

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Malaria

2.1.1 Penyebab Penyakit Malaria pada Manusia

Malaria disebabkan oleh parasit Plasmodium. Parasit yang menyebar ke orang melalui gigitan nyamuk Anopheles yang terinfeksi, yang disebut 'vektor malaria' (WHO, 2015). Malaria pada manusia disebabkan oleh protozoa yang terdiri dari empat jenis spesies yaitu *Plasmodium vivax* (*P.vivax*) menyebabkan malaria tertiana, *Plasmodium malariae* (*P. malariae*) menyebabkan malaria quartana, *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) menyebabkan malaria tropika dan *Plasmodium ovale* (*P.ovale*) menyebabkan malaria ovale. Akan tetapi, saat ini sudah ditemukan 1 jenis protozoa lagi yang menyebabkan malaria pada manusia, yaitu *Plasmodium knowlesi* (*P. knowlesi*) (Soemirat, 2009)

Plasmodium vivax, memiliki distribusi geografis terluas, mulai dari wilayah beriklim dingin, subtropik hingga daerah tropik. Demam terjadi setiap 48 jam atau setiap hari ketiga, pada siang atau sore. Masa inkubasi *Plasmodium vivax* antara 12 sampai 17 hari dan salah satu gejala adalah pembengkakan limpa atau splenomegaly (Achmadi, 2010).

Plasmodium falciparum merupakan penyebab malaria tropika, secara klinik berat dan dapat menimbulkan komplikasi berupa malaria selebral dan fatal. Masa inkubasi malaria tropika ini sekitar 12 hari, dengan gejala nyeri kepala, pegal linu, demam tidak begitu nyata, serta kadang dapat menimbulkan gagal ginjal (Achmadi, 2010).

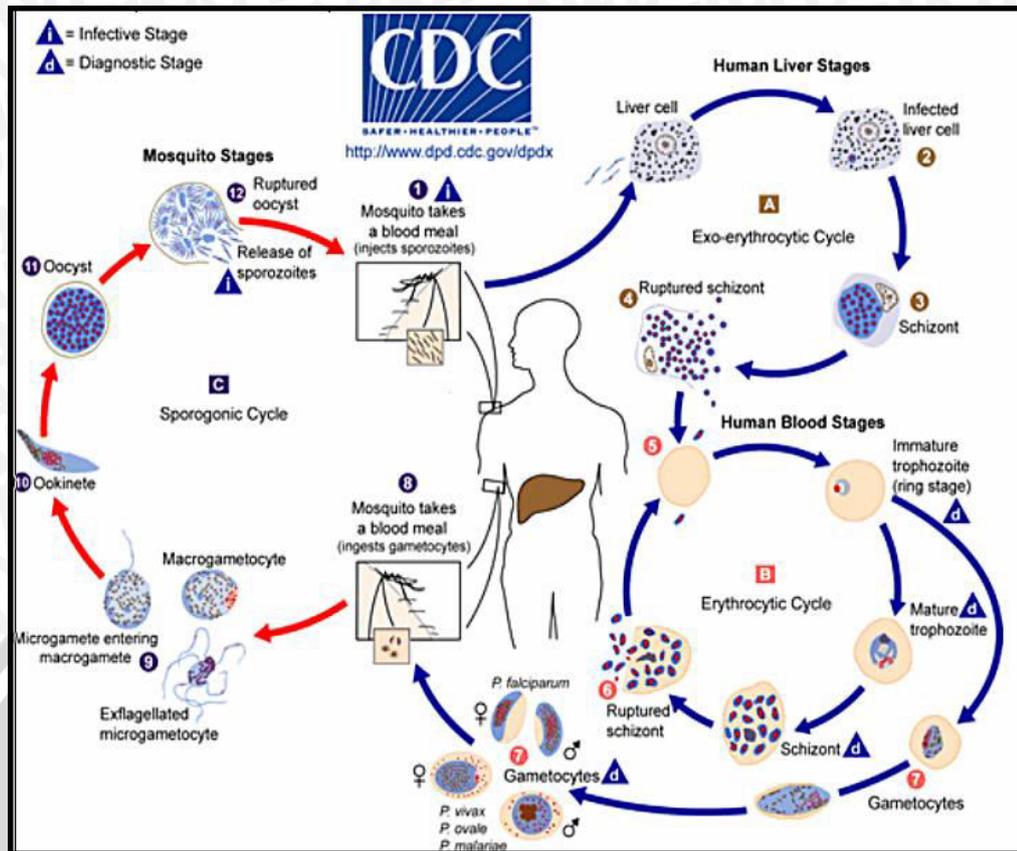
Plasmodium ovale merupakan parasit manusia yang jarang terdapat dan dalam berbagai hal mirip dengan *P. vivax*. Sel darah merah yang dihindangi sedikit membesar, berbentuk lonjong, mempunyai titik-titik *Scuffner* kasar pada stadium dini. Sel darah merah dengan bentuk yang lonjong dan bergigi pada satu ujungnya, adalah khas untuk membuat diagnosis spesies *P. ovale*. (Arsunan, 2012)

Plasmodium malariae, merupakan penyebab malaria quartana yang memberikan gejala demam setiap 72 jam. Malaria jenis ini umumnya terdapat pada daerah gunung, dataran rendah pada daerah tropik, biasanya berlangsung tanpa gejala, dan ditemukan secara tidak sengaja. Namun malaria jenis ini sering mengalami kekambuhan (Achmadi, 2010).

Plasmodium knowlesi merupakan parasit malaria pada monyet yang juga dapat menginfeksi manusia dan mampu menghasilkan penyakit parah dengan angka kematian yang tinggi. *Plasmodium knowlesi* telah dikenal sebagai patogen manusia sejak awal 1930-an ketika ribuan orang terinfeksi parasit selama pengobatan tersier sifilis. Kasus *natural human infection* dengan *P. knowlesi* pertama yang dilaporkan didapatkan di semenanjung Malaysia pada tahun 1965, dan sejak itu negara-negara lain di asia tenggara memiliki laporan kasus yang sama (WHO, 2011).

2.1.2 Transmisi dan Siklus Hidup

Malaria disebabkan oleh parasit sporozoa Plasmodium yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina infeksiif. Sebagian besar nyamuk *Anopheles* akan menggigit pada waktu senja atau malam hari, pada beberapa jenis nyamuk puncak gigitannya adalah tengah malam sampai fajar (Widoyono, 2005). Parasit malaria (Plasmodium) mempunyai dua siklus daur hidup, yaitu pada tubuh manusia dan didalam tubuh nyamuk *Anopheles* betina (Soedarto, 2011).



Gambar 2.1 Siklus Hidup *Plasmodium falciparum* Penyebab Malaria (CDC, 2012)

Pada manusia, parasit tumbuh dan berkembang biak pertama dalam sel-sel hati dan kemudian di sel darah merah. Dalam darah, parasit tumbuh di dalam sel darah merah dan menghancurkan sel darah merah, kemudian melepaskan anak parasit (merozoit) yang melanjutkan siklus dengan menginvasi sel darah merah lainnya. Ketika bentuk-bentuk tertentu dari parasit tahap darah ("gametosit") diisap oleh nyamuk *Anopheles* betina parasitemi siklus seksual dari pertumbuhan dan multiplikasi dalam nyamuk. Apabila nyamuk *Anopheles* betina menghisap darah yang mengandung gametosit, di dalam tubuh nyamuk gamet jantan dan betina melakukan pembuahan menjadi zigot. Zigot berkembang menjadi ookinet kemudian menembus dinding lambung nyamuk. Pada dinding luar lambung nyamuk ookinet akan menjadi ookista dan selanjutnya menjadi

sporozoit. Sporozoit ini bersifat infeksius dan siap ditularkan ke manusia. (Kemenkes RI, 2012).

.Setelah 10-18 hari, parasit ditemukan (sebagai "sporozoit") dalam kelenjar ludah nyamuk. Ketika nyamuk *Anopheles* mengambil makan darah di manusia lain, sporozoit yang disuntikkan dengan air liur nyamuk dan mulai infeksi pada manusia lain ketika mereka parasit sel-sel hati. Dengan demikian nyamuk membawa penyakit dari satu orang ke orang lain (bertindak sebagai "vektor"). Berbeda dari host manusia, vektor nyamuk tidak menderita dari kehadiran parasit (CDC, 2012).

2.1.3 Patogenesis Malaria

Malaria merupakan penyakit infeksi disebabkan oleh parasit darah dari genus *Plasmodium*. Parasit ini ditransmisikan oleh nyamuk *Anopheles* sp betina. Parasit di dalam tubuh nyamuk memulai siklus hidup seksual, berkembang biak, dan tinggal di dalam kelenjar ludah nyamuk untuk siap disebarkan pada manusia (fase aseksual) (Zein, 2005).

Ketika parasit merusak dinding pembuluh darah, maka akan dilepaskan parasit muda merozoit dalam jumlah yang banyak kedalam sirkulasi. Keadaan ini disebut dengan stadium ekso-eritrositik. Pada stadium ini, manusia yang terinfeksi akan mengalami panas tinggi. Spesies *Plasmodium* yang berbeda memiliki perbedaan interval waktu pelepasan parasit dari eritrosit. Keadaan tersebut akan menyebabkan pola panas badan yang berbeda (Jerry, 2006).

Selain febris, salah satu gejala malaria adalah anemia, anemia terjadi karena pecahnya sel darah merah yang terinfeksi maupun yang tidak terinfeksi. *Plasmodium vivax* dan *P. ovale* hanya menginfeksi sel darah merah muda yang jumlahnya hanya 2% dari seluruh jumlah sel darah merah, sedangkan *P. malariae* menginfeksi sel darah merah tua

yang jumlahnya hanya 1% dari jumlah sel darah merah. Sehingga anemia yang disebabkan oleh *P. vivax*, *P. ovale* dan *P. malariae* umumnya terjadi pada keadaan kronis. *Plasmodium falciparum* menginfeksi semua jenis sel darah merah, sehingga anemia dapat terjadi pada infeksi akut dan kronis. (Kemenkes RI, 2012).

Semua gejala klinis yang khas ditemukan pada pasien malaria, baik komplikasi maupun tanpa komplikasi, dasar patologinya adalah perubahan-perubahan akibat eritrosit yang terinfeksi oleh Plasmodium aseksual atau *blood stage parasite*. Ketika Plasmodium berkembang di dalam eritrosit, maka sejumlah substansi yang merupakan bahan-bahan produk parasit, seperti pigmen hemozoin dan bahan-bahan toksik lainnya terakumulasi di dalam sel eritrosit yang terinfeksi. Ketika eritrosit ini mengalami lisis untuk melepaskan merozoit, maka bahan-bahan toksik ini akan hanyut ke dalam aliran darah. Hemozoin dan bahan toksik lainnya seperti *Glucose Phosphate Isomerase* (GPI) akan merangsang makrofag dan sel lain untuk memproduksi sitokin dan mediator lainnya yang memicu terjadinya demam, menggigil serta mekanisme lainnya yang menimbulkan patofisiologi yang berkaitan dengan malaria berat (Zein, 2005).

2.1.4 Gejala Malaria

Umumnya gejala dimulai dari hari ke 10 hingga 4 minggu sesudah infeksi, meskipun ada juga yang jatuh sakit pada hari ke 8 atau hingga 1 tahun kemudian (Tapan, 2004). Masa inkubasi malaria sekitar 7-30 hari tergantung spesiesnya. *Plasmodium falciparum* memerlukan waktu 7-14 hari, *P. vivax* dan *P. ovale* 8-14 hari, sedangkan *P. malariae* memerlukan waktu 7-30 hari (Widoyono, 2005). Infeksi dapat terjadi dengan 2 cara : yaitu 1) secara alami melalui vektor, bila sporozoit dimasukkan ke dalam badan manusia dengan tusukan nyamuk dan 2) secara induksi (incubated),

bila stadium aseksual dalam eritrosit tidak sengaja masuk dalam badan manusia melalui darah, misalnya dengan transfusi, suntikan, secara kongenital (bayi baru lahir mendapat infeksi dari ibu yang menderita malaria melalui darah plasenta) (Harahap, 2012).

Malaria adalah penyakit dengan gejala demam, yang terjadi tujuh hari sampai dua minggu sesudah gigitan nyamuk yang infeksi. Adapun gejala-gejala awal adalah demam, sakit kepala, menggigil dan muntah-muntah (Soedarto, 2011). Menurut Harijanto, dkk (2010) gejala klasik malaria yang umum terdiri dari tiga stadium (trias malaria) yaitu:

- a. Periode dingin. Mulai menggigil, kulit dingin, dan kering, penderita sering membungkus diri dengan selimut atau sarung dan saat menggigil seluruh tubuh sering bergetar dan gigi-gigi saling terantuk, pucat sampai sianosis seperti orang kedinginan. Periode ini berlangsung 15 menit sampai 1 jam diikuti dengan peningkatan temperatur.
- b. Periode panas. Penderita berwajah merah, kulit panas dan kering, nadi cepat dan panas badan tetap tinggi dapat mencapai 40°C atau lebih, respirasi meningkat, nyeri kepala, terkadang muntah-muntah, dan syok. Periode ini lebih lama dari fase dingin, dapat sampai dua jam atau lebih diikuti dengan keadaan berkeringat.
- c. Periode berkeringat. Mulai dari temporal, diikuti seluruh tubuh, sampai basah, temperatur turun, lelah, dan sering tertidur. Bila penderita bangun akan merasa sehat dan dapat melaksanakan pekerjaan seperti biasa.

Menurut Anies (2006) malaria komplikasi gejalanya sama seperti gejala malaria ringan, akan tetapi disertai dengan salah satu gejala dibawah ini:

- a. Gangguan kesadaran (lebih dari 30 menit).

- b. Kejang.
- c. Panas tinggi disertai diikuti gangguan kesadaran.
- d. Mata kuning dan tubuh kuning.
- e. Pendarahan dihidung, gusi atau saluran pencernaan.
- f. Jumlah kencing kurang (oliguri).
- g. Warna air kencing (urine) seperti air teh.
- h. Kelemahan umum.
- i. Nafas pendek.

2.1.5 Diagnosis Malaria

Diagnosis malaria umumnya didasarkan pada manifestasi klinis (termasuk anamnesis), uji imunoserologis dan ditemukannya parasit (plasmodium) dalam darah penderita. Manifestasi klinis demam malaria seringkali tidak khas dan menyerupai penyakit infeksi lain seperti demam dengue dan demam tifoid, sehingga sulit dilakukan diagnosa dengan mengandalkan pengamatan secara klinis saja, namun perlu dilakukan pemeriksaan laboratorium untuk menunjang diagnosis malaria sedini mungkin. Pemeriksaan mikroskopis membutuhkan syarat-syarat tertentu agar di peroleh nilai diagnostik yang tinggi yaitu dengan sensitivitas dan spesifitas yang tinggi. Syarat-syarat tersebut meliputi: (Purwaningsih, 2000).

- a. Waktu pengambilan sampel harus tepat yaitu pada akhir periode demam memasuki periode berkeringat karena pada periode ini jumlah trofozoit mencapai jumlah maksimal dalam sirkulasi.
- b. Volume darah yang diambil sebagai sampel cukup untuk sediaan darah tipis (1 – 1,5 mikroliter) dan sediaan darah tebal (3-4 mikroliter)
- c. Kualitas preparat harus baik agar terjamin kualitas identifikasi spesies plasmodium dengan tepat

2.1.6 Tatalaksana Malaria

Saat ini sudah tersedia beberapa obat antimalaria untuk pemberian oral. Pilihan penggunaan obat tersebut tergantung pada kecenderungan sensitivitas parasit yang menginfeksi. Meskipun bukti terakhir menunjukkan adanya resistensi klorokuin pada *Plasmodium vivax* di berbagai wilayah, klorokuin masih merupakan pilihan pengobatan untuk malaria pada manusia yang sifatnya “benign” (*P. vivax*, *P. ovale*, dan *P. malariae*), kecuali di Indonesia dan *Papua New Guenia* yang memiliki tingkat resistensi yang tinggi terhadap obat tersebut (White, 2007).

Pengobatan untuk malaria falsiparum berubah secara radikal pada beberapa tahun terakhir. Untuk area endemik, saat ini WHO merekomendasikan penggunaan *artemisinin-based combinations* sebagai pengobatan lini pertama untuk malaria falciparum. Obat yang efektif tersebut sayangnya seringkali tidak tersedia di beberapa negara (termasuk Amerika Serikat) (White, 2007). Pengobatan yang diberikan adalah pengobatan radikal malaria dengan membunuh semua stadium parasit yang ada di dalam tubuh manusia. Adapun tujuan pengobatan radikal untuk mendapat kesembuhan klinis dan parasitologik serta memutuskan rantai penularan (Depkes RI, 2008).

Menurut WHO (2010), *Artemisinin combination therapy* (ACT) yang direkomendasikan WHO saat ini antara lain :

- a. Artemeter + lumenfantrin (20 mg artemeter dan 120 mg lumenfantrin/ Coartem®)
- b. Artesunat + amodiakuin (50 mg artesunat dan 150 mg amodiakuin dalam tablet terpisah/ Artesdiaquine®, Arsuamoon®)

- c. Artesunat + meflokuin (50 mg artesunat dan 250 mg basa meflokuin dalam tablet terpisah)
- d. Artesunat + sulfadoksin-pirimetamin (50 mg artesunat dan 500 mg sulfadoksin serta 25 mg pirimetamin dalam tablet terpisah/ Artescope®)
- e. Dihidroartemisinin + piperakuin (40 mg dihidroartemisinin dan 320 mg piperakuin dalam bentuk fixed dose combination)
- f. Artesunat + pironaridin
- g. Artesunat + klorproguanil-dapson (Lapdap plus®)
- h. Dihidroartemisinin + piperakuin + trimetoprim (Artecom®)
- i. Dihidroartemisinin + piperakuin + trimetoprim + primakuin (CV8)
- j. Dihidroartemisinin + naftokuin

Sementara Depkes RI, mulai merekomendasikan penggunaan ACT sebagai pengganti klorokuin untuk pengobatan malaria falciparum sejak tahun 2004, sedangkan untuk pengobatan malaria vivax baru direkomendasikan untuk dilaksanakan pada tahun 2009.

2.2 *Plasmodium berghei*

2.2.1 Pengertian

Plasmodium berghei merupakan parasit malaria murine Afrika yang pertama kali diisolasi oleh Vincke dan Bafort di Katanga (PbNK) dan di Kasapa (PbANKA). Selama infeksi alamiah, stadium eritrosit dari parasit mengalami perkembangan yang tidak sinkron dengan lama siklus haploid 22 jam. Parasit ini lebih cenderung menginfeksi eritrosit yang masih belum matur. Hal ini menunjukkan bahwa parasit ini masuk dalam grup vivax. Produksi gametosit terjadi secara intensif, dimana dari 20% merozoit pada tiap siklus aseksualnya, selanjutnya berkembang menjadi gametosit dalam

waktu 24 jam pada tikus yang diterapi dengan phenylhydrazine (Jambou, 2011).

2.2.2 Taksonomi *Plasmodium berghei*

Levine (1990) mengemukakan bahwa taksonomi *P. berghei* adalah sebagai berikut:

- Kingdom : *Animalia*
- Filum : *Protozoa*
- Subfilum : *Apicomplexa*
- Kelas : *Sporozoasida*
- Subkelas : *Coccidiasina*
- Ordo : *Eucoccidiorida*
- Subordo : *Haemospororina*
- Famili : *Plasmodiidae*
- Genus : *Plasmodium*
- Spesies : *Plasmodium berghei*

2.2.3 *Plasmodium berghei* sebagai Model untuk Riset Malaria

Sejak tahun 1978, studi tentang parasit malaria sangat meningkat terutama studi pada parasit *Plasmodium falciparum*. Peningkatan studi ini disusul dengan penelitian terhadap penyakit malaria pada manusia. *Plasmodium berghei* merupakan salah satu dari banyak spesies parasit malaria yang menginfeksi mamalia dan manusia dan merupakan salah satu dari empat spesies yang menginfeksi rodent murine Afrika yang telah dideskripsikan. *Plasmodium berghei* memiliki galur atau susunan kromosom yang berdekatan dengan *P. falciparum* sehingga dapat dipergunakan sebagai parasit hewan coba yang dianalogkan dengan infeksi *P. falciparum* pada manusia. (Levine, 1990)

2.3 Brotowali (*Tinospora crispa*)

2.3.1 Pengertian

Brotowali atau dengan nama daerah: Bratawali, Putrawali atau daun Gadel (Jawa); Andawali (Sunda), Antawali (Bali); Shen jin teng (China). Brotowali dapat tumbuh di dataran rendah sampai dataran tinggi dengan ketinggian 1.700 mdpl. Brotowali merupakan jenis tumbuhan yang mudah ditemukan dan mudah dalam perawatan penanamannya, tumbuh secara liar di hutan, ladang atau ditanam di halaman dekat pagar sebagai tumbuhan obat. Tanaman ini menyukai tempat terbuka yang terkena sinar matahari. (Dalimartha, 2008).

2.3.2 Taksonomi

- Divisi : Spermatophyta
- Sub Divisi : Angiospermae
- Kelas : Dicotyledonea
- Bangsa : Ranunculales
- Suku : Menispermaceae
- Marga : *Tinospora*
- Jenis : (*Tinospora crispa*, L)

(Dalimartha, 2008).

2.3.3 Morfologi Brotowali

Brotowali merupakan tanaman perlu merambat dengan ketinggian dapat mencapai 2,5 meter. Seperti tumbuhan dikotil lainnya, Brotowali juga terdiri dari bagian akar, batang, daun, bunga dan buah (Saptorini, 2007).

Akar dari tanaman Brotowali termasuk jenis akar tunggang. Batangnya berwarna hijau, memiliki benjolan (berbintil-bintil rapat), mengandung banyak air, dan memiliki tebal 1 cm. Daunnya merupakan daun tunggal yang berwarna hijau muda, berbentuk jantung, berujung lancip dengan tulang daun menjari. Daun Brotowali memiliki ukuran panjang 7 - 12 cm dan

lebar 5 - 10 cm. Bunganya merupakan bunga bermahkota enam dan berbentuk tandan semu dengan warna hijau muda, yang nantinya akan berubah menjadi merah dan putih. Brotowali juga memiliki buah yang berwarna merah muda yang memiliki panjang 7 - 8 mm (Saptorini, 2007).



Gambar 2.2 Tanaman Brotowali (*Tinospora crispa*): A. Batang; B. Daun (Kresnady, 2001)

Bagian dari tanaman ini yang sering digunakan sebagai obat dan dipercaya memiliki manfaat klinis adalah akar, batang, dan daun (Dweck, 2005). Tanaman yang batangnya pahit ini menyukai tempat yang terkena cahaya matahari. Dapat ditemukan tumbuh liar atau ditanam sebagai tanaman obat. Perbanyakannya dilakukan dengan cara stek (Dalimartha, 2005).

2.3.4 Manfaat dan Kandungan Kimia Brotowali

Tanaman brotowali dapat untuk mengatasi; rematik artritis, rematik sendi pingul (sciatica), memar, demam, merangsang nafsu makan, demam kuning, kencing manis dan malaria (Pery, 1980; Pushpangadan dan Atal, 1984).

Brotowali mengandung banyak senyawa kimia yang berkhasiat dalam menyembuhkan berbagai jenis penyakit. Kandungan senyawa kimia

berkhasiat obat tersebut, terdapat pada seluruh bagian tumbuhan Brotowali mulai dari akar, batang, dan daun (Kresnady, 2001).

Sejumlah literatur menyebutkan, secara umum tanaman Brotowali (*Tinospora crispa*) mengandung senyawa kimia, seperti alkaloid berberine, damar lunak, pati, glikosida, pikroretrosid, harsa, zat pahit pikroretin, tinokrisposid, palmatin, kolumbin, dan kaokulin atau pikrotoksin (Kresnady, 2001). Selain itu, Brotowali juga mengandung zat-zat lain seperti saponin dan tanin (Soedarmillah, 1999; Syukur, 1999). Kandungan alkaloid berberine, saponin, dan tanin diduga merupakan bahan aktif yang banyak terdapat pada batang Brotowali dan memiliki efek bakterisida (Saptorini, 2007).

2.3.5 Zat Aktif Antimikroba

Di antara komposisi substansi kimiawi yang terkandung dalam Brotowali, senyawa alkaloid berberine, saponin, dan tanin merupakan zat aktif yang memiliki efek antimikroba (Cowan, 1999).

Senyawa alkaloid merupakan senyawa organik terbanyak ditemukan di alam. Hampir seluruh alkaloid berasal dari tumbuhan dan tersebar luas dalam berbagai jenis tumbuhan. Secara organoleptik, daun-daunan yang berasa sepat dan pahit, biasanya teridentifikasi mengandung alkaloid. Selain daun-daunan, senyawa alkaloid dapat ditemukan pada akar, biji, ranting, dan kulit kayu (Putra, 2007).

Berberine merupakan satu contoh penting alkaloid yang potensial efektif terhadap typanosoma dan plasmodia. Senyawa alkaloid berberine memiliki efek antimikroba karena kemampuannya untuk berinterkalasi dengan DNA bakteri (Cowan, 1999). Selain itu *berberine* juga digolongkan ke dalam senyawa quinolin. Senyawa quinolin diketahui mampu membunuh parasit malaria dengan mekanisme kerja pada vakuola makanan parasit

yaitu dengan mencegah polimerisasi heme sehingga hemozoin tidak terbentuk (Muti'ah, 2012). Aktivitas fisiologi sebagai obat antimalaria dari *berberine* murni mempunyai IC50 sebesar 0.14 µg/ml, 0.15 µg/ml dan 0.36 µg/ml berturut-turut pada *P. falciparum* D-6 yang berasal dari daerah Sierra Leone, *P. falciparum* W-2 yang berasal dari daerah Indochina dan *P. falciparum* K-1 yang berasal dari Thailand *in vitro*. *Berberine* merupakan inhibitor biosintesis asam nukleat dan protein *P. falciparum* *in vitro* dan menunjukkan interaksi yang kuat dengan DNA (Birdsall dan Kelly, 1997).

2.4 Mencit (*Mus musculus*)

2.4.1 Pengertian

Mus musculus adalah anggota Muridae (tikus-tikusan) yang berukuran kecil. Mencit mudah dijumpai di rumah-rumah dan dikenal sebagai hewan pengganggu karena kebiasaannya menggigiti mebel dan barang-barang kecil lainnya, serta bersarang di sudut-sudut lemari. Hewan ini diduga sebagai mamalia terbanyak kedua di dunia, setelah manusia. Mencit sangat mudah menyesuaikan diri dengan perubahan yang dibuat manusia, bahkan jumlahnya yang hidup liar di hutan barangkali lebih sedikit daripada yang tinggal di perkotaan (Utomo *et al*, 2012).

Taksonomi ilmiah mencit (Utomo *et al*, 2012)

- Kingdom : Animalia
- Filum : Chordata
- Kelas : Mammalia
- Famili : Muridae
- Genus : Mus
- Spesies : *Mus musculus*

2.4.2 Anatomi dan Fisiologi Mencit

Anatomi dan fisiologi mencit (Utomo *et al*, 2012)

1. Dewasa berat badan: 25 – 40 g (betina); 20 - 40 g (jantan)
2. Life span: 1.5 – 3 tahun
3. Pernapasan rate: 94-163 napas / menit
4. Denyut jantung: 325-780 denyut / menit
5. Dubur rata-rata suhu normal: 99,5°F
6. Rumus gigi adalah $2 (I 1 / 1, M 3 / 3) = 16$. Terbuka di gigi seri-berakar dan tumbuh terus menerus.
7. Perut dibagi menjadi bagian nonglandular proksimal dan bagian distal kelenjar.
8. Paru-paru kiri terdiri dari satu lobus, sedangkan paru kanan terdiri dari empat lobus.

2.4.3 Kelebihan dari Mencit sebagai Binatang Percobaan

Mencit merupakan hewan yang paling banyak digunakan sebagai hewan model laboratorium dengan kisaran penggunaan antara 40-80%. Mencit banyak digunakan sebagai hewan laboratorium (khususnya digunakan dalam penelitian biologi), karena memiliki keunggulan-keunggulan seperti siklus hidup relatif pendek, jumlah anak per kelahiran banyak, variasi sifat-sifatnya tinggi, mudah ditangani, serta sifat produksi dan karakteristik reproduksinya mirip hewan lain, seperti sapi, kambing, domba, dan babi. Mencit dapat hidup mencapai umur 1-3 tahun tetapi terdapat perbedaan usia dari berbagai galur terutama berdasarkan kepekaan terhadap lingkungan dan penyakit (Malole dan Pramono, 1989).

Karena masih termasuk dalam kingdom animalia dan kelas mamalia (kelas yang sama dengan manusia), maka mencit ini memiliki beberapa

ciri-ciri yang sama dengan manusia dan mamalia lainnya. Berikut adalah ciri-ciri hewan mamalia: (Alim, 2013)

- Memiliki tulang belakang (back bone)
- Jantung terdiri dari 4 ruang
- Badan dilitupi oleh bulu
- Mempunyai cuping telinga
- Mempunyai kelenjar peluh
- Mamalia betina melahirkan dan menyusui
- Memiliki paru-paru untuk bernapas
- Berdarah panas

Reproduksi mencit yang cepat membuat hewan ini menjadi mudah ditemukan dan dikembang biakan. Oleh karena itulah mencit sering sekali menjadi hewan percobaan oleh para peneliti atau ahli biologi. Mencit juga memiliki julukan lain yaitu hewan eksperimen (Alim, 2013)

2.4.4 Mencit Galur BALB/c

Mencit galur BALB/c memiliki morfologi berupa mencit albino dengan imunodefisiensi. Karakteristik BALB/c adalah mudah dipelihara dan memiliki variasi perbedaan berat badan yang minimal antara mencit jantan dan betina. Kejadian tumor *mammae* pada mencit BALB/c memiliki angka yang rendah rendah, tetapi mencit tersebut sangat sensitif terhadap karsinogen, dan dapat mengembangkan tumor paru-paru, neoplasma retikuler, tumor ginjal, dan lain-lain . Selain itu , injeksi minyak mineral dengan mudah dapat menginduksi *plasmacytomas* di mencit galur BALB/c, dan galur ini telah digunakan secara luas untuk penelitian mengenai hibridoma dan produksi antibodi monoklonal produksi . Mencit galur BALB/c sangat membantu pada penelitian yang membahas tentang terapi kanker dan imunologi. Namun dari banyak publikasi yang telah di survey oleh

Labome, 31 publikasi penelitian yang menggunakan mencit galur BALB/c digunakan untuk pengembangan hibridoma, prosukdi antibodi monoklonal, penelitian penyakit infeksi, dan lain-lain. Mencit galur BALB/c bisa digunakan untuk berbagai penelitian dengan model hewan coba. (Johnson, 2012)



Gambar 2.3: Mencit BALB/c (Johnson, 2012)

2.5 Administrasi Obat Pada Hewan Coba

2.5.1 Administrasi Intra Muskular

Metode intramuskular pada umumnya digunakan karena tidak terlalu invasif dan mudah digunakan dibandingkan dengan intravena. Onset intramuskular biasanya lebih panjang dari intravena, tetapi bila dibandingkan dengan subkutan masih lebih pendek. Intra Muskular bisa disuntikkan di area *scruff*, *caudal thigh*, *lower ventral quadrants*, *lateral abdomen* atau *thorax*, dan *lateral tail vein* yang tentunya *needle size* maksimalnya berbeda-beda. Semua kegiatan injeksi harus menggunakan jarum suntik yang steril. Pada saat menyuntikkan harus memperhatikan adanya saraf di sepanjang femur yang dimana harus dihindari. Sebelum melakukan injeksi harus membersihkan area injeksi dengan 70% ethanol sebelum menempatkan jarum. Ada beberapa metode yang digunakan dalam administrasi intra muskular. (US National Institutes of Health, 2004)

2.5.2 Administrasi per Oral

Administrasi suatu substansi langsung secara oral, dicampur dalam makanan atau bahan makanan lainnya, atau menggunakan selang orogastric atau nasogastrik merupakan perlakuan umum pada model penelitian hewan coba . pemberian obat substansi secara per oral mempunyai keuntungan yaitu ekonomis, nyaman, relatif aman, dan beberapa hewan dapat dilatih untuk melakukannya, tergantung pada senyawa yang diberikan. Meskipun materi yang diberikan sangat ideal, teknik pemberian obat ini mungkin tidak dapat diandalkan dalam semua hewan atau kelompok dosis atau untuk studi jangka panjang, karena terdapat preferensi yang berbeda pada setiap individu hewan coba untuk rasa, masalah palatabilitas, dan perubahan perilaku dari waktu ke waktu. (Turner *et al*, 2011)

Keterbatasan sediaan oral salah satunya adalah onset yang lebih lambat dibandingkan dengan cara parenteral, *first-pass effect* pada hepar berpotensi signifikan pada zat yang dimetabolisme melalui rute ini sehingga efikasinya berkurang. selain itu kurangnya penyerapan zat karena chemical polarity atau gangguan penyerapan, rendahnya kepatuhan dengan konsumsi tanpa paksaan karenarendahnya palatabilitas atau iritasi lokal yang disebabkan, kurangnya penyerapan sistemik dari saluran pencernaan, degradasi zat oleh enzim pencernaan dan asam, dan ketidak mampuan untuk menggunakan rute ini pada hewan coba yang tidak sadar atau terkena diare atau emesis juga menjadi hambatan oada administrasi obat dengan cara ini. (Turner *et al*, 2011).