



Etika Pemanfaatan Hewan Percobaan dalam Penelitian Kesehatan

Endi Ridwan

Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Abstrak

Bahan uji (obat) yang akan dimanfaatkan pada manusia harus lolos dari pengujian di laboratorium secara tuntas dan dilanjutkan dengan penelitian pada hewan percobaan untuk mengetahui kelayakan dan keamanannya. Hewan percobaan diperlukan untuk mengamati dan mengkaji seluruh reaksi dan interaksi bahan uji yang diberikan, serta dampak yang dihasilkan secara utuh dan mendalam. Kelayakan penggunaan hewan percobaan pada penelitian harus dikaji dengan membandingkan risiko yang dialami hewan percobaan dengan manfaat yang akan diperoleh untuk manusia. Setiap penelitian yang menggunakan hewan percobaan secara etis harus menerapkan prinsip umum etika penelitian kesehatan dan prinsip 3 R yaitu: **replacement**, **reduction**, dan **refinement**. Perlakuan terhadap hewan percobaan perlu dituangkan secara rinci dalam protokol penelitian sebagai pengganti **informed consent** pada subjek manusia. *J Indon Med Assoc.* 2013;63:112-6

Kata kunci: hewan percobaan, etika penelitian, risiko, manfaat

Korespondensi: Endi Ridwan,
Email: endi.ridwan@yahoo.com

Ethical Use of Animals in Medical Research

Endi Ridwan

Health Research Ethics Committee Faculty of Medicine University of Indonesia/
Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta

Abstract

Test material (drug) which will be utilized in humans must pass complete test in the laboratory and continue with animal studies to determine its appropriateness and safety.

*Animal experiment is required in order to observe and assess the reactions and interactions of all test materials provided, as well as their impacts completely and deeply. Appropriateness of the use of experimental animals in research must be assessed by comparing the risks faced by animal experiments with their potential benefits for humans. Any research using experimental animals ethically should apply the general principles of health research ethics and principles of the 3 R's: **replacement, reduction and refinement**. The way treating experimental animals should be outlined in detail as study protocol to serve as informed consent in humans. **J Indon Med Assoc. 2013;63:112-6***

Keywords: animal experiments, research ethics, risks, benefits,

Pendahuluan

Penelitian adalah kegiatan yang dilakukan berdasarkan kaidah dan metode ilmiah secara sistematis untuk memperoleh informasi, data, dan keterangan dari subjek terkait, dengan pemahaman teori dan pembuktian asumsi dan/atau hipotesis. Hasil yang didapat merupakan kesimpulan yang dapat diaplikasikan atau menjadi tambahan pengetahuan bagi kemajuan ilmu pengetahuan. Walaupun demikian, kegiatan penelitian harus tetap menghormati hak dan martabat subjek penelitian.¹

Penelitian kesehatan meliputi penelitian biomedik, epidemiologi, sosial, serta perilaku. Sebagian penelitian kesehatan dapat dilakukan secara *in vitro*, memakai model matematik, atau simulasi komputer. Jika hasil penelitian akan dimanfaatkan untuk manusia, diperlukan penelitian lanjutan dengan menggunakan bahan hidup (*in vivo*) seperti galur sel dan biakan jaringan. Walaupun demikian, untuk mengamati, mempelajari, dan menyimpulkan seluruh kejadian pada makhluk hidup secara utuh diperlukan hewan percobaan karena hewan percobaan mempunyai nilai pada setiap bagian tubuh dan terdapat interaksi antara bagian tubuh tersebut. Hewan percobaan dalam penelitian disebut sebagai *semi final test tube*.²

Sampai saat ini peneliti kesehatan masih melakukan penelitian dengan memanfaatkan hewan percobaan, namun masih ada kekurangan dalam penanganan dan perawatan hewan percobaan tersebut sebagaimana layaknya diatur dalam etika pemanfaatan hewan percobaan.³

Tulisan ini menguraikan kaidah umum yang dianut dalam pemanfaatan hewan percobaan dalam penelitian yang berkaitan dengan kesehatan, kedokteran, penilaian pangan dan gizi. Tujuan penelitian adalah memicu terciptanya protokol penelitian yang dapat dipertanggungjawabkan baik secara ilmiah maupun etis, termasuk aplikasinya dalam formulir pengajuan etik.

Perlunya Hewan Percobaan

Bahan uji (obat) yang ditujukan untuk penggunaan pada manusia, perlu diteliti dengan menyertakan subjek manusia sebagai *final test tube*. Relawan manusia secara etis boleh diikutsertakan jika bahan yang akan diuji telah lolos pengujian di laboratorium secara tuntas, dilanjutkan dengan menggunakan hewan percobaan untuk kelayakan dan keamanannya.^{1,4}

Hewan percobaan adalah setiap hewan yang dipergunakan pada sebuah penelitian biologis dan biomedis yang dipilih berdasarkan syarat atau standar dasar yang diperlukan dalam penelitian tersebut.⁵

Dalam menggunakan hewan percobaan untuk penelitian diperlukan pengetahuan yang cukup mengenai berbagai aspek tentang sarana biologis, dalam hal penggunaan hewan percobaan laboratorium. Pengelolaan hewan percobaan diawali dengan pengadaan hewan, meliputi pemilihan dan seleksi jenis hewan yang cocok terhadap materi penelitian. Pengelolaan dilanjutkan dengan perawatan dan pemeliharaan

hewan selama penelitian berlangsung, pengumpulan data, sampai akhirnya dilakukan terminasi hewan percobaan dalam penelitian.^{5,6}

Rustiawan A,⁷ menguraikan beberapa alasan mengapa hewan percobaan tetap diperlukan dalam penelitian khususnya di bidang kesehatan, pangan dan gizi antara lain: (1) keragaman dari subjek penelitian dapat diminimalisasi, (2) variabel penelitian lebih mudah dikontrol, (3) daur hidup relatif pendek sehingga dapat dilakukan penelitian yang bersifat multigenerasi, (4) pemilihan jenis hewan dapat disesuaikan dengan kepekaan hewan terhadap materi penelitian yang dilakukan, (5) biaya relatif murah, (6) dapat dilakukan pada penelitian yang berisiko tinggi, (7) mendapatkan informasi lebih mendalam dari penelitian yang dilakukan karena kita dapat membuat sediaan biologi dari organ hewan yang digunakan, (8) memperoleh data maksimum untuk keperluan penelitian simulasi, dan (9) dapat digunakan untuk uji keamanan, diagnostik dan toksisitas.

Penelitian yang memanfaatkan hewan coba, harus menggunakan hewan percobaan yang sehat dan berkualitas sesuai dengan materi penelitian. Hewan tersebut dikembangkan dan dipelihara secara khusus dalam lingkungan yang diawasi dan dikontrol dengan ketat. Tujuannya adalah untuk mendapatkan *defined laboratory animals* sehingga sifat genotipe, fenotipe (efek maternal), dan sifat dramatis (efek lingkungan terhadap fenotipe) menjadi konstan. Hal itu diperlukan agar penelitian bersifat *reproducible*, yaitu memberikan hasil yang sama apabila diulangi pada waktu lain, bahkan oleh peneliti lain.⁸ Penggunaan hewan yang berkualitas dapat mencegah pemborosan waktu, kesempatan, dan biaya.⁹

Berbagai hewan kecil memiliki karakteristik tertentu yang relatif serupa dengan manusia, sementara hewan lainnya mempunyai kesamaan dengan aspek fisiologis metabolis manusia. Tikus putih sering digunakan dalam menilai mutu protein, toksisitas, karsinogenik, dan kandungan pestisida dari suatu produk bahan pangan hasil pertanian.¹⁰

Saat ini, beberapa strain tikus digunakan dalam penelitian di laboratorium hewan coba di Indonesia, antara lain: Wistar; (asalnya dikembangkan di Institut Wistar), yang turunannya dapat diperoleh di Pusat Teknologi Dasar Kesehatan dan Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik Badan Litbangkes; dan Sprague-Dawley; (tikus albino yang dihasilkan di tanah pertanian Sprague-Dawley), yang dapat diperoleh di laboratorium Badan Pengawasan Obat dan Makanan dan Pusat Teknologi Dasar Kesehatan Badan Litbangkes.¹¹

Etika Pemanfaatan Hewan Coba

Hewan percobaan yang digunakan pada penelitian akan mengalami penderitaan, yaitu: ketidaknyamanan, ketidakseimbangan, kesusahan, rasa nyeri, dan terkadang berakhir dengan kematian. Berdasarkan hal tersebut, hewan yang

dikobankan dalam penelitian yang hasilnya dapat dimanfaatkan oleh manusia patut dihormati, mendapat perlakuan yang manusiawi, dipelihara dengan baik, dan diusahakan agar bisa disesuaikan pola kehidupannya seperti di alam.

Peneliti yang akan memanfaatkan hewan percobaan pada penelitian kesehatan harus mengkaji kelayakan dan alasan pemanfaatan hewan dengan mempertimbangkan penderitaan yang akan dialami oleh hewan percobaan dan manfaat yang akan diperoleh untuk manusia.

Prinsip Etika Penelitian

Dalam pelaksanaan penelitian, peneliti harus membuat dan menyesuaikan protokol dengan standar yang berlaku secara ilmiah dan etik penelitian kesehatan. Etik penelitian kesehatan secara umum tercantum dalam *World Medical Association*¹², yaitu: *respect* (menghormati hak dan martabat makhluk hidup, kebebasan memilih dan berkeinginan, serta bertanggung jawab terhadap dirinya, termasuk di dalamnya hewan coba), *beneficiary* (bermanfaat bagi manusia dan makhluk lain, manfaat yang didapatkan harus lebih besar dibandingkan dengan risiko yang diterima), dan *justice* (bersikap adil dalam memanfaatkan hewan percobaan). Contoh sikap tidak adil, antara lain: hewan disuntik/ dibedah berulang untuk menghemat jumlah hewan, memakai obat *euthanasia* yang menimbulkan rasa nyeri karena harga yang lebih murah.

Ilmuwan penelitian kesehatan yang menggunakan model hewan menyepakati bahwa hewan coba yang menderita dan mati untuk kepentingan manusia perlu dijamin kesejahteraan dan diperlakukan secara manusiawi.² Dalam penelitian kesehatan yang memanfaatkan hewan coba, juga harus diterapkan prinsip 3 R dalam protokol penelitian, yaitu: *replacement*, *reduction*, dan *refinement*.^{13,14} *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, 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 $(n-1)(t-1) \geq 15$, 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.¹⁵

Refinement adalah memperlakukan hewan percobaan secara manusiawi (*humane*), memelihara hewan dengan baik, tidak menyakiti hewan, serta meminimalisasi perlakuan yang menyakiti sehingga menjamin kesejahteraan hewan coba sampai akhir penelitian. Pada dasarnya prinsip *refinement* berarti membebaskan hewan coba dari beberapa kondisi.¹⁶ Yang pertama adalah bebas dari rasa lapar dan haus, dengan memberikan akses makanan dan air minum yang sesuai dengan jumlah yang memadai baik jumlah dan komposisi nutrisi untuk kesehatannya. Makanan dan air minum memadai dari kualitas, dibuktikan melalui analisa *proximate* makanan, analisis mutu air minum, dan uji kontaminasi secara berkala. Analisis pakan hewan untuk mendapatkan komposisi pakan, menggunakan metode standar.¹⁷ Kedua, hewan percobaan bebas dari ketidak-nyamanan, disediakan lingkungan bersih dan paling sesuai dengan biologi hewan percobaan yang dipilih, dengan perhatian terhadap: siklus cahaya, suhu, kelembaban lingkungan, dan fasilitas fisik seperti ukuran kandang untuk kebebasan bergerak, kebiasaan hewan untuk mengelompok atau menyendiri. Berikutnya, hewan coba harus bebas dari nyeri dan penyakit dengan menjalankan program kesehatan, pencegahan, dan pemantauan, serta pengobatan terhadap hewan percobaan jika diperlukan. Penyakit dapat diobati dengan catatan tidak mengganggu penelitian yang sedang dijalankan. Bebas dari nyeri diusahakan dengan memilih prosedur yang meminimalisasi nyeri saat melakukan tindakan invasif, yaitu dengan menggunakan *analgesia* dan *anesthesia* ketika diperlukan. Euthanasia dilakukan dengan metode yang manusiawi oleh orang yang terlatih untuk meminimalisasi atau bahkan meniadakan penderitaan hewan coba.¹⁸ Hewan juga harus bebas dari ketakutan dan stress jangka panjang, dengan menciptakan lingkungan yang dapat mencegah stress, misalnya memberikan masa adaptasi/aklimatisasi, memberikan latihan prosedur penelitian untuk hewan. Semua prosedur dilakukan oleh tenaga yang kompeten, terlatih, dan berpengalaman dalam merawat/memperlakukan hewan percobaan untuk meminimalisasi stres. Hewan diperbolehkan mengekspresikan tingkah laku alami dengan memberikan ruang dan fasilitas yang sesuai dengan kehidupan biologi dan tingkah laku spesies hewan percobaan.¹⁹ Hal tersebut dilakukan dengan memberikan sarana untuk kontak sosial (bagi spesies yang bersifat sosial), termasuk kontak sosial dengan peneliti; menempatkan hewan dalam kandang secara individual, berpasangan atau berkelompok; memberikan kesempatan dan kebebasan untuk berlari dan bermain.

Di dalam protokol penelitian harus dijelaskan secara rinci berbagai hal berikut: pemilihan, *strain*, asal hewan, aklimatisasi, pemeliharaan, tindakan yang direncanakan, (termasuk tindakan untuk meringankan/mengurangi rasa nyeri dan meniadakan penderitaan hewan), pihak yang bertanggung jawab terhadap perawatan hewan, dan cara menewaskan, serta cara membuang kadaver. Uraian perlakuan pada hewan percobaan dapat dianalogikan sebagai *informed*

consent bagi hewan dan menjadi penilaian dalam etika penelitian yang menggunakan hewan coba.

Aplikasi pada Formulir Pengajuan Kaji Etik

Di lingkungan FKUI-RSCM untuk mendapatkan persetujuan etik, diperlukan formulir pengajuan etik yang kemudian disampaikan kepada Komite Etik Penelitian Kesehatan FKUI-RSCM. Di dalam formulir dituliskan hal yang berkaitan dengan penelitian sesuai butir-butir yang disediakan. Formulir diisi selengkap-lengkapnyanya sebagai sinopsis dari protokol penelitian yang diajukan. Ada butir-butir yang kadang terlewatkan untuk dilengkapi oleh pengusul di dalam formulir pengajuan kaji etik. Pertama, kolom jumlah subjek yang didasarkan pada prinsip *reducement* (jumlah hewan sesedikit mungkin, namun didapatkan hasil yang sah), dengan menuliskan jumlah yang diperlukan dan biasa diperoleh dengan rumus Freederer atau desain statistik. Kedua, ringkasan usulan penelitian, yang diisi dengan tujuan, manfaat, dan alasan penelitian. Untuk bagian alasan dapat diuraikan mengapa menggunakan hewan tersebut untuk penelitian. Uraian berdasarkan prinsip *replacement*. Ketiga, masalah etik. Bagian ini tidak diisi dengan “tidak ada”, tetapi diisi dengan rinci hal yang akan dilakukan terhadap hewan percobaan. Setelah diisi, akan tampak masalah etik yang ada, misalnya dalam pengambilan darah subyek: berapa banyak darah yang diambil, cara pengambilannya, apa yang akan terjadi dan bagaimana mengatasinya. Contoh lain pada pengkondisian fraktur tulang: bagaimana meminimalisasi rasa sakit. Keempat, kolom prosedur eksperimen diisi dengan rincian dari pemilihan hewan, asal hewan, pengelompokkan, tindakan yang akan dilakukan, dosis yang diberikan dan cara pemberian obat, serta tindakan lain yang berhubungan dengan penelitian, termasuk obat yang diberikan untuk analgesi, terminasi, perlakuan terhadap kadaver jika hewan dikorbankan. Kelima, bahaya potensial dan cara untuk mencegah atau mengatasi kejadian (termasuk rasa nyeri atau keluhan lain) harus disebutkan. Bagian ini diisi dengan rincian perlakuan yang dilakukan terhadap hewan, terutama jika dilakukan tindakan invasif, meliputi: apa yang akan terjadi dan bagaimana cara mengatasi akibat perlakuan penelitian. Keenam, pengalaman terdahulu (sendiri atau orang lain) dari tindakan yang akan diterapkan. Pengalaman yang dimaksud adalah hasil dari penelitian yang sudah pernah dilakukan terhadap hewan yang dipilih untuk penelitian. Hal itu bisa didapatkan dari rujukan yang diperoleh dari dalam dan luar negeri. Ketujuh, penjelasan tentang cara pencatatan selama penelitian, termasuk efek samping dan komplikasi bila ada. Bagian ini diisi variabel yang akan dicatat dan bentuk analisis data yang akan dilakukan untuk menjawab tujuan penelitian. Kedelapan, nama dan alamat tim peneliti dan sponsor. Nama dan keahlian peneliti penting bagi Komisi Etik untuk memberikan persetujuan etik dalam memanfaatkan hewan percobaan. Diperlukan paling sedikit seorang dokter hewan atau ahli biologi, atau orang yang mempunyai pengalaman

untuk pelaksanaan penelitian yang menggunakan hewan percobaan.^{2,2020}

Ringkasan

Penelitian dengan hewan coba harus memperhatikan aspek perlakuan yang manusiawi terhadap hewan-hewan tersebut, sesuai dengan prinsip 5F (Freedom) yaitu: bebas dari rasa lapar dan haus, bebas dari rasa tidak nyaman, bebas dari rasa nyeri, trauma, dan penyakit, bebas dari ketakutan dan stress jangka panjang, bebas mengekspresikan tingkah laku alami, diberikan ruang dan fasilitas yang sesuai (pengayaan lingkungan yang sesuai).

Seluruh perlakuan terhadap hewan percobaan diuraikan secara rinci di dalam protokol penelitian yang dianalogikan sebagai *informed consent* pada penelitian yang menggunakan relawan manusia.

Daftar Pustaka

1. Komisi Etik Penelitian Kesehatan Badan Litbangkes Pedoman operasional komisi etik penelitian kesehatan (PO KEPK). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2007.
2. Komisi Nasional Etik Penelitian Kesehatan Departemen Kesehatan RI Pedoman nasional etik penelitian kesehatan suplemen II etik penggunaan hewan percobaan Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2006.
3. Pedoman prosedur operasional baku (POB) komisi etik penelitian kesehatan. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2011.
4. Oemijati, Setiabudy R Budijanto A. Pedoman etik penelitian kedokteran indonesia. Jakarta: Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 1987.
5. Smith JB, Mangkoewidjojo S. Pemeliharaan, pembiakan, dan penggunaan hewan percobaan di daerah tropis. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia; 1988.
6. Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS) International guiding principles for biomedical research involving animals council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS); 1985.
7. Rustiawan A, Vanda J. Pengujian mutu pangan secara biologis. Bogor: Pusat Antar Universitas Pangan dan Gizi Institut Pertanian Bogor; 1990.
8. Nomura T, Tajima Y. Defined laboratory animals, advances in pharmacology and therapeutics II. Oxford Pergamon Press; 1982.
9. Festing MFW. Principles: the need for better experimental design. Trends Pharmacol Sci. 2003;24:341-5.
10. Herlinda Y. Hewan percobaan tikus albino strain wistar di unit penelitian gizi Diponegoro. Majalah Kedokteran Indonesia. 1986; 36(11):491-495.
11. Marice S, Raflizar. Status gizi dan fungsi hati mencit galur CBSwiss) dan tikus putih galur wistar di laboratorium hewan percobaan puslitbang biomedis dan farmasi, 2010. Media Litbang Kesehatan. 2010; 20(1): 33-40.
12. World medical association declaration of helsinki : recommendation guiding physicians in biomedical research involving human subject; 1964 Jun; Helsinki, Finland. Amended by 59th WMA, General Assembly, Seoul; 2008.
13. Ball M, Goldberg AM, Fentem JH, Broadhead CL, Burch RL, Festing MF, et al. The three rs: the way forward , the report and recommendation of ECVAM (The European Center for the Validation of Alternative Methods). Altern Lab Anim. 1995; 23(6): 836-66.
14. Russell WMS, Burch RL. The principles of humane experimental technique. London: Methuen & Co. Ltd, 1959.
15. Shaw R, Festing MFW, Peers I, Furlong L. The use of factorial designs to optimize animal experiments and reduce animal use. ILAR J. 2002;43:223-32.
16. Bousfield B, Brown R. Animal Welfare. Veterinary Bulletin, Agriculture, Fisheries and Conservation Department Newsletter. 2010; 1(4):1-12.
17. Horwitz W, editor. Official Methods of Analysis AOAC International. 17th edition. Maryland: Association of Official Analytical Chemists; 2000.
18. Fitzpatrick A. Ethics and animal research. J Lab Clin Med. 2003;41:89-90.
19. Insitute of Laboratory Animal Resources Commission on Life Sciences. Guide for the care and use of laboratory animals national academy of science USA National Research Council; 2010.
20. Pedoman Nasional Etik Penelitian Kesehatan. Jakarta: Komisi Nasional Etik Penelitian Kesehatan. Departemen Kesehatan RI; 2005.

