Prof. Dr. Drs. H Kusmardi, M.Sc., CIRR
Prof. drh. Bambang Pontjo Priosoeryanto, M.S., Ph.D, AP.Vet., DACCM
Dr. drh. Rahayu Woro Wiranti

KBM INDONESIA

Prinsip dan Aplikasi HEWAN MODEL dalam Penelitian Kanker

Prinsip & Aplikasi Hewan Model dalam PENELITIAN KANKER

Prof. Dr. Drs. H Kusmardi, M.Sc., CIRR
Prof. drh. Bambang Pontjo Priosoeryanto, M.S., Ph.D., AP.Vet., DACCM
Dr. drh. Rahayu Woro Wiranti

KBM INDONESIA

Penerbit KBM Indonesia

Adalah penerbit dengan misi memudahkan proses penerbitan buku-buku penulis di tanah air indonesia, serta menjadi media *sharing* proses penerbitan buku

Prinsip dan Aplikasi Hewan Model dalam Penelitian Kanker

Copyright @2026 by Prof. Dr. Drs. H Kusmardi, M.Sc., CIRR., dkk
All rights reserved

PENERBIT KARYA BAKTI MAKMUR (KBM) INDONESIA
Anggota IKAPI (Ikatan Penerbit Indonesia) **NO. IKAPI 279/JTI/2021**
Depok, Sleman-Jogjakarta (Kantor) **081357517526 (Tlpn/WA)**

Penulis
Prof. Dr. Drs. H Kusmardi, M.Sc., CIRR
Prof. drh. Bambang Pontjo Priosoeryanto, M.S., Ph.D., AP.Vet., DACCM
Dr. drh. Rahayu Woro Wiranti

Desain Sampul
Eca Art

Tata Letak
Lailatul Nur Ula

Editor Naskah
Prof. Dr. Drs. H Kusmardi, MSc., CIRR

ISBN
978-634-278-419-8

15,5 x 23 cm, xii + 353 halaman
Cetakan ke-1, Mei 2026

Isi buku diluar tanggungjawab penerbit
Hak cipta merek KBM Indonesia sudah terdaftar di
DJKI-Kemenkumham dan isi buku dilindungi undang-undang
Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau
Memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini
Tanpa seizin penerbit karena beresiko sengketa hukum

Website
https://penerbitkbm.com
www.penerbitbukumurah.com

Instagram
@penerbit.kbmindonesia
@penerbitbukujogja

Email
naskah@penerbitkbm.com

Distributor
https://penerbitkbm.com/toko-buku/

Youtube
Penerbit KBM Sastrabook

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

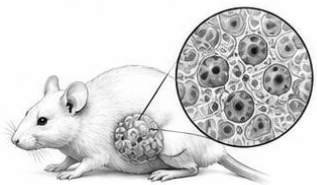
Undang-Undang No. 28 Tahun 2014 Tentang Hak Cipta

(i) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp 100.000.000 (seratus juta rupiah).

(ii) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

(iii) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp 1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).

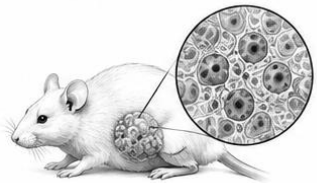
(iv) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp 4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).



PRAKATA

Pengembangan terapi antikanker yang efektif dan aman merupakan salah satu tantangan terbesar dalam dunia medis modern. Kemajuan fundamental dalam bidang ini sangat bergantung pada penggunaan model praklinis yang mampu mereplikasi kompleksitas biologi tumor manusia secara akurat. Buku ajar ini disusun untuk mengisi celah penting dalam literatur ilmiah berbahasa Indonesia, dengan menyajikan panduan komprehensif mengenai penggunaan hewan model non-rekayasa genetika (Non-GMO) dalam penelitian onkologi. Fokus utama buku ini adalah pada model-model yang diinduksi secara kimiawi atau melalui transplantasi, yang sering kali menawarkan keunggulan dalam meniru heterogenitas dan progresi sporadis kanker pada manusia. Urgensi pemahaman mendalam terhadap model-model ini semakin meningkat seiring dengan kesadaran akan pentingnya validitas eksternal dan relevansi klinis dari sebuah penelitian. Tujuan penulisan buku ini adalah untuk membekali para mahasiswa, peneliti, dan akademisi dengan pengetahuan teoretis dan praktis yang kokoh, mulai dari filosofi pemilihan model, standardisasi prosedur, hingga analisis hasil yang valid dan etis.

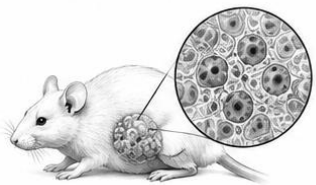
Penulis



KATA PENGANTAR

Penulis memanjatkan puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya sehingga buku ajar berjudul " Prinsip dan Aplikasi Hewan Model dalam Penelitian Kanker " ini dapat terselesaikan. Buku ini dirancang sebagai sumber belajar utama bagi mahasiswa program sarjana dan pascasarjana di bidang biomedis, farmasi, kedokteran, dan biologi, serta sebagai referensi bagi para peneliti yang berkecimpung dalam studi onkologi eksperimental. Harapan penulis, buku ini tidak hanya menjadi panduan teknis, tetapi juga mampu merangsang pemikiran kritis pembaca mengenai kekuatan, keterbatasan, dan justifikasi etis dari setiap model yang dibahas. Semoga materi yang disajikan dapat menginspirasi lahirnya penelitian-penelitian inovatif yang pada akhirnya berkontribusi pada penemuan terapi antikanker baru. Penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan moral dan intelektual selama proses penulisan. Kritik dan saran yang membangun dari para pembaca sangat penulis harapkan untuk penyempurnaan di masa mendatang.

Penulis



DAFTAR ISI

PRAKATA ..... **i**

KATA PENGANTAR ..... **iii**

DAFTAR ISI ..... **v**

Bab 1

FILOSOFI DAN JUSTIFIKASI PENGGUNAAN HEWAN MODEL **1**

Tujuan Pembelajaran 1
Pendahuluan 2
1.1. Dasar Pemilihan Hewan Model Kanker 4
1.2. Induksi Hewan Model dengan Karsinogen 11
1.3. Model Transplantasi Allograft 17
1.4. Model Transplantable Singenik (Contoh dan Metodenya) 21
1.5. Rangkuman Bab 23
1.6. Latihan Mahasiswa 24
1.7. Glosarium Bab 27
1.8. Daftar Pustaka Bab 28

Bab 2

STANDAR LINGKUNGAN DAN NUTRISI UNTUK HEWAN MODEL KANKER **31**

Tujuan Pembelajaran 31
Pendahuluan 32
2.1. Tujuan Pengaturan Lingkungan dan Nutrisi 34
2.2. Parameter Lingkungan Fisik (Suhu, Kelembaban, Cahaya, Ventilasi, Kebisingan) 37
2.3. Sistem Kandang dan Kepadatan Hewan (Mencit, Tikus, Hamster, Kelinci) 40

2.4. Enrichment Lingkungan untuk Mengurangi Stres Kronis 42
2.5. Standar Nutrisi Dasar (Komposisi dan Konsistensi Pakan)..... 45
2.6. Diet Khusus dalam Penelitian Kanker (*High-Fat, Imunomodulator*)..... 48
2.7. Monitoring Status Nutrisi (Berat Badan, Skor Kondisi Tubuh)..... 50
2.8. Pengaruh Lingkungan terhadap Imunitas dan Metabolisme Tumor 53
2.9. Standarisasi, Reproduksibilitas, dan Biosafety 55
2.10. *Troubleshooting*: Penurunan Berat Badan, Penolakan Pakan, Dehidrasi..... 58
2.11. Rangkuman Bab..... 60
2.12. Latihan Mahasiswa 61
2.13. Glosarium Bab..... 65
2.14. Daftar Pustaka Bab 66

Bab 3

UJI TOKSISITAS BAHAN ALAM UNTUK RISET ANTIKANKER..... 69
Tujuan Pembelajaran..... 69
Pendahuluan..... 70
3.1. Uji Toksisitas Awal (*Screening In Vitro*) 72
3.2. Uji Toksisitas Akut (*Acute Toxicity*) 77
3.3. Uji Toksisitas Subakut/Subkronik 80
3.4. Uji Toksisitas Organ Spesifik 83
3.5. Uji Genotoksisitas & Mutagenisitas 85
3.6. Uji Toksisitas Reproduksi (Tahap Lanjut) 87
3.7. Evaluasi Toksisitas pada Model Tumor 88
3.8. Rangkuman Bab..... 90
3.9. Latihan Mahasiswa 91
3.10. Glosarium Bab..... 94
3.11. Daftar Pustaka Bab 95

Bab 4

RUTE PEMBERIAN KANDIDAT OBAT ANTIKANKER 99
Tujuan Pembelajaran..... 99
Pendahuluan..... 100
4.1. Rute Sistemik (Simulasi Klinis)..... 102
4.2. Rute Lokal/Target Tumor..... 106
4.3. Rute Khusus Model Kanker Tertentu 109
4.4. Sistem Penghantaran Berkelanjutan (*Advanced Delivery*) 112
4.5. Rangkuman Bab..... 115
4.6. Latihan Mahasiswa 116
4.7. Glosarium Bab..... 119
4.8. Daftar Pustaka Bab 120

Bab 5

MONITORING TUMOR 123
Tujuan Pembelajaran..... 123
Pendahuluan..... 124
5.1. Tujuan dan Prinsip Monitoring Tumor 126
5.2. Standarisasi Waktu dan Frekuensi Monitoring..... 128
5.3. Teknik Pengukuran Caliper yang Tervalidasi (Panjang, Lebar, Tinggi, Rumus Volume) 130
5.4. Modalitas Imaging Lanjutan (Ultrasound, MRI, CT, Bioluminescence)..... 132
5.5. Sistem Scoring Klinis dan Kesejahteraan Hewan (*Body Condition Score*, Nyeri)..... 134
5.6. *Humane Endpoint* dan Kriteria Terminasi..... 136
5.7. Dokumentasi, *Quality Control,* dan *Biosafety* 138
5.8. Troubleshooting: Variasi Bentuk Tumor dan *Artefak Imaging*..... 140
5.9. Rangkuman Bab..... 142
5.10. Latihan Mahasiswa 143
5.11. Glosarium Bab..... 147
5.12. Daftar Pustaka Bab 148

Bab 6

PROSEDUR NEKROPSI DAN PENGAMBILAN SAMPEL BIOLOGIS 149
Tujuan Pembelajaran 149
Pendahuluan 150
6.1. Tujuan dan Ruang Lingkup Nekropsi 152
6.2. Persiapan Pra-Nekropsi dan Biosafety 154
6.3. Prosedur Nekropsi Sistematis (Eksternal ke Internal) 157
6.4. Pengambilan Sampel Tumor (Pusat vs Perifer) 167
6.5. Pengambilan Sampel Organ dan Cairan (Darah, Ascites) 169
6.6. Penanganan dan Preservasi Sampel (Formalin, *Snap Freezing, Buffer*) 171
6.7. Dokumentasi dan *Quality Control* 174
6.8. Rangkuman Bab 176
6.9. Latihan Mahasiswa 177
6.10. Glosarium Bab 180
6.11. Daftar Pustaka Bab 181

Bab 7

MODEL KANKER PAYUDARA 183
Tujuan Pembelajaran 183
Pendahuluan 184
7.1. Mencit (*Mus Musculus*) sebagai Model Kanker Payudara 186
7.2. Tikus (*Rattus Norvegicus*) sebagai Model Utama 188
7.3. Model Alternatif dan Komparatif 191
7.4. Rangkuman Bab 193
7.5. Latihan Mahasiswa 194
7.6. Glosarium Bab 197
7.7. Daftar Pustaka Bab 198

Bab 8

MODEL KANKER KOLOREKTAL 201
Tujuan Pembelajaran 201
Pendahuluan 202
8.1. Mencit sebagai Model Kanker Kolon 203
8.2. Tikus sebagai Model Kanker Kolon 206

8.3. Pengamatan Khusus dan Studi Diet 208
8.4. Rangkuman Bab 211
8.5. Latihan Mahasiswa 211
8.6. Glosarium Bab 215
8.7. Daftar Pustaka Bab 216

Bab 9

MODEL KANKER KULIT 217
Tujuan Pembelajaran 217
Pendahuluan 218
9.1. Mencit (*Mus Musculus*) 220
9.2. Tikus (*Rattus Norvegicus*) 224
9.3. Hamster, Kelinci, dan Babi 226
9.4. Rangkuman Bab 228
9.5. Latihan Mahasiswa 229
9.6. Glosarium Bab 232
9.7. Daftar Pustaka Bab 233

Bab 10

MODEL KANKER PROSTAT 235
Tujuan Pembelajaran 235
Pendahuluan 236
10.1. Mencit (*Mus Musculus*) 237
10.2. Tikus (*Rattus Norvegicus*) 239
10.3. Hamster, Kelinci, dan Babi 241
10.4. Rangkuman Bab 243
10.5. Latihan Mahasiswa 243
10.6. Glosarium Bab 247
10.7. Daftar Pustaka Bab 248

Bab 11

MODEL KANKER DARAH DAN KELENJAR GETAH BENING (LEUKEMIA & LYMPHOMA) 249
Tujuan Pembelajaran 249
Pendahuluan 250
11.1. Mencit (*Mus Musculus*) 252
11.2. Tikus (*Rattus Norvegicus*) 254
11.3. Hamster, Kelinci, dan Babi 256
11.4. Rangkuman Bab 258

11.5. Latihan Mahasiswa 258
11.6. Glosarium Bab..... 262
11.7. Daftar Pustaka Bab 263

Bab 12

ANALISIS EFEK ANTIKANKER PADA HEWAN MODEL KANKER..... 265
Tujuan Pembelajaran..... 265
Pendahuluan..... 266
12.1. Pemeriksaan Makroskopis Organ (*Gross Pathology*)..... 267
12.2. Histopatologi Rutin (H&E)..... 269
12.3. Pulasan Histokimia Khusus..... 271
12.4. Imunohistokimia (IHK)..... 272
12.5. Analisis Molekuler 275
12.6. Rangkuman Bab..... 276
12.7. Latihan Mahasiswa 277
12.8. Glosarium Bab..... 281
12.9. Daftar Pustaka Bab 281

Bab 13

PEMBACAAN SEDIAAN IMUNOHISTOKIMIA MENGGUNAKAN SOFTWARE 283
Tujuan Pembelajaran..... 283
Pendahuluan..... 284
13.1. Dasar dan Tujuan Analisis Digital IHK..... 286
13.2. Digitalisasi Preparat Histologi 288
13.3. Pemilihan Software Analisis Citra..... 290
13.4. Teknik Kalibrasi Warna (*Color Deconvolution*) 292
13.5. Kuantifikasi Parameter Imunohistokimia 294
13.6. Validasi dan *Quality Control* Hasil Digital 296
13.7. Rangkuman Bab..... 297
13.8. Latihan Mahasiswa 298
13.9. Glosarium Bab..... 301
13.10. Daftar Pustaka Bab 302

Bab 14

ETIKA PENELITIAN DAN PENYUSUNAN DOKUMEN KAJI ETIK (*ETHICAL CLEARANCE*) 303
Tujuan Pembelajaran 303
Pendahuluan 304
14.1. Prinsip Dasar Etika Hewan dalam Publikasi Internasional 306
14.2. Prosedur Pengajuan Kaji Etik (*Ethical Clearance*) 309
14.3. Strategi Pengisian Formulir Penjelasan Etik (*Ethical Statement*) 313
14.4. Kriteria Penolakan Etik dalam Publikasi Internasional ... 316
14.5. Template dan Contoh Pengisian Dokumen Etik 318
14.6. Rangkuman Bab 320
14.7. Latihan Mahasiswa 321
14.8. Glosarium Bab 324
14.9. Daftar Pustaka Bab 325

REFERENSI 327

GLOSARIUM 343

PROFIL PENULIS 349

Bab 1

FILOSOFI DAN JUSTIFIKASI PENGGUNAAN HEWAN MODEL

Tujuan Pembelajaran

Setelah mempelajari bab ini, mahasiswa diharapkan mampu:

1. Menjelaskan justifikasi ilmiah dan filosofis penggunaan hewan model non-rekayasa genetika dalam penelitian kanker.
2. Membedakan kelebihan dan kekurangan model kanker alami dan induksi dibandingkan dengan model rekayasa genetika (GMO).
3. Menganalisis penerapan prinsip etika 3Rs (Replacement, Reduction, Refinement) dalam pemilihan dan penggunaan hewan model.

4. Mengevaluasi tingkat homologi fisiologis antara manusia dengan hewan model umum seperti mencit, tikus, kelinci, dan hamster.
5. Merinci pertimbangan-pertimbangan kunci dalam proses justifikasi dan pemilihan hewan model untuk suatu desain penelitian kanker.
6. Menguraikan mekanisme kerja umum dari karsinogen kimiawi dan model transplantasi sebagai metode induksi tumor.
7. Mengidentifikasi contoh-contoh spesifik model transplantasi allograft dan singenik yang umum digunakan dalam onkologi.

Pendahuluan

Apakah model hewan yang paling canggih secara genetik selalu menjadi pilihan terbaik untuk meniru kanker manusia? Pertanyaan ini menjadi titik awal dari eksplorasi fundamental mengenai peran hewan model non-rekayasa genetika (Non-GMO) dalam penelitian onkologi. Di era genomik, model hewan yang dimodifikasi secara genetik (*genetically engineered models* atau GEMs) sering kali mendominasi diskursus ilmiah karena kemampuannya untuk meniru mutasi spesifik yang ditemukan pada pasien. Namun, pendekatan ini memiliki keterbatasan inheren, terutama dalam mereplikasi sifat sporadis, heterogenitas klonal, dan pengaruh lingkungan yang menjadi ciri khas mayoritas kanker pada manusia. Kanker bukanlah penyakit yang semata-mata ditentukan oleh satu atau dua mutasi genetik, melainkan hasil dari interaksi kompleks antara predisposisi genetik dan paparan karsinogen lingkungan sepanjang hidup.

Di sinilah letak relevansi model Non-GMO. Hewan model yang diinduksi oleh karsinogen kimiawi atau melalui transplantasi sel tumor menawarkan platform yang secara konseptual lebih dekat dengan proses karsinogenesis pada manusia. Model ini memungkinkan peneliti untuk mempelajari proses inisiasi, promosi, dan progresi tumor dalam konteks sistem imun yang utuh dan lingkungan mikro tumor yang dinamis. Penggunaan karsinogen seperti *dimethylbenz[a]anthracene* (DMBA) atau *azoxymethane*

(AOM) meniru paparan zat berbahaya lingkungan yang memicu kerusakan DNA acak, sebuah proses yang lebih mencerminkan perkembangan tumor sporadis daripada model yang didasarkan pada aktivasi onkogen tunggal yang telah ditentukan sebelumnya (Sewduth & Georgelou, 2024).

Pemilihan antara model GMO dan Non-GMO bukanlah sebuah dikotomi yang saling meniadakan, melainkan sebuah spektrum pilihan yang harus didasarkan pada pertanyaan penelitian yang spesifik. Jika tujuannya adalah untuk menguji inhibitor yang menargetkan jalur sinyal akibat mutasi gen KRAS, maka GEMs mungkin menjadi pilihan yang paling tepat. Sebaliknya, jika penelitian bertujuan untuk mengevaluasi efikasi agen kemopreventif dari bahan alam yang bekerja melalui mekanisme antiinflamasi atau antioksidan, model induksi kimiawi yang mereplikasi karsinogenesis berbasis inflamasi kronis akan jauh lebih relevan (Li et al., 2021). Dengan demikian, pemahaman mendalam tentang filosofi di balik setiap jenis model menjadi krusial.

Lebih jauh lagi, justifikasi penggunaan hewan model tidak dapat dipisahkan dari kerangka etika. Prinsip 3Rs, yang terdiri dari *Replacement* (penggantian), *Reduction* (pengurangan), dan *Refinement* (penyempurnaan), menjadi landasan moral dan ilmiah yang memandu setiap keputusan dalam penelitian *in vivo*. Prinsip ini menuntut peneliti untuk secara terus-menerus mencari alternatif non-hewan, meminimalkan jumlah hewan yang digunakan melalui desain statistik yang kuat, dan menyempurnakan prosedur untuk mengurangi rasa sakit dan penderitaan (Richmond, 2020). Bab ini akan mengupas secara mendalam bagaimana prinsip-prinsip ini diterapkan secara konkret dalam konteks pemilihan dan penggunaan hewan model kanker Non-GMO.

Tingkat homologi atau kesamaan fisiologis dan patologis antara hewan model dan manusia adalah pilar justifikasi lainnya. Mencit dan tikus, sebagai contoh, telah menjadi andalan dalam penelitian biomedis selama puluhan tahun karena berbagai alasan, termasuk siklus hidup yang pendek, kemudahan penanganan, dan kesamaan

genetik yang signifikan dengan manusia. Namun, penting untuk mengakui adanya perbedaan, misalnya dalam metabolisme obat atau respons imun, yang dapat memengaruhi translasi hasil penelitian ke aplikasi klinis (Zhou et al., 2023). Oleh karena itu, pemilihan spesies dan galur hewan yang tepat memerlukan pertimbangan yang cermat terhadap target organ, jenis kanker, dan mekanisme kerja kandidat terapi yang akan diuji.

Bab ini akan berfungsi sebagai fondasi konseptual untuk seluruh buku ajar ini. Dengan membahas dasar-dasar filosofis, etis, dan biologis, pembaca akan dibekali dengan kerangka berpikir kritis untuk mengevaluasi dan memilih model hewan yang paling sesuai. Pembahasan akan mencakup kelebihan dan keterbatasan model induksi karsinogen dan transplantasi, memberikan landasan yang kuat untuk memahami aplikasi spesifiknya pada berbagai jenis kanker yang akan diuraikan pada bab-bab selanjutnya. Pemahaman ini esensial untuk merancang penelitian yang tidak hanya valid secara ilmiah, tetapi juga bertanggung jawab secara etis dan memiliki potensi translasi yang maksimal.

1.1. Dasar Pemilihan Hewan Model Kanker

Pemilihan model hewan dalam penelitian onkologi adalah salah satu keputusan paling fundamental yang akan menentukan arah, validitas, dan relevansi klinis dari sebuah studi. Model Non-GMO, yang mencakup hewan yang mengembangkan tumor secara spontan atau melalui induksi eksternal tanpa modifikasi genetik langsung, menawarkan platform unik untuk mempelajari interaksi kompleks antara inang, tumor, dan lingkungan (Schraverus et al., 2022). Keputusan untuk menggunakan model ini sering kali didasarkan pada tujuan penelitian yang ingin meniru karsinogenesis sporadis, di mana tumor muncul sebagai hasil dari akumulasi kerusakan genetik acak dan perubahan epigenetik akibat paparan lingkungan atau proses penuaan. Hal ini kontras dengan model rekayasa genetika (GEMs) yang biasanya didorong oleh perubahan genetik spesifik yang telah ditentukan sebelumnya, yang lebih mencerminkan kanker herediter atau familial (Zhou et al., 2023).

Justifikasi utama penggunaan model Non-GMO terletak pada kemampuannya untuk mereplikasi heterogenitas tumor. Tumor yang diinduksi secara kimiawi, misalnya, sering kali menunjukkan keragaman klonal yang tinggi dan evolusi dinamis, mirip dengan yang diamati pada pasien manusia (Sewduth & Georgelou, 2024). Heterogenitas ini sangat penting ketika menguji terapi baru, karena respons terhadap pengobatan sering kali bervariasi antar sub-populasi sel kanker dalam satu tumor yang sama. Selain itu, model Non-GMO beroperasi dalam konteks sistem imun yang sepenuhnya kompeten dan belum diubah, menjadikannya sangat berharga untuk studi imunoterapi dan interaksi antara tumor dengan lingkungan mikro imun (*tumor microenvironment*) (Li et al., 2021). Kemampuan untuk mempelajari perkembangan tumor dari tahap awal lesi prakanker hingga menjadi karsinoma invasif dalam sistem fisiologis yang utuh adalah keunggulan lain yang signifikan.

Namun, pemilihan model ini juga harus diimbangi dengan pemahaman akan keterbatasannya. Variabilitas yang tinggi antar hewan, baik dalam hal latensi (waktu hingga tumor muncul) maupun tingkat pertumbuhan tumor, dapat menjadi tantangan statistik yang memerlukan jumlah sampel yang lebih besar untuk mencapai kekuatan statistik yang memadai (Cora, 2022). Selain itu, lokasi dan jenis tumor yang muncul mungkin tidak selalu konsisten, tergantung pada karsinogen dan rute pemberian yang digunakan. Oleh karena itu, protokol yang terstandarisasi dengan baik dan pemahaman mendalam tentang patobiologi model yang dipilih menjadi sangat penting.

Proses pengambilan keputusan dalam memilih model harus merupakan proses yang sistematis, dimulai dari pertanyaan penelitian yang jelas. Peneliti harus mempertimbangkan jenis kanker yang akan dipelajari, jalur molekuler yang relevan, serta jenis intervensi yang akan diuji (misalnya, kemoprevensi, terapi sitotoksik, atau imunoterapi). Homologi antara organ target pada hewan dan manusia juga merupakan faktor krusial. Misalnya, kulit babi sering dianggap sebagai model yang superior untuk penelitian kanker kulit karena kesamaan strukturalnya dengan kulit manusia, meskipun

mencit lebih sering digunakan karena alasan kepraktisan (Zhou et al., 2024).

Pertimbangan etis, yang diwujudkan dalam prinsip 3Rs, harus menjadi bagian integral dari setiap tahap pemilihan. Sebelum memutuskan untuk menggunakan hewan, peneliti harus secara meyakinkan menunjukkan bahwa pertanyaan penelitian tidak dapat dijawab secara memadai melalui metode alternatif (*Replacement*). Jika penggunaan hewan tidak dapat dihindari, jumlah hewan harus diminimalkan (*Reduction*) melalui desain eksperimental yang efisien dan analisis statistik yang tepat. Terakhir, semua prosedur harus dioptimalkan untuk meminimalkan rasa sakit dan penderitaan hewan (*Refinement*), sebuah prinsip yang akan dibahas lebih lanjut (Ruggieri et al., 2021).

Pada akhirnya, dasar pemilihan model hewan Non-GMO adalah pencarian keseimbangan antara relevansi biologis, kepraktisan, dan tanggung jawab etis. Model yang ideal harus mampu merekapitulasi aspek-aspek kunci dari penyakit manusia yang sedang diteliti, dapat direproduksi, dan memungkinkan pengumpulan data yang dapat ditafsirkan dengan jelas (Sellers et al., 2022). Pemahaman yang komprehensif terhadap kelebihan dan kekurangan setiap model akan memberdayakan peneliti untuk membuat pilihan yang terinformasi, yang pada akhirnya akan meningkatkan kualitas dan dampak dari penelitian kanker.

Contoh Kasus: Seorang peneliti ingin menguji efikasi ekstrak kunyit sebagai agen kemopreventif untuk kanker usus besar yang dipicu oleh pola makan tinggi lemak. Menggunakan model rekayasa genetika seperti mencit APC (Min/+) mungkin kurang ideal karena model ini didorong oleh mutasi genetik tunggal yang diwariskan, bukan oleh faktor lingkungan seperti diet. Sebaliknya, model induksi kimiawi menggunakan *azoxymethane* (AOM) pada tikus yang diberi diet tinggi lemak akan menjadi pilihan yang jauh lebih relevan. Model ini lebih akurat meniru perkembangan kanker usus besar sporadis pada manusia yang dipengaruhi oleh faktor gaya hidup dan inflamasi kronis (Neto et al., 2023). Pemilihan ini memungkinkan

evaluasi efek kunyit dalam konteks biologis yang lebih sesuai dengan target populasi manusia.

1.1.1. Kelebihan Model Alami dan Induksi dibanding Rekayasa Genetika (GMO)

Model kanker alami dan induksi menawarkan keunggulan yang berbeda, namun saling melengkapi jika dibandingkan dengan model rekayasa genetika (GMO). Kelebihan utama terletak pada kemampuannya untuk merefleksikan proses karsinogenesis sporadis, yang mencakup sekitar 90-95% dari semua kasus kanker pada manusia (Sewduth & Georgelou, 2024). Tumor pada model ini muncul dari sel-sel normal yang mengalami transformasi maligna akibat paparan karsinogen atau sebagai bagian dari proses penuaan, dalam konteks sistem fisiologis dan imunologis yang utuh. Hal ini memungkinkan studi tentang interaksi dinamis antara sel tumor yang sedang berkembang dengan lingkungan mikronya, termasuk respons imun anti-tumor dan pro-tumor, yang sering kali sulit direplikasi secara akurat dalam model GMO di mana tumor muncul secara artifisial akibat ekspresi onkogen atau hilangnya gen supresor tumor tertentu (Li et al., 2021).

Kelebihan signifikan lainnya adalah heterogenitas tumor yang dihasilkan. Karsinogen kimiawi bekerja dengan menyebabkan kerusakan DNA yang acak, yang mengarah pada perkembangan tumor dengan lanskap mutasi yang beragam, baik di antara hewan yang berbeda maupun di dalam tumor individu itu sendiri (Cora, 2022). Heterogenitas intratumoral ini sangat mencerminkan kondisi klinis dan merupakan faktor utama penyebab resistensi terapi. Dengan demikian, model induksi menjadi platform yang sangat baik untuk menguji terapi yang dirancang untuk mengatasi resistensi atau untuk mengevaluasi rejimen kombinasi yang menargetkan berbagai sub-populasi sel kanker (Zhou et al., 2023). Sebaliknya, tumor pada model GMO sering kali lebih homogen karena didorong oleh peristiwa genetik pemicu yang sama di setiap sel.

1.1.2. Prinsip Etika 3Rs (Replacement, Reduction, Refinement)

Prinsip 3Rs merupakan pilar etika yang fundamental dalam penggunaan hewan untuk tujuan ilmiah dan wajib menjadi pertimbangan utama dalam setiap desain penelitian. Konsep ini pertama kali diperkenalkan oleh Russell dan Burch pada tahun 1959 dan kini telah menjadi standar emas internasional (Richmond, 2020). Prinsip pertama, *Replacement* (Penggantian), menuntut peneliti untuk sebisa mungkin mengganti penggunaan hewan dengan metode alternatif. Ini bisa mencakup penggunaan kultur sel (*in vitro*), organoid, model komputasi (*in silico*), atau bahkan invertebrata seperti lalat buah atau cacing nematoda untuk studi penyaringan awal (Ruggieri et al., 2021). Hanya ketika pertanyaan penelitian tidak dapat dijawab secara memadai oleh alternatif-alternatif di atas, kondisi inilah penggunaan hewan vertebrata dapat dibenarkan.

Prinsip kedua, *Reduction* (Pengurangan), berfokus pada penggunaan jumlah hewan minimum yang diperlukan untuk memperoleh data yang valid dan dapat direproduksi secara statistik. Hal ini dapat dicapai melalui desain eksperimental yang cermat, seperti penggunaan kelompok kontrol yang tepat, perhitungan ukuran sampel (*sample size calculation*) yang berbasis kekuatan statistik, dan penggunaan teknik pencitraan longitudinal (*longitudinal imaging*) yang memungkinkan setiap hewan berfungsi sebagai kontrolnya sendiri dari waktu ke waktu (Sellers et al., 2022). Prinsip ketiga, *Refinement* (Penyempurnaan), bertujuan untuk meminimalkan potensi rasa sakit, penderitaan, atau stres yang dialami hewan. Ini mencakup segala aspek, mulai dari penyediaan kandang yang diperkaya (*environmental enrichment*), penggunaan teknik penanganan yang lembut (*gentle handling*), pemberian analgesia dan anestesi yang adekuat selama dan setelah prosedur yang menyakitkan, hingga penentuan titik akhir manusiawi (*humane endpoints*) untuk mencegah penderitaan yang tidak perlu (Richmond, 2020).

1.1.3. Homologi Fisiologis: Mencit, Tikus, Kelinci, dan Hamster

Pemilihan spesies hewan model sangat bergantung pada tingkat homologi atau kesamaan biologis dengan manusia dalam konteks penyakit yang diteliti. Mencit (*Mus musculus*) dan tikus (*Rattus norvegicus*) adalah hewan pengerat yang paling dominan digunakan dalam penelitian kanker karena berbagai alasan praktis dan biologis. Secara genetik, genom mencit dan manusia berbagi sekitar 85% urutan pengkode protein, menjadikan mereka model yang kuat untuk mempelajari fungsi gen (Zhou et al., 2023). Keduanya memiliki siklus reproduksi yang cepat, ukuran tubuh yang kecil, dan biaya pemeliharaan yang relatif rendah. Namun, terdapat perbedaan penting, misalnya dalam metabolisme obat di hati (aktivitas sitokrom P450) dan beberapa aspek sistem imun, yang harus dipertimbangkan saat menerjemahkan hasil (Li et al., 2021).

Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) menawarkan keunggulan dalam studi yang memerlukan ukuran tubuh lebih besar, seperti untuk pengujian perangkat medis, prosedur bedah, atau farmakokinetik di mana volume darah yang lebih besar diperlukan untuk pengambilan sampel berulang. Sistem kardiovaskular dan metabolisme lipid mereka lebih mirip dengan manusia dibandingkan dengan hewan pengerat, menjadikannya model yang baik untuk studi toksisitas kardio atau penelitian aterosklerosis (Sellers et al., 2022). Hamster (*Mesocricetus auratus*), terutama hamster emas Suriah, memiliki keunikan pada kantung pipinya (*cheek pouch*) yang merupakan situs *immunologically privileged*, membuatnya sangat berguna untuk studi transplantasi tumor (xenograft) tanpa memerlukan hewan dengan defisiensi imun. Selain itu, hamster juga merupakan model yang mapan untuk kanker pankreas dan saluran empedu yang diinduksi secara kimiawi (Sewduth & Georgelou, 2024).

1.1.4. Justifikasi penggunaan dan pertimbangan yang perlu diperhatikan

Justifikasi penggunaan hewan model dalam proposal penelitian atau naskah publikasi harus didasarkan pada argumen ilmiah yang kuat

dan pertimbangan etis yang transparan. Peneliti harus secara eksplisit menyatakan mengapa pertanyaan penelitian mereka tidak dapat dijawab melalui metode non-hewan (*replacement*). Argumen ini harus melampaui sekadar menyatakan bahwa model *in vivo* adalah "standar emas"; harus ada penjelasan spesifik mengenai proses biologis kompleks (misalnya, angiogenesis, metastasis, respons imun sistemik) yang hanya dapat dipelajari secara memadai dalam organisme hidup yang utuh (Ruggieri et al., 2021). Pemilihan spesies dan galur tertentu juga harus dijustifikasi berdasarkan relevansinya dengan biologi kanker manusia yang sedang dipelajari, dengan mengutip literatur yang mendukung homologi fisiologis atau patologis (Sellers et al., 2022).

Beberapa pertimbangan penting harus diperhatikan secara cermat. Pertama adalah pemilihan galur (*strain*) hewan. Galur yang berbeda dalam spesies yang sama dapat menunjukkan kerentanan yang sangat berbeda terhadap karsinogen atau pertumbuhan tumor. Misalnya, galur mencit BALB/c cenderung mengembangkan respons imun Th2, sedangkan C57BL/6 cenderung ke arah Th1, yang dapat secara dramatis memengaruhi hasil studi imunoterapi (Zhou et al., 2023). Kedua, faktor lingkungan seperti diet, siklus terang-gelap, dan tingkat kebisingan di fasilitas hewan dapat menjadi variabel perancu (*confounding variables*) yang signifikan dan harus distandardisasi dan dilaporkan secara detail. Ketiga, kesehatan mikrobiologis hewan, termasuk status bebas patogen spesifik (*Specific Pathogen-Free* atau SPF), harus dipastikan untuk menghindari hasil yang bias akibat infeksi subklinis.

1.1.5. Urutan pemilihan hewan model kanker

Proses pemilihan hewan model kanker yang ideal mengikuti alur keputusan yang logis dan bertahap untuk memastikan kesesuaian maksimal dengan tujuan penelitian. Langkah pertama adalah mendefinisikan dengan jelas pertanyaan penelitian dan hipotesis. Apakah tujuannya untuk mengidentifikasi mekanisme dasar, menyaring kandidat obat, atau mengevaluasi toksisitas? Jawaban atas pertanyaan ini akan mempersempit pilihan model (Li et al., 2021).

Langkah kedua adalah melakukan tinjauan literatur yang komprehensif untuk mengidentifikasi model-model yang telah divalidasi dan umum digunakan untuk jenis kanker yang diminati. Penilaian kritis terhadap kelebihan dan kekurangan dari model-model yang ada sangat penting pada tahap ini.

Langkah ketiga melibatkan pertimbangan homologi. Peneliti harus mengevaluasi sejauh mana fitur-fitur kunci dari kanker manusia (misalnya, histopatologi, penanda molekuler, lokasi anatomis, pola metastasis) direplikasi oleh model kandidat (Neto et al., 2023). Langkah keempat adalah evaluasi kepraktisan, yang mencakup faktor-faktor seperti biaya, ketersediaan hewan, persyaratan keahlian teknis (misalnya, untuk bedah mikro atau pencitraan), dan durasi eksperimen. Terakhir, dan yang paling penting, semua pilihan harus disaring melalui lensa etika 3Rs (Ruggieri et al., 2021). Proses ini memastikan bahwa model yang dipilih pada akhirnya tidak hanya paling sesuai secara ilmiah, tetapi juga paling bertanggung jawab secara etis.

1.2. Induksi Hewan Model dengan Karsinogen

Penggunaan karsinogen kimiawi untuk menginduksi tumor pada hewan laboratorium adalah salah satu metode tertua dan paling mapan dalam onkologi eksperimental. Metode ini didasarkan pada prinsip bahwa paparan zat-zat tertentu dapat memicu serangkaian perubahan genetik dan epigenetik pada sel normal, yang secara bertahap mendorong transformasi menjadi sel kanker (Cora, 2022). Pendekatan ini sangat berharga karena mampu meniru etiologi banyak kanker manusia yang terkait dengan paparan lingkungan, seperti kanker paru-paru akibat asap rokok atau kanker hati akibat aflatoksin. Model-model ini memungkinkan peneliti untuk mempelajari seluruh spektrum karsinogenesis, mulai dari tahap inisiasi (kerusakan DNA awal), promosi (proliferasi sel yang rusak), hingga progresi (perolehan sifat-sifat ganas seperti invasi dan metastasis) dalam konteks fisiologis yang relevan (Sewduth & Georgelou, 2024).

Mekanisme kerja karsinogen kimiawi secara umum melibatkan kemampuannya untuk membentuk aduk DNA (*DNA adducts*), yaitu ikatan kovalen antara karsinogen (atau metabolit aktifnya) dengan basa DNA. Jika aduk ini tidak diperbaiki oleh mekanisme perbaikan DNA seluler sebelum replikasi DNA, mereka dapat menyebabkan mutasi permanen pada gen-gen kritis yang mengontrol pertumbuhan sel, seperti onkogen dan gen supresor tumor (Zhang et al., 2025). Banyak karsinogen merupakan *procarcinogens*, artinya mereka memerlukan aktivasi metabolik di dalam tubuh, biasanya oleh enzim sitokrom P450 di hati, untuk diubah menjadi elektrofil reaktif yang dapat menyerang DNA. Variasi dalam aktivitas enzim-enzim ini antar spesies dan bahkan antar galur dapat menjelaskan perbedaan kerentanan terhadap karsinogenesis kimiawi.

Pemilihan karsinogen yang tepat sangat bergantung pada jenis kanker yang ingin dimodelkan. Beberapa karsinogen menunjukkan organotropisme yang kuat, artinya mereka secara istimewa menyebabkan tumor pada organ tertentu. Sebagai contoh, *azoxymethane* (AOM) adalah karsinogen spesifik usus besar yang banyak digunakan untuk membuat model kanker kolorektal, sementara *diethylnitrosamine* (DEN) secara spesifik menargetkan hati untuk menginduksi karsinoma hepatoseluler (Neto et al., 2023). Di sisi lain, beberapa karsinogen seperti *N-methyl-N-nitrosourea* (MNU) dapat menginduksi tumor di berbagai organ tergantung pada rute pemberian dan status hormonal hewan.

Dosis, rute pemberian, dan jadwal paparan adalah parameter kritis yang harus dikontrol dengan ketat untuk memastikan reproduktifitas model. Dosis yang terlalu rendah mungkin gagal menginduksi tumor dalam jangka waktu yang wajar, sedangkan dosis yang terlalu tinggi dapat menyebabkan toksisitas akut dan kematian hewan sebelum tumor sempat berkembang (Cora, 2022). Rute pemberian, apakah oral (melalui makanan atau gavage), topikal (dioleskan ke kulit), intraperitoneal, atau intravena, akan menentukan distribusi karsinogen di dalam tubuh dan organ mana yang paling banyak terpapar. Protokol yang divalidasi dengan baik,

yang sering kali melibatkan kombinasi inisiator dan promotor tumor, sangat penting untuk keberhasilan induksi.

Meskipun model induksi karsinogen menawarkan relevansi etiologis yang tinggi, model ini juga memiliki tantangan. Periode latensi yang panjang, yang bisa memakan waktu berbulan-bulan, membuat beberapa model ini tidak praktis untuk studi penyaringan obat skala besar (Li et al., 2021). Selain itu, variabilitas dalam insiden dan pertumbuhan tumor antar hewan dapat menjadi masalah, yang memerlukan kelompok hewan yang lebih besar untuk mendapatkan signifikansi statistik. Meskipun demikian, kemampuan model ini untuk mereplikasi heterogenitas dan evolusi tumor menjadikannya alat yang tak ternilai untuk penelitian mekanisme karsinogenesis, kemoprevensi, dan evaluasi terapi baru dalam lingkungan mikro tumor yang kompleks dan sistem imun yang utuh.

Analogi: Menginduksi kanker dengan karsinogen kimiawi dapat diibaratkan seperti menanam tanaman di tanah yang telah disebar dengan benih gulma secara acak. Karsinogen adalah "benih gulma" yang disebar di seluruh "tanah" (tubuh hewan). Tidak semua benih akan tumbuh, dan yang tumbuh pun tidak akan muncul di lokasi yang sama atau pada waktu yang sama. Beberapa "gulma" (tumor) akan tumbuh lebih cepat dan lebih agresif daripada yang lain. Proses ini sangat berbeda dengan model rekayasa genetika, yang lebih mirip dengan menanam satu jenis bibit unggul di lokasi yang telah ditentukan. "Taman gulma" yang dihasilkan dari induksi karsinogen mungkin lebih sulit diprediksi, tetapi keragaman dan sifatnya yang "liar" lebih mencerminkan bagaimana kanker sporadis muncul dan berkembang di alam nyata.

1.2.1. Karsinogen Kimiawi: Mekanisme Kerja dan Bioaktivasi

Karsinogen kimiawi adalah senyawa yang dapat menyebabkan kanker, biasanya dengan merusak DNA dan mengganggu proses seluler normal. Mekanisme kerjanya dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori utama: genotoksik dan non-genotoksik. Karsinogen genotoksik bekerja dengan berinteraksi langsung atau tidak langsung dengan DNA, menyebabkan kerusakan struktural seperti

pembentukan aduk, pemutusan untai, atau modifikasi basa (Zhang et al., 2025). Jika kerusakan ini tidak diperbaiki sebelum sel bereplikasi, akan terjadi mutasi permanen. Banyak dari karsinogen ini adalah pro-karsinogen yang memerlukan bioaktivasi metabolik, terutama oleh enzim sitokrom P450 (CYP) di hati dan jaringan lain, untuk mengubahnya menjadi metabolit elektrofilik yang sangat reaktif dan mampu menyerang molekul DNA yang kaya nukleofil (Cora, 2022).

Karsinogen non-genotoksik, di sisi lain, tidak secara langsung merusak DNA tetapi mendorong karsinogenesis melalui mekanisme lain. Ini dapat mencakup promosi proliferasi sel, penghambatan apoptosis (kematian sel terprogram), induksi stres oksidatif kronis, atau modulasi jalur pensinyalan seluler yang mengontrol pertumbuhan (Sewduth & Georgelou, 2024). Senyawa-senyawa ini sering kali bertindak sebagai promotor tumor, yang berarti mereka mempercepat perkembangan sel-sel yang telah mengalami inisiasi (kerusakan DNA awal) oleh karsinogen genotoksik. Contohnya termasuk ester forbol seperti TPA (*12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate*), yang sering digunakan dalam model karsinogenesis kulit dua tahap setelah inisiasi oleh DMBA.

1.2.1.1. Jenis-jenis karsinogen yang digunakan sebagai induktor

Berbagai jenis karsinogen kimiawi digunakan dalam penelitian untuk menginduksi tumor secara organ-spesifik. Senyawa-senyawa ini dapat dikelompokkan berdasarkan struktur kimianya, seperti hidrokarbon aromatik polisiklik (PAHs), nitrosamin, alkilator, dan amina aromatik (Sewduth & Georgelou, 2024). PAHs, seperti *dimethylbenz[a]anthracene* (DMBA) dan *benzo[a]pyrene* (BaP), adalah produk pembakaran tidak sempurna dari bahan organik dan dikenal kuat dalam menginduksi kanker kulit dan payudara. Nitrosamin, seperti *N-methyl-N-nitrosourea* (MNU) dan *diethylnitrosamine* (DEN), adalah agen alkilasi kuat yang dapat menyebabkan tumor di berbagai organ termasuk payudara, saluran cerna, dan hati (Zhang et al., 2025). *Azoxymethane* (AOM) dan

prekursornya, 1,2-dimethylhydrazine (DMH), secara spesifik dimetabolisme di usus besar, menjadikannya pilihan utama untuk model kanker kolorektal pada hewan pengerat (Neto et al., 2023). Pemilihan karsinogen yang tepat, bersama dengan penentuan dosis, rute, dan jadwal pemberian yang cermat, adalah kunci untuk mengembangkan model tumor yang andal dan relevan.

1.2.1.2. DMBA (Dimethylbenz[a]anthracene): Penggunaan pada kanker payudara dan kulit, cara pemberian (oral/topikal), dan dosis standar

DMBA adalah salah satu hidrokarbon aromatik polisiklik (PAH) yang paling poten dan banyak digunakan untuk menginduksi adenokarsinoma mammae (kanker payudara) pada tikus dan papiloma/karsinoma sel skuamosa pada kulit mencit (Kling, 2023). Untuk model kanker payudara, DMBA paling efektif diberikan secara oral melalui *gavage* pada tikus betina muda (usia sekitar 50-60 hari), karena kelenjar susu pada usia ini sedang dalam fase perkembangan aktif dan sangat rentan terhadap transformasi neoplastik. Dosis tunggal atau multipel dapat digunakan, dengan dosis total yang umum berkisar antara 20 hingga 80 mg/kg berat badan, tergantung pada galur tikus (misalnya, Sprague-Dawley sangat rentan) (Li et al., 2021). Untuk model kanker kulit, DMBA digunakan sebagai inisiator. Dosis rendah (misalnya, 25-100 nmol) diaplikasikan secara topikal satu kali ke area punggung mencit yang telah dicukur. Aplikasi ini kemudian diikuti oleh aplikasi berulang (biasanya dua kali seminggu) dari agen promotor seperti TPA selama beberapa minggu untuk mendorong perkembangan tumor (Zhou et al., 2024).

1.2.1.3. NMU/MNU (Nitrosourea): Penggunaan pada kanker payudara dan saluran cerna

N-methyl-N-nitrosourea (MNU atau NMU) adalah agen alkilasi kerja langsung yang tidak memerlukan aktivasi metabolik, sehingga memungkinkannya menginduksi tumor di berbagai lokasi tergantung pada rute pemberian (Zhang et al., 2025). Seperti DMBA, MNU adalah induser yang sangat efektif untuk kanker payudara pada tikus, terutama pada galur Sprague-Dawley dan Wistar.

Keunggulannya dibandingkan DMBA adalah rute pemberiannya bisa lebih terkontrol melalui injeksi intravena (IV) atau intraperitoneal (IP), biasanya dengan dosis sekitar 50 mg/kg berat badan, yang mengurangi variabilitas penyerapan yang mungkin terjadi pada pemberian oral (Kling, 2023). Selain kanker payudara, MNU juga digunakan untuk menginduksi tumor di saluran cerna, termasuk lambung dan usus besar, terutama bila diberikan melalui air minum atau *gavage* oral (Wang et al., 2025). Kemampuannya menginduksi mutasi titik spesifik pada onkogen seperti *Ras* membuat model ini sangat relevan untuk mempelajari karsinogenesis yang didorong oleh mutasi spesifik.

1.2.1.4. AOM (Azoxymethane): Spesifik untuk kanker kolorektal

Azoxymethane (AOM) adalah karsinogen yang paling banyak digunakan dan divalidasi dengan baik untuk membuat model kanker kolorektal (CRC) pada mencit dan tikus (Neto et al., 2023). AOM adalah pro-karsinogen yang setelah diserap akan mengalami hidroksilasi di hati menjadi *methylazoxymethanol* (MAM) dan kemudian dikonjugasikan dengan asam glukuronat. Konjugat ini diekskresikan dalam empedu ke usus, di mana enzim bakteri usus (β-glukuronidase) melepaskan MAM yang tidak stabil. MAM kemudian secara spontan terurai menjadi ion metildiazonium, agen metilasi yang sangat reaktif yang menyebabkan aduk O6-metilguanin pada DNA sel epitel usus besar, yang mengarah pada mutasi G-ke-A pada gen seperti *Kras* dan *β-catenin* (Boopathy et al., 2025). Protokol standar biasanya melibatkan serangkaian injeksi IP mingguan (misalnya, 10-15 mg/kg) selama beberapa minggu. Untuk mempercepat dan menyinkronkan perkembangan tumor, AOM sering dikombinasikan dengan agen pemicu inflamasi seperti *dextran sulfate sodium* (DSS) yang diberikan dalam air minum, menciptakan model kanker terkait kolitis yang sangat relevan secara klinis (Nascimento-Gonçalves et al., 2021).

1.2.1.5. DEN (Diethylnitrosamine): Spesifik untuk hepatokarsinogenesis

Diethylnitrosamine (DEN) adalah anggota keluarga nitrosamin yang memiliki tropisme kuat terhadap hati, menjadikannya karsinogen pilihan untuk menginduksi karsinoma hepatoseluler (HCC) pada hewan pengerat (Li et al., 2021). Seperti karsinogen lainnya, DEN adalah pro-karsinogen yang membutuhkan bioaktivasi oleh enzim sitokrom P450 di hati menjadi spesies elektrofilik yang merusak DNA hepatosit. Model induksi HCC dengan DEN dapat dilakukan dengan berbagai cara. Salah satu protokol yang paling umum adalah memberikan injeksi IP tunggal DEN pada mencit jantan muda (usia sekitar 14-15 hari), yang sangat rentan pada fase ini, diikuti oleh periode promosi yang panjang (beberapa bulan) di mana tumor berkembang secara spontan (Sewduth & Georgelou, 2024). Protokol lain menggunakan paparan DEN kronis dosis rendah dalam air minum. Model ini sangat berharga karena perkembangan tumor pada hewan mereplikasi sekuens patologis HCC pada manusia, mulai dari cedera hati kronis, peradangan, fibrosis/sirosis, nodul displastik, hingga akhirnya karsinoma invasif, menjadikannya platform yang sangat baik untuk menguji agen kemopreventif dan terapeutik untuk kanker hati.

1.3. Model Transplantasi Allograft

Model transplantasi allograft melibatkan implantasi sel kanker atau fragmen tumor dari satu individu ke individu lain dalam spesies yang sama tetapi dengan latar belakang genetik yang berbeda. Dalam konteks penelitian praklinis, model ini paling sering digunakan dalam bentuknya yang termodifikasi, yaitu model singenik (*syngeneic*), di mana sel kanker yang berasal dari galur hewan tertentu (misalnya, mencit C57BL/6) ditransplantasikan ke hewan resipien dari galur yang sama persis (C57BL/6) (Zhou et al., 2023). Pendekatan ini memiliki keunggulan fundamental: karena donor dan resipien secara genetik identik, sistem imun resipien mengenali sel tumor sebagai "milik sendiri" (*self*) dan tidak menolaknya. Hal ini memungkinkan studi pertumbuhan tumor dan respons terhadap

terapi dalam konteks sistem imun yang sepenuhnya kompeten, menjadikannya model pilihan untuk penelitian imunoterapi, seperti inhibitor *checkpoint* atau vaksin kanker (Li et al., 2021).

Keuntungan utama dari model allograft singenik adalah kecepatan, efisiensi, dan reproduktifitasnya. Berbeda dengan model induksi kimiawi yang bisa memakan waktu berbulan-bulan untuk mengembangkan tumor dengan variabilitas yang tinggi, model transplantasi ini dapat menghasilkan tumor yang dapat diukur dalam hitungan hari atau minggu setelah implantasi (Vlachogiannis et al., 2021). Tingkat pertumbuhan tumor biasanya seragam di antara hewan-hewan dalam kelompok eksperimental yang sama, yang mengurangi jumlah hewan yang dibutuhkan untuk mencapai kekuatan statistik (*Reduction*). Fleksibilitasnya juga tinggi, karena lini-lini sel tumor dengan karakteristik yang berbeda (misalnya, tingkat pertumbuhan cepat vs lambat, ekspresi antigen tertentu) dapat dipilih sesuai dengan pertanyaan penelitian.

Metode implantasi dapat divariasikan untuk meniru berbagai skenario klinis. Metode yang paling umum adalah implantasi subkutan (SC), di mana suspensi sel tumor disuntikkan di bawah kulit, biasanya di sisi panggul (*flank*). Lokasi ini memungkinkan pemantauan dan pengukuran pertumbuhan tumor yang mudah menggunakan kaliper (Li et al., 2021). Namun, model SC kurang mereplikasi lingkungan mikro organ asli tempat tumor biasanya tumbuh. Untuk mengatasi hal ini, dikembangkan model ortotopik, di mana sel tumor diimplantasikan langsung ke organ yang sesuai (misalnya, sel kanker payudara ke dalam bantalan lemak susu, sel kanker usus besar ke dalam sekum, atau sel kanker prostat ke dalam kelenjar prostat). Model ortotopik secara umum dianggap lebih relevan secara klinis karena lingkungan mikro organ yang tepat dapat secara signifikan mempengaruhi pertumbuhan tumor, angiogenesis, invasi, dan metastasis (Xue et al., 2025).

Meskipun memiliki banyak keuntungan, model allograft singenik juga memiliki keterbatasan. Lini sel yang digunakan sering kali telah dikultur secara *in vitro* untuk waktu yang lama, yang dapat

menyebabkan penyimpangan genetik dan fenotipik dari tumor primer aslinya (drifting). Hal ini dapat mengubah antigenisitasnya atau membuatnya lebih agresif daripada tumor yang muncul secara spontan (Zhou et al., 2023). Selain itu, model ini tidak mereplikasi tahap awal karsinogenesis (inisiasi dan promosi), karena penelitian dimulai dengan populasi sel kanker yang sudah terbentuk sepenuhnya. Oleh karena itu, model ini kurang cocok untuk studi kemoprevensi yang menargetkan lesi prakanker.

Pemilihan lini sel dan galur hewan yang tepat adalah kunci keberhasilan model ini. Lini sel harus dikarakterisasi dengan baik secara molekuler dan patologis, dan harus dipastikan bebas dari kontaminasi, terutama oleh *Mycoplasma*. Kecocokan antara lini sel dan galur inang sangat penting; misalnya, lini sel B16 melanoma berasal dari mencit C57BL/6 dan harus ditransplantasikan ke mencit C57BL/6, sedangkan lini sel karsinoma kolon CT26 berasal dari BALB/c dan harus digunakan pada mencit BALB/c (Li et al., 2021). Kesalahan dalam mencocokkan ini akan menyebabkan penolakan imun yang cepat dan kegagalan pertumbuhan tumor.

Analogi: Model transplantasi allograft singenik dapat dianalogikan dengan memindahkan tanaman yang sudah tumbuh dari satu pot ke pot lain yang berisi jenis tanah yang sama persis. Tanaman (sel tumor) sudah terbentuk dan siap tumbuh. Tanah (hewan resipien) memiliki komposisi yang identik dengan tempat asal tanaman, sehingga tanaman tidak mengalami "syok" atau penolakan dan dapat segera melanjutkan pertumbuhannya. Ini adalah proses yang cepat dan dapat diprediksi. Sebaliknya, model ortotopik adalah seperti memindahkan tanaman tersebut kembali ke habitat aslinya di kebun, di mana interaksi dengan tanah, serangga, dan mikroorganisme asli akan memengaruhi pertumbuhannya secara lebih kompleks dan realistis.

1.3.1. Model yang banyak digunakan (metode subkutan dan ortotopik)

Metode implantasi tumor adalah faktor penentu dalam model transplantasi, dengan dua pendekatan utama yang paling banyak

digunakan: subkutan (SC) dan ortotopik. Model subkutan adalah yang paling sederhana dan paling umum, melibatkan injeksi suspensi sel tumor ke dalam ruang di bawah kulit, biasanya di sisi panggul hewan (Li et al., 2021). Keunggulan utamanya adalah kemudahan teknis dan pemantauan tumor yang non-invasif. Pertumbuhan tumor dapat dengan mudah diukur secara berkala menggunakan kaliper digital, memungkinkan pengumpulan data kurva pertumbuhan yang akurat. Model ini sangat berguna untuk studi penyaringan awal efikasi obat antikanker, di mana titik akhir utamanya adalah penghambatan pertumbuhan tumor primer (Zhou et al., 2023).

Model ortotopik, meskipun secara teknis lebih menantang dan seringkali memerlukan prosedur bedah, menawarkan tingkat relevansi klinis yang lebih tinggi. Dalam model ini, sel-sel tumor ditanamkan ke dalam organ asal tumor tersebut (misalnya, sel glioblastoma ke otak, sel karsinoma pankreas ke pankreas) (Xue et al., 2025). Pertumbuhan tumor dalam lingkungan mikro yang benar secara fisiologis sangat penting karena interaksi antara sel kanker dan sel stroma di sekitarnya (seperti fibroblas, sel imun, dan sel endotel) secara signifikan memengaruhi semua aspek patologi tumor, termasuk angiogenesis, invasi lokal, dan yang terpenting, metastasis ke organ jauh. Fenomena metastasis sering kali direplikasi secara lebih akurat dalam model ortotopik dibandingkan dengan model subkutan, di mana metastasis jarang terjadi (Vlachogiannis et al., 2021). Pemantauan tumor dalam model ortotopik biasanya memerlukan teknik pencitraan *in vivo* seperti *bioluminescence imaging* (BLI), ultrasonografi, atau MRI.

1.3.2. Model Allograft Singenik: Transplantasi dalam galur yang sama

Model allograft singenik adalah landasan dari penelitian imuno-onkologi praklinis. Kuncinya adalah penggunaan donor dan resipien dari galur *inbred* yang sama, yang secara efektif identik secara genetik (seperti kembar identik) (Zhou et al., 2023). Karena tidak ada perbedaan antigen histokompatibilitas utama (MHC) antara tumor dan inang, sel-sel tumor yang ditransplantasikan tidak dikenali

sebagai benda asing dan tidak ditolak oleh sistem imun resipien. Hal ini menciptakan "jendela" di mana interaksi antara sistem imun yang kompeten dan sel tumor yang sedang tumbuh dapat dipelajari secara mendalam. Model ini sangat penting untuk mengevaluasi efikasi imunoterapi seperti antibodi penghambat *checkpoint* (anti-PD-1, anti-CTLA-4), terapi sel CAR-T, atau vaksin kanker, karena mekanisme kerja terapi ini sepenuhnya bergantung pada adanya sistem imun yang fungsional (Li et al., 2021).

Keberhasilan model singenik bergantung pada ketersediaan lini sel tumor yang berasal dari galur *inbred* yang umum digunakan seperti C57BL/6 dan BALB/c. Contoh klasik termasuk lini sel melanoma B16-F10 dan karsinoma paru Lewis (LLC) untuk galur C57BL/6, serta lini sel karsinoma kolon CT26 dan karsinoma mammae 4T1 untuk galur BALB/c (Vlachogiannis et al., 2021). Model 4T1, misalnya, sangat dihargai karena kemampuannya untuk bermetastasis secara spontan dari lokasi primer (bantalan lemak susu) ke paru-paru, hati, dan tulang setelah implantasi ortotopik, sehingga sangat meniru kanker payudara stadium lanjut pada manusia. Pemilihan model singenik yang tepat memungkinkan peneliti untuk menjawab pertanyaan spesifik tentang bagaimana terapi baru memodulasi respons imun anti-tumor dalam lingkungan mikro yang relevan.

1.4. Model Transplantable Singenik (Contoh dan Metodenya)

Model transplantable singenik merupakan perluasan dari konsep allograft singenik, yang merujuk pada lini-lini sel tumor spesifik yang telah terbukti dapat ditransplantasikan dan tumbuh secara andal pada galur hewan yang kompatibel. Lini-lini sel ini menjadi "reagen" biologis yang terstandarisasi untuk penelitian kanker (Li et al., 2021). Contoh-contoh yang paling sering digunakan mencakup spektrum jenis kanker yang luas. Untuk kanker usus besar, lini sel CT26 (berasal dari BALB/c) dan MC38 (berasal dari C57BL/6) adalah model standar. Keduanya sangat imunogenik dan responsif terhadap imunoterapi penghambat *checkpoint*, menjadikannya alat kerja utama dalam bidang imuno-onkologi (Neto et al., 2023). Untuk

melanoma, lini sel B16-F10 (C57BL/6) dikenal karena pertumbuhannya yang agresif dan kemampuannya untuk bermetastasis ke paru-paru, meskipun dianggap "dingin" secara imunologis (kurang imunogenik) dan sering digunakan untuk menguji terapi yang bertujuan mengubah tumor dingin menjadi "panas".

Untuk kanker payudara, lini sel 4T1 (BALB/c) adalah model yang sangat agresif yang meniru kanker payudara *triple-negative* pada manusia dan terkenal karena kemampuannya untuk bermetastasis secara spontan dan luas (Zhou et al., 2023). Sebaliknya, lini sel E0771 (C57BL/6) adalah model untuk kanker payudara yang lebih mirip subtipe luminal dan juga mampu bermetastasis. Untuk kanker paru-paru, *Lewis Lung Carcinoma* (LLC) (C57BL/6) adalah model yang paling umum digunakan. Untuk kanker pankreas, lini sel KPC (berasal dari model tikus rekayasa genetika K-rasLSL-G12D/+; Trp53LSL-R172H/+; Pdx-1-Cre) yang diadaptasi untuk tumbuh pada mencit C57BL/6 menyediakan model yang sangat relevan secara patologis (Li et al., 2021).

Metode untuk menggunakan model ini dimulai dengan kultur lini sel yang dipilih secara *in vitro* dalam kondisi steril. Sel-sel dipanen saat berada dalam fase pertumbuhan logaritmik untuk memastikan viabilitas yang tinggi. Sel-sel tersebut kemudian dicuci untuk menghilangkan media kultur dan dihitung secara akurat menggunakan *hemocytometer* atau penghitung sel otomatis (Vlachogiannis et al., 2021). Suspensi sel kemudian disiapkan dalam media bebas serum steril atau saline buffer fosfat (PBS) pada konsentrasi yang diinginkan (misalnya, 1 x 10^6 sel per 100 mikroliter). Menggunakan jarum suntik tuberkulin, volume sel yang tepat diinjeksikan secara hati-hati ke lokasi yang diinginkan pada hewan yang telah dianestesi, baik subkutan maupun ortotopik. Teknik yang aseptik dan penanganan sel yang lembut sangat penting untuk memastikan keberhasilan implantasi dan mencegah infeksi atau kematian sel.

1.5. Rangkuman Bab

- Pemilihan hewan model Non-GMO didasarkan pada tujuan untuk meniru karsinogenesis sporadis manusia, yang melibatkan heterogenitas tumor dan interaksi dengan sistem imun yang utuh.
- Model alami dan induksi memiliki kelebihan dalam mereplikasi proses karsinogenesis bertahap dan keragaman klonal, berbeda dengan model GMO yang didorong oleh mutasi spesifik.
- Prinsip etika 3Rs (*Replacement, Reduction, Refinement*) adalah landasan fundamental yang harus diterapkan dalam semua tahap penelitian, mulai dari justifikasi penggunaan hingga penyempurnaan prosedur.
- Homologi fisiologis menjadi pertimbangan utama, di mana mencit dan tikus menjadi pilihan umum karena kesamaan genetik dan kepraktisan, sementara kelinci dan hamster menawarkan keunggulan untuk aplikasi spesifik.
- Induksi tumor menggunakan karsinogen kimiawi meniru paparan lingkungan dan bekerja melalui mekanisme genotoksik (kerusakan DNA) atau non-genotoksik.
- Karsinogen spesifik seperti DMBA/MNU (payudara, kulit), AOM (kolorektal), dan DEN (hati) digunakan untuk menginduksi tumor pada organ target.
- Model transplantasi allograft singenik, yang menggunakan sel tumor dan hewan resipien dari galur genetik yang sama, sangat penting untuk penelitian imuno-onkologi karena adanya sistem imun yang kompeten.
- Metode implantasi subkutan mudah dilakukan dan dipantau, sedangkan metode ortotopik lebih relevan secara klinis karena mereplikasi lingkungan mikro organ asli dan metastasis.

1.6. Latihan Mahasiswa

Soal Esai

1. Jelaskan tiga kelebihan utama penggunaan model kanker yang diinduksi karsinogen kimiawi dibandingkan dengan model hewan rekayasa genetika (GEMs) dalam konteks penelitian untuk terapi baru!

2. Uraikan bagaimana seorang peneliti akan menerapkan setiap komponen dari prinsip 3Rs (Replacement, Reduction, Refinement) saat merancang sebuah studi untuk menguji toksisitas ekstrak herbal pada tikus.

3. Bandingkan dan kontraskan metode implantasi subkutan dan ortotopik dalam model transplantasi singenik. Dalam situasi penelitian seperti apa masing-masing metode lebih unggul?

4. Mengapa model allograft singenik dianggap sebagai "standar emas" untuk pengujian praklinis imunoterapi seperti antibodi anti-PD-1? Jelaskan peran sistem imun yang kompeten dalam model ini!

5. Seorang peneliti ingin membuat model kanker kolorektal yang terkait dengan peradangan kronis. Jelaskan mengapa protokol yang menggunakan kombinasi AOM dan DSS lebih relevan daripada hanya menggunakan AOM saja!

Soal Pilihan Ganda

1. Seorang peneliti ingin mengembangkan model kanker payudara pada tikus Sprague-Dawley yang sangat rentan. Karsinogen manakah yang paling umum dan efektif digunakan untuk tujuan ini melalui pemberian oral?
   A. Azoxymethane (AOM)
   B. Diethylnitrosamine (DEN)
   C. Dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) -V-
   D. 1,2-dimethylhydrazine (DMH)

2. Prinsip etika yang berfokus pada penggunaan metode seperti kultur sel atau model komputer untuk menghindari penggunaan hewan disebut...
   A. Reduction
   B. Refinement
   C. Replacement -V-
   D. Repetition

3. Apakah keuntungan utama dari model transplantasi ortotopik dibandingkan dengan model subkutan?
   A. Prosedur teknisnya lebih mudah dan cepat.
   B. Pertumbuhan tumor lebih mudah diukur dengan kaliper.
   C. Lebih akurat dalam mereplikasi lingkungan mikro tumor dan metastasis. -V-
   D. Membutuhkan jumlah sel yang lebih sedikit untuk inisiasi tumor.

4. Seorang peneliti menanamkan sel tumor melanoma B16 yang berasal dari mencit C57BL/6 ke dalam mencit galur BALB/c. Apa hasil yang paling mungkin terjadi?
   A. Tumor akan tumbuh sangat cepat karena efek *hybrid vigor*.
   B. Tumor akan ditolak oleh sistem imun mencit BALB/c. -V-
   C. Tumor akan tumbuh tetapi tidak akan bermetastasis.
   D. Tumor akan berubah menjadi jenis kanker yang berbeda.

5. Model allograft singenik sangat penting untuk penelitian imuno-onkologi karena...
   A. Hewan yang digunakan tidak memiliki sistem imun sama sekali.
   B. Sel tumor dan hewan resipien secara genetik identik, mencegah penolakan imun dasar. -V-
   C. Semua sel tumor dalam model ini memiliki mutasi yang sama persis.
   D. Model ini selalu mengembangkan tumor dalam waktu 24 jam.

6. Karsinogen *Azoxymethane* (AOM) menunjukkan organotropis-me yang kuat dan secara spesifik digunakan untuk menginduksi kanker pada...

A. Hati
B. Paru-paru
C. Kulit
D. Usus Besar (Kolon) -V-

7. Dalam model karsinogenesis kulit dua tahap, DMBA biasanya digunakan sebagai...
   A. Agen promotor
   B. Agen inisiator -V-
   C. Agen anti-inflamasi
   D. Agen angiogenesis

8. Manakah dari hewan berikut yang memiliki kantung pipi (*cheek pouch*) sebagai situs *immunologically privileged* yang berguna untuk studi transplantasi?
   A. Mencit
   B. Tikus
   C. Hamster -V-
   D. Kelinci

9. Proses bioaktivasi, di mana senyawa pro-karsinogen diubah menjadi metabolit reaktif oleh enzim seperti sitokrom P450, terutama terjadi di...
   A. Ginjal
   B. Otak
   C. Hati -V-
   D. Limpa

10. Tujuan utama dari perhitungan ukuran sampel (*sample size calculation*) sebelum memulai penelitian hewan adalah untuk memenuhi prinsip etika...
    A. Replacement
    B. Refinement
    C. Reduction -V-
    D. Responsibility

Studi Kasus atau Tugas Kontekstual

1. Anda adalah bagian dari tim peneliti yang baru saja menemukan senyawa baru dari spons laut yang menunjukkan aktivitas anti-proliferasi yang kuat terhadap lini sel kanker pankreas manusia secara *in vitro*. Tim Anda sekarang berencana untuk menguji efikasi senyawa ini secara *in vivo*. Rancanglah sebuah usulan alur kerja eksperimental. Jelaskan model hewan Non-GMO mana yang akan Anda pilih (induksi kimiawi atau transplantasi singenik), justifikasi pilihan Anda, dan metode spesifik apa yang akan Anda gunakan untuk implantasi dan evaluasi tumor!

2. Sebuah perusahaan farmasi ingin mengklaim bahwa suplemen antioksidan baru mereka dapat mencegah kanker kulit akibat paparan sinar matahari. Sebagai seorang ilmuwan di badan regulasi, Anda diminta untuk merancang sebuah studi praklinis pada hewan untuk memverifikasi klaim ini. Jelaskan model hewan, galur, dan protokol induksi tumor yang akan Anda rekomendasikan untuk meniru karsinogenesis kulit akibat UV atau kimiawi secara akurat. Parameter apa yang akan Anda ukur untuk menentukan efektivitas pencegahan?

1.7. Glosarium Bab

- **Allograft**: Transplantasi sel, jaringan, atau organ ke individu lain dari spesies yang sama tetapi dengan genotipe yang tidak identik.
- **Aduk DNA (*DNA Adduct*)**: Segmen DNA yang terikat secara kovalen dengan bahan kimia penyebab kanker. Jika tidak diperbaiki, dapat menyebabkan mutasi.
- **Karsinogenesis**: Proses multi-tahap di mana sel-sel normal berubah menjadi sel kanker.
- **Galur (*Strain*)**: Sekelompok individu dalam suatu spesies yang memiliki kesamaan genetik, biasanya dihasilkan melalui perkawinan sedarah (*inbreeding*) selama banyak generasi.

- **Homologi**: Kesamaan struktur, fisiologi, atau perkembangan pada spesies yang berbeda berdasarkan keturunan dari nenek moyang evolusioner yang sama.
- **Humane Endpoint**: Titik akhir manusiawi; kriteria yang telah ditentukan sebelumnya yang, ketika tercapai, mengharuskan hewan dikeluarkan dari penelitian, biasanya melalui eutanasia, untuk menghindari atau mengakhiri rasa sakit atau penderitaan.
- **Ortotopik**: Terjadi atau terletak di posisi normal atau biasa. Dalam model kanker, ini merujuk pada implantasi sel tumor ke organ asalnya.
- **Pro-karsinogen**: Senyawa kimia yang menjadi karsinogen (zat penyebab kanker) hanya setelah diubah oleh proses metabolisme tubuh.
- **Singenik** (***Syngeneic***): Berasal dari hewan atau galur yang identik secara genetik. Dalam konteks transplantasi, ini berarti donor dan resipien secara genetik sama.
- **3Rs**: Prinsip etika untuk penelitian hewan, yang merupakan singkatan dari *Replacement* (Penggantian), *Reduction* (Pengurangan), dan *Refinement* (Penyempurnaan).

1.8. Daftar Pustaka Bab

Boopathy, L., Arumugam, S., Ponnusamy, K., Kumar, S., Gopal, T., Durai, S., Ravikumar, S., & Arumugam, M. (2025). Animal Models: A Tool for Colon Cancer Research. *Cell Biochemistry and Function*, 43. https://doi.org/10.1002/cbf.70087

Cora, M. C. (2022). The Importance of Rodent Models in Carcinogenicity Testing. *Toxicologic Pathology*, 50(2), 269–279. https://doi.org/10.1177/01926233211068969

Kling, R. R. (2023). Carcinogen-induced mouse models of breast cancer. *Methods in Molecular Biology*, 2643, 23-34. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2949-3_2

Li, Z., Zheng, W., Wang, H., Cheng, Y., Fang, Y., Wu, F., Sun, G., Sun, G., Lv, C., & Hui, B. (2021). Application of Animal Models in Cancer Research: Recent Progress and Future Prospects. *Cancer Management and Research*, 13, 2455–2475. https://doi.org/10.2147/cmar.s302565

Nascimento-Gonçalves, E., Mendes, B., Silva-Reis, R., Faustino-Rocha, A., Gama, A., & Oliveira, P. (2021). Animal Models of Colorectal Cancer: From Spontaneous to Genetically Engineered Models and Their Applications. *Veterinary Sciences*, 8(4), 59. https://doi.org/10.3390/vetsci8040059

Neto, Í., Rocha, J., Gaspar, M., & Reis, C. (2023). Experimental Murine Models for Colorectal Cancer Research. *Cancers*, 15(9), 2570. https://doi.org/10.3390/cancers15092570

Richmond, J. (2020). The 3Rs: A Past, Present, and Future of Animal Experimentation. *Animal Technology and Welfare*, 19(1), 1-14.

Ruggieri, A., Liberto, M. C., & Fiume, G. (2021). The 3Rs in Oncology: An Update on the Role of *In Vivo* Models. *Cancers*, 13(16), 4169. https://doi.org/10.3390/cancers13164169

Schraverus, H., Larondelle, Y., & Page, M. (2022). Beyond the Lab: What We Can Learn about Cancer from Wild and Domestic Animals. *Cancers*, 14(24), 6177. https://doi.org/10.3390/cancers14246177

Sellers, R. S., et al. (2022). Use of Animal Models in Translational Research. *Veterinary Pathology*, 59(1), 8-24. https://doi.org/10.1177/03009858211042738

Sewduth, R., & Georgelou, K. (2024). Relevance of Carcinogen-Induced Preclinical Cancer Models. *Journal of Xenobiotics*, 14(1), 96–109. https://doi.org/10.3390/jox14010006

Vlachogiannis, G., et al. (2021). Patient-derived xenografts and allografts in cancer research. *Trends in Cancer*, 7(9), 802-817. https://doi.org/10.1016/j.trecan.2021.03.003

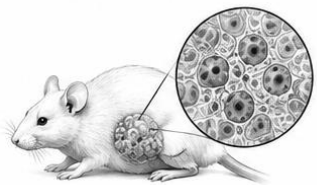
Wang, Y., Zhang, L., Feng, W., Liu, W., Xue, X., & Feng, S. (2025). Research advancements and evaluation of multifactor-induced murine models for gastric cancer. *Animal Models and Experimental Medicine*, 8, 1923-1934. https://doi.org/10.1002/ame2.70043

Xue, Y., Shi, W., Lun, B., Kan, M., Jia, M., Wu, Y., & Yang, L. (2025). Preclinical research models for endometrial cancer: development and selection of animal models. *Frontiers in Oncology*, 15. https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1512616

Zhang, X., Xu, Y., Cao, J., Li, T., Wang, J., Tao, J., Zhang, L., & Li, Z. (2025). Mechanisms and applications of N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in animal tumor models: current situation and challenges. *Frontiers in Oncology*, 15. https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1681270

Zhou, J., Liu, C., Amornphimoltham, P., Cheong, S., Gutkind, J., Chen, Q., & Wang, Z. (2024). Mouse Models for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Dental Research*, 103(6), 585–595. https://doi.org/10.1177/00220345241240997

Zhou, Y., Xia, J., Xu, S., She, T., Zhang, Y., Sun, Y., Wen, M., Jiang, T., Xiong, Y., & Lei, J. (2023). Experimental mouse models for translational human cancer research. *Frontiers in Immunology*, 14. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1095388



REFERENSI

Abou, D. S., et al. (2015). In vivo imaging of cancer models: a multifaceted approach. *Trends in Cancer*, 1(1), 52-67. https://doi.org/10.1016/j.trecan.2015.08.005

Acevedo-Arozena, A., et al. (2008). A comprehensive assessment of the ENU-induced mouse mutant repertoire. *Science*, 321(5887), 394-400.

Aeffner, F., et al. (2019). Introduction to digital image analysis in whole-slide imaging: a white paper from the Digital Pathology Association. *Journal of Pathology Informatics*, 10, 9. https://doi.org/10.4103/jpi.jpi_82_18

Affara, N. I., et al. (2021). Models of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Frontiers in Oncology*, 11, 702742. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.702742

Alizadeh, A. A., et al. (2015). Toward understanding and exploiting tumor heterogeneity. *Nature Medicine*, 21(8), 846–853. https://doi.org/10.1038/nm.3915

Arriaga-Canon, C., et al. (2020). The role of diet and lifestyle in prostate cancer: insight from DNA methylation and animal models. *Nutrients*, 12(9), 2697. https://doi.org/10.3390/nu12092697

Aslantürk, Ö. S. (2018). In Vitro Cytotoxicity and Cell Viability Assays: Principles, Advantages, and Disadvantages. In *Genotoxicity and Mutagenicity*. IntechOpen. https://doi.org/10.5772/intechopen.71927

Ballesta, A., Innominato, P. F., Dallmann, R., Rand, D. A., & Lévi, F. A. (2017). Systems Chronotherapeutics. *Pharmacological Reviews*, 69(2), 161–199. https://doi.org/10.1124/pr.116.013441

Bankhead, P., et al. (2017). QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Scientific Reports*, 7(1), 16878. https://doi.org/10.1038/s41598-017-17204-5

Barrow, P. C. (2017). Developmental and reproductive toxicology. In *Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology* (3rd ed., Vol. 1, pp. 587-633). Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801533-1.00021-X

Baumans, V. (2011). Environmental enrichment for laboratory rodents and rabbits: requirements of rodents, rabbits, and research. *ILAR Journal*, 46(2), 162-170. https://doi.org/10.1093/ilar.46.2.162

Boopathy, L., Arumugam, S., Ponnusamy, K., Kumar, S., Gopal, T., Durai, S., Ravikumar, S., & Arumugam, M. (2025). Animal Models: A Tool for Colon Cancer Research. *Cell Biochemistry and Function*, 43. https://doi.org/10.1002/cbf.70087

Bosland, M. C. (2019). Animal models for the study of prostate carcinogenesis. *Journal of Cellular Physiology*, 234(5), 5529-5540. https://doi.org/10.1002/jcp.27406

Botham, P. A. (2004). Acute toxicity testing in animals. *Toxicology in Vitro*, 18(2), 225-230. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2003.10.001

Cao, L., Liu, X., Lin, E. J., Wang, C., Choi, E. Y., Riban, V., ... & During, M. J. (2010). Environmental and genetic activation of a brain-adipocyte BDNF/leptin axis causes cancer remission and inhibition. *Cell*, 142(1), 52-64. https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.05.029

Carbone, L. (2021). Pain management standards in the eighth edition of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 51(3), 322-328.

Cardiff, R. D., et al. (2017). The mammary pathology of genetically engineered mice: the consensus report and recommendations from the Annapolis meeting. *Oncogene*, 36(16), 2247-2263. https://doi.org/10.1038/onc.2016.364

Carpenter, A. E., et al. (2006). CellProfiler: image analysis software for identifying and quantifying cell phenotypes. *Genome Biology*, 7(10), R100. https://doi.org/10.1186/gb-2006-7-10-r100

Chapin, R. E., et al. (2004). The role of the alternative animal screening assays in the US National Toxicology Program. *Farmaco*, 59(9), 701-704. https://doi.org/10.1016/j.farmac.2004.07.005

Cora, M. C. (2022). The Importance of Rodent Models in Carcinogenicity Testing. *Toxicologic Pathology*, 50(2), 269–279. https://doi.org/10.1177/01926233211068969

Cross, S. E., et al. (2018). Topical drug delivery in preclinical models of skin cancer. *Journal of Controlled Release*, 279, 14-25. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.04.004

El-Kenawi, A. E., & El-Remessy, A. B. (2013). Angiogenesis inhibitors in cancer therapy: mechanistic perspective on classification and treatment rationales. *British Journal of Pharmacology*, 170(4), 712-729. https://doi.org/10.1111/bph.12344

Evans, G. O. (2008). *Animal Clinical Chemistry: A Primer for Toxicologists*. CRC press.

Filipski, E., King, V. M., Li, X., Granda, T. G., Mormont, M. C., Liu, X., ... & Lévi, F. (2009). Host circadian clock as a control point in tumor progression. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(22), 1731-1736. https://doi.org/10.1093/jnci/djg113

Force, T., et al. (2007). Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: a scientific and clinical overview. *Circulation*, 115(5), e123-e127. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671343

Fridman, W. H., et al. (2012). The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nature Reviews Cancer*, 12(4), 298–306. https://doi.org/10.1038/nrc3245

Gaba, R. C., et al. (2011). Animal models of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 22(11), 1593-1600. https://doi.org/10.1016/j.jvir.2011.08.016

Ganguly, S. S., Li, X., & Miranti, C. K. (2021). The host microenvironment influences prostate cancer invasion, systemic spread, bone colonization, and metastasis. *Frontiers in Oncology*, 11, 718302. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.718302

Gao, X., Sanderson, S. M., Dai, Z., Reid, M. A., Cooper, D. E., Lu, M., ... & Locasale, J. W. (2019). Dietary methionine influences therapy in mouse cancer models and alters human metabolism. *Nature*, 572(7769), 397-401. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1437-1

Gaskill, B. N., et al. (2020). The impact of the cage environment on the welfare and utility of laboratory mice. *Animal Welfare*, 29(3), 227-243. https://doi.org/10.7120/096272286.29.3.227

Gnanasekaran, S., et al. (2021). The impact of diet on animal models of cancer. *Cancers*, 13(11), 2636. https://doi.org/10.3390/cancers13112636

Graffi, I., et al. (1968). Virus of the hamster papova-lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 40(5), 867-878.

Grankvist, R., et al. (2019). Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in the use of osmotic pumps in preclinical studies. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 97, 1-6. https://doi.org/10.1016/j.vascn.2019.03.001

Groeneveld, S., et al. (2021). Best practices for tissue sample handling for molecular analysis in preclinical research. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 111, 107095. https://doi.org/10.1016/j.vascn.2021.107095

Gu, F. X., et al. (2012). Local and systemic delivery of cancer therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(12), 1293-1306. https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.06.007

Haines, D. C., et al. (2001). Pathology of aging B6;129 mice. *Toxicologic Pathology*, 29(6), 653-661. https://doi.org/10.1080/019262301753385988

Hardy, B., et al. (2017). Genetic toxicology: The evolution of the science and the regulatory landscape. *Toxicology Research and Application*, 1, 2397847317735398. https://doi.org/10.1177/2397847317735398

Harvell, D. M., et al. (2019). The N-methyl-N-nitrosourea (MNU) rat model of hormone-responsive breast cancer. *Journal of Visualized Experiments*, (145), e59155. https://doi.org/10.3791/59155

Hayashi, M., et al. (2016). The micronucleus test: a guide to its use in genetic toxicology. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 811, 27-80. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2016.05.006

Haynes, B. F., et al. (2010). Cardio-oncology: Clinical and translational research using the rabbit model of HTLV-1 infection. *Journal of Translational Medicine*, 8, 1-12.

Hedrick, M. (2017). Routes of administration in preclinical studies. In *A Comprehensive Guide to Toxicology in Preclinical Drug Development* (pp. 231-252). Academic Press.

Heiman, M. L., & Greenway, F. L. (2016). A healthy formulation for weight loss and maintenance: the role of purified ingredients. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 310(11), R1131-R1137. https://doi.org/10.1152/ajpregu.00085.2016

Hiddinga, B. I., et al. (2019). Preclinical evaluation of drug combinations for cancer therapy. *Trends in Pharmacological Sciences*, 40(12), 929-940. https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.10.002

Holliday, D. L., & Grunda, J. M. (2010). The 4T1 murine mammary carcinoma model. In *Tumor Models in Cancer Research* (pp. 265-276). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-941-3_13

Hor, S. Y., et al. (2022). A review of the preclinical toxicity evaluation of herbal medicines. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 901551. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.901551

Hsu, C. Y., et al. (2019). A practical guide for the administration of substances to laboratory animals. *Journal of Visualized Experiments*, (149), e59223. https://doi.org/10.3791/59223

ICH. (2000). S5(R2) Guideline on detection of toxicity to reproduction for medicinal products & toxicity to male fertility. *International Council for Harmonisation*.

ICH. (2005). S6(R1) Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. *International Council for Harmonisation*.

ICH. (2011). S2(R1) Guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use. *International Council for Harmonisation*.

Ittmann, M., et al. (2013). Animal models of human prostate cancer: the consensus report of the New York meeting of the Mouse Models of Human Cancers Consortium Prostate Pathology Committee. *Cancer Research*, 73(9), 2718-2736. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-4213

Jackson, S. J., et al. (2017). The influence of the host on the outcome of chemotherapy in preclinical cancer models. *Cancer Research*, 77(12), 3128-3135. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-3343

Jensen, M. M., et al. (2018). The validity and reproducibility of caliper-based tumour volume measurements in preclinical cancer studies. *PLoS One*, 13(9), e0203561. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203561

Jiang, W., et al. (2017). Local drug delivery in cancer chemotherapy. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 14(1), 61-75. https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1218413

Johnstone, C. N., et al. (2015). E0771, a syngeneic mouse mammary cancer model for assessing cancer metabolism and drug response in vivo. *Disease Models & Mechanisms*, 8(10), 1339-1347. https://doi.org/10.1242/dmm.020473

Kawabata, T. T., & Germolec, D. R. (2018). Immunotoxicology. In *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons* (9th ed.). McGraw-Hill.

Kier, L. D. (2010). *Veterinary Necropsy Procedures*. CRC Press.

Kim, I. S. (2018). Immune-competent mouse models for triple-negative breast cancer. *BMB Reports*, 51(3), 118–125. https://doi.org/10.5483/BMBRep.2018.51.3.029

Kling, R. R. (2023). Carcinogen-induced mouse models of breast cancer. *Methods in Molecular Biology*, 2643, 23-34. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2949-3_2

Kokolus, K. M., et al. (2013). Baseline tumor growth and immune control in laboratory mice are significantly influenced by subthermoneutral housing temperature. *Proceedings of the*

National Academy of Sciences, 110(50), 20176-20181. https://doi.org/10.1073/pnas.1304291110

Langford, D. J., Bailey, A. L., Chanda, M. L., Clarke, S. E., Drummond, T. E., Echols, S., ... & Mogil, J. S. (2010). Coding of facial expression of pain in the laboratory mouse. *Nature Methods*, 7(6), 447-449. https://doi.org/10.1038/nmeth.1455

Le, C. P., Nowell, C. J., Kim-Fuchs, C., & Sloan, E. K. (2016). Chronic stress in mice drives blood vessel formation. *Nature Communications*, 7(1), 1-12. https://doi.org/10.1038/ncomms10634

Li, J. J., & Li, S. A. (1984). Estrogen-induced tumorigenesis in the Syrian hamster: roles of metabolism and hormonal effects. *Archives of Toxicology. Supplement*, 7, 113–127. https://doi.org/10.1007/978-3-642-69919-0_12

Li, Z., Zheng, W., Wang, H., Cheng, Y., Fang, Y., Wu, F., Sun, G., Sun, G., Lv, C., & Hui, B. (2021). Application of Animal Models in Cancer Research: Recent Progress and Future Prospects. *Cancer Management and Research*, 13, 2455–2475. https://doi.org/10.2147/cmar.s302565

Liu, K., et al. (2024). Animal models of skin cancer: A comprehensive review. *Journal of Dermatological Science*, 113(2), 65-74. https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2023.12.004

Logan, R. W., et al. (2022). The impact of circadian disruption on the tumour microenvironment. *Nature Reviews Cancer*, 22(2), 75-90. https://doi.org/10.1038/s41568-021-00424-6

Lope, V., et al. (2022). The role of obesity in the relationship between diet and breast cancer. *Nutrients*, 14(3), 666. https://doi.org/10.3390/nu14030666

Lukas, G., et al. (2009). Intraperitoneal administration of drugs: a review of the literature. *Journal of Applied Toxicology*, 29(1), 1-13. https://doi.org/10.1002/jat.1384

Mahmoud, N. S., et al. (2022). Selectivity of anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 239, 114510. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114510

Malone, K. E., et al. (2012). Epidemiology of leukemia. In *Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention*. Oxford University Press.

Mandarano, M., et al. (2022). Omega-3 fatty acids and the immune system in cancer. *Seminars in Cancer Biology*, 85, 203-219. https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.04.004

Mann, P. C., et al. (2012). Best practices for the conduct of the nonclinical portion of toxicology studies. *Toxicologic Pathology*, 40(5), 727–739. https://doi.org/10.1177/0192623312443836

Marabelle, A., et al. (2017). Intratumoral immunotherapy: a new frontier in cancer treatment. *Annals of Oncology*, 28(suppl_12), xii33-xii43. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx643

Medina, D. (2005). The prevention of breast cancer by dietary factors. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 591(1-2), 160-170. https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2005.03.026

Meurens, F., Summerfield, A., Nauwynck, H., Saif, L., & Gerdts, V. (2012). The pig: a model for human infectious diseases. *Trends in microbiology*, 20(1), 50–57. https://doi.org/10.1016/j.tim.2011.11.002

Meyerholz, D. K., & Beck, A. P. (2018). Principles and approaches for reproducible scoring of tissue stains in research. *Laboratory Investigation*, 98(7), 844-855. https://doi.org/10.1038/s41374-018-0057-0

Mina, L. A., et al. (2015). Tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer*, 22(2), 113-119. https://doi.org/10.1007/s12282-014-0557-y

Møller, P. (2018). The comet assay: a versatile tool for assessing DNA damage and repair. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 812, 1-2. https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2018.06.002

Mori, M., et al. (2019). Intra-articular drug delivery systems for the treatment of osteoarthritis. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 146, 221-240. https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.09.001

Morse, H. C., 3rd, et al. (2012). Bethesda proposals for classification of lymphoid neoplasms in mice. *Blood*, 120(19), 3869-3886.

Mortelmans, K., & Zeiger, E. (2000). The Ames Salmonella/microsome mutagenicity assay. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 455(1-2), 29-60. https://doi.org/10.1016/s0027-5107(00)00064-6

Moser, V. C. (2011). Functional assays for neurotoxicity testing. *Toxicologic Pathology*, 39(1), 36-45. https://doi.org/10.1177/0192623310389333

Müller-Newen, G., et al. (2017). Ethylnitrosourea-induced leukemia in mice: A model for human AML. *Blood Cancer Journal*, 7, e555.

Nascimento-Gonçalves, E., Mendes, B., Silva-Reis, R., Faustino-Rocha, A., Gama, A., & Oliveira, P. (2021). Animal Models of Colorectal Cancer: From Spontaneous to Genetically Engineered Models and Their Applications. *Veterinary Sciences*, 8(4), 59. https://doi.org/10.3390/vetsci8040059

National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. (2011). *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. 8th edition. National Academies Press (US). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54050/

Neto, Í., Rocha, J., Gaspar, M., & Reis, C. (2023). Experimental Murine Models for Colorectal Cancer Research. *Cancers*, 15(9), 2570. https://doi.org/10.3390/cancers15092570

Nigro, E., et al. (2020). Ultraviolet Radiation and the Skin: An In-Depth Review of the Skh-1 Mouse Model. *Cancers*, 12(12), 3823. https://doi.org/10.3390/cancers12123823

Nowak-Sliwinska, P., et al. (2023). Consensus guidelines for the use and interpretation of angiogenesis assays. *Angiogenesis*, 26, 369–428. https://doi.org/10.1007/s10456-022-09855-4

OECD. (2002). *Test No. 423: Acute Oral Toxicity - Acute Toxic Class Method*. OECD Publishing, Paris. https://doi.org/10.1787/9789264070943-en

Pamphile, R., et al. (2022). The importance of in vitro toxicology in drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 17(7), 735-746. https://doi.org/10.1080/17460441.2022.2078693

Pantanowitz, L., et al. (2022). Twenty years of digital pathology: An overview of the road travelled, what is on the horizon, and the emergence of cyberpathology. *Journal of Pathology Informatics*, 13, 100159. https://doi.org/10.1016/j.jpi.2022.100159

Parasuraman, S., et al. (2010). Blood collection in small laboratory animals. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 1(2), 87–93. https://doi.org/10.4103/0976-500X.72350

Patel, J., et al. (2022). Hamster models of melanoma: History, biology, and current applications. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 35(1), 28-39. https://doi.org/10.1111/pcmr.13010

Paz, C. A., et al. (2012). Intrathecal therapy for leptomeningeal metastases: a review. *Journal of Neuro-Oncology*, 106(2), 205-213. https://doi.org/10.1007/s11060-011-0661-8

Pellizzon, M. A., & Ricci, M. R. (2020). The common challenges of diet-induced preclinical models of metabolic diseases. *Animal Models and Experimental Medicine*, 3(3), 205-217. https://doi.org/10.1002/ame2.12122

Plaa, G. L., & Hewitt, W. R. (Eds.). (1989). *Toxicology of the liver*. Raven Press.

Powell, M. D., et al. (2013). Large animal models for leukemia research. *Current Protocols in Pharmacology*, 60(1), 1-15.

Prokop, S., et al. (2019). CNS drug delivery: a focus on the blood-brain barrier. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 19(11), 1083-1094. https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1656514

Rai, S. N., et al. (2021). Animal models of prostate cancer: from discovery to clinical trials. *American Journal of Translational Research*, 13(8), 8689-8714.

Ramaiah, S. K. (2011). A toxicologist guide to the diagnostic interpretation of hepatic clinical pathology data in rodents. *Toxicologic Pathology*, 39(2), 383-394. https://doi.org/10.1177/0192623310395535

Rauth, S., et al. (2017). Preclinical imaging in cancer research. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 12(4), 385-397. https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1294833

Richmond, J. (2020). The 3Rs: A Past, Present, and Future of Animal Experimentation. *Animal Technology and Welfare*, 19(1), 1-14.

Richmond, J. Y., & McKinney, R. W. (Eds.). (2014). *Biosafety in microbiological and biomedical laboratories*. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health.

Rieger, A. M., Nelson, K. L., Konowalchuk, J. D., & Barreda, D. R. (2011). Modified annexin V/propidium iodide apoptosis assay for accurate assessment of cell death. *Journal of visualized experiments: JoVE*, (50), 2597. https://doi.org/10.3791/2597

Routy, B., Le Chatelier, E., Derosa, L., et al. (2018). Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*, 359(6371), 91–97. https://doi.org/10.1126/science.aan3706

Ruehl-Fehlert, C., et al. (2003). A harmonized nomenclature for proliferative and non-proliferative lesions of the rat and mouse haematolymphoid system. *Toxicologic Pathology*, 31(Suppl), 75–90. https://doi.org/10.1080/01926230390174952

Ruggieri, A., Liberto, M. C., & Fiume, G. (2021). The 3Rs in Oncology: An Update on the Role of *In Vivo* Models. *Cancers*, 13(16), 4169. https://doi.org/10.3390/cancers13164169

Ruifrok, A. C., & Johnston, D. A. (2001). Quantification of histochemical staining by color deconvolution. *Analytical and Quantitative Cytology and Histology*, 23(4), 291-299.

Russo, J., & Russo, I. H. (1996). Experimentally induced mammary tumors in rats. *Breast Cancer Research and Treatment*, 39(1), 7–20. https://doi.org/10.1007/BF01806093

Saban, R., et al. (2014). A murine model of bladder cancer: technical aspects of the procedure. *Journal of Visualized Experiments*, (87), e51433. https://doi.org/10.3791/51433

Schacht, M. A., et al. (2020). The porcine prostate: a clinically relevant model for the evaluation of focal ablation technologies.

Urology, 141, 186.e1-186.e7. https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.03.036

Schraverus, H., Larondelle, Y., & Page, M. (2022). Beyond the Lab: What We Can Learn about Cancer from Wild and Domestic Animals. *Cancers*, 14(24), 6177. https://doi.org/10.3390/cancers14246177

Sellers, R. S., et al. (2022). Use of Animal Models in Translational Research. *Veterinary Pathology*, 59(1), 8-24. https://doi.org/10.1177/03009858211042738

Sewduth, R., & Georgelou, K. (2024). Relevance of Carcinogen-Induced Preclinical Cancer Models. *Journal of Xenobiotics*, 14(1), 96–109. https://doi.org/10.3390/jox14010006

Shamseddine, A. A., et al. (2021). N-methyl-N-nitrosourea (MNU)-induced mammary carcinogenesis: a model for ER-positive breast cancer. *Cancers*, 13(16), 4153. https://doi.org/10.3390/cancers13164153

Sivandzade, F., et al. (2019). The role of mitochondria in neurodegenerative diseases. *Journal of cellular physiology*, 234(8), 12693-12702. https://doi.org/10.1002/jcp.28185

Slater, N. A., et al. (2021). The two-stage model of skin carcinogenesis: A critical review. *Experimental Dermatology*, 30(8), 1045-1055. https://doi.org/10.1111/exd.14362

Slaoui, M., & Fiette, L. (2011). Histopathology procedures: from tissue sampling to histopathological evaluation. In *Drug Safety Evaluation* (pp. 69-82). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-849-2_4

Slaoui, M., et al. (2018). Histopathology of the rat immune system. In *Toxicologic Pathology*.

Sonabend, A. M., et al. (2020). Local drug delivery for the treatment of glioblastoma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 17(9), 557-575. https://doi.org/10.1038/s41571-020-0381-0

Southam, D. S., et al. (2016). Intranasal administration of drugs to the lungs of mice. *Journal of Visualized Experiments*, (111), e54112. https://doi.org/10.3791/54112

Stokes, W. S. (2000). Humane endpoints in animal experimentation for biomedical research and testing. *ILAR Journal*, 41(2), 59-60. https://doi.org/10.1093/ilar.41.2.59

Stritt, M., et al. (2020). Orbit Image Analysis: An open-source whole slide image analysis tool. *PLoS Computational Biology*, 16(2), e1007313. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007313

Sutton, T. T., et al. (2022). A review of preclinical toxicology study designs for new drug development. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 116, 107198. https://doi.org/10.1016/j.vascn.2022.107198

Talbert, E. E., & Guttridge, D. C. (2016). The role of IKK in cancer-associated cachexia. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 438, 23-31. https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.08.019

Tan, J. L., et al. (2021). Topical and transdermal drug delivery for the treatment of skin cancers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 173, 219-242. https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.03.016

Theodoulidis, V. I., et al. (2021). The abscopal effect in cancer immunotherapy. *Clinical Oncology*, 33(3), 187-197. https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.12.012

Turner, P. V., et al. (2011). Administration of substances to laboratory animals: the why, the how, and the when. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 50(5), 576-591.

Vaidya, V. S., Waikar, S. S., & Ferguson, M. A. (2008). Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans. *Clinical Toxicology*, 46(8), 701-714. https://doi.org/10.1080/15563650802243884

Varghese, F., et al. (2014). Immunohistochemistry methods for formalin-fixed paraffin-embedded tissue sections. *Methods in Molecular Biology*, 1180, 47-74. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1062-5_5

Vesely, M. D., Kershaw, M. H., Schreiber, R. D., & Smyth, M. J. (2011). Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annual Review of Immunology*, 29, 235–271. https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101324

Vlachogiannis, G., et al. (2021). Patient-derived xenografts and allografts in cancer research. *Trends in Cancer*, 7(9), 802-817. https://doi.org/10.1016/j.trecan.2021.03.003

Voelkl, B., et al. (2020). Reproducibility of preclinical animal research improves with standardisation of the study design. *Nature Reviews Neuroscience*, 21(11), 633-634. https://doi.org/10.1038/s41583-020-0356-9

Wang, T., Chen, Z., Zhang, Y., Liu, M., Sui, H., & Tang, Q. (2025). Recent advances in the development and application of colorectal cancer mouse models. *Frontiers in Pharmacology*, 16. https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1553637

Wang, Y., et al. (2023). Species differences in skin carcinogenesis: A comparative analysis of mouse and rat models. *Toxicologic Pathology*, 51(4), 189-201. https://doi.org/10.1177/01926233231178901

Wang, Y., Zhang, L., Feng, W., Liu, W., Xue, X., & Feng, S. (2025). Research advancements and evaluation of multifactor-induced murine models for gastric cancer. *Animal Models and Experimental Medicine*, 8, 1923-1934. https://doi.org/10.1002/ame2.70043

Whittaker, A. L., et al. (2021). The role of refinement in improving animal welfare and scientific outcomes in research. *Animals*, 11(11), 3045. https://doi.org/10.3390/ani11113045

Wlodkowic, D., et al. (2011). Apoptosis and beyond: assessing cell death with mitochondrial membrane potential probes. *Methods*, 54(2), 209-214. https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2011.02.002

Wong, G., et al. (2023). The Skh-1 hairless mouse model: A review of its use in photobiology and photocarcinogenesis. *Photochemistry and Photobiology*, 99(3), 567-580. https://doi.org/10.1111/php.13789

Workman, P., et al. (2010). Guidelines for the welfare and use of animals in cancer research. *British Journal of Cancer*, 102(11), 1555-1577. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605642

Xue, Y., Shi, W., Lun, B., Kan, M., Jia, M., Wu, Y., & Yang, L. (2025). Preclinical research models for endometrial cancer: development and selection of animal models. *Frontiers in Oncology*, 15. https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1512616

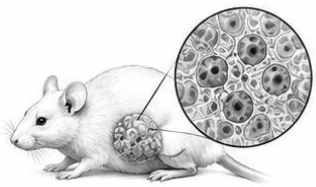
Zhang, L., et al. (2025). Mechanisms and applications of N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in animal tumor models: current situation and challenges. *Frontiers in Oncology*, 15. https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1681270

Zhang, X., Xu, Y., Cao, J., Li, T., Wang, J., Tao, J., Zhang, L., & Li, Z. (2025). Mechanisms and applications of N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in animal tumor models: current situation and challenges. *Frontiers in Oncology*, 15. https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1681270

Zhou, J., Liu, C., Amornphimoltham, P., Cheong, S., Gutkind, J., Chen, Q., & Wang, Z. (2024). Mouse Models for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Dental Research*, 103(6), 585–595. https://doi.org/10.1177/00220345241240997

Zhou, Y., Xia, J., Xu, S., She, T., Zhang, Y., Sun, Y., Wen, M., Jiang, T., Xiong, Y., & Lei, J. (2023). Experimental mouse models for translational human cancer research. *Frontiers in Immunology*, 14. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1095388

Zwicker, A., et al. (2023). Porcine skin as a model for human wound healing and scarring. *Burns & Trauma*, 11, tkad003. https://doi.org/10.1093/burnst/tkad003



GLOSARIUM

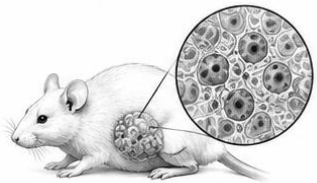
- **3Rs (Replacement, Reduction, Refinement):** Prinsip etika global untuk penelitian hewan; Replacement (mengganti hewan dengan alternatif), Reduction (mengurangi jumlah hewan), Refinement (meminimalkan penderitaan).
- **Ablasi Fokal:** Teknik penghancuran jaringan tumor secara lokal (menggunakan panas, dingin, atau energi lain) tanpa mengangkat seluruh organ.
- **Adenokarsinoma:** Kanker ganas yang berasal dari jaringan kelenjar epitel.
- **Allograft (Singenik):** Transplantasi sel, jaringan, atau organ antara individu dari spesies yang sama dan genetik yang identik (misalnya, antar mencit galur inbred yang sama).
- **Angiogenesis:** Proses pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada, krusial untuk suplai nutrisi tumor.
- **Apoptosis:** Kematian sel terprogram yang teratur tanpa memicu peradangan, ditandai dengan kondensasi kromatin dan fragmentasi DNA.
- **ARRIVE Guidelines:** Pedoman standar pelaporan penelitian hewan untuk meningkatkan transparansi dan reproduktibilitas (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments).
- **Ascites:** Penumpukan cairan abnormal di dalam rongga perut (peritoneum), sering mengandung sel kanker.

- **Autolisis:** Proses penghancuran sel atau jaringan oleh enzimnya sendiri setelah kematian.
- **Azoxymethane (AOM):** Karsinogen kimiawi neurotropik dan kolonotropik yang digunakan untuk menginduksi kanker usus besar pada hewan pengerat.
- **Bioavailabilitas:** Persentase obat yang mencapai sirkulasi sistemik dalam bentuk utuh setelah pemberian.
- **Biosafety:** Praktik dan prosedur keamanan untuk mencegah paparan agen biologis berbahaya.
- **Body Condition Score (BCS):** Metode penilaian kesehatan hewan berdasarkan palpasi massa otot dan lemak tubuh.
- **Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC):** Kanker prostat yang terus tumbuh meskipun kadar testosteron tubuh sangat rendah (tingkat kastrasi).
- **Colitis-Associated Cancer (CAC):** Kanker kolorektal yang berkembang sebagai komplikasi dari penyakit radang usus kronis.
- **Color Deconvolution:** Teknik pemisahan warna digital untuk membedakan sinyal pewarna histologis (misal DAB vs Hematoksilin) berdasarkan densitas optik.
- **Desmoplasia:** Reaksi pembentukan jaringan ikat fibrosa yang padat di sekitar tumor.
- **DMBA (7,12-Dimethylbenz[a]anthracene):** Hidrokarbon aromatik polisiklik yang merupakan inisiator tumor mutagenik kuat.
- **Efek Abscopal:** Fenomena regresi tumor metastatik di lokasi jauh setelah pengobatan lokal pada tumor primer (sering terkait imunoterapi/radiasi).

- **Endoskopi Mini:** Teknik pencitraan menggunakan alat endoskopi kecil untuk memvisualisasikan organ dalam hewan pengerat.
- **Enrichment Lingkungan:** Penambahan stimulus fisik atau sosial ke kandang hewan untuk meningkatkan kesejahteraan.
- **Eritroblastik Leukemia:** Leukemia agresif yang melibatkan proliferasi prekursor sel darah merah.
- **Ethical Clearance (Kaji Etik):** Persetujuan resmi dari komite etik untuk melakukan penelitian.
- **Genotoksisitas:** Kemampuan zat kimia untuk merusak materi genetik (DNA/RNA).
- **Graft-versus-Host Disease (GvHD):** Komplikasi transplantasi di mana sel imun donor menyerang jaringan penerima.
- **H-Score (Histoscore):** Skor semikuantitatif dalam IHK yang menggabungkan intensitas dan persentase sel positif.
- **Hematopoiesis:** Proses pembentukan sel darah.
- **Hepatotoksisitas:** Kerusakan hati akibat zat kimia atau obat.
- **Heterogenitas Intratumoral:** Keberagaman genetik atau fenotipik sel sel di dalam satu tumor yang sama.
- **Histopatologi:** Studi mikroskopis jaringan yang sakit.
- **Humane Endpoint:** Kriteria penghentian studi pada hewan untuk mencegah penderitaan berlebih (misalnya, eutanasia saat tumor mencapai ukuran tertentu).
- **IACUC:** *Institutional Animal Care and Use Committee*, komite pengawas etik hewan.
- **IC50:** Konsentrasi obat yang dibutuhkan untuk menghambat 50% proses biologis (misalnya pertumbuhan sel).

- **Imunohistokimia (IHK):** Teknik deteksi protein dalam jaringan menggunakan antibodi.
- **In Situ:** Di lokasi aslinya.
- **Inisiasi:** Tahap awal karsinogenesis berupa mutasi genetik permanen.
- **Intratekal:** Pemberian obat ke dalam ruang cairan serebrospinal.
- **Intravesikal:** Pemberian obat ke dalam kandung kemih.
- **Kakeksia:** Sindrom penurunan berat badan dan massa otot parah akibat kanker.
- **Karsinogenesis:** Proses pembentukan kanker.
- **Karsinoma Sel Skuamosa (SCC):** Kanker ganas dari sel epitel skuamosa.
- **LD50:** Dosis letal yang membunuh 50% populasi hewan uji.
- **Melanoma:** Kanker kulit agresif dari sel melanosit.
- **Metabolisme Lintas Pertama (*First-pass*):** Metabolisme obat oleh hati sebelum mencapai sirkulasi sistemik.
- **Metastasis:** Penyebaran sel kanker dari lokasi asal ke organ lain.
- **Mikrobiota:** Komunitas mikroorganisme dalam tubuh inang.
- **MNU (N-methyl-N-nitrosourea):** Karsinogen alkilasi kerja langsung.
- **Nekropsi:** Pemeriksaan bedah mayat hewan (otopsi hewan).
- **Nekrosis:** Kematian sel tidak teratur yang memicu peradangan.
- **NOAEL:** *No-Observed-Adverse-Effect Level,* dosis tertinggi tanpa efek samping yang diamati.
- **Ortotopik:** Implantasi sel tumor ke organ asalnya (misal sel kanker paru ke paru paru).

- **Papiloma:** Tumor jinak epitel yang menonjol.
- **Patogenesis:** Mekanisme perkembangan penyakit.
- **Prokarsinogen:** Zat yang perlu diaktivasi metabolisme tubuh untuk menjadi karsinogenik.
- **Promosi:** Tahap karsinogenesis di mana sel terinisiasi berproliferasi menjadi tumor.
- **Sawar Darah-Otak (BBB):** Penghalang selektif antara darah dan jaringan otak.
- **Selectivity Index (SI):** Rasio toksisitas obat pada sel kanker vs sel normal.
- **Skh-1:** Galur mencit tanpa rambut (*hairless*) untuk studi UV.
- **Snap Freezing:** Pembekuan jaringan sangat cepat (nitrogen cair) untuk menjaga molekul.
- **Splenomegali:** Pembesaran limpa.
- **TBI (Total Body Irradiation):** Radiasi seluruh tubuh.
- **Testosteron Propionat:** Bentuk ester testosteron untuk stimulasi hormonal.
- **Thresholding:** Penetapan batas nilai intensitas dalam analisis citra digital.
- **TPA:** Agen promotor tumor kimiawi yang kuat.
- **Ulserasi:** Luka terbuka pada permukaan jaringan/tumor.
- **Whole Slide Imaging (WSI):** Digitalisasi seluruh slide mikroskop menjadi gambar resolusi tinggi.
- **Xenograft:** Transplantasi sel/jaringan antar spesies berbeda (misal sel manusia ke mencit).
- **Zona Termonetral:** Suhu lingkungan di mana hewan tidak perlu energi ekstra untuk menjaga suhu tubuh.



PROFIL PENULIS

Prof. Dr. Drs. H. Kusmardi, M.Sc., CIRR adalah Guru Besar Tetap di Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia. Sekarang adalah mahasiswa Program Studi Doktor Ilmu Dakwah di Fakultas Ilmu Agama Islam, Universitas Islam Asy-Syafi'iyah Jakarta. Pendidikan Doktor sebelumnya ditempuh di Program Doktor Ilmu Biomedik FKUI Jakarta dan Program Doktor Ilmu Biomedis Hewan IPB Bogor. Program Magister di FKUI, Program Sı di Biologi FMIPA UI. Pernah Belajar Biologi Molekular di Melborne University. SD sampai SMA di kota kelahirannya, Sumenep, Madura. Bidang penelitian utamanya meliputi kanker kolorektal dan kanker payudara, dengan penekanan khusus pada eksplorasi potensi efek penghambatan berbagai obat alami Indonesia terhadap karsinogenesis pada kedua jenis kanker tersebut. Penelitiannya juga melibatkan identifikasi jaringan normal versus perkembangan kanker menggunakan penanda molekuler dan model komputasional. Selain itu, ia telah menulis beberapa buku, diantaranya: *The Mouse Model for Breast Cancer*; *The Mouse Model for Colorectal Cancer*; *Lunasin: A Soybean Polypeptide as a Chemopreventive Adjuvant for Colon Cancer*; Pembuatan Antibodi

Poliklonal, Peristiwa Ilmiah yang telah Dijelaskan dalam Al-Qur'an, Manusia dan Semesta yang telah Dijelaskan dalam Al-Qur'an, Pemilihan Uji Statistik Kedokteran, Desain Penelitian Kedokteran dan Kesehatan, Pulasan Imunoflouresensi dan Aplikasinya, dan Filsafat untuk Calon Doktor Rumpun Ilmu Kesehatan. Selama ini beliau sudah menghasilkan seratus lebih publikasi internasional bereputasi terindeks Scopus, puluhan hak kekayaan intelektual. Saat ini Prof. Kusmardi menjadi dosen home base di Program Studi Doktor Ilmu Biomedik FKUI, selain dosen tetap di Prodi Magister Ilmu Biomedik, Prodi Dokter Spesialis Patologi Anatomik, dan Prodi Pendidikan Dokter FKUI. Beliau secara aktif menjadi Reviewer internal hibah UI dan Reviewer Nasional Proposal Hibah Kemendiktisaintek, Auditor Internal Akademik UI, PIC QA Drug Development Research Center IMERI FKUI, Cancer drug discovery coordinator di Human Cancer Research Center IMERI FKUI, tim penjamin mutu akademik Program Doktor Ilmu Kedokteran FKUI, serta sebagai Asesor LAM-PTKes divisi Kedokteran. Untuk mempertajam khasanah pengetahuannya, beliau juga menjadi Ketua Dewan Redaksi Majalah Patologi Indonesia, serta aktif menjadi reviewer tetap pada beberapa jurnal internasional terindeks scopus Q1. Kemampuan mengenalkan statistik diperoleh sejak mengajar statistic di prodi S1, Spesialis, dan S3 sejak lama.

Prof. drh. Bambang Pontjo Priosoeryanto, M.S., Ph.D., APVet., DACCM adalah Guru Besar di bidang Patologi Veteriner pada Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis (SKHB) IPB University. Beliau dikenal sebagai akademisi, peneliti, dan praktisi veteriner dengan kepakaran utama dalam patologi veteriner, patologi tumor, neuropatologi, diagnostik patologi, kultur sel dan jaringan, serta pengembangan herbal medicine veteriner. Beliau menyelesaikan pendidikan dokter hewan dan magister di IPB, kemudian meraih gelar Ph.D. di bidang *Pathology and Preventive Veterinary Medicine* dari United Graduate School of Veterinary Sciences Yamaguchi University, Jepang. Prof. Bambang adalah salah seorang pemegang Diplomate Asian College of Conservation Medicine dan Brevet Ahli Patologi Veteriner Indonesia. Selain itu, Prof. Bambang juga memiliki pengalaman postdoctoral di bidang neuropatologi, termasuk riset terkait penyakit prion di Georg-August University Göttingen, Jerman. Dalam karier akademiknya, saat ini Prof. Bambang menjabat sebagai Kepala Divisi Patologi Veteriner serta Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedis Hewan di SKHB IPB. Sejak 2016 hingga saat ini sebagai Guest Professor pada University of Miyazaki, Jepang, dan pada 2016–2019 di Faculty of Veterinary Science Royal University of Agriculture, Cambodia. Minat dan kontribusi ilmiah beliau meliputi patologi penyakit degeneratif, tumor pada hewan, penyakit zoonotik, biosecurity, animal welfare, penggunaan hewan coba dalam penelitian biomedis, serta pengembangan kapasitas pendidikan kedokteran hewan di tingkat nasional dan internasional. Hingga saat ini Prof. Bambang sudah menulis lebih dari 100 makalah ilmiah yang dipublikasikan pada jurnal ilmiah nasional dan internasional serta makalah seminar pada berbagai seminar ilmiah nasional maupun

internasional. Beliau sudah meneliti sebanyak 56 judul penelitian dengan 26 judul sebagai Principal Investigator/PI dengan mendapatkan dana hibah dari dalam dan luar negeri seperti Jepang, Jerman, Thailand, Amerika, Korea, Taiwan, Australia, dll, serta memiliki 8 paten. Sebagai pendidik, Prof. Bambang sudah meluluskan lebih dari 392 mahasiswa dari berbagai strata, bidang ilmu dan perguruan tinggi, mulai dari S1, S2, S3, Profesi Dokter Hewan, Spesialis dan Subspesialis. Di tingkat nasional, beliau sangat aktif dalam organisasi profesi kedokteran hewan, menjabat sebagai salah satu ketua pada Pengurus Besar Perhimpunan Dokter Hewan Indonesia (PB PDHI) tahun 2010-2018, menjabat sebagai Ketua Cabang Bogor hingga Ketua Pengurus Pusat Perkumpulan Pemberantasan Penyakit Parasitik Indonesia (P4I) tahun 1996-2008, dan Ketua Umum Asosiasi Patologi Veteriner Indonesia (APVI) tahun 2008-2017. Prof. Bambang juga aktif dalam organisasi profesi veteriner global, sebagai President Asian Society of Veterinary Pathology (ASVP) pada tahun 2009-2011. Pada tahun 2020-2022 beliau adalah orang Indonesia pertama yang duduk sebagai councilor pada World Veterinary Association (WVA) yang berkedudukan di Brussel, Belgia. Saat ini Prof. Bambang menjabat sebagai Ketua IV yang membawahkan kluster Kesehatan pada Forum Organisasi Profesi IPTEKS Indonesia (FOPI). Sejak 2018 hingga saat ini, Prof. Bambang menjabat sebagai Sekretaris Jenderal Federation of Asian Veterinary Associations (FAVA) yang berkedudukan di Bangkok, Thailand dan Fukuoka, Jepang. Dengan pengalaman panjang di dunia akademik, penelitian, dan organisasi profesi, Prof. Bambang berkontribusi aktif dalam penguatan dan pengembangan ilmu kedokteran hewan dan biomedis di Indonesia maupun Asia.

Dr drh Rahayu Woro Wiranti adalah Dosen di Divisi Patologi Veteriner, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis (SKHB), IPB University. Beliau dikenal sebagai akademisi dan peneliti dengan kepakaran utama di bidang patologi veteriner, khususnya patologi komparatif dan patologi hewan satwa liar. Beliau menyelesaikan pendidikan dokter hewan di Fakultas Kedokteran Hewan IPB pada tahun 2015 dan di tahun yang sama juga mendapatkan beasiswa Program Magister dan Doktor untuk Sarjana Unggul (PMDSU) Batch 2 dari Kementerian Pendidikan Tinggi, Sains dan Teknologi Republik Indonesia untuk pendidikan Doktoralnya tanpa mengambil Magister. Selama menempuh pendidikan Doktoral, Dr Woro mendapat kesempatan *internship* di Laboratory of Comparative Pathology, Graduate School of Veterinary Medicine, Hokkaido University Japan. Dr Woro juga mendapatkan Post Doctoral dari IPB pada tahun 2021. Kontribusi ilmiah Dr Woro diawali dengan penelitian potensi penularan penyakit zoonotik (virus dan cendawan) asal kelelawar buah di wilayah Indonesia. Penelitian tersebut menjadi topik skripsi hingga disertasi dan tetap dilanjutkan menjadi riset utama saat ini selain juga melakukan penelitian pada babi hutan, babi domestik, satwa akuatik, dan hewan laboratorium. Dr Woro aktif melakukan penelitian terkait kedokteran hewan dan biomedis serta aktif dalam kegiatan diagnostik patologi dari kasus-kasus lapang terkait patologi veteriner dan sitopatologi. Dr Woro merupakan anggota aktif dari Asosiasi Patologi Veteriner Indonesia (APVI).

Prinsip dan Aplikasi
HEWAN MODEL
dalam Penelitian Kanker

Pengembangan terapi antikanker yang efektif dan aman merupakan salah satu tantangan terbesar dalam dunia medis modern. Kemajuan fundamental dalam bidang ini sangat bergantung pada penggunaan model praklinis yang mampu mereplikasi kompleksitas biologi tumor manusia secara akurat. Buku ajar ini disusun untuk mengisi celah penting dalam literatur ilmiah berbahasa Indonesia, dengan menyajikan panduan komprehensif mengenai penggunaan hewan model non-rekayasa genetika (Non-GMO) dalam penelitian onkologi. Fokus utama buku ini adalah pada model-model yang diinduksi secara kimiawi atau melalui transplantasi, yang sering kali menawarkan keunggulan dalam meniru heterogenitas dan progresi sporadis kanker pada manusia. Urgensi pemahaman mendalam terhadap model-model ini semakin meningkat seiring dengan kesadaran akan pentingnya validitas eksternal dan relevansi klinis dari sebuah penelitian. Tujuan penulisan buku ini adalah untuk membekali para mahasiswa, peneliti, dan akademisi dengan pengetahuan teoretis dan praktis yang kokoh, mulai dari filosofi pemilihan model, standardisasi prosedur, hingga analisis hasil yang valid dan etis.

KBM INDONESIA
www.penerbitkbm.com

PENERBIT KBM INDONESIA
Anggota IKAPI
0813 5751 7526 / (0353) 3234874
Kantor : Maguwoharjo, Depok, Sleman-Yogyakarta
@penerbitbukujogja
@penerbit.kbm

ISBN 978-634-278-419-8
9 786342 784198