

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tinjauan Pustaka

##### 1. *Candida albicans*

*Candida Albicans* adalah jamur yang tumbuh sebagai sel-sel ragi bertunas dan berbentuk oval dengan diameter 3-6 (um). *Candida albicans* merupakan anggota flora normal di kulit, membran mukosa dan saluran pencernaan (Brooks, 2005). Berikut adalah taksonomi dari jamur *Candida albicans* (Tortora, 2002 dalam Hasanah, 2012).

Kingdom : Fungi  
Phylum : Ascomycota  
Subphylum : Saccharomycota  
Class : Saccharomyces  
Order : Saccharomycetales  
Family : Saccharomycetaceae  
Genus : *Candida*  
Species : *Candida albicans*

*Candida albicans* secara mikroskopis berbentuk oval dengan ukuran 2-5 x 3-6 mikron. Biasanya dijumpai *clamydospora*, yaitu spora yang terbentuk karena hifa, pada tempat-tempat tertentu membesar, membulat dan dinding menebal, letaknya di terminal, lateral (Jawetz, 2004 dalam Mutammima, 2017).

Dinding sel *Candida albicans* terdiri dari lima lapisan yang berbeda dan kompleks dengan tebal dinding sel 100-300 nm. Dinding sel *Candida albicans* berfungsi untuk memberi bentuk pada sel. Melindungi ragi dari lingkungannya berperan dalam proses penempelan dan kolonisasi serta bersifat antigenik. Dinding sel tersebut yang merupakan target dari beberapa antimikotik. *Candida albicans* dapat dibedakan dari spesies lain berdasarkan kemampuan melakukan proses fermentasi dan asimilasi. Kedua proses tersebut membutuhkan karbohidrat sebagai sumber karbon. Pada proses fermentasi, jamur ini menunjukkan hasil terbentuknya gas dan asam pada glukosa dan laktosa. Sedangkan proses asimilasi menunjukkan adanya pertumbuhan pada glukosa, maltose, dan sukrosa namun tidak menunjukkan pertumbuhan pada laktosa (Tjampakasari, 2006 dalam Mutammima, 2017).

## **2. Kandidiasis**

### **a. Prevalensi**

Kandidiasis merupakan infeksi primer atau sekunder oleh genus *Candida* yang umumnya disebabkan oleh *Candida albicans* yaitu 80-90% . Ada dua sumber jurnal yang membahas tentang data sebaran penderita kandidiasis di dua rumah sakit yaitu Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo dan Rumah Sakit Hasan Sadikin. Di Rumah Sakit Hasan Sadikin selama periode 2010 hingga 2014 sebanyak 49 orang pasien yang datang ke klinik ilmu penyakit mulut ditemukan mengidap kandidiasis oral. Prevalensi terbanyak adalah pria sebesar 34 orang (69,3%) dan wanita 15 orang (30,7%), dengan faktor predisposisi terbanyak adalah keterlibatan penyakit

sistemik sebesar 40,2%. Lokasi paling sering ditemukan lesi plak pseudomembran putih dan terdapat di daerah dorsal lidah (Nur'aeny *et al.*, 2017). Sedangkan di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo prevalensi untuk kandidiasis invasif periode 2012 hingga 2014 mencapai 12,3% dari 91 pasien (Kalista *et al.*, 2017).

### **b. Definisi dan Klasifikasi**

Kandidiasis oral merupakan infeksi oportunistik dalam rongga mulut. *Candida* merupakan mikroorganisme komensal atau flora normal dalam mulut dan sebanyak 20-75% ditemukan pada populasi umum dengan tanpa menimbulkan gejala (*Candida carriers*). *C. albicans* merupakan agen penyebab primer pada kandidiasis oral. *C. albicans* terutama menetap di dorsum lidah bagian posterior, dan lebih sering terdapat pada wanita, orang-orang dengan golongan darah O, diet tinggi karbohidrat, xerostomia, pengguna antimikroba spektrum luas (contoh: tetrasiklin), pemakai protesa gigi, perokok, kondisi *immunocompromised* (penyakit HIV, sindrom Down, malnutrisi, atau diabetes), dan pasien yang dirawat di rumah sakit. (Nur'aeny *et al.*, 2017).

### **c. Etiologi**

Kandidiasis orofaringeal disebabkan oleh genus *Candida* yang mungkin diisolasi sekitar 150 spesies. Banyak dari spesies ini merupakan mikroorganisme komensal di tubuh manusia yang dapat berpotensi patogen dan memiliki kecenderungan berhubungan dengan organisme penyebab infeksi akut atau kronis. Spesies paling penting adalah *Candida*

*albicans* yang umumnya diisolasi dari rongga mulut dan diyakini lebih virulen pada manusia, terjadi pada sekitar 50% kasus kandidiasis (Garcia-Cuesta, *et al.*, 2014). Faktor-faktor etiologi kandidiasis di dalam rongga mulut diantaranya disebabkan kelainan endokrin, gangguan nutrisi, gangguan hematologi, gangguan imunitas, xerostomia, obat-obatan (kortikosteroid atau antibiotik spektrum luas dalam jangka panjang), *dentures*, merokok (Nur'aeny *et al.*, 2017).

### 3. Sirsak (*Annona muricata*)

Banyak orang menyangka bahwa buah sirsak berasal dari Indonesia. Padahal sebenarnya tanaman tersebut merupakan pohon asli dari daerah Amerika Selatan, Amerika Tengah, dan Karibia yang dibawa pada abad ke-19 ke nusantara. Buah sirsak (*Annona muricata*) termasuk dalam famili *Annonaceae* (Taylor, 2002). Taksonomi tumbuhan sirsak menurut Herliana (2011, dalam Fadhilah 2012) sebagai berikut.

Kingdom : Plantae  
 Divisio : Spermatophyta  
 Subdivisio : Angiospermae  
 Class : Dicotyledonae  
 Familia : Annonaceae  
 Genus : *Annona*  
 Species : *Annona muricata* Linn.

Sirsak telah digunakan secara tradisional untuk mengatasi sakit kepala, insomnia, gangguan hati, diabetes, hipertensi, dan air rebusan dari

daun sirsak memiliki parasitik, antirematik dan antineuralgia bila digunakan secara internal. Daunnya yang dimasak dapat digunakan secara topikal untuk melawan rematik dan abses (Sousa *et al.*, 2010). Sirsak memiliki saponin dan flavonoid (Arthur, 2011). Adanya zat aktif yang mempunyai efek antimikroba dalam daun sirsak, yaitu tannin, saponin dan flavonoid, diharapkan dapat berpengaruh dalam menghambat pertumbuhan jamur *Candida albicans*.

#### **a. Tanin**

Tanin terdapat luas dalam tumbuhan berpembuluh dan ditemukan di hampir setiap bagian tanaman: kulit kayu, kayu, daun, buah-buahan, dan akar (Scalbert, 1991 dalam Cowan, 1999). Menurut batasannya, tanin dapat bereaksi dengan proteina lalu membentuk kopolimer mantap yang tak larut dalam air. Dalam industri, tanin mampu mengubah kulit hewan mentah menjadi kulit siap pakai karena kemampuannya dalam menyambung silang proteina. Pada kenyataannya, sebagian besar tumbuhan yang banyak bertanin dihindari oleh hewan pemakan tumbuhan karena rasanya yang sepat. Kita menganggap salah satu fungsi utama tanin dalam tumbuhan ialah sebagai penolak hewan pemakan tumbuhan (Harborne, 2006). Tanin dapat digunakan sebagai antibakteri karena mempunyai gugus fenol, sehingga mempunyai sifat-sifat seperti alkohol yaitu bersifat antiseptik yang dapat digunakan sebagai komponen antimikroba (Naim, 2004). Tanin bersifat toksik terhadap jamur berfilamen, yeast, dan bakteri. Tanin terkondensasi diketahui dapat

mengikat dinding sel bakteri ruminal, mencegah pertumbuhan dan aktivitas protease (Scalbert, 1991 dalam Cowan, 1999).

#### **b. Flavonoid**

Flavanoid terdapat dalam semua tumbuhan berpembuluh tetapi beberapa kelas lebih tersebar daripada yang lainnya. Flavon dan flavonol terdapat di hampir semua jenis tanaman, sedangkan isoflavon dan biflavonol hanya terdapat pada beberapa suku tumbuhan. Flavonoid terdapat dalam tumbuhan sebagai campuran, jarang sekali dijumpai hanya flavonoid tunggal dalam jaringan tumbuhan (Harborne, 2006). Aktivitas antibakteri dari flavonoid makin sering diteliti. Ekstrak mentah dari tanaman dalam sejarah digunakan sebagai pengobatan tradisional oleh masyarakat, telah diteliti *in vitro* untuk aktivitas antibakteri oleh banyak kelompok penelitian (Cushnie dan Lamb, 2005). Senyawa flavonoid dapat berperan secara langsung sebagai antibiotik dengan mengganggu fungsi organisme seperti bakteri atau virus (Subroto dan Saputro, 2006). Flavonoid diketahui disintesis oleh tanaman sebagai respons terhadap infeksi mikroba, sehingga tidak mengherankan bahwa secara *in vitro* ditemukan sebagai zat antimikroba efektif terhadap beragam mikroorganisme (Dixon, *et al.*, 1983 dalam Cowan, 1999). Aktivitas flavonoid memiliki kemampuan membentuk kompleks dengan ekstraseluler dan protein terlarut serta dinding sel bakteri. Flavonoid lipofilik juga dapat mengganggu membran mikroba (Tsuchiya, *et al.*, 1996 dalam Cowan, 1999).

### **c. Saponin**

Saponin adalah zat seperti deterjen yang dapat memperlihatkan kemampuan sebagai antibakteri serta antikanker potensial. Struktur kimia menentukan sifat biologis mereka sebagai deterjen nonionik alami yang memiliki sitotoksik, hemolitik, molluscicidal, anti-inflamasi, antijamur, antiyeast, kegiatan antibakteri, dan antivirus (Arabski *et. al*, 2011). Secara umum, banyak anggapan bahwa saponin adalah senyawa antimikroba alami yang membentuk sistem perlindungan tanaman (Morrissey dan Osbourn, 1999).

## **4. Senyawa Antijamur**

Antijamur dalam penelitian ini menggunakan zat yang terkandung dari daun sirsak yaitu saponin, tannin dan flavonoid. Ketiga zat tersebut memiliki kemampuan menghambat maupun mematikan pertumbuhan jamur. Antijamur mempunyai dua pengertian yaitu fungisidal dan fungistatik. Fungisidal didefinisikan sebagai suatu senyawa yang dapat membunuh jamur, sedangkan fungistatik dapat menghambat pertumbuhan jamur tanpa mematikannya. Tujuan utama pengendalian jamur adalah untuk mencegah penyebaran penyakit dan infeksi, membasmi jamur pada inang yang terinfeksi, dan mencegah pembusukan serta perusakan oleh jamur (Pelczar dan Chan, 1988 dalam Munawwaroh, 2016).

Zat antijamur bekerja dengan salah satu dari berbagai cara, antara lain dengan membuat kerusakan dinding sel, perubahan permeabilitas sel, perubahan molekul protein dan asam nukleat, penghambatan kerja enzim, dan

penghambatan sintesis asam nukleat dan protein. Kerusakan pada salah satu situs ini dapat mengawali terjadinya perubahan-perubahan yang menuju pada matinya sel tersebut (Pelczar dan Chan, 1998 dalam Mutammima 2017). Ada beberapa hal yang harus dipenuhi oleh suatu bahan antimikroba yaitu mampu mematikan mikroorganisme, mudah larut dan bersifat stabil, tidak bersifat racun bagi manusia dan hewan, tidak menimbulkan karat dan warna, berkemampuan menghilangkan bau kurang sedap, murah dan mudah didapat (Pelczar dan Chan, 1998 dalam Munawwaroh 2016).

Berdasarkan data penelitian sebelumnya tentang pengobatan kandidiasis disimpulkan bahwa penanganan kandidiasis tergantung pada jenis dan virulensi infeksi. Pengobatan kandidiasis oral berdasarkan empat prinsip yaitu membuat diagnosis infeksi dini dan akurat, memeriksa faktor-faktor kecenderungan atau penyakit yang mendasarinya, mengevaluasi jenis infeksi *Candida*, penggunaan obat-obatan antijamur yang tepat, mengevaluasi rasio keberhasilan dan toksisitas pada tiap kasus (Garcia-Cuesta, *et al.*, 2014). Antijamur dibedakan menjadi dua kelas berbeda yaitu polien dan azole. Golongan obat-obatan polien antara lain nistatin dan amfoterisin b. Sedangkan golongan azole dibagi menjadi imidazole yaitu klotrimazol, ketokonazol dan triazole yaitu flukonazol, itrakonazol (Ganda, 2008).

Obat yang banyak digunakan secara lokal adalah nistatin dan amfoterisin b. Nistatin adalah antibiotik antifungal yang strukturnya identik dengan amfoterisin b. Obat ini tersedia untuk formulasi topikal, vaginal, dan oral. Agen obat ini tidak digunakan untuk infeksi jamur sistemik karena tidak



mampu diserap oleh saluran pencernaan dan memiliki potensi tinggi toksisitas. Nistatin digunakan untuk pengobatan kandidiasis orofaringeal, kutan, mukokutan, dan vulvovaginal dan diberikan secara oral ketika diperlukan sterilisasi saluran pencernaan untuk menghilangkan jamur. Beberapa formulasi nistatin, seperti suspensi oral, mengandung metilparaben dan propilparaben sehingga penderita yang hipersensitif terhadap paraben harus berhati-hati dengan produk ini. Selain itu, beberapa formulasi suspensi oral nistatin terdapat gula yang dapat menyebabkan hiperglikemia terutama penderita diabetes (Aschenbrenner dan Venable, 2009). Bentuk oral dan topikal dari nistatin tidak diserap saat ditelan sehingga tidak memiliki interaksi obat-obat (*drug-drug interactions*). Bentuk oral digunakan untuk mengobati infeksi oral dan esofageal. Kedua bentuk nistatin tersebut umumnya digunakan untuk pasien HIV/AIDS dengan kadar CD4 rendah, pasien yang sedang menjalani kemoterapi, dan pasien yang kontraindikasi dengan antijamur azole. Mekanisme antijamur pada polien (nistatin dan amfoterisin b) yaitu membentuk ikatan dengan ergosterol dari sel-sel jamur dan membentuk lubang, menyebabkan kematian sel karena keluarnya isi sel (Ganda, 2008).

## **5. Ekstraksi Maserasi**

Sebagian besar metode ekstraksi yang digunakan adalah teknik sederhana seperti perkolasi dan maserasi karena efektif dan ekonomis. Maserasi umum dilakukan untuk ekstraksi sejumlah kecil material tanaman dalam laboratorium karena dapat dilakukan dengan mudah dalam labu

erlenmeyer dan dapat ditutup dengan parafilm atau aluminium foil untuk mencegah penguapan solven. Prinsip tahapannya adalah setelah penambahan tiap solven, material tanaman sebaiknya dibiarkan maserasi semalaman. Solven kemudian disaring dan solven baru kemudian dimasukkan lagi ke labu. Sampel lalu bercampur dengan solven baru ketika diaduk dan didiamkan untuk maserasi lagi. Sonikasi pada sampel maserasi atau pengadukan pelan terkadang dilakukan untuk mempersingkat waktu ekstraksi. Pengalaman menunjukkan bahwa setelah tiga kali penggantian solven, material dalam tanaman hampir habis sepenuhnya (Sarker, *et al.*, 2006).

Metode konvensional pada prinsipnya menggunakan pelarut murni berbeda atau campuran pelarut lalu ditambah dengan panas. Agar proses berjalan maksimal, penting untuk menghancurkan bahan menjadi partikel kecil. Hal ini meningkatkan keseragaman area permukaan yang bercampur dengan solven. Pengadukan atau penambahan suhu memudahkan ekstraksi komponen bioaktif (Grumezescu dan Alina, 2017). Ekstraksi dengan metode konvensional dapat efisien kebanyakan tergantung dari pemilihan solven (Cowan, 1999 dalam Grumezescu dan Alina, 2017). Faktor paling penting dari pemilihan solven adalah polaritasnya, afinitas molekuler antara solven dan solut, penggunaan kosolven, transfer massa, ramah lingkungan, toksisitas, dan harga yang terjangkau (Grumezescu dan Alina, 2017). Secara umum pelarut-pelarut golongan alcohol merupakan pelarut yang paling banyak digunakan dalam proses isolasi senyawa organik bahan alam karena dapat

melarutkan seluruh senyawa metabolit sekunder. Sifat kelarutan zat didasarkan pada *like dissolve like*, zat yang bersifat polar akan larut dalam pelarut polar dan zat yang bersifat nonpolar akan larut dalam pelarut nonpolar (Khopkar, 2003 dalam Mutammima, 2017).

## 6. Uji Jamur

Kegunaan uji antijamur adalah diperolehnya suatu sistem pengobatan yang efektif dan efisien. Terdapat bermacam-macam metode uji antijamur seperti yang dijelaskan berikut ini.

### a. Metode Dilusi

Metode dilusi dibedakan menjadi dua yaitu dilusi cair (*broth dillution*) dan dilusi padat (*solid dillution*).

#### 1) Metode Dilusi Cair/*Broth Dillution Test (Serial Dillution)*

Metode ini mengukur MIC (*Minimum Inhibitory Concentration* atau Kadar Hambat Minimum, KHM) dan MFC (*Minimum Fungicidal Concentration* atau Kadar Bunuh Minimum, KBM). Cara yang dilakukan adalah dengan membuat seri pengenceran agen antimikroba pada medium cair yang ditambahkan dengan mikroba uji. Larutan uji agen antimikroba pada kadar terkecil yang terlihat jernih tanpa adanya pertumbuhan mikroba uji ditetapkan sebagai KHM, selanjutnya dikultur ulang pada media cair tanpa penambahan mikroba uji ataupun agen antimikroba dan diinkubasi selama 18-24 jam. Media cair yang tetap terlihat jernih setelah inkubasi ditetapkan sebagai KBM (Scorzoni, L., *et al.*, 2007).

## 2) Metode Dilusi Padat

Metode ini serupa dengan metode dilusi cair namun menggunakan media padat (*solid*). Keuntungan metode ini adalah satu konsentrasi agen antimikroba yang diuji dapat digunakan untuk menguji beberapa mikroba uji (Parija, 2009).

### **b. Metode Difusi**

#### 1) Metode *Disc Diffusion* (Tes Kirby dan Bauer)

Metode ini untuk menentukan aktivitas agen antimikroba. Piringan berisi agen antimikroba diletakkan pada media agar yang telah ditanami mikroorganisme lalu berdifusi pada media agar tersebut. Area jernih mengindikasikan adanya hambatan pertumbuhan mikroorganisme oleh agen antimikroba permukaan media agar (Scorzoni, L., *et al.*, 2007).

#### 2) *E-test*

Metode *E-test* digunakan untuk mengestimasi MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*) atau KHM (Kadar Hambat Minimum), yaitu konsentrasi minimal suatu agen antimikroba untuk dapat menghambat pertumbuhan mikroorganisme. Pada metode ini digunakan strip plastik yang mengandung agen antimikroba dari kadar terendah hingga tertinggi dan diletakkan pada permukaan media agar yang telah ditanami mikroorganisme. Pengamatan dilakukan pada area jernih yang ditimbulkannya, hingga kemudian menunjukkan kadar agen

antimikroba yang menghambat pertumbuhan mikroorganisme pada media agar (Parija, 2009).

### 3) *Ditch-plate Technique*

Pada metode ini sampel uji berupa agen antimikroba yang diletakkan pada parit dan dibuat dengan cara memotong media agar dalam cawan petri pada bagian tengah secara membujur. Mikroba uji (maksimum 6 macam) digoreskan ke arah parit yang berisi agen antimikroba.

### 4) *Cup-plate Technique*

Metode ini serupa dengan metode *disc diffusion*, yaitu pembuatan sumur pada media agar yang telah ditanami dengan mikroorganisme dan pada sumur tersebut diberi agen antimikroba yang akan diuji (Kusmiyati, 2007 dalam Mutammima, 2017).

### 5) *Gradient-plate Technique*

Dalam metode ini, konsentrasi agen antimikroba pada media agar secara teoretis bervariasi dari 0 hingga maksimal. Media agar dicairkan dan larutan uji ditambahkan. Campuran kemudian dituang ke dalam cawan petri dan diletakkan dalam posisi miring. Selanjutnya dituang lagi agar nutrisi di atasnya. *Plate* diinkubasi selama 24 jam untuk memungkinkan agen antimikroba berdifusi dan permukaan media mengering. Mikroba uji (maksimal 6 macam) digoreskan pada cawan mulai dari konsentrasi tinggi ke rendah. Hasil diperhitungkan sebagai

panjang total pertumbuhan mikroorganisme maksimum yang mungkin dibandingkan dengan panjang pertumbuhan hasil goresan.

Bila:  $X$  = panjang total pertumbuhan mikroorganisme yang mungkin

$Y$  = panjang pertumbuhan aktual

$C$  = konsentrasi final agen antimikroba pada total volume media mg/mL atau  $\mu$ /mL,

Maka konsentrasi hambatan adalah:  $[(X.Y)]: C$  mg/mL atau  $\mu$ g/mL.

Hasil perbandingan yang didapat dari lingkungan padat dan cair adalah faktor difusi agen antimikroba dapat mempengaruhi keseluruhan hasil pada media padat (Lorian, 2005).

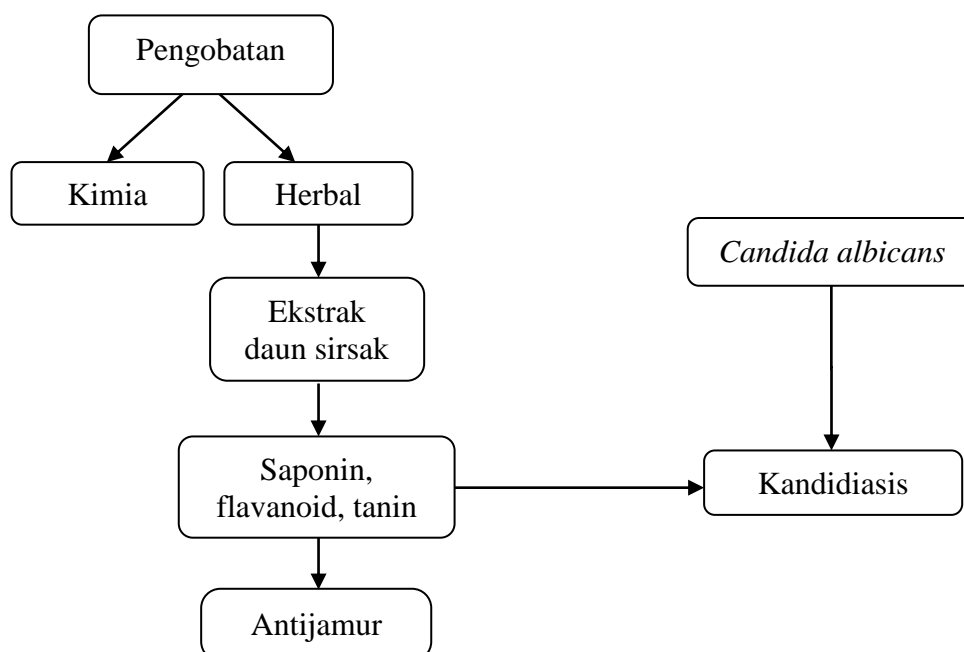
## **B. Landasan Teori**

Infeksi yang disebabkan oleh jamur terus meningkat belakangan ini dan memiliki prevalensi makin tinggi di negara-negara berkembang. Peningkatan kandidiasis atau kandidosis oral dipengaruhi oleh dua faktor, yaitu faktor lokal dan faktor sistemik, di antaranya karena penggunaan gigi tiruan, xerostomia, terapi jangka panjang dengan antibiotik, trauma lokal, malnutrisi, kelainan endokrin, usia lanjut, rendahnya kebersihan mulut, dsb. Secara klinis terdapat beberapa tipe yang berbeda dari kandidiasis. Oleh karena itu, tindakan perawatan dilakukan berdasarkan tipe kandidiasis yang diderita. Salah satu bentuk perawatan penyakit kandidiasis adalah menggunakan medikasi berupa obat antijamur. Antijamur yang biasa digunakan dalam perawatan kandidiasis adalah amfoterisin b, nistatin, klotrimazol, mikonazol, ketokonazol, flukonazol, dan itrakonazol (Garcia-Cuesta, *et al.*, 2014).

Seiring perkembangan zaman, medikasi yang digunakan pun mengalami kemajuan. Medikasi yang dahulu menggunakan bahan-bahan kimia dimodifikasi dengan menggunakan bahan-bahan herbal yang disinyalir lebih aman dan tidak menimbulkan efek samping yang berbahaya. Antijamur nistatin menimbulkan efek samping berupa mual, muntah, dan gangguan pencernaan (Garcia-Cuesta, *et al.*, 2014). Akibat dari efek samping yang ditimbulkan oleh antijamur kimia sebagai contoh nistatin maka dikembangkanlah antibiotik dari bahan herbal. Salah satu bahan herbal yang dapat menjadi alternatif dalam pembuatan antibiotik adalah daun sirsak. Sirsak tumbuh di lingkungan tropis merupakan salah satu bahan herbal yang mempunyai kandungan tanin, flavonoid dan saponin. Kandungan-kandungan tersebut memiliki efek antijamur. Jamur *Candida albicans* sebagai mikroba patogen penyebab kandidiasis diharapkan pertumbuhannya dapat dihambat oleh ekstrak etanol daun sirsak.

### C. Kerangka Konsep

Gambar 1. Kerangka konsep penelitian.



**D. Hipotesis**

Ekstrak etanol daun sirsak dapat menjadi bahan antijamur yang efektif dalam menghambat pertumbuhan jamur, dalam hal ini jamur *Candida albicans*.