

NARRATIVE REVIEW: POTENSI ORGAN-ON-CHIPS (OOC) SEBAGAI PENGGANTI HEWAN DALAM EVALUASI PRA-KLINIS EFEKTIVITAS DAN TOKSISITAS OBAT

Arum Haryati¹, Rara Lammia²

^{1,2}Program Studi Kimia Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta, Jl Marsda Adisucipto, Yogyakarta 55281

Email: ¹arumharyati.work98@gmail.com, ²rara_lammia@yahoo.co.id

Abstrak. Evaluasi pra-klinis perlu dilakukan untuk meminimalisir kegagalan penemuan dan pengembangan obat baru. Pada fase ini calon obat akan diujikan pada hewan eksperimen. Hanya saja hewan eksperimen memiliki keterbatasan untuk meniru sistem yang kompleks dari tubuh manusia. Selain itu penggunaan hewan eksperimen sudah tidak etis untuk mengorbankan hewan demi kepentingan manusia. Oleh karena itu *Organ-on-Chips* (OOC) dibuat untuk menyediakan subjek pengujian buatan yang menyerupai tubuh manusia dalam setiap aspek. OOC merupakan model sistem mikrofluida humanoid yang menampung sel dan jaringan organ hidup. OOC dapat menghasilkan data efektivitas dan profil toksisitas obat lebih akurat apabila dibandingkan dengan uji konvensional menggunakan hewan eksperimen. Penelitian ini merupakan penelitian kualitatif yang menggunakan metode *narrative review* berdasarkan sumber data sekunder. Hasil penelitian ini berupa ulasan etika penggunaan hewan eksperimen dari perspektif agama Islam yang didasarkan pada Alquran dan hadits. Penelitian juga menilik OOC dari segi potensi, fabrikasi, implementasi dan perkembangan riset terkait.

Kata kunci: *in vitro-in vivo, kepedulian etika, mikrofluidik, penemuan obat, dan uji pra-klinis.*

Abstract. *Pre-clinical evaluation needs to be done to minimize the failure of new drug discovery and development. In this phase, the drug candidate will be tested on experimental animals. But experimental animals have limitations to imitate the complex systems of the human body. In addition, the use of experimental animals is unethical to sacrifice animals for the benefit of humans. Therefore Organ-on-Chips (OOC) were created to provide artificial test subjects that resemble the human body in every aspect. OOCs are models of humanoid microfluidic systems that accommodate living cells and tissues. OOC can produce more accurate data effectiveness and drug toxicity profiles when compared to conventional tests using experimental animals. This research is a qualitative research that uses a narrative review method based on secondary data sources. The results of this study are in the form of a review of the ethics of experimental animals from the perspective of Islam, which is based on the Quran and hadith. This research also looks at OOC in terms of potential, fabrication, implementation and development of related research.*

Keywords: *in vitro-in vivo, ethical concerns, microfluidic, drug discovery, and pre-clinical trials.*

PENDAHULUAN

Pengujian pada hewan digunakan dalam penelitian farmasi dan industri untuk memprediksi toksisitas obat untuk manusia. Pada dasarnya obat hewan tidak berbeda dengan obat manusia baik dalam metode penemuan obat, pendekatan farmakokinetik (mekanisme absorpsi, distribusi, biotransformasi dan ekskresi obat), farmakodinamik, cara pemakaian obat, cara kerja obat, indikasi obat maupun efek samping dan efek toksik obat yang timbul pada setiap individu hewan dan manusia. Hal ini didasarkan pada kesamaan struktur dan fungsi dari masing-masing organ yang menyusun tubuh hewan dan manusia khususnya hewan yang ber lambung tunggal. Bahkan pendekatan secara ultrastruktur dan molekuler terhadap organel yang menyusun sel termasuk membran sitoplasma, ribosom, mitokondria, retikulum endoplasmik, golgi aparatus, lisosom, peroksisom antara sel hewan dan manusia adalah sama. Demikian kesamaan peran dan fungsi dari inti dan anak inti dalam mensintesis *Deoksiribonucleic acid* (DNA) dan *Ribonucleic acid* (RNA) serta struktur asam nukleat yang menyusun gen yang berperan dalam mekanisme biotransformasi dan mekanisme kerja obat di dalam tubuh hewan dan manusia. Bahkan pendekatan berdasarkan imunofarmakologi terhadap respons obat yang berpengaruh terhadap timbulnya respons imun (imunomodulator) pada tubuh hewan dan manusia adalah tidak berbeda, seperti peran leukosit polimorfonuklear (PMN) yakni neutrofil, basofil dan eosinofil, dan peran dari leukosit mononuklear seperti monosit dan limfosit dalam pembentukan respons imun yang bersifat nonspesifik, serta peran sel B dan Sel T dalam pembentukan respons imun spesifik adalah sama. Yang menjadi pembeda antara obat hewan dan manusia adalah subjek dalam pelaksanaan uji klinik dan dosis obat yang diberikan pada tiap individu hewan dan manusia. Walaupun banyak faktor yang berpengaruh dalam pemberian dosis obat pada hewan di antaranya yang paling spesifik adalah faktor perbedaan spesies hewan serta perbedaan bentuk anatomi hewan seperti hewan mempunyai lambung ganda dan lambung tunggal. Namun secara umum faktor yang berpengaruh terhadap dosis obat yang diberikan pada setiap individu hewan dan manusia adalah sama yakni berdasarkan berat badan, umur, jenis kelamin, kondisi tubuh, adanya toleran, faktor genetik seperti adanya polimorfisme dan sebagainya. Bahkan berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Paget, G dan Barner, JM sejak tahun 1964 telah meletakkan dasar-dasar ekstrapolasi/konversi dosis obat antara beberapa spesies hewan seperti mencit, tikus, marmut, kelinci, anjing, kucing, kera dan manusia, yang sampai saat ini masih dipakai di seluruh dunia

khususnya dalam riset tentang obat. Artinya dosis obat yang digunakan pada hewan-hewan tersebut dapat dipakai untuk memprediksi besaran dosis apabila digunakan untuk manusia dengan tujuan yang sama, demikian pula sebaliknya dosis obat yang telah digunakan pada manusia dapat pula diprediksi besaran dosis yang akan digunakan pada hewan dengan tujuan penggunaan yang sama. Oleh karenanya berdasarkan pendekatan farmakokinetik, farmakodinamik farmakomolekuler dan farmakogenetik, imunofarmakologi serta pendekatan farmakoepidemiologi antara obat hewan tidak berbeda dengan obat manusia (Sun et al., 2022). Sehingga diperlukan alternatif lain untuk pengujian praklinis calon obat

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian kualitatif yang menggunakan metode *narrative review*. Metode *narrative review* bertujuan untuk mengidentifikasi dan merangkum artikel yang telah diterbitkan sebelumnya, menghindari duplikasi penelitian, dan mencari bidang studi baru yang belum diteliti (Ferrari, 2015). Sumber data yang digunakan dalam penelitian ini berasal dari data sekunder. Data sekunder yang digunakan dalam penelitian ini meliputi Alquran, jurnal, berita, buku, dan artikel ilmiah.

HASIL DAN PEMBAHASAN

ETIKA PENGGUNAAN HEWAN EKSPERIMEN DALAM PERSPEKTIF ALQURAN DAN HADITS

Nabi Muhammad SAW bersabda melalui Hadits Sahih Riwayat al-Bukhari: 5246 bahwasannya Allah SWT tidak hanya menurunkan penyakit saja melainkan menurunkan obatnya juga. Dari hadis tersebut dapat ditafsirkan bahwa setiap penyakit pasti memiliki obat, hanya satu penyakit yang tidak ada obatnya yaitu tua dan mati. Dalam usaha menemukan obat diperlukan hewan untuk uji pra klinik keamanan dan keefektifan calon obat baru. Sampai saat ini dalam usaha penemuan obat baru masih memerlukan hewan eksperimen. Menurut Lajnah Pentashihan Mushaf Alquran (2012) hukum Islam memang tidak melarang penggunaan hewan eksperimen namun dengan beberapa syarat berikut:

- Tindakan menjadikan hewan sebagai objek eksperimen yang bersifat menyakiti dan tindakan-tindakan lain yang mengakibatkan kebutaan atau cacat pada hewan, hukumnya haram.
- Menjadikan hewan sebagai objek eksperimen untuk menguji obatobatan sebelum dinyatakan aman bagi manusia hukumnya boleh.
- Menjadikan hewan sebagai objek eksperimen sembarangan (tidak jelas tujuannya) statusnya haram.
- Harus memiliki relevansi dengan penelitian mutakhir sehingga dapat memperkecil pemanfaatan hewan dalam eksperimen.

Islam memang mengatur hak hewan dan etika terhadapnya sangat jelas. Misalnya, bagaimana penyembelihan hewan untuk kebutuhan konsumsi. Bagaimana kedudukan dan eksistensi hewan di muka bumi ini juga sudah disebut dengan jelas dalam firman-Nya. Dalam Al-Qur'an banyak disebutkan nama-nama hewan, baik sebagai tamsil maupun model untuk memberi pelajaran dan petunjuk kepada manusia. Peran hewan dalam kehidupan manusia sejajar dengan sumber daya alam lainnya, seperti air dan tumbuhan, dan semuanya merupakan tanda-tanda keesaan Allah. Kesetaraan di antara makhluk, terutama antara hewan dan manusia, sangat ditekankan Allah SWT dalam ayat al-An'ām/6: 38:

“Dan tidak ada seekor binatang pun yang ada di bumi dan burung-burung yang terbang dengan kedua sayapnya, melainkan semuanya merupakan umat-umat (juga) seperti kamu. Tidak ada sesuatu pun yang Kami luputkan di dalam Kitab, kemudian kepada Tuhan mereka dikumpulkan” (al-An'ām/6: 38)

Oleh karena itu Islam tidak membenarkan manusia untuk menyalahgunakan binatang untuk tujuan olahraga maupun sebagai objek eksperimen sembarangan. Ayat ini mengingatkan umat manusia bahwa Sang Pencipta telah menjadikan semua yang ada di alam ini, termasuk satwa, sebagai amanat yang mesti dijaga. Konsep Islam dalam memenuhi hak-hak binatang sudah jelas, misalnya bagaimana seharusnya.

KONTROVERSI PENGGUNAAN HEWAN EKSPERIMEN

van Norman (2019) mengungkapkan bahwa uji praklinis menggunakan hewan eksperimen dipicu dengan setelah terjadinya insiden pada tahun 1937 di Amerika Serikat. Ketika cairan formulasi antibiotik sulfa yang dilarutkan dalam etilen glikol mengakibatkan kematian 107 orang dewasa dan anak-anak. Model hewan telah banyak digunakan dalam bidang uji praklinis dan uji toksisitas obat (Cong et al., 2020). Penggunaan model hewan eksperimen penelitian ini dalam uji pra klinik obat ternyata menimbulkan masalah selama fase uji dan ada efek samping yang tidak dapat diprediksi sebelumnya.

Hasil reproduktifitas data uji pra klinis hewan eksperimen walaupun dilakukan dibawah protokol yang ketat masih bisa dipertanyakan. Hasil analisis dari database ≥ 800000 studi toksisitas hewan yang dilakukan terhadap 350 bahan kimia ditemukan bahwa toksisitas dapat diulang hanya 70% dari waktu pada spesies yang sama (Meigs et al., 2018). Sedangkan peneliti lain menemukan bahwa hasil untuk bahan kimia tunggal sering berbeda dengan model hewan, strain, dosis, dan rute pengiriman. Sekitar 26% bahan kimia menunjukkan hasil yang bertentangan pada pengujian

berulang pada spesies yang sama. Selanjutnya, hasil sumbang kadang-kadang berkisar lebih dari 3 kali lipat dalam spesies yang sama (Browne et al., 2015).

Masalah keamanan obat yang mulai muncul termasuk reaktivitas silang, harmakologi yang berpotensi berlebihan, dan pemulihan yang lambat dari toksisitas (American Pharmaceutical Review, 2019 & Brinks et al, 2011) dan respon imunogenik pada hewan tidak memprediksi imunogenisitas pada manusia (American Pharmaceutical Review, 2019, McDougal, 2008 & Pedras-Vasconcelos, 2014). Ada banyak contoh penting kasus di mana eksperimen pada hewan tidak memprediksi toksisitas manusia yang parah. Isuprel untuk pengobatan asma menyebabkan lebih dari 3.500 kematian di Inggris Raya saja, meskipun aman pada tikus, marmut, anjing, dan monyet, yang semuanya telah menerima dosis yang jauh melebihi dosis yang diberikan pada manusia (Stolley, 1972). Thalidomide menyebabkan kehancuran phocomelia pada sekitar 20.000 hingga 30.000 bayi sebelum ditarik. Namun, tes pada hewan gagal mengungkapkan teratogenisitas yang signifikan pada 10 galur tikus; 11 ras kelinci; 2 ras anjing; 3 strain dari hamster; 8 spesies primata; dan berbagai kucing, armadillo, marmut, babi, dan musang (American Pharmaceutical Review, 2019). Antibodi untuk mengobati penyakit autoimun manusia, TGN1412, diberikan pada 1/500 dosis yang ditemukan aman dalam pengujian hewan kepada 6 sukarelawan manusia dalam uji coba fase I (Suntharalingam, 2006 & Dayan & Wraith, 2008), membuat mereka semua sakit kritis dalam beberapa menit dan meninggalkan mereka semua dengan komplikasi jangka panjang (Attarwala, 2017). BIA-102474-101, obat yang dikembangkan untuk berbagai gangguan mulai dari kecemasan hingga parkinsonisme, menyebabkan perdarahan otak dalam dan nekrosis pada semua 5 sukarelawan manusia selama uji klinis fase I setelah diberikan dalam dosis 1/500 aman dosis untuk anjing. Satu relawan meninggal (Eddleston et al, 2016). Fialuridine, untuk pengobatan hepatitis B, menyebabkan kematian 5 sukarelawan selama uji klinis fase II meskipun aman pada tikus, anjing, monyet, dan woodchucks di dosis yang ratusan kali lebih tinggi. Dua sukarelawan lainnya hanya selamat setelah menerima transplantasi hati (Attarwala, 2017).

Terkadang uji coba calon obat manusia pada hewan eksperimen didapatkan bahwa 1) salah mengidentifikasi obat beracun sebagai "aman" dan 2) salah memberi label agen terapeutik yang berpotensi berguna sebagai racun. Ketika obat yang beracun bagi manusia diidentifikasi sebagai "aman" oleh pengujian pada hewan, hasil yang paling mungkin sejauh ini adalah bahwa obat tersebut akan gagal dalam pengujian klinis, seringkali karena efek merugikan yang tidak dapat diterima pada manusia, dan kadang-kadang secara signifikan merugikan subjek penelitian sukarela diproses. Obat-obatan yang bertahan dari uji klinis dan memperoleh persetujuan pasar masih dapat ditarik kembali nanti karena toksisitas yang diidentifikasi hanya setelah berbulan-bulan atau bertahun-tahun digunakan secara tidak manusiawi. Vioxx (Merck, Kenilworth, New Jersey) ditemukan setelah rilis untuk secara signifikan meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskular, yang merugikan Merck lebih dari \$8,5 miliar dalam penyelesaian hukum saja (Peter Jüni et al., 2004). Diperkirakan 88.000 orang menderita serangan jantung setelah mengonsumsi Vioxx dan 38.000 meninggal (Peter Jüni et al., 2004). Dari 578 obat yang dihentikan dan ditarik di Eropa dan Amerika Serikat, hampir setengahnya ditarik atau dihentikan dalam tindakan pasca-persetujuan karena toksisitas (Siramshetty et al, 2016). Van Meer et al (2012) menemukan bahwa dari 93 pasca-pemasaran hasil buruk yang serius, hanya 19% yang diidentifikasi dalam penelitian hewan praklinis. Pada dekade pertama abad ke-21, sekitar sepertiga obat yang disetujui FDA kemudian dikutip untuk masalah keamanan atau toksisitas. atau kombinasi dari keduanya, termasuk toksisitas kardiovaskular manusia dan kerusakan otak, setelah bertahan di pasar selama rata-rata 4,2 tahun (Lupkin, 2017 & van Meer et al, 2012). Jenis toksisitas yang paling umum terkait dengan penghentian obat di Amerika Serikat dan Eropa adalah hati (21%), kardiovaskular (16%), hematologi (11%), neurologis (9%), dan karsinogenisitas (8%) (Siramshetty et al, 2016).

Sebaliknya, bahan kimia yang umumnya beracun dalam penelitian pada hewan mungkin aman pada manusia. Penisilin, fatal bagi kelinci eksperimen, akan gagal dalam penelitian pada hewan tetapi karena kurangnya peraturan untuk melakukan penelitian pada hewan pada waktu itu, penisilin mulai digunakan dan saat ini menjadi obat yang sukses. Demikian pula, aspirin beracun bagi rhesusmonkeys dan parasetamol beracun bagi anjing dan kucing (Deb et al., 2020). Dengan demikian, penelitian ini menunjukkan bahwa penelitian pada hewan tidak memprediksi hasil pada manusia meskipun mereka memiliki banyak kesamaan genom; respon akhir terhadap penyakit juga akan tergantung pada epigenom dan perbedaan lingkungan. Bahkan dengan model manusiawi transgenik yang meniru sistem manusia, kita harus ingat bahwa seringkali gen tidak bekerja sendiri dalam organisme tingkat tinggi yang begitu kompleks. Meskipun melewati model hewan dapat menghemat waktu, tenaga, dan uang, tetapi belum memungkinkan untuk melakukan studi keamanan dan tantangan untuk penyakit pada manusia. Juga, penelitian pada hewan memberikan dasar untuk mempelajari penyakit. Selanjutnya, sulit untuk mempelajari perkembangan penyakit pada manusia tetapi mudah dalam model hewan karena mereka dapat dikorbankan untuk histopatologi untuk mengikuti perjalanan infeksi.

OOB SEBAGAI ALTERNATIF UNTUK PENGUJIAN HEWAN

Alternatif untuk pengujian hewan termasuk tes *in vitro* menggunakan garis sel, sampel jaringan, penggunaan organisme alternatif seperti bakteri, pemodelan 3 dimensi dan bioprinting, tes *in silico*, teknologi organ-onchip seperti organoid 3 dimensi atau OOC, pemodelan komputer, dan fase 0 *in- eksperimen* microdosing manusia (van Norman, 2020). Hofer & Lutolf (2021) menjelaskan bahwa OOC adalah sistem model organ yang diminimalkan dan

disederhanakan secara *in vitro* yang telah mendapatkan minat besar untuk memodelkan perkembangan jaringan dan penyakit, dan untuk pengobatan yang dipersonalisasi, skrining obat, dan terapi sel. Perangkat ini dapat mereplikasi aspek-aspek kunci dari fisiologi manusia, memberikan wawasan tentang fungsi organ yang dipelajari dan patofisiologi penyakit. Selain itu, ini dapat secara akurat digunakan dalam penemuan obat untuk obat yang dipersonalisasi. Perangkat ini menyajikan pengganti yang berguna untuk metode kultur sel praklinis tradisional dan dapat mengurangi penggunaan studi hewan *in vivo*.

Sistem OOC dapat digunakan di seluruh uji praklinis dan klinis, dan menggabungkan OOC dengan model farmakokinetik (FK) atau farmakodinamik (FD) berbasis fisiologis menawarkan dasar rasional untuk memandu proses ini (Leung et al., 2022). Sistem OOC yang sesuai berubah dari yang relatif sederhana menjadi semakin kompleks karena perbedaan tujuan dari setiap tahap pengembangan obat. Biasanya, sistem yang lebih sederhana dan lebih terfokus yang memberikan hasil yang relatif tinggi diperlukan dalam uji coba praklinis pertengahan, sedangkan model berbasis manusia multi-organ diperlukan menjelang akhir uji praklinis untuk memprediksi kemanjuran dan toksisitas. Kompleksitasnya tidak hanya dalam perangkat itu sendiri dan analitik terintegrasi tetapi juga dalam kompleksitas modul organ biologis. Mayoritas perusahaan OOC fokus pada modul organ tunggal, meskipun beberapa menyediakan sistem multiorgan. Model multiorgan manusia sendiri atau ketika digabungkan dengan model matematika memiliki potensi untuk menyediakan keduanya informasi kemanjuran dan toksisitas pada respon manusia dalam studi praklinis.

PEMILIHAN BAHAN DAN FABRIKASI OOC

Pemilihan bahan OOC tergantung pada banyak faktor, termasuk fungsionalitas perangkat akhir, strategi fabrikasi mikro, pembacaan dan biokompatibilitas. Tipikal perangkat OOC terbuat dari berbagai kombinasi material untuk membuat perangkat sesuai dengan kebutuhan penelitian yang akan dilakukan. Di antara bahan yang paling umum digunakan adalah karet silikon, poli(dimetilsiloksan) (PDMS), kaca, dan termoplastik seperti polistirena (PS), poli(metil metakrilat) (PMMA), polikarbonat (PC) atau kopolimer olefin siklik (COC) (Leung et al., 2022). Bahan-bahan tersebut dipaparkan ada tabel 1.

Tabel 1. Bahan yang paling umum digunakan untuk membuat OoC, kelebihan dan kekurangannya dan tujuan utamanya dalam perangkat OoC

| Bahan | Keuntungan | Kekurangan | Model eksperimental |
|--|---|--|---|
| PDMS (Huh,D et al, 2010, Osaki et al, 2020, & Douville et al, 2010) | Permeabilitas gas Transparansi optik | Penyerapan molekul kecil Kesulitan dalam produksi massal | Pemodelan penyakit Rangsangan mekanik dan kimiawi |
| Termoplastik (Kim, S. et al, 2021 & Mori et al, 2017) | Elastisitas Biokompatibilitas Transparansi optic Produksi massal hemat biaya | Kekakuan Kesulitan dalam memproduksi kompleks struktur | Pola elektroda Skrining obat Eksperimen skala besar |
| Resin pencetakan 3D (Mori et al, 2017 & Ong et al, 2017) | Penyerapan rendah Sifat mekanik dan termal yang tinggi Biaya rendah | Permeabilitas rendah Autofluoresensi | Pemodelan desain 3D |
| Kaca (Asif et al, 2020) | Kompleksitas dan kebebasan desain | Kegelapan Toksistas | Pembuatan prototipe cepat |
| Silikon (Pakazad et al, 2014 & Liu, 2019) | Transparansi optic | Permeabilitas rendah Kekasaran permukaan Fabrikasi yang melelahkan | Pola elektroda |
| | Lembam Biokompatibilitas Autofluoresensi rendah | Rentan Mahal | |
| | Penyerapan rendah | Fabrikasi yang melelahkan karena kebutuhan untuk fasilitas kamar bersih | Sensor dalam chip |
| | Pembuatan saluran resolusi tinggi di skala nano | Mahal | Pembentukan penghalang difusi |

Namun, tidak ada bahan standar yang sempurna, karena bahan yang berbeda memiliki kelebihan dan kekurangan. Keputusan mengenai pilihan material sering kali merupakan kompromi antara fungsionalitas yang diinginkan, akses ke

fasilitas fabrikasi dan tahap pengembangan produk (Gambar Tambahan 1). Kaca kuat dan lembam, tetapi mahal dan membutuhkan pemrosesan tingkat lanjut fasilitas. Silikon memungkinkan metode fabrikasi yang rumit.

Sudut pandang fabrikasi berdasarkan penelitian Sosa-Hernández et al. (2018) telah dikembangkan dan dieksploitasi untuk membangun sistem mikofluida. Di antaranya adalah, (1) metode embossing panas dan (2) pencetakan injeksi dianggap dua yang utama. Yang pertama (*hot embossing*) sangat mirip dengan *thermal nanoimprint lithography* (NIL) dan secara khas digunakan untuk membuat produk berbasis mikofluida dan komponen lab-on-a-chip. Ini adalah metode fabrikasi berbiaya rendah dan fleksibel dengan potensi unik untuk membangun pola nanoimprint dengan struktur mikro rasio aspek tinggi. Namun, dalam metode pencetakan injeksi, perangkat mikofluida diproduksi dengan menyuntikkan bahan cair ke dalam cetakan di mana ia mendingin dan mengeras tergantung pada konfigurasi cetakan. Berbagai bahan yang mencakup logam, gelas, elastomer, termoplastik dan polimer berbasis termo-pengaturan telah digunakan untuk membuat saluran mikro. Umumnya, bahan dengan viskositas yang relatif rendah dalam bentuk larutan lebih disukai karena selama injeksi dapat menyebabkan kontak yang baik dengan cetakan yang menghasilkan fitur yang berbeda. Selanjutnya, metode pencetakan berbasis injeksi juga telah digunakan, dengan keuntungan, untuk membangun atau membuat saluran mikrofuida berbasis plastik menggunakan bahan tipe PMMA dan PC. Namun, setiap metode fabrikasi memiliki batasan khusus terkait dengan sifat material. Misalnya, dalam kasus metode fabrikasi embossing panas dan pencetakan injeksi, karakteristik seperti suhu leleh bahan, suhu transisi gelas, dan koefisien ekspansi termal dianggap paling berpengaruh untuk keberhasilan fabrikasi. Parameter ini tidak hanya penting untuk keberhasilan manufaktur tetapi juga memainkan peran penting dalam proses penyegelan di mana bahan terikat secara termal, misalnya, dalam metode emboss panas.

REKAM JEJAK IMPLEMENTASI DAN MASA DEPAN OOC

Dalam beberapa tahun terakhir, teknologi desain OOC telah mengalami kemajuan dramatis, yang mengarah ke berbagai aplikasi biomedis. Kemajuan ini juga telah mengungkapkan tidak hanya tantangan baru tetapi juga peluang baru. Ada kebutuhan akan pengetahuan multidisiplin dari bidang biomedis dan teknik untuk memahami dan mewujudkan OOC. Tinjauan ini memberikan gambaran tentang teknologi yang berkembang cepat ini, membahas aplikasi saat ini dan menyoroti keuntungan dan kerugian untuk pendekatan biomedis dalam tabel 2 (Lee & Lee, 2020)

Tabel 2. Beberapa OOC yang dikembangkan untuk skrining obat

| Organ/sistem | Jenis OOC | Karakteristik |
|-------------------|--|---|
| Otak | Pengembangan otak dalam keping | Beberapa jenis sel otak termasuk neuron, astrosit, dan oligodendrosit, dan sel endotel dikultur dalam sistem chip |
| | Sawar darah otak dalam keping | Sel-sel otak dan pembuluh darah dipisahkan oleh membran yang berfungsi seperti: sawar darah otak |
| Jantung | Jantung dalam keping | Jaringan jantung yang diturunkan dari iPSC manusia dalam chip tersebut berdetak seperti jantung pada manusia tubuh |
| Otot | Otot dalam keping | Sel-sel otot berkembang biak dan mengatur dirinya sendiri menjadi kumpulan otot yang direkayasa secara biologis |
| Paru-paru | Paru-paru dalam keping | Sel otot polos bronkial (SMCs) berdasarkan saluran udara berada dalam sebuah chip untuk membangun jalan napas yang sehat SMC bronkial yang sehat diobati dengan bahan kimia (IL-13) untuk membentuk asma saluran udara |
| Hati | Hati dalam keping | Hati dalam keping terdiri dari hepatosit, sel stellata, sel Kupffer, dan sel endotel |
| | Hati dan jantung dalam sebuah chip | Hati, jantung, dan pembuluh darah kecil dalam satu keeping |
| | Jantung dan jaringan hati manusia yang berasal dari hiPSC ada dalam keping | Sel hati turunan iPSC ditambahkan ke biomaterial khusus untuk membuat modul hati dan terintegrasi dengan modul serupa dengan sel jantung atau pembuluh darah mikro |
| Ginjal | Ginjal dalam keping | Pembuluh darah kecil manusia ditempatkan pada perangkat yang meniru lingkungan di dalam ginjal manusia |
| Sistem pencernaan | Sistem pencernaan dalam keping | Ini terdiri dari jaringan usus dan saraf yang merangsang aksi otot polos yang mengontrol motilitas |

| | | |
|--------------------------|---|---|
| Sistem reproduksi wanita | Saluran reproduksi wanita pada sebuah keping | usus Lapisan atas chip terdiri dari beberapa komponen yang secara individual mendukung serviks, saluran tuba, rahim, dan ovarium, yang terintegrasi pada platform. Dua lapisan bawah menampung saluran dan port kecil yang meniru lingkungan manusia |
| Pembuluh darah | Pembuluh darah pada sebuah chip Pembuluh mikro dalam sebuah chip | Pembuluh yang direkayasa secara biologis dapat mengirimkan oksigen dan nutrisi ke dalam jaringan, dan berkontraksi dan melebar dalam tubuh manusia untuk membantu mengatur suhu dan metabolisme tubuh Pembuluh mikro fungsional yang diturunkan dari iPSC membentuk jaringan yang mampu mengalirkan cairan dan mengantarkan oksigen dan nutrisi ke jaringan |
| Lemak (adiposa) | Jaringan adiposa pada sebuah chip | Jaringan adiposa manusia ada dalam sistem chip 3D |
| Kulit | Kulit dalam sebuah chip | Sel-sel kulit yang diturunkan dari iPSCs dalam sebuah chip 3D telah berubah menjadi berbagai jenis sel kulit dan mengorganisir diri mereka menjadi lapisan-lapisan seperti kulit manusia yang sebenarnya |
| Model penyakit | Kanker payudara metastatik di hati Kondisi jantung dan otot yang langka Tumor dengan pembuluh darah | Sel-sel kanker payudara ditempatkan pada sistem chip hati yang diunggulkan untuk membuat model kanker payudara metastatik di hati Chip jantung yang menggunakan iPSC dari pasien dengan sindrom Barth menunjukkan detak jantung yang melemah dan struktur yang tidak terorganisir dengan baik yang meniru jantung pasien sindrom Barth Chip tumor termasuk pembuluh darah yang berfungsi, yang dibutuhkan tumor dalam tubuh untuk tetap hidup |

KESIMPULAN

Agama Islam memperbolehkan hewan digunakan untuk eksperimen obat baru namun harus memenuhi beberapa aturan yang telah ditetapkan dalam Alquran dan hadis. Walaupun demikian terdapat beberapa masalah yang muncul akibat penggunaan hewan eksperimen untuk pengujian obat baru pada saat pra klinis dan efek samping yang tidak diharapkan. Sehingga dibutuhkan teknologi perangkat organ-on-a-chip (OOC) yang lebih dapat meniru sistem organ manusia. Perangkat ini dapat mereplikasi aspek-aspek kunci dari fisiologi manusia, memberikan wawasan tentang fungsi organ yang dipelajari dan patofisiologi penyakit. Pemilihan bahan dan teknik fabrikasi perangkat OOC dipilih sesuai dengan kebutuhan penelitian yang akan dilakukan. Perangkat ini perlu dikembangkan lebih luas lagi sehingga mendukung adanya personalisasi obat dan dapat digunakan untuk menemukan obat penyakit langka dimasa yang akan datang.

DAFTAR PUSTAKA

- American Pharmaceutical Review. (2019). Preclinical Development: The Safety Hurdle Prior to Human Trials. *American Pharmaceutical Review*. Available at: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/187349-Preclinical-Development-The-Safety-Hurdle-Prior-to-Human-Trials/>
- Asif, A., Kim, K. H., Jabbar, F., Kim, S. & Choi, K. (2020). Real-time sensors for live monitoring of disease and drug analysis in microfluidic model of proximal tubule. *Microfluid. Nanofluidics* 24, 1–10.
- Attarwala H. (2017). TGN1412: from discovery to disaster. *J Young Pharm* 2010;2:332–6. 33. Allen F. “Like a horror film”: what was the “Elephant Man” drug testing trial, what is TGN1412 and what happened to the men involved? *The Sun (UK)*. Available at: <https://www.thesun.co.uk/news/2917810/elephant-man-drugtesting-trial-tgn1412/>.
- Brinks V, Jiskoot W, Schellekens H. (2011). Immunogenicity of therapeutic proteins: the use of animal models. *Pharm Res*;28:2379–85.
- Browne, P., Judson, R. S., Casey, W. M., Kleinstreuer, N. C., & Thomas, R. S. (2015). Screening Chemicals for Estrogen Receptor Bioactivity Using a Computational Model. *Environmental Science and Technology*, 49(14), 8804–8814. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b02641>
- Cong, Y., Han, X., Wang, Y., Chen, Z., Lu, Y., Liu, T., Wu, Z., Jin, Y., Luo, Y., & Zhang, X. (2020). Drug toxicity evaluation based on organ-on-a-chip technology: A review. In *Micromachines* (Vol. 11, Issue 4). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/M11040381>
- Deb, B., Shah, H., & Goel, S. (2020). Current global vaccine and drug efforts against COVID-19: Pros and cons of bypassing animal trials. In *Journal of Biosciences* (Vol. 45, Issue 1). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12038-020-00053-2>

- Hofer, M., & Lutolf, M. P. (2021). Engineering organoids. In *Nature Reviews Materials* (Vol. 6, Issue 5, pp. 402–420). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41578-021-00279-y>
- Lajnah Pentashihan Mushaf Alquran. (2012). *Tafsir 'Ilmi: Hewan Dalam Perspektif Al-Qur'an dan Sains*.
- Lee, S. J., & Lee, H. A. (2020). Trends in the development of human stem cell-based non-animal drug testing models. *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*, 24(6), 441–452. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2020.24.6.441>
- Leung, C. M., de Haan, P., Ronaldson-Bouchard, K., Kim, G. A., Ko, J., Rho, H. S., Chen, Z., Habibovic, P., Jeon, N. L., Takayama, S., Shuler, M. L., Vunjak-Novakovic, G., Frey, O., Verpoorte, E., & Toh, Y. C. (2022). A guide to the organ-on-a-chip. In *Nature Reviews Methods Primers* (Vol. 2, Issue 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s43586-022-00118-6>
- Meigs, L., Smirnova, L., Rovida, C., Leist, M., & Hartung, T. (2018). Animal testing and its alternatives - the most important omics is economics. *ALTEX*, 35(3), 275–305. <https://doi.org/10.14573/altex.1807041>
- Peter Jüni, Linda Nartey, Stephan Reichenbach, Rebekka Sterchi, Paul A Dieppe, & Matthias Egger. (2004). Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulativemeta-analysis. *Lancet*, 364. www.thelancet.com
- Sosa-Hernández, J. E., Villalba-Rodríguez, A. M., Romero-Castillo, K. D., Aguilar-Aguila-Isaías, M. A., García-Reyes, I. E., Hernández-Antonio, A., Ahmed, I., Sharma, A., Parra-Saldívar, R., & Iqbal, H. M. N. (2018). Organs-on-a-chip module: A review from the development and applications perspective. In *Micromachines* (Vol. 9, Issue 10). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/mi9100536>
- Sun, D., Gao, W., Hu, H., & Zhou, S. (2022). Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? In *Acta Pharmaceutica Sinica B* (Vol. 12, Issue 7, pp. 3049–3062). Chinese Academy of Medical Sciences. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.02.002>
- van Norman, G. A. (2019). Limitations of Animal Studies for Predicting Toxicity in Clinical Trials: Is it Time to Rethink Our Current Approach? *JACC: Basic to Translational Science*, 4(7), 845–854. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2019.10.008>
- van Norman, G. A. (2020). Limitations of Animal Studies for Predicting Toxicity in Clinical Trials: Part 2: Potential Alternatives to the Use of Animals in Preclinical Trials. *JACC: Basic to Translational Science*, 5(4), 387–397. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.03.010>
- Dayan CM, Wraith DC. (2008). Preparing for first-in-man studies: the challenges for translational immunology post TGN1412. *Clin Exp Immunol*;151:231–4.
- Douville, N. J. et al. (2010). Fabrication of two-layered channel system with embedded electrodes to measure resistance across epithelial and endothelial barriers. *Anal Chem*. 82, 2505–2511.
- Downing NS, Shah ND, Aminawung JA, et al. (2017). Postmarket safety events among novel therapeutics approved by the US Food and Drug Administration between 2001 and 2010. *JAMA*;317: 1854–63.
- Eddleston M, Cohen AF, Webb DJ. (2016). Implications of the BIA-102474-101 study for review of first into-human clinical trials. *Brit J Clin Pharm*; 81:582–6.
- Huh, D. et al. (2010). Reconstituting organ-level lung functions on a chip. *Science* 328, 1662–1668.
- Khoshfetrat Pakazad, S., Savov, A., van de Stolpe, A. & Dekker, R. (2014). A novel stretchable micro-electrode array (SMEA) design for directional stretching of cells. *J. Micromech. Microeng.* 24, 034003.
- Kim, S. et al. (2021). Anchor-IMPACT: a standardized microfluidic platform for high-throughput antiangiogenic drug screening. *Biotechnol. Bioeng.* 118, 2524–2535.
- Liu, Y. et al. Adipose-on-a-chip: a dynamic microphysiological in vitro model of the human adipose for immune-metabolic analysis in type II diabetes. *Lab Chip* 19, 241–253 (2019).
- Lupkin S. (2017). One-Third of New Drugs Had Safety Problems After FDA Approval. NPR: Shots: Health News From NPR. Available at: <https://www.npr.org/sections/health-shots/2017/05/09/527575055/one-third-of-new-drugs-hadsafety-problems-after-fda-approval>.
- McDougal AJ. (2008). Preclinical development [CDER]: biological therapeutics for cancer treatment. Paper presented to iSBTc Oncology Biologics Development Primer; Gaithersburg, MD. Available at: https://sitc.sitcancer.org/meetings/am08/primer08/oncology/presentations/3_mcdougal.pdf.
- Mori, N., Morimoto, Y. & Takeuchi, S. (2017). Skin integrated with perfusable vascular channels on a chip. *Biomaterials* 116, 48–56.
- Ong, L. J. Y. et al. (2017). A 3D printed microfluidic perfusion device for multicellular spheroid cultures. *Biofabrication* 9, 045005.
- Osaki, T., Uzel, S. G. M. & Kamm, R. D. (2020). On-chip 3D neuromuscular model for drug screening and precision
- Pedras-Vasconcelos JA. (2014). The Immunogenicity of therapeutic Proteins—What You Don't Know Can Hurt YOU and the Patient. U.S. Food and Drug Administration. Fall. Available at: <https://www.fda.gov/media/91668/download>.
- Poussin, C. et al. (2020). 3D human microvessel-on-a-chip model for studying monocyte-to-endothelium adhesion under flow — application in systems toxicology. *Altex* 37, 47–63.
- Siramshetty BV, Nickel J, Omieczynski C, et al. (2016). WITHDRAWN—a resource for withdrawn and discontinued drugs. *Nucl Acids Res*;44: D1080–6.
- Stolley PD. (1972). Asthma mortality: why the United States was spared an epidemic of deaths due to asthma. *Am Rev Respir Dis*;105:883–90.
- Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, et al. (2006). Cytokine storm in phase I trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1312. *N Engl J Med*;355:1018–28.
- van Meer PJ, Kooijman M, Gispens-de Wied CC, Moors EH, Schellekens H. (2012). The ability of animal studies to detect serious post marketing adverse events is limited. *Reg Tox Pharm*;64:345–9.
- Vial T, Descotes J, Braun F, Behrend M. (2007). Chapter 37. Drugs that act on the immune system: 37—cytokines and monoclonal antibodies. *Side Effects Drugs Annu*;29:383–423.