

Pemanfaatan Zebrafish sebagai Model *High-Throughput Screening* untuk Penemuan dan Pengembangan Obat Anti-inflamasi

Yuni Antika*, Zulfa Nur Azizah, Khesya Gizzani Supratman, Nabila Adini Putri, Rachel Angelin Situmorang, Muhammad Izzan Syawaluddin

Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Indonesia.

ARTICLE HISTORY

Received: 15 November 2025

Revised: 01 December 2025

Accepted: 06 December 2025

*corresponding author

Email:

yuni.antika@mhs.unsoed.ac.id

ABSTRACT

The development of anti-inflammatory drugs requires test models capable of presenting comprehensive immune responses, and zebrafish have become one of the most widely used animal models due to their mammalian-like immune system and compatibility with high-throughput in vivo screening. This study aims to identify, review, and compare various methods for inducing inflammation in zebrafish through a literature analysis of PubMed, ScienceDirect, SpringerLink, MDPI, and Google Scholar over the past ten years using keywords related to “zebrafish,” “inflammation,” “inflammation model,” “high-throughput screening,” “drug discovery,” and “anti-inflammatory agents.” Three main approaches to inducing inflammation in zebrafish were identified: wounding-induced, chemically-induced, and mutation-induced. Chemically induced models are the most commonly applied because they are easy to standardize and suitable for testing large numbers of compounds, whereas wounding-induced models enable real-time observation of leukocyte migration, and mutation-induced models are used to investigate chronic inflammation and specific molecular pathways. Overall, zebrafish represent an effective and relevant biological model for inflammation research and drug discovery, with diverse induction approaches that enhance sensitivity, screening throughput, and the capacity to study cellular mechanisms and pharmacological effects, thereby potentially accelerating the preclinical development of anti-inflammatory drugs.

Keywords: *zebrafish, inflammatory model, drug discovery, high-throughput screening*

Copyright@author



PENDAHULUAN

Proses inflamasi memainkan peran penting dalam respons imun untuk mempertahankan homeostasis jaringan dengan mengaktifkan jalur pensinyalan seluler dan melepaskan mediator inflamasi pada jaringan yang cedera (Marques Fernandes *et al.*, 2021). Sekitar 50% kematian di seluruh dunia berkaitan dengan penyakit inflamasi, yang muncul ketika respon inflamasi berlangsung secara berlebihan hingga kronis dan bersifat destruktif, sehingga memicu penyakit seperti kanker, kardiovaskular, autoimun, serta neurodegeneratif (Furman *et al.*, 2019). Kondisi ini menjadikan penanganan inflamasi sebagai fokus strategis dalam pengembangan obat baru yang menargetkan mediator maupun jalur inflamasi spesifik. Meskipun tersedia berbagai agen antiinflamasi seperti NSAID, glukokortikoid, terapi biologis, dan *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD), masing-masing golongan memiliki keterbatasan yang signifikan. Penggunaan jangka panjang NSAID dapat menimbulkan efek samping gastrointestinal akibat penurunan prostaglandin gastroprotektif, dan glukokortikoid memiliki risiko menyebabkan berbagai komplikasi metabolik (Sohail *et al.*, 2023). Selain itu, terapi biologis meskipun efektif untuk penyakit inflamasi seperti *arthritis reumatoid* (RA) dan penyakit radang usus (IBD), sering terkendala oleh harga tinggi, akses terbatas, risiko infeksi oportunistik, dan hilangnya respons terapi (Kim *et al.*, 2020).

Sebelum dipasarkan, kandidat obat harus melalui studi praklinis pada sel dan hewan, diikuti dengan tiga fase uji klinis pada manusia. Pada tahap praklinis, hewan konvensional seperti tikus, mencit, anjing, dan monyet banyak digunakan, namun respons biologisnya tidak selalu dapat ditranslasikan pada manusia serta memerlukan biaya dan waktu yang tinggi (Doke & Dhawale, 2015). Zebrafish (*Danio rerio*) telah berkembang menjadi model biomedis dalam penelitian farmasi karena karakteristik biologinya yang unik. Embrio zebrafish bersifat transparan, mengalami organogenesis yang cepat, berukuran kecil, siklus hidup yang singkat, dan kemampuan berkembang biak tinggi, di mana satu ekor betina mampu menghasilkan ratusan telur per minggu. (Sreesivasakthi *et al.*, 2024). Selain karakteristik fisiknya, zebrafish memiliki

doi:

konservasi fisiologis dan genetik yang tinggi dengan mamalia, termasuk pada organ penting seperti jantung, otak, dan sistem imun, sehingga relevan untuk mempelajari berbagai kondisi patologis manusia (Zanandrea *et al.*, 2020). Hal ini memungkinkan pengamatan langsung secara *in vivo* menggunakan *high-throughput screening* (HTS) dalam penemuan dan pengembangan obat antiinflamasi. Melalui sistem ini, ribuan kandidat molekul, termasuk senyawa alami dan pustaka obat yang sudah ada dapat diuji secara *in vivo* dengan pembacaan fenotipik yang cepat dan akurat (Lubin *et al.*, 2021).

Zebrafish kini banyak dimanfaatkan sebagai model *in vivo* untuk mempelajari inflamasi dan penemuan obat antiinflamasi karena *immune innate* pada zebrafish terutama fungsi makrofag dan neutrofil mudah divisualisasikan pada tahap larva. Berbagai model inflamasi telah dikembangkan, seperti amputasi sirip ekor (*wounding-induced*), paparan senyawa kimia proinflamasi (*chemical-induced*), hingga model mutan dengan fenotipe inflamasi (*mutation-induced*), yang memungkinkan penilaian migrasi leukosit, produksi ROS, serta ekspresi sitokin proinflamasi secara *real-time* (Xie *et al.*, 2021). Melalui kombinasi garis transgenik fluoresen dan platform skrining berskala besar, model ini telah digunakan untuk menguji beragam senyawa sintesis maupun alami, termasuk ekstrak tumbuhan dan polifenol, serta mengidentifikasi kandidat obat baru yang berpotensi memiliki efek antiinflamasi dengan profil keamanan yang lebih baik (Gong *et al.*, 2020). Oleh karena itu, tujuan penulisan review artikel ini adalah untuk memberikan gambaran komprehensif mengenai penggunaan zebrafish dalam penelitian inflamasi, menjelaskan perkembangan terbaru pemanfaatannya dalam penemuan dan pengembangan obat antiinflamasi, serta menyajikan prospek dan arah penelitian masa depan terkait terapi inflamasi berbasis zebrafish.

METODE

Artikel ini disusun menggunakan metode *literature review*, yaitu pengumpulan, seleksi, dan analisis terhadap berbagai sumber ilmiah nasional maupun internasional yang membahas pemanfaatan zebrafish sebagai model *high-throughput screening* dalam penemuan dan pengembangan obat anti-inflamasi. Pencarian literatur dilakukan secara daring pada periode Agustus hingga November 2025 melalui lima database utama, yaitu PubMed, SpringerLink, ScienceDirect, MDPI, dan Google Scholar, dengan batasan tahun publikasi 10 tahun terakhir. Kata kunci yang digunakan meliputi: “*zebrafish*”, “*inflammation*”, “*inflammation model*”, “*high-throughput screening*”, “*drug discovery*”, dan “*anti-inflammatory agents*”.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Model-Model Induksi Inflamasi

Model eksperimental untuk mempelajari inflamasi dapat dilakukan melalui beberapa pendekatan, yaitu inflamasi akibat cedera jaringan, paparan agen kimia, dan mutasi genetik. Ketiga pendekatan ini memberikan gambaran komprehensif mengenai mekanisme yang menginisiasi maupun memodulasi proses inflamasi. Inflamasi akibat cedera jaringan (*wounding-induced inflammation*) merupakan model yang dilakukan dengan memberikan luka pada subjek uji untuk memicu respons inflamasi akut. Cedera jaringan memicu perekrutan leukosit, meningkatkan risiko infeksi, menghambat penutupan luka terutama pada area luas atau kehilangan lapisan epitel hingga mengenai struktur organ yang berfungsi, serta dapat menimbulkan hipermetabolisme. Kerusakan dapat terjadi pada jaringan lunak maupun menjalar ke jaringan keras, dan inflamasi menjadi tahap awal penting dalam menyiapkan lingkungan untuk penyembuhan luka (Pratiwi *et al.*, 2024). Kelebihan metode ini adalah prosedurnya cepat, mudah diterapkan, relatif tidak menimbulkan rasa sakit, dan memungkinkan penilaian proses penyembuhan akut seperti re-epitelisasi. Namun, metode ini hanya menilai sebagian kecil komponen penyembuhan luka dan tidak mencerminkan patologi luka yang lebih dalam (Wilhelm *et al.*, 2017).

Inflamasi akibat paparan agen kimia (*chemical-induced inflammation*) menggunakan senyawa kimia tertentu sebagai pemicu stres seluler dan kerusakan jaringan. Paparan kimia dapat memicu stres oksidatif, mengganggu jalur metabolik, memodifikasi kondisi fisiko-kimia sel, serta menyebabkan akumulasi molekul yang memicu inflamasi (Montero-Lobato *et al.*, 2018). Selain mengaktivasi respons inflamasi lokal, paparan agen kimia juga dapat menimbulkan toksisitas sistemik seperti cedera endotel pembuluh darah yang menginisiasi koagulasi, penurunan suplai oksigen ke miokard (iskemia), dan gangguan transport oksigen oleh eritrosit yang dapat berujung pada gangguan perfusi jantung hingga kematian (Rai *et al.*, 2024). Metode ini memiliki kelebihan karena tidak memerlukan pembedahan organ target, dapat diotomatisasi untuk paparan sekaligus pengumpulan embrio, serta memungkinkan pengamatan perilaku seperti kontraksi tubuh, kehilangan postur, atau pembekuan, yang memberikan gambaran mengenai aktivitas saraf ikan zebra (Schwartz *et al.*, 2025). Namun, terdapat tantangan dalam interpretasi perilaku akibat induksi kimia, terutama dalam membedakan perilaku mirip kejang, hiperaktivitas, dan perilaku abnormal pada larva ikan zebra. Karena itu, model ini banyak digunakan untuk mengkaji mekanisme inflamasi, toksisitas oksidatif, dan efektivitas agen antiinflamasi (Khotimah *et al.*, 2024).

Inflamasi akibat mutasi genetik (*mutation-induced inflammation*) merupakan pendekatan berbasis induksi mutasi menggunakan agen fisik seperti iradiasi sinar gamma atau ion berat maupun agen kimia untuk menghasilkan keragaman genetik baru. Mutasi acak pada genom memungkinkan identifikasi gen yang berperan dalam regulasi inflamasi tanpa memerlukan pengetahuan awal mengenai urutan DNA. Evaluasi fenotipe inflamasi pada organisme mutan membantu penentuan gen kunci, jalur pensinyalan, dan proses biologis yang memengaruhi inflamasi, sehingga mendukung pengembangan terapi untuk penyakit terkait peradangan (Rasmussen & Jain, 2024). Metode ini memiliki kelebihan dalam mengungkap interaksi biologis antargen, meningkatkan pemodelan penyakit, dan mengidentifikasi target obat baru (Kabadi et al., 2020). Selain itu, mutasi acak dapat menghasilkan sifat baru yang meningkatkan adaptasi organisme terhadap perubahan kondisi dan mengembalikan tingkat kebugaran yang hilang akibat drift genetik. Namun, metode ini membutuhkan keahlian khusus (Latrille et al., 2024) dan hampir tidak mungkin menonaktifkan seluruh gen dalam genom secara efisien melalui mutagenesis acak (Varshney et al., 2015).

Tahapan Induksi dan Intervensi Farmakologis

Pertama, pada model inflamasi berbasis wounding, studi He *et al.* (2020), larva zebrafish 3 dpf diamputasi sirip ekor untuk memicu inflamasi lokal, kemudian rekrutmen leukosit dianalisis pada 4 hpa dengan perlakuan Ginsenoside Rg1 dan beclomethasone yang diberikan 2 jam sebelum dan 4 jam sesudah amputasi, sehingga respons antiinflamasi dan efek pada regenerasi dapat dinilai secara simultan. Sejalan dengan pendekatan tersebut Robertson *et al.* (2016) juga memanfaatkan luka sirip pada larva transgenik mpx:GFP usia 3 dpf, namun fokus pada pemetaan fase rekrutmen dan resolusi neutrofil dengan pemberian isopimpinellin sebagai *pre-treatment* maupun *post-treatment*; jumlah neutrofil dievaluasi pada 6 hpi dan resolusi inflamasi dianalisis melalui pelacakan sel tunggal serta pewarnaan apoptosis. Sedangkan pada penelitian Raghupathy *et al.* (2017), prosedur *wounding* dilakukan melalui transeksi sirip ekor larva 3 dpf di bawah anestesi tricaine, kemudian perlakuan langsung diberikan berupa gel ekstrak *Curcuma longa* (100–500 µg) secara topikal yang dicampur dengan *petroleum jelly* 3%, diikuti observasi regenerasi sirip dan histopatologi pada hari ke-3, 5 dan 7. Pendekatan berbeda diterapkan oleh Oprişoreanu *et al.* (2023), yang menggunakan larva transgenik il-1β:eGFP berusia 3 dpf untuk skrining 1081 senyawa kimia pada konsentrasi 10 µM; selama pre-inkubasi 4 jam, sirip punggung dilukai dengan jarum 30G dan inkubasi dilanjutkan selama 16–18 jam untuk mengukur fluoresensi GFP sebagai penanda ekspresi il-1β, kadar mRNA il-1β endogen, imunohistokimia untuk menghitung jumlah neutrofil dan mutasi somatik gen reseptor histamin menggunakan teknologi CRISPR hrh2a/hrh2b untuk memastikan spesifitas kerja obat kandidat. Adapun studi Bousquet *et al.* (2020) menguji ekstrak non-polar *Cymopolia barbata* dan cymopol dengan *pre-treatment* larva transgenik Tg(mpx:egfp) sebelum amputasi sirip, yang dilanjutkan dengan kuantifikasi neutrofil pasca-cedera. Selanjutnya pada penelitian Lanzarin *et al.* (2023), larva Tg(mpxGFP)i114 diberi pra-paparan 30 menit terhadap CuSO₄, diklofenak (DIC), thymol (THY) atau 24-epibrassinolide (24-EPI), diikuti amputasi ekor dan re-paparan selama 4 jam untuk mengukur neutrofil di area 250 µm dari luka.

Selanjutnya, pada model inflamasi berbasis paparan kimia, studi Zhang *et al.* (2023), inflamasi diinduksi menggunakan CuSO₄ yang menargetkan neuromast pada lateral line larva 3 dpf. Neutrofil awalnya berada di *caudal hematopoietic tissue*, namun setelah paparan CuSO₄ bermigrasi ke garis tengah horizontal tubuh, bersamaan dengan peningkatan ROS. Squalene diberikan sebagai pretreatment untuk menekan akumulasi neutrofil dan ROS. Mekanisme serupa digunakan oleh Nguyen *et al.* (2020), yang memaparkan larva 3 dpf dengan CuSO₄ setelah pretreatment ekstrak etanol *Clerodendrum cyrtophyllum* (EE) selama 1 jam, untuk menganalisis peningkatan ROS dan ekspresi gen inflamasi pada kondisi basal. Gong *et al.* (2020) juga menggunakan larva mpx:EGFP 3 dpf yang dipaparkan CuSO₄ setelah *pretreatment Forsythiaside A/B*, dengan tujuan paparan CuSO₄ adalah untuk memicu kerusakan neuromast pada *lateral line* dan memantau migrasi neutrofil. Kemudian dianalisis akumulasi neutrofil, ROS, dan NO menggunakan pewarnaan fluoresensi DCF-DA dan DAF-FMDA. Model kimia ini juga diterapkan oleh Guo *et al.* (2019) yang menggunakan larva Tg(mpx:GFP) 3 dpf dan mengevaluasi infiltrasi makrofag ke neuromast setelah paparan CuSO₄ ±50 menit dalam gelap yang kemudian diamati secara *real-time* menggunakan mikroskop fluoresensi untuk mengevaluasi aktivitas antiinflamasi senyawa. Sementara itu, Hernández-Silva *et al.* (2022) mengembangkan model *metainflammation* kronis berbasis diet tinggi kolesterol (HCD) selama 8–11 hari pada larva transgenik lyz:DsRED2;mpeg1:EGFP, kemudian menganalisis efek *navitoclax* selama 3 hari terhadap neutrophilia dan *monocytosis* pada larva usia 13 dpf.

Selain itu, untuk memperkaya variasi induksi kimia, Duarte Da Silva *et al.* (2024) menggunakan stres oksidatif berbasis H₂O₂ pada embrio/larva yang diperlakukan dengan *essential oil Cymbopogon citratus* (CEO) untuk mengevaluasi ROS, apoptosis, dan enzim antioksidan. Adapun Lanzarin *et al.* (2023) mengombinasikan CuSO₄ dengan diklofenak (DIC), thymol (THY), dan 24-epibrassinolide (24-EPI) untuk menilai interaksi antiinflamasi dan antioksidan. Penelitian Liu *et al.* (2024) melengkapi konteks dengan suplementasi pakan *Urtica cannabina* (UL) selama dua minggu dan model inflamasi mukosa berbasis LPS

doi:

dengan pengukuran gen setelah 30 hari untuk menilai regenerasi serta inflamasi usus. Pada penelitian Carletti *et al.* (2022) menggunakan larva *zebrafish* 3 dpf yang dipaparkan ekstrak hidroetanolik dan akuosa dari beberapa spesies teripang dan tunikat pada konsentrasi 200 µg/mL untuk mengevaluasi toksisitas dan aktivitas biologisnya. Setelah penentuan dosis aman, larva dianalisis pada 6 dpf menggunakan pewarnaan *alizarin red S* dan morfometri digital, sehingga perubahan jaringan dapat diamati secara kuantitatif, serta pada penelitian Koga *et al.* (2025), *zebrafish* dewasa dipuasakan 24 jam lalu diberi perlakuan oral sebelum diinduksi inflamasi melalui injeksi intraperitoneal κ -carrageenan 20 µL/ekor. Edema dipantau hingga 3 jam melalui perubahan berat tubuh, dan keamanan organ dianalisis 5 jam pasca-induksi melalui histopatologi. Uji nyeri juga dilakukan dengan injeksi asam asetat 2,5% sebanyak 10 µL setelah perlakuan oral 30 menit sebelumnya, dengan respon dinilai selama 6 menit menggunakan *video-tracking*.

Terakhir, pada model inflamasi berbasis mutasi genetik, Hernández-Silva *et al.* (2022), induksi inflamasi dilakukan menggunakan larva *zebrafish* mutan *spint1a*^{-/-} yang secara spontan menimbulkan inflamasi kulit kronis tanpa perlakuan tambahan; larva 3 dpf diamati menggunakan reporter *lyz:DsRED2* untuk memvisualisasikan neutrofil, diikuti kuantifikasi ekspresi *il1b*, *tnfa*, dan *cxcl8b.1* pada fin folds, sedangkan *senolytic drugs* (dasatinib, *navitoclax*, *venetoclax*) diberikan selama 48 jam untuk menilai respons perbaikan inflamasi. Pendekatan pemodelan inflamasi kronis berbasis mutasi spontan juga diterapkan oleh LeBert *et al.* (2015) melalui penggunaan larva mutan *hai1* (*hi2217*) dan *clint1* (*hi1520*) yang menunjukkan kerusakan epitel kronis dan infiltrasi neutrofil persisten; karakterisasi inflamasi dilakukan secara komprehensif menggunakan *microarray*, qRT-PCR, *Sudan Black staining*, *SHG imaging*, *in situ hybridization*, serta analisis RNA untuk memverifikasi peningkatan ekspresi *mmp9* dan perubahan struktur jaringan. Model mutasi lain digunakan oleh Bernal-Bermúdez *et al.* (2023) yang mengembangkan mutan *ifi h1 p.Arg742His* dengan hiperaktivasi jalur interferon dan *inflammasome* sistemik sejak 3 dpf tanpa adanya infeksi atau luka; aktivasi ISGs dimonitor menggunakan reporter fluoresen, dan pada beberapa pengujian diberikan poly(I:C) untuk meningkatkan sensitivitas inflamasi. Sementara itu, studi Gómez-Abenza *et al.* (2019) mengkombinasikan mutasi *spint1a* dengan ekspresi HRAS-G12V untuk mengevaluasi interaksi inflamasi kronis dan transformasi tumor melanoma, baik pada fase larva maupun dewasa, melalui injeksi sel melanoma atau transplantasi tumor, diikuti pemantauan proliferasi, invasi, dan ekspresi marker inflamasi serta diferensiasi melanosit seperti *cdh1*, *slug*, *mmp9*, *mitfa*, *tyr*, *sox10*, *dct*, *mpreg1*, dan ISGs.

Status Fisiologis Pasca Induksi dan Keamanan Terapi

Larva pada studi He *et al.* (2020) bertahan hidup dengan regenerasi sirip normal tanpa hambatan setelah pemberian Rg1. Temuan ini konsisten dengan laporan Robertson *et al.* (2016) yang juga menunjukkan kondisi larva tetap stabil tanpa peningkatan mortalitas maupun kelainan morfologi, serta jumlah neutrofil sistemik tidak terpengaruh oleh isopimpinellin. Selaras dengan hasil tersebut, Raghupathy *et al.* (2017) tidak melaporkan toksisitas pada semua konsentrasi ekstrak *Curcuma longa*; larva hidup hingga hari ke-7 dengan perilaku renang normal dan tanpa kelainan perkembangan. Sementara itu, Oprişoreanu *et al.* (2023) mencatat bahwa larva yang diberi *cimetidine* menunjukkan parameter perkembangan normal dan fungsi motorik tidak berbeda dengan kontrol, bahkan mutan *irf8* menunjukkan peningkatan ketebalan jembatan aksonal yang mengalami gangguan regenerasi. Bousquet *et al.* (2020) juga melaporkan tidak adanya toksisitas untuk ekstrak non-polar *Cymopolia barbata* maupun *cymopol* pada konsentrasi kerja, sementara Lanzarin *et al.* (2023) tidak menemukan mortalitas maupun perubahan morfologi signifikan setelah paparan THY dan 24-EPI, sehingga keduanya dinilai aman secara akut.

Pada Zhang *et al.* (2023), tidak ditemukan tanda *distress* maupun mortalitas selama 24 jam setelah paparan CuSO₄ + squalene. (Nguyen *et al.*, 2020) melaporkan mortalitas tinggi pada paparan CuSO₄ 20 µM, namun kelompok yang diberi pretreatment ekstrak EE tetap hidup dan stabil. Penelitian Gong *et al.* (2020) juga menunjukkan viabilitas larva selama induksi singkat CuSO₄ dan perlakuan FA/FB. Temuan Guo *et al.* (2019) menegaskan bahwa larva tetap aktif dan fisiologis normal, memungkinkan evaluasi migrasi makrofag secara optimal. Pada Hernández-Silva *et al.* (2022), larva tetap hidup dan aktif meskipun menunjukkan *fenotipe metainflammation* berupa neutrophilia dan *monocytosis*, tanpa toksisitas ekstrem. Pada Duarte Da Silva *et al.* (2024), semua konsentrasi CEO dapat ditoleransi hingga 3,12 µg/mL, sedangkan 6,25 µg/mL menyebabkan mortalitas. Pada Lanzarin *et al.* (2023), seluruh kelompok perlakuan tetap *viable* tanpa cacat morfologi menonjol. Pada Liu *et al.* (2024), *zebrafish* menunjukkan peningkatan kesehatan sistemik melalui kenaikan asupan pakan, pertumbuhan, dan keanekaragaman mikrobiota setelah suplementasi UL, meskipun kerusakan mikrovili belum sepenuhnya pulih. Larva *zebrafish* pada studi Carletti *et al.* (2022) tetap hidup tanpa menunjukkan tanda toksisitas, tidak terjadi perubahan morfologi kepala, dan justru mengalami peningkatan mineralisasi tulang meskipun mendapat perlakuan ekstrak. Pada studi Koga *et al.* (2025) menunjukkan bahwa organ vital *zebrafish* tetap utuh secara histologis, perilaku renang kembali stabil, serta tidak muncul *distress* atau toksisitas setelah pemberian ekstrak. Sebaliknya, kelompok kontrol negatif

doi:

(DMSO + agen induksi) menunjukkan kerusakan organ dan gangguan perilaku yang konsisten dengan inflamasi berat dan hiperalgesia.

Pada bagian model genetik, Hernández-Silva *et al.* (2022), larva *spint1a*^{-/-} tetap hidup dan aktif namun menampilkan fenotipe inflamasi kulit kronis berupa infiltrasi neutrofil tinggi, agregasi keratinosit, serta peningkatan kematian sel epidermis tanpa perubahan morfologi tubuh secara umum. Temuan ini sejalan dengan laporan LeBert *et al.* (2015) yang menunjukkan bahwa mutan *hai1* dan *clint1* mengalami kerusakan epitel persisten, disorganisasi kolagen, dan infiltrasi neutrofil berkelanjutan; *knockdown* *mmp9* terbukti memperbaiki sebagian besar fenotipe inflamasi, menegaskan peran *mmp9* sebagai mediator inti, meskipun model tetap mempertahankan kestabilan inflamasi kronis. Selanjutnya, Bernal-Bermúdez *et al.* (2023) mengobservasi bahwa mutan *IFIH1* menunjukkan hiperaktivasi imun sistemik yang kuat namun tetap hidup, berenang normal, dan dapat dianalisis secara longitudinal, serta memperlihatkan respons inflamasi ekstrem terhadap poly(I:C) sebagai pemicu tambahan. Sementara itu, studi Gómez-Abenza *et al.* (2019) menggambarkan inflamasi kulit persisten disertai peningkatan migrasi leukosit dan perkembangan melanoma agresif baik pada fase larva maupun dewasa, namun organisme tetap bertahan selama periode observasi sehingga memungkinkan analisis progresi tumor secara komprehensif.

Efek Farmakologis dan Mekanisme Kerja

Pada penelitian He *et al.* (2020), Ginsenoside Rg1 menekan inflamasi akut dengan menurunkan migrasi neutrofil dan ekspresi gen proinflamasi tanpa menghambat regenerasi, bergantung pada reseptor glukokortikoid (GR), menjadikannya lebih selektif dibanding glukokortikoid standar. Sedangkan, Robertson *et al.* (2016) menunjukkan bahwa isopimpinellin menghambat rekrutmen awal neutrofil dan memperlambat migrasi sel termasuk gangguan polaritas sel melalui modulasi jalur PI3K; selain itu mempercepat resolusi inflamasi dengan meningkatkan apoptosis neutrofil tanpa memengaruhi jumlah sistemik. Sejalan dengan pola resolusi inflamasi tersebut, Raghupathy *et al.* (2017) menemukan bahwa ekstrak air *Curcuma longa* 500 µg meningkatkan regenerasi sirip hingga hari ke-5 dan menunjukkan pola inflamasi terkontrol: neutrofil meningkat 24 jam pasca-luka tetapi menurun drastis pada hari ke-5, dengan efek penyembuhan didukung oleh kandungan flavonoid, glikosida, fenol, dan terpenoid yang bersifat antioksidan, antimikroba, dan imunomodulator. Lebih lanjut, studi Oprea *et al.* (2023) mengidentifikasi *cimetidine* sebagai antagonis H₂ yang menurunkan ekspresi *il-1β:GFP* sebesar 40–50% dan mengurangi neutrofil di lokasi luka sekitar 39%, serta memperbaiki defisit regenerasi aksonal pada mutan *irf8*. Selaras dengan aktivitas anti-inflamasi tersebut, Bousquet *et al.* (2020) mengungkapkan bahwa ekstrak non-polar *Cymopolia barbata* dan cymopol menurunkan migrasi neutrofil dan menekan ekspresi gen proinflamasi seperti iNOS dan COX-2, serta menekan produksi NO dan PGE₂, serta mengaktifkan jalur Nrf2 melalui pembentukan *adduct* cymopol-quinone-Keap1. Pada penelitian Lanzarin *et al.* (2023), CuSO₄ meningkatkan neutrofil sekitar 35%, sedangkan DIC menurunkannya sekitar 55%; THY menunjukkan penurunan paling kuat (72%) disusul 24-EPI (40%), mengonfirmasi kapasitas kedua senyawa tanaman tersebut dalam menghambat inflamasi akut setelah cedera.

Di bagian selanjutnya, squalene pada Zhang *et al.* (2023) menekan migrasi neutrofil dan ROS, serta meningkatkan ekspresi gen antioksidan sambil menurunkan gen proinflamasi. Nguyen *et al.* (2020) memperlihatkan peningkatan ROS *in vivo* dan aktivasi gen stres oksidatif serta inflamasi yang ditangkap secara jelas oleh *zebrafish*, menegaskan sensitivitas model ini. Gong *et al.* (2020) menunjukkan bahwa FA/FB menekan migrasi neutrofil secara dosis-dependen, menurunkan ROS dan NO, serta menormalkan profil metabolomik dan proteomik yang terganggu CuSO₄. Guo *et al.* (2019) mengonfirmasi efek antiinflamasi senyawa *Sanguisorba officinalis* pada infiltrasi makrofag disertai penurunan mediator inflamasi (NO, TNF-α, IL-6). Pada model *metainflammation* kronis Hernández-Silva *et al.* (2022), *navitoclax* menurunkan neutrophilia dan *monocytosis*, menampilkan sensitivitas *zebrafish* dalam mendeteksi efek imunomodulator pada hematopoiesis inflamasi. Duarte Da Silva *et al.* (2024) menunjukkan bahwa CEO meningkatkan detoksifikasi sel melalui peningkatan GST dan menurunkan apoptosis akibat H₂O₂. Sementara itu, THY dan 24-EPI pada Lanzarin *et al.* (2023) menurunkan ROS, apoptosis, dan NO pada model inflamasi berbasis CuSO₄. Pada Liu *et al.* (2024), suplementasi UL mempercepat regenerasi sirip dan memulihkan epitel usus, ekspresi gen pro-inflamasi, serta mikrobiota, sehingga secara keseluruhan meningkatkan fungsi fisiologis larva. Pada penelitian Carletti *et al.* (2022) menunjukkan bahwa tiga ekstrak hidroetanolik tunikat dengan kandungan polifenol tinggi (±669 mg GAE/100 g) memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi (inhibisi COX-2), serta mampu meningkatkan mineralisasi operkulum pada *zebrafish*, menegaskan perannya dalam stimulasi pembentukan tulang. Serta, Koga *et al.* (2025) membuktikan bahwa ekstrak *Stryphnodendron guianense* mampu menurunkan edema abdominal hingga 54% (lebih tinggi dari indometasin 51%) dan menekan respons nyeri setara morfin, tanpa toksisitas organ. Efek analgesik-antiinflamasi ini diduga terkait procyanidin yang menghambat prostaglandin.

Pada bagian model inflamasi kronis, penelitian Hernández-Silva *et al.* (2022) menunjukkan bahwa model *spint1a*^{-/-} memberikan *read-out* inflamasi kronis yang kuat melalui *live imaging*, di mana pemberian *senolytics* secara signifikan menurunkan infiltrasi neutrofil serta ekspresi sitokin proinflamasi, sehingga menjadikan model ini responsif untuk skrining kandidat obat antiinflamasi. Konsistensi kemampuan menghasilkan *fenotipe* inflamasi kronis juga tampak pada temuan LeBert *et al.* (2015) yang mengonfirmasi bahwa mutasi *hai1* dan *clint1* meningkatkan ekspresi *mmp9*, aktivitas proteolitik, dan disorganisasi matriks kolagen; karakteristik ini memperkuat nilai model dalam studi inflamasi kronis sekaligus *remodeling* jaringan jangka panjang, melengkapi model *spint1a*^{-/-} yang lebih berfokus pada inflamasi kulit dan infiltrasi neutrofil. Arah pengembangan intervensi farmakologis tampak lebih jauh pada penelitian Bernal-Bermúdez *et al.* (2023) yang menemukan bahwa *inhibitor* JAK1/JAK2 baricitinib menurunkan sinyal interferon secara signifikan ditunjukkan melalui represi reporter *isg15:eGFP* dan *nfkB:eGFP* sehingga menegaskan potensi model IFIH1 sebagai *platform* untuk pengembangan obat inflamasi berbasis modulasi jalur JAK–STAT, berbeda dengan model *spint1a*^{-/-} atau *hai1/clint1* yang lebih berfokus pada komponen neutrofilik dan proteolitik. Secara lebih luas, keterkaitan antara inflamasi kronis dan patologi sekunder ditunjukkan dalam studi Gómez-Abenza *et al.* (2019) yang mendemonstrasikan bahwa mutasi *spint1a* mempercepat onset melanoma, meningkatkan invasi, menurunkan ekspresi marker diferensiasi melanosit (*cdh1*), serta meningkatkan marker inflamasi dan ISGs, sehingga membuktikan bahwa inflamasi kronis tidak hanya dapat dijadikan indikator dalam skrining antiinflamasi, tetapi juga berperan sebagai pendorong transformasi kanker menuju *fenotipe* agresif.

Kondisi Umum Zebrafish Setelah Perlakuan dengan Berbagai Mekanisme Induksi

Secara keseluruhan, zebrafish menunjukkan ketahanan fisiologis yang sangat baik terhadap berbagai protokol induksi inflamasi. Pada *wounding-induced models*, larva tetap hidup dengan pola renang normal dan tidak menunjukkan toksisitas maupun kelainan morfologi. Hal ini sejalan dengan yang dilaporkan bahwa seluruhnya tidak ada peningkatan mortalitas dan proses regenerasi jaringan berlangsung stabil sepanjang periode pengamatan (Bousquet *et al.*, 2020; He *et al.*, 2020; Lanzarin *et al.*, 2023; Oprea *et al.*, 2023; Raghupathy *et al.*, 2017; Robertson *et al.*, 2016). Pada *chemical-induced models*, sebagian besar studi juga menunjukkan tingkat kelangsungan hidup yang tinggi dan aktivitas motorik yang tetap normal selama paparan *CuSO₄* maupun perlakuan senyawa uji. Temuan tersebut tercatat pada Zhang *et al.* (2023), Gong *et al.* (2020), Guo *et al.* (2019), dan Hernández-Silva *et al.* (2022). Namun, beberapa formulasi atau konsentrasi tertentu, seperti pada Duarte Da Silva *et al.* (2024) dilaporkan dapat memicu mortalitas signifikan sehingga biasanya dieliminasi dari analisis utama atau hanya digunakan sebagai referensi batas toksisitas. Sementara itu, pada *mutation-induced models*, larva mutan tetap memperlihatkan kemampuan berenang yang normal, tetapi berada dalam keadaan inflamasi kronis yang jelas. Hal ini ditunjukkan pada mutan *spint1a*^{-/-} (Hernández-Silva *et al.*, 2022), mutan *hai1* (LeBert *et al.*, 2015), dan mutan *ifih1* (Bernal-Bermúdez *et al.*, 2023), yang secara konsisten menampilkan hiperaktivasi imun tanpa memunculkan mortalitas atau kelainan morfologi besar. Dengan demikian, bukti dari ketiga pendekatan induksi tersebut menunjukkan bahwa zebrafish memiliki toleransi biologis yang tinggi terhadap kondisi inflamasi baik akut maupun kronis serta tetap stabil sebagai organisme model, sehingga sangat layak digunakan dalam penelitian *drug discovery* untuk pengembangan terapi antiinflamasi.

Tabel 1. Model Inflamasi pada Zebrafish				
Senyawa/Obat yang Diuji	Model/Induksi pada Zebrafish	Parameter yang Dianalisis	Hasil Utama/Efek Antiinflamasi	Penulis, Tahun
Inflamasi Akibat Cedera Jaringan				
Ginsenoside Rg1	Larva zebrafish (<i>tail-fin amputation</i>)	Migrasi neutrofil, gen inflamasi (<i>il1b</i> , <i>mmp9</i> , <i>tnfa</i>), dan regenerasi sirip	Rg1 menekan neutrofil dan gen inflamasi (<i>il1b</i> , <i>mmp9</i> , <i>tnfa</i>) tanpa menghambat regenerasi.	He <i>et al.</i> , 2020
Isopimpinellin (benzopyrone derivative)	Luka ekor (<i>tail-fin injury model</i>)	Migrasi & apoptosis neutrofil, aktivitas caspase-3	Menghambat rekrutmen neutrofil dan mempercepat resolusi inflamasi	Robertson <i>et al.</i> , 2016
Ekstrak etanol dam air dari curcuma longa (kunyit)	Model luka pada zebrafish dewasa (<i>Caudal fin transection</i>)	1. Regenerasi sirip (pengukuran pertumbuhan). 2. Migrasi neutrofil (populasi di lokasi luka dengan pewarnaan H&E)	Ekstrak air (500 µg) menunjukkan: - Regenerasi sirip maksimum pada hari ke-5. - Peningkatan populasi neutrofil yang cepat pada 24 jam pasca-luka. - Resolusi inflamasi yang cepat (penurunan drastis	Raghupathy <i>et al.</i> , 2017

Cimetidine (H2 receptor antagonist), Bortezomib, Sildenafil citrate	Larva zebrafish (3 dpf) dengan cedera medula spinalis manual; reporter transgen il-1 β :GFP; mutant irf8 (model inflamasi berkepanjangan)	Ekspresi il-1 β (GFP reporter & qRT-PCR), jumlah neutrofil & makrofag, pemulihan jembatan aksonal, perilaku berenang (zebrafish); fungsi lokomotor (BMS score, DigiGait), ukuran lesi, kehilangan mielin, kepadatan neuron, innervasi serotonergik, profil sitokin (tikus)	neutrofil pada hari ke-5). Cimetidine menurunkan ekspresi il-1 β (40%), mengurangi neutrofil (39% pada 2 hpl), meningkatkan regenerasi aksonal pada mutant irf8.	Oprişoreanu <i>et al.</i> , 2023
Ekstrak non-polar <i>C. barbata</i> , Cymopol	Larva Tg(mpx:egfp) – amputasi sirip (<i>tail-fin wound model</i>)	Migrasi neutrofil ke area luka, ekspresi gen inflamasi (<i>iNOS</i> , <i>COX-2</i>), produksi NO & PGE ₂ , ekspresi NQO1 & HMOX1, adduct Keap1	<i>Pre-treatment</i> menurunkan migrasi neutrofil ke area amputasi; menekan ekspresi <i>iNOS</i> & <i>COX-2</i> ; menurunkan NO dan PGE ₂ ; meningkatkan enzim fase II (NQO1, HMOX1)	Bousquet <i>et al.</i> , 2020
Thymol 20 μ M (pro-inflamasi) dan diklofenak 1,5 μ M.	Larva Tg(mpx:GFP) 72 hpf, pre-papar 30 menit ke tiap senyawa, lalu <i>tail fin transection</i> dan dilanjutkan paparan 4 jam.	Jumlah neutrofil yang bermigrasi ke area 250 μ m di sekitar luka pada 4 jam pasca cedera.	CuSO ₄ meningkatkan neutrofil ($\pm 35\%$), DIC menurunkannya ($\pm 55\%$), THY menurunkan $\pm 72\%$ dan 24-EPI $\pm 40\%$ dibanding kontrol; menunjukkan kedua senyawa bersifat antiinflamasi pada fase awal cedera jaringan	Lanzarin <i>et al.</i> , 2023
Inflamasi Akibat Paparan Agen Kimia				
Squalene	Induksi CuSO ₄ (larva transgenik <i>mpx:GFP</i>)	Migrasi neutrofil, ekspresi gen inflamasi (<i>tnfa</i> , <i>cox2</i>) & antioksidan (<i>SOD</i> & <i>gpx4b</i>)	Penurunan ekspresi <i>tnfa</i> , <i>cox2</i> serta peningkatan <i>sod</i> dan <i>gpx4b</i>	Zhang <i>et al.</i> , 2023
Ekstrak etanol Clerodendrum cyrtophyllum (5, 20, dan 40 μ g/mL)	Induksi inflamasi dan stres oksidatif menggunakan CuSO ₄ 10–20 μ M pada larva zebrafish usia 3 dpf	Mortalitas, morfologi larva, intensitas ROS in vivo (H2DCFDA), serta ekspresi gen stres oksidatif (<i>sod</i> , <i>hsp70</i> , <i>gadd45bb</i>) dan gen inflamasi (<i>cox-2</i> , <i>pla2</i> , <i>il-1β</i> , <i>il-8</i> , <i>tnf-α</i> , <i>c3a</i>)	Pemberian ekstrak secara dosis-dependen menurunkan ROS, memperbaiki ekspresi <i>sod</i> , dan menekan kembali respon inflamasi tersebut	Nguyen <i>et al.</i> , 2020
Forsythiaside A & B	Induksi CuSO ₄ (larva transgenik <i>mpx:EGFP</i>)	Migrasi neutrofil, ROS, NO, ekspresi gen inflamasi	FA & FB menekan ROS, NO, dan migrasi neutrofil	Gong <i>et al.</i> , 2020
Terpene glycosides: Compounds 1–4	Larva Tg(mpx:GFP), inflamasi kimiawi CuSO ₄ 10 μ M	Migrasi makrofag ke neuromast	Compound 1 menurunkan migrasi makrofag pada dosis 15 μ g/mL; pada 60 μ g/mL jumlah makrofag setara kontrol $\rightarrow$ efek antiinflamasi in vivo	Guo <i>et al.</i> , 2019
<i>Cymbopogon citratus</i> essential oil	Induksi H ₂ O ₂ (7.5 mM) pada larva zebrafish	Migrasi neutrofil, regenerasi sirip ekor, ROS, apoptosis, SOD/CAT/GST	EO menurunkan neutrofil, ROS, dan apoptosis	Duarte Da Silva <i>et al.</i> , 2024
Ekstrak HE &	<i>Extract-Induced</i>	Mineralisasi	Aktivitas 137 steogenic &	Carletti <i>et al.</i> ,

AQ dari Tunikat & Teripang	<i>osteogenesis</i> pada larva zebrafish (3-6 dpf)	operkulum, kandungan polifenol, inhibisi COX-2	antiinflamasi	2022
Navitoclax	Larva zebrafish diberi <i>high-cholesterol</i> diet yang menyebabkan neutrophilia, monocytosis, dan inflamasi hati	Neutrofil, makrofag, ekspresi <i>il1b/tnf-α/cxcl8b.1</i> , dan panjang telomer	Penurunan neutrophilia dan monocytosis tetapi tidak menekan ekspresi gen inflamasi	Hernández-Silva <i>et al.</i> , 2022
Thymol 20 μM, 24-epibrassinolide 5 μM, diklofenak 1,5 μM; CuSO ₄ 10 μM sebagai penginduksi inflamasi sistemik	Larva AB-WT 72 hpf dipapar CuSO ₄ 10 μM selama 30 menit, lalu 4 jam paparan ke THY, 24-EPI, DIC, sendiri maupun kombinasi dengan CuSO ₄	ROS <i>in vivo</i> (DCFH-DA), apoptosis (AO), aktivitas SOD, CAT, GPx, GST, kadar GSH/GSSG & OSI, LPO (MDA/TBARS), AchE, LDH, dan NO	CuSO ₄ meningkatkan ROS dan apoptosis; THY dan 24-EPI (dengan/ tanpa CuSO ₄) menurunkan ROS, apoptosis, dan NO serta memperbaiki beberapa enzim antioksidan dibanding CuSO ₄ saja, menunjukkan efek protektif terhadap stres oksidatif dan kerusakan sel	Lanzarin <i>et al.</i> , 2023
<i>Urtica cannabina</i> L. extract / feed additive	Model luka ekor + LPS-induced intestinal inflammation	Regenerasi jaringan, ekspresi gen inflamasi, mikrobiota usus	Menurunkan <i>TNF-α</i> , <i>IL-6</i> , <i>IL-8</i> , memperbaiki jaringan usus	Liu <i>et al.</i> , 2024
Hydroethanolic extract of <i>B. guianensis</i> leaves (HELBg) dan stems (HESBg)	Injeksi intraperitoneal carrageenan 20 μg/animal menyebabkan edema perut	Perubahan berat tubuh (edema), indeks perubahan histopatologi hati–usus–ginjal (IHA), perilaku renang	HESBg menghambat edema hingga ±54% (setara/lebih tinggi dari indometasin 51%), HELBg ±15%; keduanya tidak toksik pada hati, usus, ginjal, dan sama-sama mengurangi kelengkungan tubuh serta memperbaiki perilaku setelah induksi nyeri asam asetat.	Koga <i>et al.</i> , 2025
Inflamasi Akibat Mutasi Genetik				
Dasatinib, Navitoclax, Venetoclax	Zebrafish mutan <i>spint1a-/-</i> yang mengalami inflamasi kulit, infiltrasi neutrofil, dan keratinocyte aggregates	Neutrofil, keratinocyte aggregates, ekspresi <i>il1b/tnf-α/cxcl8b.1</i> , serta telomer dan SA-β-gal	Semua obat menurunkan infiltrasi neutrofil, keratinocyte aggregates, dan ekspresi gen proinflamasi (kecuali <i>tnf-α</i> oleh navitoclax)	Hernández-Silva <i>et al.</i> , 2022
Baricitinib	Zebrafish transgenik <i>ifi h1 p.Arg742His</i> ; inflamasi terjadi spontan akibat hiperaktivasi jalur interferon; poly(I:C) digunakan sebagai pemicu tambahan untuk memperkuat sinyal IFIH1	Aktivasi interferon-stimulated genes (ISG); reporter fluoresen <i>isg15:eGFP</i> dan <i>nfkβ:eGFP</i> ; aktivasi inflammasome; sensitivitas terhadap poly(I:C); perubahan ekspresi gen imun innate	Baricitinib menurunkan sinyal <i>isg15:eGFP</i> dan <i>nfkβ:eGFP</i> , menekan ekspresi ISG, dan meredam hiperaktivasi inflamasi yang dipicu mutasi IFIH1	Bernal-Bermúdez <i>et al.</i> , 2023
Mmp9 morpholino, CRISPR-Cas9 mmp9 F0 mutants, NFκB inhibitor	<i>hail</i> (<i>sprint1</i>) mutant sebagai model inflamasi kronis dengan ekstrusi epitel & infiltrasi neutrofil; <i>clint1</i> mutant sebagai model	Ekspresi gen (<i>mmp9</i> , <i>il-1β</i> , <i>tnf-β</i>); Infiltrasi neutrofil & makrofag (Sudan Black staining); Aktivitas MMP (MMPsense); Struktur kolagen	<i>hail/clint1</i> mutants menunjukkan inflamasi kronis dengan peningkatan <i>mmp9</i> . Knockdown <i>mmp9</i> menurunkan infiltrasi neutrofil & memperbaiki defek epitel, <i>mmp9</i>	LeBert <i>et al.</i> , 2015

doi:

withaferin A	inflamasi kronis; knockdown/knockout mmp9 sebagai intervensi	(SHG imaging); Ketebalan & alignment serabut kolagen; Panjang regenerasi fin pasca amputasi; Aktivitas NFκB (reporter Tg(NFκB:gfp))	diperlukan untuk penebalan serabut kolagen dan regenerasi ekor yang normal. Deplesi mmp9 menyebabkan regenerasi buruk, serabut kolagen tidak menebal, dan infiltrasi leukosit terganggu
Spint1a hi2217 (hypomorphic mutant); onkogen HRAS-G12V (<i>melanocyte-specific</i>); transplantasi sel SKCM	Spint1a-deficient zebrafish sebagai model inflamasi kulit kronis; kita:Gal4;HRAS-G12V sebagai melanoma spontan; Larval allotransplantation & adult allotransplantation untuk menguji invasi dan metastatis	Jumlah sel HRAS-G12V+ (transformasi awal); Onset melanoma (Kaplan-Meier); Diseminasi sel tumor (jumlah foci, % invaded larvae); Engraftment & ukuran tumor pada dewasa; Ekspresi gen sox10, tyr, dct, mitfa, cdg1, mmp9, slug, mpeg1, ISGs	Defisiensi Spint1a meningkatkan transformasi onkogenik, mempercepat onset SKCM, dan meningkatkan invasi/metastasis. Tumor lebih agresif, ukuran lebih besar, dan tingkat penyebaran lebih tinggi. Menunjukkan keterlibatan inflamasi kronis dalam mendorong tumor

KESIMPULAN

Berdasarkan berbagai literatur yang dikaji, zebrafish terbukti menjadi model yang efektif untuk mempelajari proses inflamasi sekaligus mengevaluasi potensi obat antiinflamasi. Model ini mudah diterapkan, respons inflamasi dapat diamati dengan jelas, dan proses pengujian berlangsung relatif cepat. Pendekatan dengan induksi kimia muncul sebagai metode yang paling praktis untuk keperluan skrining awal karena prosedurnya sederhana dan hasilnya konsisten. Sementara itu, model luka dan model mutasi tetap memberi informasi penting ketika diperlukan pemahaman yang lebih mendalam mengenai dinamika inflamasi. Secara keseluruhan, penggunaan zebrafish mampu menyederhanakan tahapan riset dan mempercepat identifikasi kandidat obat antiinflamasi yang layak dikembangkan lebih lanjut.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada dosen pembimbing atas bimbingan, masukan, dan arahnya selama proses penyusunan *narrative article* "Pemanfaatan Zebrafish sebagai Model High-Throughput Screening untuk Penemuan dan Pengembangan Obat Anti-inflamasi." Kami juga mengucapkan terima kasih kepada seluruh penulis yang telah memberikan waktu, tenaga, dan pemikiran sehingga artikel ini dapat terselesaikan dengan baik.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penyusunan artikel.

DAFTAR PUSTAKA

- Bernal-Bermúdez, B., Martínez-López, A., Martínez-Morcillo, F. J., Tyrkalska, S. D., Martínez-Menchón, T., Mesa-del-Castillo, P., Cayuela, M. L., Mulero, V., & García-Moreno, D. (2023). A zebrafish model of Ifih1-driven Aicardi-Goutières syndrome reproduces the interferon signature and the exacerbated inflammation of patients. *Frontiers in Immunology*, 14, 1294766. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1294766>
- Bousquet, M. S., Ratnayake, R., Pope, J. L., Chen, Q.-Y., Zhu, F., Chen, S., Carney, T. J., Gharaibeh, R. Z., Jobin, C., Paul, V. J., & Luesch, H. (2020). Seaweed natural products modify the host inflammatory response via Nrf2 signaling and alter colon microbiota composition and gene expression. *Free Radical Biology and Medicine*, 146, 306–323. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.09.013>
- Carletti, A., Cardoso, C., Lobo-Arteaga, J., Sales, S., Juliao, D., Ferreira, I., Chainho, P., Dionísio, M. A., Gaudêncio, M. J., Afonso, C., Lourenço, H., Cancela, M. L., Bandarra, N. M., & Gavaia, P. J. (2022).

doi:

Antioxidant and Anti-inflammatory Extracts From Sea Cucumbers and Tunicates Induce a Pro-osteogenic Effect in Zebrafish Larvae. *Frontiers in Nutrition*, 9, 888360. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.888360>

- Doke, S. K., & Dhawale, S. C. (2015). Alternatives to animal testing: A review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23(3), 223–229. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.11.002>
- Duarte Da Silva, K. C., Carneiro, W. F., Virote, B. D. C. R., Santos, M. D. F., De Oliveira, J. P. L., Castro, T. F. D., Bertolucci, S. K. V., & Murgas, L. D. S. (2024). Evaluation of the Anti-Inflammatory and Antioxidant Potential of Cymbopogon citratus Essential Oil in Zebrafish. *Animals*, 14(4), 581. <https://doi.org/10.3390/ani14040581>
- Furman, D., Campisi, J., Verdin, E., Carrera-Bastos, P., Targ, S., Franceschi, C., Ferrucci, L., Gilroy, D. W., Fasano, A., Miller, G. W., Miller, A. H., Mantovani, A., Weyand, C. M., Barzilai, N., Goronzy, J. J., Rando, T. A., Effros, R. B., Lucia, A., Kleinstreuer, N., & Slavich, G. M. (2019). Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine*, 25(12), 1822–1832. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>
- Gómez-Abenza, E., Ibáñez-Molero, S., García-Moreno, D., Fuentes, I., Zon, L. I., Mione, M. C., Cayuela, M. L., Gabellini, C., & Mulero, V. (2019a). Zebrafish modeling reveals that SPINT1 regulates the aggressiveness of skin cutaneous melanoma and its crosstalk with tumor immune microenvironment. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 38(1), 405. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1389-3>
- Gómez-Abenza, E., Ibáñez-Molero, S., García-Moreno, D., Fuentes, I., Zon, L. I., Mione, M. C., Cayuela, M. L., Gabellini, C., & Mulero, V. (2019b). Zebrafish modeling reveals that SPINT1 regulates the aggressiveness of skin cutaneous melanoma and its crosstalk with tumor immune microenvironment. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 38(1), 405. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1389-3>
- Gong, L., Yu, L., Gong, X., Wang, C., Hu, N., Dai, X., Peng, C., & Li, Y. (2020). Exploration of anti-inflammatory mechanism of forsythiaside A and forsythiaside B in CuSO₄-induced inflammation in zebrafish by metabolomic and proteomic analyses. *Journal of Neuroinflammation*, 17(1), 173. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01855-9>
- Guo, D.-L., Chen, J.-F., Tan, L., Jin, M.-Y., Ju, F., Cao, Z.-X., Deng, F., Wang, L.-N., Gu, Y.-C., & Deng, Y. (2019). Terpene Glycosides from *Sanguisorba officinalis* and Their Anti-Inflammatory Effects.
- He, M., Halima, M., Xie, Y., Schaaf, M. J. M., Meijer, A. H., & Wang, M. (2020). Ginsenoside Rg1 Acts as a Selective Glucocorticoid Receptor Agonist with Anti-Inflammatory Action without Affecting Tissue Regeneration in Zebrafish Larvae. *Cells*, 9(5), 1107. <https://doi.org/10.3390/cells9051107>
- Hernández-Silva, D., Cantón-Sandoval, J., Martínez-Navarro, F. J., Pérez-Sánchez, H., De Oliveira, S., Mulero, V., Alcaraz-Pérez, F., & Cayuela, M. L. (2022). Senescence-Independent Anti-Inflammatory Activity of the Senolytic Drugs Dasatinib, Navitoclax, and Venetoclax in Zebrafish Models of Chronic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18), 10468. <https://doi.org/10.3390/ijms231810468>
- Husnul Khotimah, Fathina Zahrani Rahmaniari, Fatimah Az Zahra, Rabjhany Anaqah, Shahdevi Nandar Kurniawan, Masruroh Rahayu, & Hikmawan Wahyu Sulistomo. (2024). Diverse perspectives in zebrafish seizure models: An exploration of chemical inducers. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, 21(3), 865–877. <https://doi.org/10.30574/wjarr.2024.21.3.0734>
- Kabadi, A., McDonnell, E., Frank, C. L., & Drowley, L. (2020). Applications of Functional Genomics for Drug Discovery. *SLAS Discovery*, 25(8), 823–842. <https://doi.org/10.1177/2472555220902092>
- Kim, H., Alten, R., Avedano, L., Dignass, A., Gomollón, F., Greveson, K., Halfvarson, J., Irving, P. M., Jahnsen, J., Lakatos, P. L., Lee, J., Makri, S., Parker, B., Peyrin-Biroulet, L., Schreiber, S., Simoons, S., Westhovens, R., Danese, S., & Jeong, J. H. (2020). The Future of Biosimilars: Maximizing Benefits Across Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Drugs*, 80(2), 99–113. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01256-5>
- Koga, R. D. C. R., De Souza, A. A., Sales, P. F., Ferreira, A. M., De Souza, G. C., & Carvalho, J. C. T. (2025). Anti-Inflammatory and Antinociceptive Potential of Hydroethanolic Extract of *Bauhinia guianensis* Aubl. In Zebrafish (*Danio rerio*). *Nutraceuticals*, 5(3), 25. <https://doi.org/10.3390/nutraceuticals5030025>

- Lanzarin, G. A. B., Félix, L. M., Monteiro, S. M., Ferreira, J. M., Oliveira, P. A., & Venâncio, C. (2023). Anti-Inflammatory, Anti-Oxidative and Anti-Apoptotic Effects of Thymol and 24-Epibrassinolide in Zebrafish Larvae. *Antioxidants*, 12(6), 1297. <https://doi.org/10.3390/antiox12061297>
- Latrille, T., Joseph, J., Hartasánchez, D. A., & Salamin, N. (2024). Estimating the proportion of beneficial mutations that are not adaptive in mammals. *PLOS Genetics*, 20(12), e1011536. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1011536>
- LeBert, D. C., Squirrell, J. M., Rindy, J., Broadbridge, E., Lui, Y., Zakrzewska, A., Eliceiri, K. W., Meijer, A. H., & Huttenlocher, A. (2015). Matrix metalloproteinase 9 modulates collagen matrices and wound repair. *Development*, 142(12), 2136–2146. <https://doi.org/10.1242/dev.121160>
- Liu, W., Yu, H., Gurbazar, D., Rinchindorj, D., Kang, W., Qi, C., Chen, H., Chang, X., You, H., Han, Y., Li, Z., R. G., A., & Dong, W. (2024). Anti-inflammatory effects and beneficial effects of the feed additive *Urtica cannabina* L. in zebrafish. *PLOS ONE*, 19(7), e0307269. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0307269>
- Lubin, A., Otterstrom, J., Hoade, Y., Bjedov, I., Stead, E., Whelan, M., Gestri, G., Paran, Y., & Payne, E. (2021). A versatile, automated and high-throughput drug screening platform for zebrafish embryos. *Biology Open*, 10(9), bio058513. <https://doi.org/10.1242/bio.058513>
- Marques Fernandes, S., Watanabe, M., & Fernandes Vattimo, M. D. F. (2021). Inflammation: Improving understanding to prevent or ameliorate kidney diseases. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*. <https://doi.org/10.1590/1678-9199-JVATITD-2020-0162>
- Montero-Lobato, Z., Vázquez, M., Navarro, F., Fuentes, J. L., Bermejo, E., Garbayo, I., Vilchez, C., & Cuaresma, M. (2018). Chemically-Induced Production of Anti-Inflammatory Molecules in Microalgae. *Marine Drugs*, 16(12), 478. <https://doi.org/10.3390/md16120478>
- Nguyen, T. H., Le, H. D., Nguyen Thi Kim, T., Pham The, H., Nguyen, T. M., Cornet, V., Lambert, J., & Kestemont, P. (2020). Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of the Ethanol Extract of *Clerodendrum Cyrtophyllum* Turcz in Copper Sulfate-Induced Inflammation in Zebrafish. *Antioxidants*, 9(3), 192. <https://doi.org/10.3390/antiox9030192>
- Oprîşoreanu, A.-M., Ryan, F., Richmond, C., Dzekhtsiarova, Y., Carragher, N. O., Becker, T., David, S., & Becker, C. G. (2023). Drug screening in zebrafish larvae reveals inflammation-related modulators of secondary damage after spinal cord injury in mice. *Theranostics*, 13(8), 2531–2551. <https://doi.org/10.7150/thno.81332>
- Pratiwi, D. M. N., Yuliani, S. H., & Samirana, P. O. (2024). Studies on anti-inflammatory activity and wound-healing property of secondary metabolite of *Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis leaves: A review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2025.206872>
- Raghupathy, S., Vaidyanathan, L., & Sivaswamy, L. (2017). Adult Zebrafish Model of Wound Inflammation to Study Wound Healing Potency of *Curcuma longa* Extracts Title changed as suggested by the reviewer. *Annual Research & Review in Biology*, 18(3), 1–8. <https://doi.org/10.9734/ARRB/2017/35910>
- Rai, M., Sinha, A., & Roy, S. (2024). A Review On The Chemical-Induced Experimental Model Of Cardiotoxicity. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 1–11. <https://doi.org/10.22159/ijpps.2024v16i7.51028>
- Rasmussen, S. K., & Jain, S. M. (2024). Editorial: Mutational breeding: from induced mutations to site-directed mutagenesis. *Frontiers in Plant Science*, 15, 1511363. <https://doi.org/10.3389/fpls.2024.1511363>
- Robertson, A. L., Ogryzko, N. V., Henry, K. M., Loynes, C. A., Foulkes, M. J., Meloni, M. M., Wang, X., Ford, C., Jackson, M., Ingham, P. W., Wilson, H. L., Farrow, S. N., Solari, R., Flower, R. J., Jones, S., Whyte, M. K. B., & Renshaw, S. A. (2016). Identification of benzopyrone as a common structural feature in compounds with anti-inflammatory activity in a zebrafish phenotypic screen. *Disease Models & Mechanisms*, 9(6), 621–632. <https://doi.org/10.1242/dmm.024935>
- Schwartz, A. V., Sant, K. E., & George, U. Z. (2025). Integrating network analysis and machine learning to elucidate chemical-induced pancreatic toxicity in zebrafish embryos. *Toxicological Sciences*, 206(2), 330–353. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaf069>

doi:

- Sohail, R., Mathew, M., Patel, K. K., Reddy, S. A., Haider, Z., Naria, M., Habib, A., Abdin, Z. U., Razzaq Chaudhry, W., & Akbar, A. (2023). Effects of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) and Gastroprotective NSAIDs on the Gastrointestinal Tract: A Narrative Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.37080>
- Sreesivasakthi, A., Devi, R., Srinivasan, Dr. R., Jayaramakani, N., David, E. S., & Dhavamanikandan, A. (2024). Zebrafish As A Model Organism For Drug Screening And Development. In Dr. S. Pishawikar, Dr. P. Singh, Mrs. D. Raman, Dr. S. Deshpande, Dr. M. Bhateria, Dr. R. B. Pandit, Mr. C. Nayak, Mrs. N. V. N. Jyothi, Dr. M. Adikwu, Dr. N. Hussain, Dr. M. V. Suryawanshi, & Mrs. S. Desai (Eds), *Futuristic Trends in Pharmacy & Nursing Volume 3 Book 16* (First, pp. 132–150). Iterative International Publishers, Selfpage Developers Pvt Ltd. <https://doi.org/10.58532/V3BKPN16P1CH12>
- Varshney, G. K., Pei, W., LaFave, M. C., Idol, J., Xu, L., Gallardo, V., Carrington, B., Bishop, K., Jones, M., Li, M., Harper, U., Huang, S. C., Prakash, A., Chen, W., Sood, R., Ledin, J., & Burgess, S. M. (2015). High-throughput gene targeting and phenotyping in zebrafish using CRISPR/Cas9. *Genome Research*, 25(7), 1030–1042. <https://doi.org/10.1101/gr.186379.114>
- Wilhelm, K. -P., Wilhelm, D., & Bielfeldt, S. (2017). Models of wound healing: An emphasis on clinical studies. *Skin Research and Technology*, 23(1), 3–12. <https://doi.org/10.1111/srt.12317>
- Xie, Y., Meijer, A. H., & Schaaf, M. J. M. (2021). Modeling Inflammation in Zebrafish for the Development of Anti-inflammatory Drugs. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 620984. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.620984>
- Zanandrea, R., Bonan, C. D., & Campos, M. M. (2020). Zebrafish as a model for inflammation and drug discovery. *Drug Discovery Today*, 25(12), 2201–2211. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.09.036>
- Zhang, P., Liu, N., Xue, M., Zhang, M., Xiao, Z., Xu, C., Fan, Y., Liu, W., Qiu, J., Zhang, Q., & Zhou, Y. (2023). Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of Squalene in Copper Sulfate-Induced Inflammation in Zebrafish (*Danio rerio*). *International Journal of Molecular Sciences*, 24(10), 8518. <https://doi.org/10.3390/ijms24108518>