institutional Animal Care and Use Committe* (IACUC) ada di sebagian besar institusi yang menggunakan hewan dalam penelitian, pengajaran, dan pengujian. Komite ini memiliki peran dalam pengawasan utama, termasuk peninjauan dan persetujuan kegiatan penggunaan hewan dan inspeksi fasilitas hewan. Penyidik utama (PI) atau instruktur dan stafnya bertanggung jawab untuk memahami dan mengikuti peraturan, serta kebijakan kelembagaan yang mengatur perawatan dan penggunaan hewan (Fish, 2015). Keanggotaan ditunjuk dan dipilih oleh pimpinan institusi atau laboratorium. Jumlah keanggotaan ditentukan sesuai dengan kebutuhan oleh pimpinan institusi. Biasanya keanggotaan terdiri dari dokter hewan yang

telah mendapatkan pendidikan/pelatihan ataupun yang berpengalaman dalam ilmu hewan percobaan, anggota dari ilmu di luar hewan percobaan, peneliti senior dan tenaga biostatistik (Sulaksonol, 1993).

Penggunaan hewan sebagai subjek penelitian tentunya berakibat pada penderitaan hewan dan dikorbankan untuk manfaat manusia. Oleh karena itu komisi etik menjamin penggunaan hewan coba dengan mengatur perlakuan dalam prosedur dan etika yang dapat dipertanggungjawabkan. Hal ini berdasarkan Deklarasi Helsinki butir 11 dan 12 yang menyebutkan bahwa penggunaan hewan coba dalam penelitian tetap memperhatikan kesejahteraan hewan yang digunakan (Kementerian Kesehatan RI, 2005). Dari hasil pembahasan protokol oleh tim komisi etik maka akan dikeluarkan persetujuan etik untuk pelaksanaan penelitian. Koordinasi antara tim IACUC dan tim peneliti secara tidak langsung telah melindungi hak hewan percobaan dan hasil penelitian tersebut diakui secara ilmiah.

KESIMPULAN

Beberapa hewan coba sering digunakan dalam pengujian obat dan vaksin. Tidak semua hewan coba dapat digunakan untuk penelitian tersebut. Hewan yang digunakan harus memenuhi beberapa kriteria sehingga sesuai untuk fungsi atau penyakit yang dijadikan obyek penelitian. Perlakuan khusus pada hewan coba harus selalu diterapkan dengan memperhatikan etika penanganan hewan coba sesuai dengan pedoman etik penelitian kesehatan. Pemeliharaan hewan coba merupakan suatu tahapan penting dalam penelitian *in vivo* agar hewan coba yang dilibatkan dapat hidup dengan layak dan mampu menggambarkan kondisi yang sebenarnya pada manusia. Kesehatan hewan coba juga harus diperhatikan agar tidak mempengaruhi penyakit lain sehingga dapat mengganggu pengamatan efek senyawa yang diujikan pada hewan coba tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Aske, KC and Waugh, CA. 2017. Expanding the 3 R principles. *Embo Reports*. vol 18(9): 1490–1492. doi: <https://doi.org/10.15252/embr.201744428>.
- Fish, RE. 2015. How to Work With Your Institutional

- Animal Care and Use Committee (IACUC). Retrieved August 15, 2020, from <https://ori.hhs.gov/education/products/ncstate/iacuc.htm>.
- Garattini, S and Grignaschi, G. 2017. Animal testing is still the best way to find new treatments for patients. *European Journal of Internal Medicine*. vol 39: 32–35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.11.013>.
- G fox, J., Anderson, LC., Loew, FM., and Quimby, FW. 2002. *Laboratory Animal Medicine*, Second Edition. Cambridge, Massachusetts: Academic Press.
- Homberg, JR., Wöhr, M., and Alenina, N. 2017. Comeback of the rat in biomedical research. *ACS Chemical Neuroscience*. vol 8(5): 900–903. doi: <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.6b00415>.
- Ibrahim, DM. 2006. Reduce, refine, replace: the failure of the three R's and the future of animal experimentation.
- Kamus Besar Bahasa Indonesia. 2015. Arti kata laboratorium - Kamus Besar Bahasa Indonesia (KBBI) Online. *Kementerian Pendidikan Dan Kebudayaan*. Retrieved from <https://kbbi.web.id/laboratorium>.
- Kementerian Kesehatan RI. Keputusan Menteri Kesehatan RI No. 1031/Menkes/SK/VII/2005, 7 Juli 2005. 2005. Retrieved from https://peraturan.bkpm.go.id/jdih/userfiles/batang/KEPMENKES_1031_2005.pdf.
- Mashimo, T and Serikawa, T. 2009. Rat resources in biomedical research. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. vol 10(2): 214–220. doi: <https://doi.org/10.2174/138920109787315105>.
- Overall, KL and Dyer, D. 2005. Enrichment Strategies for laboratory animals from the viewpoint of clinical veterinary behavioral medicine: emphasis on cats and dogs. *ILAR Journal*. vol 46(2): 202–216. doi: <https://doi.org/10.1093/ilar.46.2.202>.
- Prescott, MJ and Lidster, K. 2017. Improving quality of science through better animal welfare: the NC3Rs strategy. Nature Publishing Group. *Lab Animal*. vol 46: 152-156. <https://doi.org/10.1038/labon.1217>.
- Ridwan, E. 2013. Etika pemanfaatan hewan percobaan dalam penelitian kesehatan. *J Indon Med Assoc*. vol 63(3): 112-116.
- Suckow, M., Stevens, K., and Wilson, R. 2012. *The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents*, First Edition. Cambridge, Massachusetts: Academic Press.
- Sulaksonol, ME. 1993. Tugas panitia etik perawatan dan penggunaan hewan percobaan untuk penelitian biomedis. *Media Litbangkes*. vol 03(04): 18–22.
- Voipio, H-M., Baneux, P., de Segura, IAG., Haus, J., and Wolfensohn, S. 2008. Guidelines for the veterinary care of laboratory animals: report of the FELASA/ECLAM/ESLAV Joint Working Group on Veterinary Care. *Laboratory Animals*. vol 42: 1-11. doi: <https://doi.org/10.1258/la.2007.007027>.
- Wolfensohn, S and Lloyd, M. 2003. *Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare*, Third Edition. New Jersey: Blackwell Publishing Ltd.
- Yehya, N. 2019) Lessons learned in acute respiratory distress syndrome from the animal laboratory. *Ann Transl Med*. vol 7(19): 503-512. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.33>.