

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kandidiasis Oral

Kandidiasis oral adalah salah satu infeksi jamur yang sering menyerang mukosa oral. Lesi-lesi ini disebabkan oleh jamur *Candida albicans*. Kandidiasis sejauh ini merupakan infeksi jamur di rongga mulut yang paling sering dijumpai pada manusia dan memiliki berbagai variasi manifestasi klinis (Neville *et al.*, 2002). Faktor predisposisi utama kandidiasis adalah rendahnya daya tahan tubuh hospes, seperti pada penderita AIDS atau pasien yang menjalani kemoterapi, dan sebagainya. Faktor predisposisi lain yang dapat menyebabkan tingginya prevalensi kandidiasis antara lain, pasien yang menjalani pengobatan dengan antibiotik spektrum luas seperti golongan tetrasiklin dan sulfonamid dalam jangka panjang, iritasi kronik akibat pemakaian protesa yang tidak adekuat, dan pola makan yang cenderung tinggi gula (Leepel *dkk.*, 2009).

2.1.1 Gambaran Klinis Kandidiasis Oral

(1) Kandidiasis Pseudomembran

Kandidiasis pseudomembran atau disebut juga *thrush*, memiliki ciri yaitu adanya plak yang berbentuk seperti keju atau dadih dari susu pada mukosa rongga mulut. Plak putih tersebut adalah kumpulan hifa yang menyusut, *yeast*, sel epitel deskuamatif, dan debris. Plak dapat dikerok dengan menggunakan *tongue blade* dan akan meninggalkan daerah yang normal atau eritematus. Gejalanya adalah sensasi rasa terbakar pada mukosa dan rasa tidak nyaman.

Kandidiasis pseudomembran dapat disebabkan oleh penggunaan antibiotik spektrum luas (yang mampu mengeliminasi bakteri lain) atau karena adanya gangguan sistem imun. Kelainan sistem imun yang terlihat misalnya pada pasien leukemia atau HIV juga sering terkena kandidiasis pseudomembran. Paparan antibiotik biasanya berperan dalam keadaan akut, sedangkan kelainan imunologik biasanya berperan dalam kondisi kronis.

(2) Kandidiasis Eritematus

Pasien dengan kandidiasis eritematus tidak menunjukkan plak putih sebagai ciri khas. Ciri klinis yang pertama muncul adalah kandidiasis atrofi akut atau rasa sakit pada mulut akibat antibiotik berspektrum luas. Pasien sering merasa mulut terasa panas dan diikuti dengan hilangnya secara difus papila filiformis pada bagian dorsal lidah yang mengakibatkan kemerahan pada lidah.

Bentuk eritematus yang lain biasanya asimtomatik dan kronis. Termasuk kondisi atrofi pada papila sentral lidah atau *median rhomboid glossitis*. Secara klinis, atrofi papila sentral muncul sebagai pembatas daerah eritematus yang mengenai garis tengah posterior dorsal lidah dan sering asimtomatik. Eritema dikarenakan papila filiformis pada area ini. Lesi biasanya simetris dan permukaannya halus hingga berlobus.

Beberapa pasien dengan atrofi pada papila sentral juga menunjukkan tanda kandidiasis oral pada bagian lain. Kandidiasis eritematus juga disebut kandidiasis multifokal. Tempat yang juga ikut terinfeksi selain

dorsal lidah adalah palatum lunak dan palatum keras, serta sudut mulut. Lesi pada palatum muncul sebagai daerah eritematus (Neville *et al.*, 2002).

(3) Kandidiasis Hiperplastik

Kandidiasis hiperplastik dapat mengenai daerah dorsal lidah. Biasanya asimtomatik dan ditemukan saat pemeriksaan rutin saja. Lesi berada di bagian anterior papila sirkumvalata dan memiliki batas berbentuk oval atau *rhomboid*. Lesi bertekstur halus, nodular, atau memiliki permukaan berfisur, dan warnanya bervariasi dari putih atau lainnya. Lesi berwarna merah biasanya muncul sebagai lesi pendahulu pada palatum keras. Baik pada lidah maupun pada palatum keras, kondisi ini biasanya sedikit sakit, walaupun pada sebagian besar kasus, asimtomatik. Dahulu kondisi ini dianggap sebagai kelainan perkembangan, namun sejak kasus ini tidak pernah ditemukan pada anak-anak, maka kondisi ini dianggap sebagai bentuk hiperplastik dari kandidiasis (Regezi *et al.*, 2003).

(4) Kandidiasis Mukokutaneus

Kandidiasis mukokutaneus memiliki karakteristik yaitu adanya infeksi yang lama dan persisten pada mukosa oral, kuku, kulit, dan mukosa vagina. Bentuk kandidiasis ini seringkali resisten terhadap perawatan. Bentuk kandidiasis ini muncul pada usia muda, biasanya awal dekade dua. Penyakit ini dimulai dalam bentuk kandidiasis pseudomembran dan segera diikuti keterlibatan kuku dan kutaneus.

Bentuk kandidiasis mukokutaneus diyakini ditransmisikan melalui autosomal-resesif pada hampir 50% pasien dengan endokrinopati.

Endokrinopati biasanya terdiri dari *hypoparathyroidism*, *Addison's disease*, dan *diabetes mellitus*. Selain itu kandidiasis mukokutaneus juga dihubungkan dengan adanya kelainan metabolisme zat besi dan *cell mediated immunity* (Regezi *et al.*, 2003)

2.2 Jamur *Candida albicans*

2.2.1 Taksonomi

Kingdom	: Fungi
Filum	: Ascomycota
Subfilum	: Saccharomycotina
Kelas	: Saccharomycetes
Ordo	: Saccharomycetales
Famili	: Saccharomycetaceae
Genus	: <i>Candida</i>
Spesies	: <i>Candida albicans</i>

2.2.2 Morfologi

Candida albicans merupakan jamur dimorfik yang dapat tumbuh dalam bentuk *yeast* dan bentuk hifa. *Candida albicans* merupakan flora normal dalam organisme darah panas, termasuk manusia. Jamur ini berkoloni pada permukaan mukosa oral, rongga vagina, dan saluran pencernaan, serta menyebabkan berbagai jenis infeksi. Pada saat sistem imun lemah (contohnya pada pasien yang sedang menjalani kemoterapi kanker atau pasien HIV) atau pada saat flora normal lainnya tereliminasi (contohnya setelah terapi antibiotik), *Candida albicans* akan berkoloni dan menginvasi jaringan *host*. Kemampuan *Candida*

albicans untuk tumbuh baik pada suhu 37°C memungkinkannya untuk tumbuh pada sel hewan dan manusia. Sedangkan bentuknya yang dapat berubah, bentuk *yeast* dan filamen, sangat berperan dalam proses infeksi ke tubuh inang (Kusumaningtyas, *t.t.*).

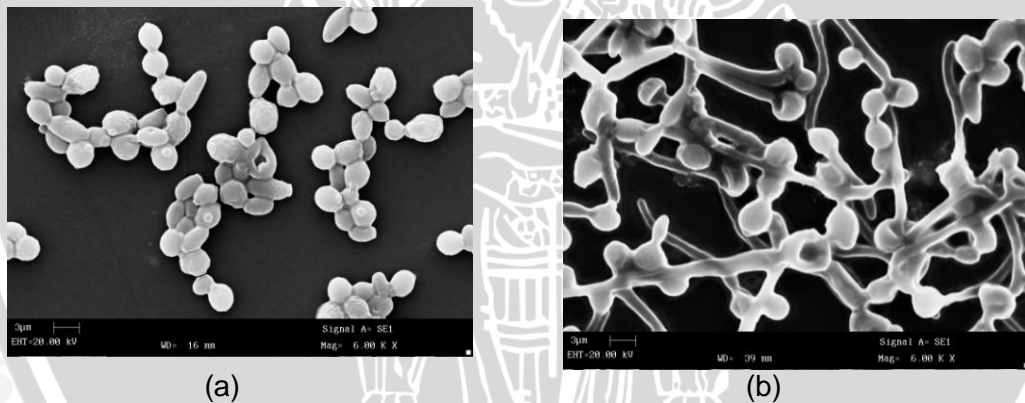
Dinding sel *Candida albicans* berfungsi sebagai pelindung dan juga sebagai target dari beberapa antimikotik. Dinding sel berperan pula dalam proses penempelan dan kolonisasi serta bersifat antigenik. Fungsi utama dinding sel tersebut adalah memberi bentuk pada sel dan melindungi sel ragi dari lingkungannya. *Candida albicans* mempunyai struktur dinding sel yang kompleks, tebalnya 100 sampai 400 nm. Komposisi primer terdiri dari glukukan, mannan dan kitin (Tanjong, 2011). Terdapatnya membran sterol pada dinding sel memegang peranan penting sebagai target antimikotik dan kemungkinan merupakan tempat bekerjanya enzim-enzim yang berperan dalam sintesis dinding sel (Wicaksono, 2011).

Candida albicans tampak sebagai ragi lonjong, kecil, berdinding tipis, bertunas, gram positif, berukuran 2-3 x 4-6 μm yang memanjang menyerupai hifa (pseudohifa) pada sediaan apus eksudat. *Candida albicans* membentuk pseudohifa ketika tunas-tunas terus tumbuh, tetapi gagal melepaskan diri, menghasilkan rantai sel-sel yang memanjang yang terejepit atau tertarik pada septasi-septasi di antara sel.

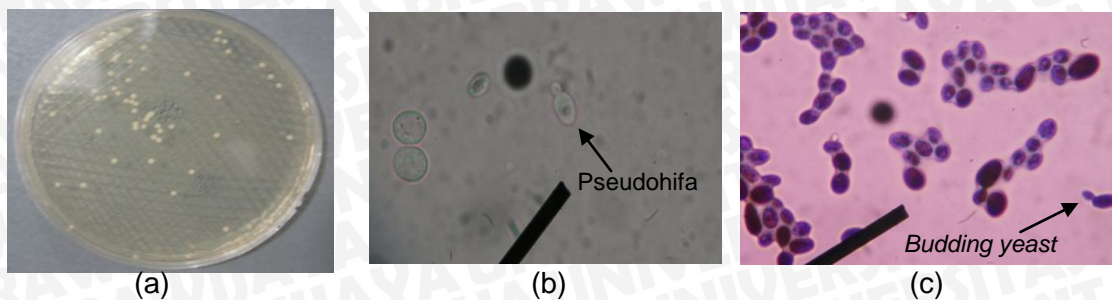
Candida albicans dalam agar *sabouraud* yang dieramkan pada suhu kamar atau 37°C selama 24 jam menghasilkan koloni-koloni halus berwarna krem yang mempunyai bau seperti ragi. Pertumbuhan permukaan terdiri atas sel-sel bertunas lonjong. Pertumbuhan di bawahnya terdiri atas pseudomiselium. Ini

terdiri atas pseudohifa yang membentuk blastokonidia pada nodus-nodus dan kadang-kadang klamidokonidia pada ujung-ujungnya.

Dua tes morfologi sederhana membedakan *Candida albicans* yang paling patogen dari spesies *Candida* lainnya, yaitu setelah inkubasi dalam serum selama sekitar 90 menit pada suhu 37°C, sel-sel ragi *Candida albicans* akan mulai membentuk hifa sejati atau tabung benih dan pada media yang kekurangan nutrisi, *Candida albicans* akan menghasilkan klamidospora bulat dan besar. *Candida albicans* meragikan glukosa dan maltosa, menghasilkan asam dan gas; asam dari sukrosa; dan tidak bereaksi dengan laktosa. Peragian karbohidrat ini, bersama dengan sifat-sifat koloni dan morfologi, membedakan *Candida albicans* dari spesies *Candida* lainnya (Simatupang, 2009).



Gambar 2.1. *Candida albicans* dalam bentuk (a) yeast dan (b) hifa dalam scanning electron microscope (SEM) (Uniwersytet Wroclawski, 2009)



Gambar 2.2. *Candida albicans* pada (a) media *sabouraud dextrose agar* (b) uji *germinating tube* dan (c) pewarnaan gram (Darmawan, 2013)

2.2.3 Mekanisme Infeksi

Tahap pertama dalam proses infeksi ke tubuh hewan atau manusia adalah perlekatan (adhesi). Kemampuan melekat pada sel inang merupakan tahap penting dalam kolonisasi dan penyerangan (invasi) ke sel inang. Bagian pertama dari *Candida albicans* yang berinteraksi dengan sel inang adalah dinding sel. Perlekatan lapisan dinding sel dengan sel inang terjadi karena mekanisme kombinasi spesifik (interaksi antara ligan dan reseptor) dan nonspesifik (kutub elektrostatis dan ikatan *van der Waals*) yang kemudian menyebabkan serangan *Candida albicans* ke berbagai jenis permukaan jaringan. Mekanisme perlekatan sendiri sangat dipengaruhi oleh keadaan sel tempat dinding sel *Candida albicans* melekat (misalnya sel epitelium), mekanisme invasi ke dalam mukosa dan sel epitelium, serta reaksi adhesi tertentu yang mempengaruhi kolonisasi dan patogenitas *Candida albicans*.

Perlekatan dan kontak fisik antara *Candida albicans* dan sel inang selanjutnya mengaktifasi *mitogen activated protein kinase* (*MAP kinase*). Protein kinase tersebut merupakan bagian dari jalur integritas yang diaktivasi oleh stres pada dinding sel (tempat *Candida albicans* dan sel *host* melakukan kontak). *MAP kinase* juga diperlukan untuk pertumbuhan hifa invasif dan perkembangan biofilm pada tahap selanjutnya.

Tahap setelah perlekatan adalah invasi. Hifa *Candida albicans* melakukan penetrasi ke dalam permukaan epitelium terutama pada *cell junction* bersamaan dengan internalisasi sel yeast. Pada ujung hifa yang terbentuk dan sisi permulaan pembentukan klamidospora mulai terdapat aktivitas *phospholipase*. Studi dengan *SEM* (*scanning electron microscope*) menunjukkan adanya lubang pada sel epitelium terutama pada tempat hifa menginvasi sel. Invasi yang ditandai dengan kolonisasi dan pembentukan hifa infeksiif tersebut dipercepat dengan keberadaan serum atau saliva dalam lingkungannya.

Invasi dan patogenesis *Candida albicans* juga ditandai dengan sekresi *proteinase aspartat* (*Saps*) yang dikode oleh 10 gen. Induksi sel inang terhadap ekspresi gen *SAP* 4 dan *SAP* 5 yang menyebabkan perubahan morfologi *Candida albicans* dari bentuk yeast ke bentuk hifa waktu infeksi vagina pada tikus model merupakan bukti adanya hubungan perubahan morfologi dan infeksi. Bersama-sama *SAP* 6, *SAP* 4 dan *SAP* 5 bertanggung jawab pada virulensi. *SAP* 4, *SAP* 5 bersama *SAP* 6 kemudian menginduksi transkripsi *SAP* 2 yang memainkan peranan penting dalam pertumbuhan *Candida albicans* yang optimal (Kusumaningtyas *t.t.*).

2.2.4 Faktor yang Mempengaruhi Patogenesis

Faktor-faktor yang mempengaruhi patogenesis *Candida albicans* antara lain :

(1) Enzim

Phospholipase, *lysophospholipase*, *aspartil proteinase* (*secretory aspartyl proteinases* (*SAP*)), dan aktivasi sistem *kallikrein-kinin*.

- (2) Dinding sel mannan dan glukan yang mengganggu kemotaksis *PMNL*, fagositosis, *respiratory burst*, reaktivasi limfosit T, dan sekresi makrofag.
- (3) Kemampuan perlekatan. Material polimerik ekstraselular, termasuk mannoprotein dan adesin yang berasal dari permukaan sel *yeast*, menunjukkan peranan yang penting dalam pembentukan hifa yang melekat lebih kuat dibandingkan bentuk *yeast*.
- (4) Pergantian koloni *Candida albicans* mampu berganti secara reversibel dan cepat dalam beberapa aspek, *heritable*, fenotip yang dihubungkan dengan perubahan mikromorfologi, fisiologi, dan virulensi (Scully, 2004).

Infeksi yang disebabkan oleh organisme ini biasanya bersifat superfisial, mengenai mukosa oral atau kulit. Pada beberapa pasien yang sangat lemah dan *immunocompromised*, seperti pasien AIDS, infeksi bisa mengenai saluran pencernaan (*candidal esophagitis*), saluran *bronchopulmonary*, atau sistem organ lainnya. Pada keadaan oportunistik, organisme ini bisa juga ditemukan dalam bentuk ringan pada penggunaan antibiotik sistemik untuk terapi infeksi bakterial minor (Regezi *et al.*, 2003).

Pemeriksaan pada kandidiasis akut biasanya menunjukkan adanya blastospora, sedang pada yang menahun biasanya didapatkan miselium. Kandidiasis di permukaan organ dalam biasanya hanya mengandung blastospora dalam jumlah besar, namun pada stadium lanjut tampak hifa. Hal ini dapat digunakan untuk menilai hasil pemeriksaan bahan klinik, misalnya dahak dan urin untuk menunjukkan stadium penyakit (Wicaksono, 2011).

2.3 Mekanisme Antijamur

Jamur, seperti halnya hewan, adalah organisme heterotropik yang mendapatkan nutrisi dari lingkungan, bukan dari sumber endogen (seperti tumbuhan yang melakukan fotosintesis). Sebagian besar jamur bermanfaat dalam hidup sehari-hari dan terlibat dalam biodegradasi. Namun, beberapa diantaranya dapat menyebabkan infeksi oportunistik jika mereka masuk ke dalam tubuh melalui luka pada kulit atau melalui inhalasi yang kemudian masuk ke nasal atau paru.

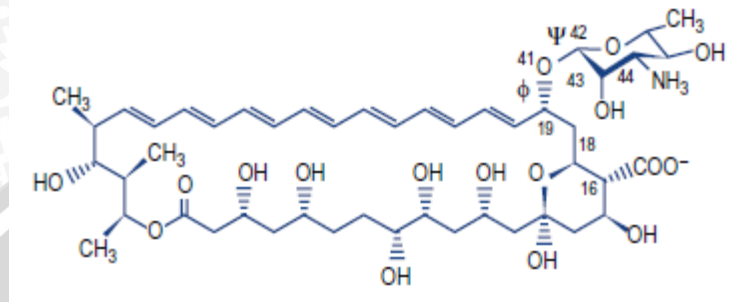
Dinding sel jamur sangat berbeda dari dinding sel bakteri dan karena itu mereka tidak dapat dihambat oleh agen antibakteri. Secara umum, terdapat tiga mekanisme aksi agen antijamur, yaitu mengganggu pembentukan membran sel, menghambat pembelahan sel, dan menghambat pembentukan dinding sel (Muñoz *et al.*, 2006).

1. Mengganggu pembentukan membran sel

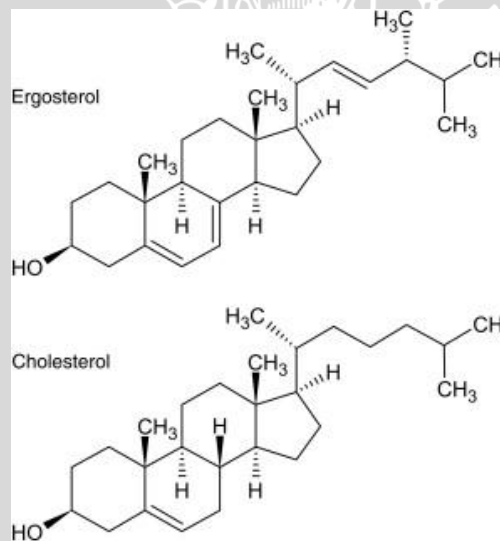
Agen antijamur yang mengganggu pembentukan membran sel melakukan aksinya dengan menarget ergosterol, baik dengan cara mengikat sterol, membentuk pori-pori sehingga membran sel menjadi bocor (seperti yang dilakukan antijamur polien), atau menghambat biosintesis ergosterol (seperti yang dilakukan antijamur azol).

Terdapat berbagai jenis antijamur polien yang bekerja dengan membuat kebocoran pada membran sel, namun yang paling sering digunakan adalah amfoterisin B dan nistatin. Delapan molekul amfoterisin B berikatan secara hidrofobik dengan membran ergosterol pada jamur. Aksi ini menghasilkan perubahan permeabilitas dan kebocoran komponen vital sitoplasma, sehingga

pada akhirnya sel jamur akan mati. Amfoterisin B memiliki toksisitas terhadap tubuh karena rendahnya kemampuan membedakan ergosterol sel jamur dengan kolesterol pada sel tubuh *host*.



Gambar 2.3. Struktur molekul amfoterisin B (Gubbins and Anaissie, 2009)

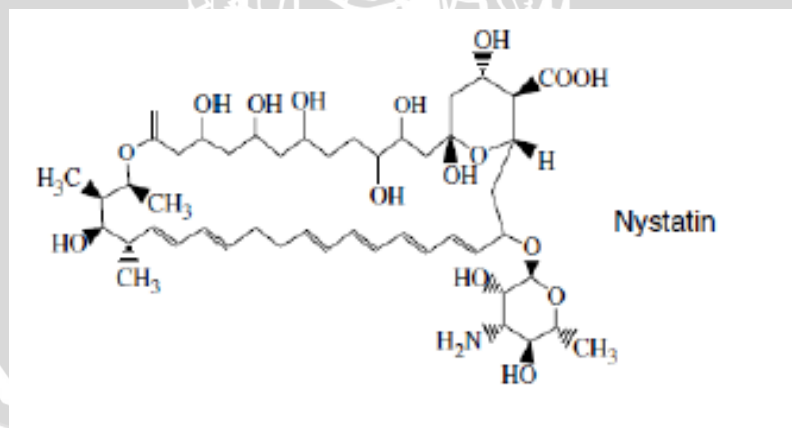


Gambar 2.4. Struktur molekul ergosterol dan kolesterol (Vanegas et al., 2012)

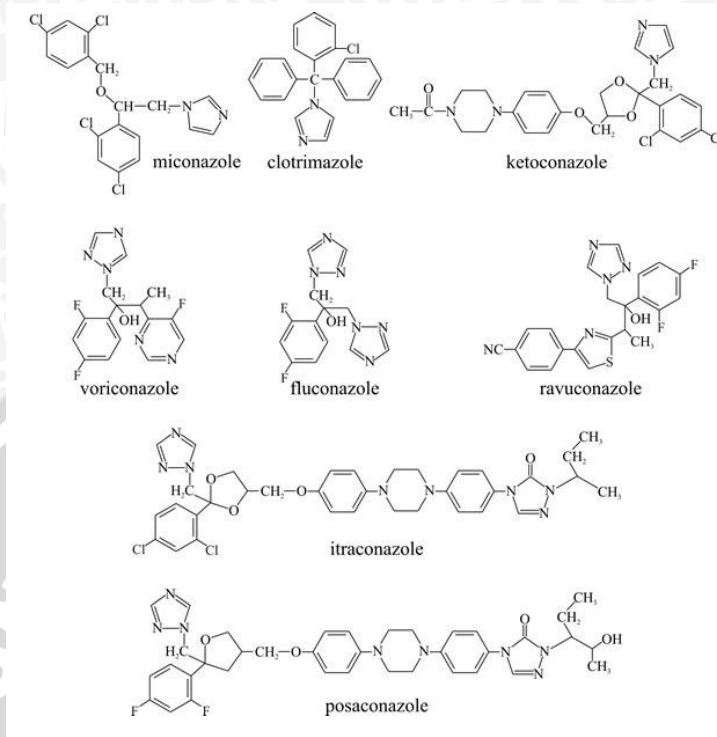
Agen antijamur polien lain yang sering digunakan selain amfoterisin B adalah nistatin. Nistatin diperoleh dari *Streptomyces noursei*. Nistatin mengikat ergosterol pada membran sel jamur, menghasilkan perubahan permeabilitas

membran sel yang memungkinkan pelepasan K^+ , gula, dan metabolit. Gangguan pembentukan membran sel inilah yang diyakini bertanggung jawab atas kematian jamur.

Selain agen antijamur polien, ada pula agen antijamur yang mengganggu pembentukan membran sel dengan menghambat biosintesis ergosterol, yaitu agen antijamur azol. Ergosterol adalah komponen utama dari membran sel jamur. Fungsi utamanya adalah sebagai bioregulator kestabilan membran. Ergosterol inilah yang menjadi target dari derivat azol dan agen antijamur alilamin. Turunan azol memiliki mekanisme aksi yang kompleks dalam menghambat enzim terikat membran dan biosintesis membran lipid. Adanya fakta bahwa enzim P-450 yang dihambat pada sel jamur juga dimiliki oleh *host* untuk memproduksi kolesterol, maka golongan azol juga memiliki efek samping pada *host* karena dapat memblokir enzim P-450 dalam memproduksi kolesterol (Muñoz *et al.*, 2006).



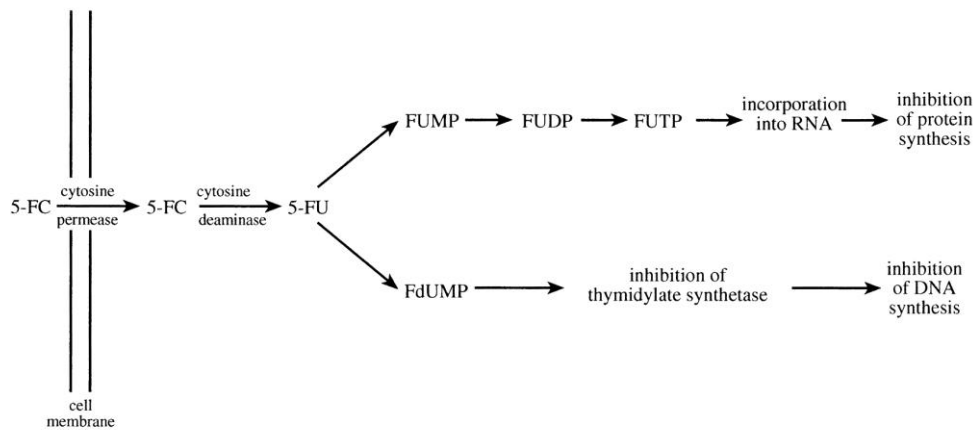
Gambar 2.5 Struktur molekul nistatin (Bossche *et al.*, 2003)



Gambar 2.6. Struktur molekul golongan azol (Moore *et al.*, 2011)

2. Menghambat pembelahan sel

Flusitosin adalah salah satu contoh agen antijamur yang bekerja melalui mekanisme aksi dengan mengganggu sintesis protein dan DNA/RNA. Aktivitas ini dimediasi oleh *permease* yang mengarahkan flusitosin masuk ke dalam sel jamur. Kemudian flusitosin diubah menjadi *5-fluorouracil* oleh *cytosine deaminase* dan kemudian oleh *UMP pyrophosphorylase*, menjadi *5-fluorouridylic acid*, yang kemudian terfosforilasi dan digabungkan ke dalam RNA jamur sehingga mengganggu sintesis protein. *5-fluorouracil* diubah menjadi *5-fluorodeoxyuridine monophosphate*, inhibitor ampuh *thymidylate synthase*. Enzim inilah yang terlibat dalam sintesis DNA dan proses pembelahan sel (Muñoz *et al.*, 2006).



Gambar 2.7. Mekanisme aksi flusitosin (Oxford Journals, 2014)

3. Menghambat pembentukan dinding sel

Dinding sel merupakan target agen antijamur ketiga yang dipertimbangkan setelah membran sel dan pembelahan sel. Dinding sel mengandung mannoprotein, kitin, dan *alpha-* serta *beta-glucans* yang memiliki peran penting dalam sistem proteksi, morfologi sel, rigiditas sel, metabolisme, pertukaran ion dan filtrasi, ekspresi antigenik, interaksi primer dengan *host*, dan resistensi terhadap fungsi imun *host*. Penghambatan melalui dinding sel tidak sesukses dan seefektif penisilin dan sefalosporin dalam menghambat bakteri. Kebanyakan agen antijamur mengganggu pembentukan dinding sel dengan menghambat sintesis *beta-glucan*. Agen antijamur yang memiliki mekanisme aksi dengan menghambat pembentukan dinding sel adalah *echinocandin* (Muñoz *et al.*, 2006).

2.4 Kayu Manis (*Cinnamomum burmanii*)

2.4.1 Taksonomi Kayu Manis

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Laurales
Famili	: Lauraceae
Genus	: Cinnamomum
Spesies	: <i>Cinnamomum sp.</i>

2.4.2 Nama Daerah

Menurut Dirjen Perkebunan (2007 dalam Widiyanti 2012), nama umum yang digunakan di Indonesia : Holim (Batak), Kayu Manis (Melayu), Madang Kulit Manih (Minangkabau), Mentek (Sunda), Manis Jangan (Jawa Tengah), Cingar Kanyengar (Madura), Onte (Sasak), Kanninggu (Sumba), Puudinga (Flores).

2.4.3 Morfologi Kayu Manis

Daun kayu manis duduknya berseling atau dalam rangkaian spiral dan bersifat liat. Panjangnya sekitar 9-12 cm dan lebar 3,4-5,4 cm. Warna pucuknya kemerahan, sedangkan daun tuanya hijau tua.

Bunganya berkelamin dua atau bunga sempurna dengan warna kuning, ukurannya kecil. Kelopak bunga berjumlah enam helai dalam dua rangkaian. Bunga ini tidak bertajuk bunga. Benang sarinya berjumlah 12 helai yang terangkai dalam empat kelompok. Kelompok benang sari yang berada di bagian

dalam umumnya mandul. Kotak sarinya beruang empat. Persarian berlangsung dengan bantuan serangga (sejenis lalat).

Buahnya adalah buah buni berbiji satu dan berdaging. Bentuknya bulat memanjang. Warna buah muda hijau tua dan buah tua ungu tua. Panjang buah sekitar 1,3-1,6 cm dan diameter 0,35-0,75 cm, tergantung jenisnya. Panjang biji sekitar 0,84-1,32 cm dan diameter 0,59-1,68 cm, tergantung jenis kayu manis.

Kulit batang pokok, cabang, dan ranting mengandung minyak atsiri dan merupakan komoditas ekspor. Kandungan minyak atsirinya tidak terbatas hanya pada kulitnya saja, tetapi juga hingga ke bagian tanaman lainnya.

Umumnya kayu manis relatif cepat pertumbuhannya, mempunyai mahkota pohon cukup padat, berakar dalam, dan berdaya regenerasi kuat. Karakter tanaman ini menjadikan kayu manis sebagai tanaman penghijauan (Rismunandar dan Paimin, 2009).



Gambar 2.8. *Cinnamomum burmanii*; (a) pohon (Carr, 2010)

dan (b) daun (Keoki and Stender, 2014)

2.4.4 Syarat Tumbuh

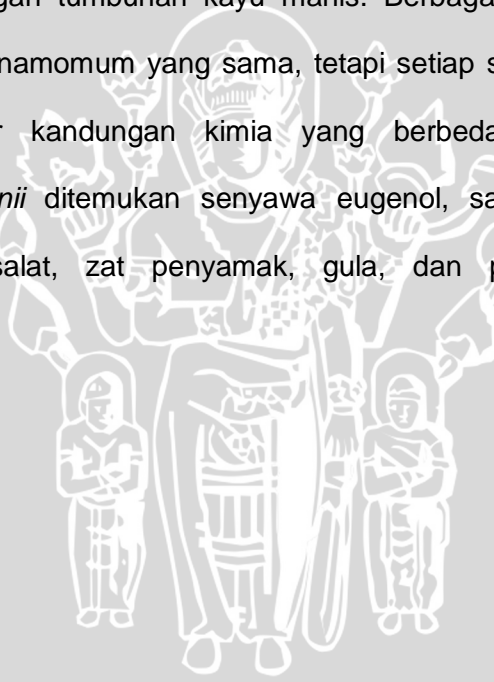
Kayu manis menghendaki tanah yang subur, gembur dengan drainase yang baik serta kaya bahan organik. Sebagian besar tanaman tumbuh di daerah yang memiliki suhu berkisar 10 - 23°C, pada ketinggian 100 – 1.200 m dpl. Ketinggian terbaik untuk menghasilkan produksi kulit kayu manis adalah 500 – 900 m dpl. Pada dataran rendah (300 – 400 m dpl) tanaman dapat tumbuh baik, tetapi produksi kulit rendah dengan ketebalan kulit kurang 2 mm serta warna kulit kuning kecoklatan. Semakin tinggi tempat tumbuhnya, maka terjadi perubahan warna kulit mendekati coklat sampai kecoklatan (Widiyanti, 2012).

2.4.5 Manfaat Kayu Manis

Hasil utama dari tanaman ini adalah kulit yang digunakan sebagai rempah. Selama ini kayu manis hanya dimanfaatkan ibu-ibu rumah tangga sebagai bumbu dapur dan bahan pembuatan jamu karena aromanya yang harum menyengat serta rasanya yang manis sehingga cocok sekali untuk campuran kue dan *cake* (Sufriadi, 2006). Rismunandar dan Paimin (2009) dalam bukunya juga menyatakan bahwa minyak atsiri kayu manis juga digunakan sebagai pembalsam mumi dan sudah lama dimanfaatkan sebagai antiseptik. Ini disebabkan minyak atsiri memiliki daya bunuh terhadap mikroorganisme. Prof. Hembing Wijayakusuma juga menuturkan bahwa kayu manis berkhasiat untuk obat asam urat, tekanan darah tinggi, maag, tidak nafsu makan, sakit kepala (*vertigo*), masuk angin, diare, perut kembung, muntah-muntah, hernia, susah buang air besar, asma, sariawan, sakit kencing, dan lain-lain (Sufriadi, 2006).

2.4.6 Kandungan Kimia Kayu Manis

Secara umum kegunaan tumbuhan sebagai obat sebenarnya disebabkan oleh komposisi dan kadar kandungan kimia yang dimilikinya. Namun, setiap tumbuhan memiliki komposisi dan kadar kandungan kimia yang berbeda-beda atau memiliki komposisi kandungan kimia yang sama tetapi dengan kadar yang berbeda. Selain itu, dapat juga berasal dari genus yang sama, tetapi komposisi dan kadar kandungan kimia yang dimilikinya berbeda. Hal-hal tersebut menyebabkan khasiat yang ditimbulkan oleh tumbuhan menjadi berbeda-beda juga. Begitu pula dengan tumbuhan kayu manis. Berbagai jenis kayu manis berasal dari genus *Cinnamomum* yang sama, tetapi setiap spesiesnya memiliki komposisi dan kadar kandungan kimia yang berbeda. Dalam spesies *Cinnamomum burmannii* ditemukan senyawa eugenol, safrol, sinamaldehyd, tanin, damar, Ca-oksalat, zat penyamak, gula, dan pati (Hapsari dan Simanjuntak, 2010).



Component	% <i>C. bark</i>	% <i>C. leaf</i>	% <i>C. root</i>	<i>C. fruit</i>
Unknown	—	—	0.03	—
α -Pinene	3.34	0.73	5.70	2.19
β -Thujene	1.10	0.08	0.57	—
Camphene	0.63	0.29	2.77	0.29
β -Pinene	0.61	0.26	3.45	1.61
Sabinene	0.26	—	1.51	—
α -Phellandrene	0.14	0.65	4.92	0.43
Myrcene	2.70	0.77	0.43	—
α -Terpinene	1.30	1.10	1.05	0.08
Limonene	1.21	0.32	6.16	1.00
β -Phellandrene	—	—	2.09	0.07
cis-Ocimene	0.14	—	0.28	0.03
γ -Terpinene	0.16	—	0.57	0.05
trans-Ocimene	0.13	—	0.94	0.02
p-Cymene	1.91	0.92	1.38	0.01
Terpinolene	0.21	0.61	0.47	0.30
Linalool	3.70	2.77	0.13	0.08
β -Terpineol	—	0.06	0.05	—
Terpinen-4-ol	0.40	0.11	1.90	0.27
α -Terpineol	0.70	0.28	3.94	0.64
Fenchyl alcohol	—	—	—	0.41
Isoborneol	0.08	—	0.68	0.70
Sabinol	—	—	0.20	—
1,8-Cineole	4.60	0.51	6.39	0.05
Methyl chavicol	—	—	0.19	—
Cumamol*	—	—	0.06	—
Cinnamyl alcohol	0.16	0.09	0.12	—
Phenyl ethyl alcohol	0.47	—	—	—
Coumarin	0.36	—	—	—
Benzaldehyde	0.61	0.14	—	0.50
Hydrocinnamaldehyde	0.80	0.12	0.09	—
Cinnamaldehyde	46.70	2.81	0.41	0.29
Camphor	—	—	47.42	—
Piperitone*	—	—	0.24	—
Phenyl ethyl acetate	0.18	—	0.05	—
Phenyl propyl acetate	0.38	—	0.03	—
Methyl cinnamate	0.27	0.09	0.10	—
Cinnamyl acetate	8.78	1.00	0.12	0.10
Benzyl benzoate	1.10	6.01	0.16	—
Eugenyl acetate	0.40	0.64	0.10	1.00
Linalyl acetate	—	—	0.60	—
Eugenol	4.15	76.74	0.21	0.45
Methyl isoeugenol	—	—	—	0.22
Isoeugenol	0.08	0.07	0.04	—
Safrole	0.08	0.08	1.32	0.32
Methyl eugenol	0.15	—	0.12	1.79
Methoxy eugenol	—	—	0.17	—
α -Cubebene	—	—	0.68	0.20
α -Ylangene	0.70	0.14	0.03	2.71
β -Caryophyllene	8.00	3.47	0.62	5.63
Sesquiterpene hydrocarbons	—	—	—	0.50
Sesquiterpene hydrocarbon	—	—	0.08	1.41
Unknown	—	—	—	0.30

Gambar 2.9. Kandungan kayu manis (Ravindran *et al.*, 2004)

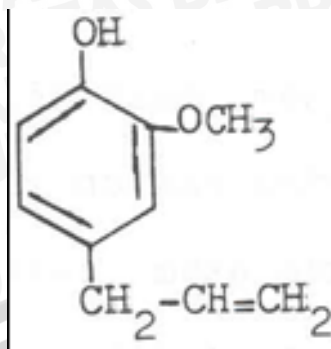
2.4.6.1 Eugenol

Eugenol merupakan cairan tidak berwarna atau berwarna kuning-pucat, dapat larut dalam alkohol, eter dan kloroform. Mempunyai rumus molekul $C_6H_{12}O_2$. Bobot molekulnya adalah 164,20 dan memiliki titik didih $250 - 255^{\circ}C$

(Bulan, 2004). Eugenol mempunyai nama lain *1-allil-3-metoksi-4-hidroksi benzena* atau *1-(3-metoksi-4-hidroksi-benzena)-1-propena* (Wicaksono, 2011).

Eugenol dapat dikelompokkan dalam keluarga alilbenzena dari senyawa-senyawa fenol yang mempunyai warna bening hingga kuning pucat, kental seperti minyak. Eugenol sedikit larut dalam air namun mudah larut pada pelarut organik. Aromanya menyegarkan dan pedas seperti bunga cengkeh kering, sehingga sering menjadi komponen untuk menyegarkan mulut (Laitupa dan Susane, t.t.). Salah satu kandungan kimia tanaman kayu manis adalah eugenol (Sufriadi, 2006). Kandungan eugenol dalam minyak daun kayu manis mencapai 80-88% (Rusli, 2010), hampir mencapai kandungan eugenol yang tinggi dalam minyak daun cengkeh yang sebesar 94,4% (Raina *et al.*, 2001).

Eugenol adalah komponen utama dalam minyak daun cengkeh (Sani *dkk.*, 2005) dan telah terbukti menunjukkan aktivitas fungisida dalam melawan jamur yang merusak kayu (Cheng *et al.*, 2007). Ali *et al.* (2005) dalam penelitiannya membuktikan bahwa eugenol bersama-sama dengan sinamaldehyd mampu mengurangi viabilitas organisme *Helicobacter pylori* pada lambung manusia secara signifikan. Apabila eugenol berinteraksi dengan dinding sel mikroorganisme, maka akan terjadi denaturasi protein pada sel mikroorganisme tersebut. Interaksi antar mikroorganisme mengakibatkan perubahan keseimbangan muatan dalam molekul protein, sehingga terjadi perubahan struktur protein dan menyebabkan terjadinya koagulasi. Protein yang mengalami denaturasi dan koagulasi akan kehilangan aktivitas fisiologis sehingga tidak dapat berfungsi dengan baik (Ahmad *dkk.*, 2011).



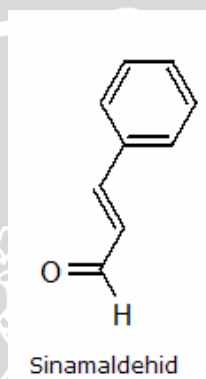
Gambar 2.10. Struktur molekul eugenol (Bulan, 2004)

2.4.6.2 Sinamaldehyd

Sinamaldehyd adalah cairan berminyak berwarna kekuningan dengan aroma kuat kayu manis dan rasa yang manis. Rumus kimia sinamaldehyd adalah C_9H_8O dan memiliki titik didih $253^{\circ}C$ serta titik leleh $-7,5^{\circ}C$. Sinamaldehyd bersifat dapat larut dalam eter dan kloroform. Kelarutan sinamaldehyd dalam air adalah 1,42g/L pada suhu $25^{\circ}C$ (U.S.department of health and human services, 2004).

Sinamaldehyd merupakan komponen antifungi terkuat yang ada di dalam minyak atsiri daun *Cinnamomum osmophloeum* (Cheng *et al.*, 2007). Aktivitas biologi minyak atsiri terbukti dapat menghambat pertumbuhan *Paenibacillus larvae* (agen penyebab *American Foulbrood*), bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Bacillus subtilis*. Penelitian Ahmad *dkk.* tahun 2011 juga membuktikan bahwa ekstrak *Cinnamomum zeylanicum* mampu menghambat pertumbuhan jamur *Candida albicans*. Kemampuan sinamaldehyd pada ekstrak *Cinnamomum zeylanicum* dalam menghambat pertumbuhan koloni *Candida albicans* disebabkan oleh gugus bebas yaitu *3-phenyl* yang dapat mengikat enzim aspartil protease yang ada pada dinding sel *Candida albicans* dan juga mengikat oksigen yang dibutuhkan oleh *Candida albicans* untuk metabolisme sel. Dengan adanya ikatan tersebut maka sinamaldehyd dapat menghambat sintesis enzim pada sel

Candida albicans dan menghambat proses metabolisme *Candida albicans* sehingga pada akhirnya *Candida albicans* tersebut akan mati (Ahmad dkk., 2011). Selain itu, dalam penelitian Ngadiwijana dkk. (2011), sinamaldehyd hasil isolasi dari minyak kayu manis juga sangat potensial sebagai senyawa penghambat aktivitas enzim α -glukosidase yang bisa dikembangkan sebagai senyawa antidiabetes.



Gambar 2.11. Struktur molekul sinamaldehyd (Ngadiwijana dkk., 2011)

2.5 Ekstraksi dengan Metode Maserasi

Ekstraksi adalah kegiatan penarikan zat aktif dengan menggunakan pelarut yang sesuai. Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian sehingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (DitJen POM, 2000).

Secara umum, bahan tanaman harus dikeringkan pada suhu di bawah 30°C untuk menghindari penguraian senyawa termolabil. Tanaman juga harus dilindungi dari sinar matahari karena adanya potensi terjadi transformasi kimia yang dihasilkan dari paparan radiasi ultraviolet. Untuk mencegah penumpukan

panas dan kelembaban, menjaga sirkulasi udara di sekitar bahan tanaman sangat penting. Oleh karena itu, seharusnya tanaman tidak dipadatkan dan bila perlu menggunakan kipas atau cara lain untuk memberikan aliran udara di sekitar sampel.

Salah satu metode ekstraksi adalah maserasi. Maserasi adalah metode umum untuk ekstraksi sejumlah kecil bahan tanaman di laboratorium karena bisa dilakukan dengan mudah pada gelas erlenmeyer (gelas dapat ditutupi dengan alumunium foil untuk mencegah penguapan pelarut). Sebagai pedoman, setelah setiap penambahan pelarut, bahan tanaman harus dibiarkan dalam semalam. Sampel tanaman kemudian dicampur dengan pelarut dan dilakukan pengadukan, lalu dibiarkan lagi. Pengalaman menunjukkan bahwa setelah tiga kali perubahan pelarut, bahan tanaman hampir sepenuhnya habis. Sampel besar juga dapat dimaserasi, biasanya dalam sebuah wadah besar dengan keran di dasar, seperti pada skala besar perkolasi.

Ekstraksi yang baik dimulai dengan persiapan dan seleksi sampel tanaman yang teliti. Selama melakukan ekstraksi, penting sekali untuk meminimalkan gangguan dari senyawa apapun yang dapat ikut terekstraksi. Selain itu, penting juga untuk menghindari adanya kontaminasi yang dapat menyebabkan dekomposisi metabolit penting dari sampel yang diekstrak (Jones, W.P. and Kinghorn, A.D., 2006).

2.6 Uji Kepekaan Jamur Terhadap Obat

Uji sensitivitas terhadap jamur bisa dilakukan dengan dua metode yaitu metode dilusi (*dilution method*) dan metode difusi cakram (Dzen dkk., 2003).

2.6.1 Metode Dilusi

Metode dilusi ada dua macam, yaitu dilusi tabung dan dilusi agar.

2.6.1.1 Dilusi Tabung

Prinsip metode dilusi tabung adalah bahan antifungi diencerkan menggunakan satu seri tabung, kemudian ditambahkan jamur penguji. Seri tabung tersebut kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 24-48 jam dan diamati kekeruhan pada tabung. Dengan cara ini dapat ditentukan jumlah terendah yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan jamur secara *in vitro*. Jumlah terendah ini disebut kadar hambat minimum (KHM).

Selanjutnya biakan dari semua tabung yang jernih diinokulasi pada media agar padat kemudian diinkubasi dan keesokan harinya diamati ada tidaknya koloni mikroba yang tumbuh. Konsentrasi terendah obat pada biakan padat yang ditunjukkan dengan tidak adanya pertumbuhan koloni mikroba adalah kadar bunuh minimum (KBM) dari obat terhadap mikroba uji (Wicaksono, 2011).

2.6.1.2 Dilusi Agar

Metode ini serupa dengan dilusi tabung namun perbedaannya pada media yaitu dengan media padat. Metode dilusi untuk mengetahui konsentrasi hambat minimum suatu tanaman obat terhadap bakteri. Cara yang dilakukan adalah dengan membuat seri pengenceran agen antibakteri. Pada dilusi agar tiap konsentrasi antimikroba dicampur dengan media agar, lalu ditanami suspensi mikroba. Kadar terkecil dari enceran ekstrak yang tidak menunjukkan pertumbuhan koloni adalah sebagai kadar hambat minimum. Keuntungan metode adalah ini satu konsentrasi agen mikroba dapat digunakan untuk beberapa mikroba uji (Anestya, 2014).

2.6.2 Metode Difusi Cakram

Obat dijenuhkan ke dalam kertas saring (cakram kertas). Cakram kertas yang mengandung obat tertentu ditanam pada media perbenihan agar padat yang telah dicampur dengan mikroba yang diuji, kemudian diinkubasikan 37°C selama 18-24 jam. Selanjutnya diamati adanya area (zona) jernih di sekitar cakram kertas yang menunjukkan tidak adanya pertumbuhan mikroba. Untuk mengevaluasi hasil uji kepekaan tersebut (apakah isolat mikroba sensitif atau resisten terhadap obat) dapat dilakukan dua cara seperti berikut ini :

- Cara Kirby Bauer, yaitu dengan cara membandingkan diameter dari area jernih (zona hambatan) di sekitar cakram dengan tabel standar yang dibuat NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standard*). Dengan tabel NCCLS ini dapat diketahui kriteria sensitif, sensitif-intermediet, dan resisten.
- Cara Joan-Strokes, yaitu dengan cara membandingkan radius zona hambatan yang terjadi antara bakteri kontrol yang sudah diketahui kepekaannya terhadap obat tersebut dengan isolat bakteri yang diuji. Pada cara Joan-Strokes, prosedur uji kepekaan untuk bakterii kontrol dan bakteri uji dilakukan bersama-sama dalam satu piring agar.

Kriterianya adalah :

Sensitif : yaitu radius zona inhibisi kuman tes lebih luas, sama dengan, atau lebih kecil tetapi tidak lebih dari 3 mm terhadap kontrol.

Intermediet : yaitu radius zona inhibisi kuman tes lebih besar dari 3 mm, tetapi dibanding kontrol lebih kecil dari 3 mm.

Resisten : yaitu radius zona inhibisi kurang atau sama dengan 3 mm

(Dzen dkk., 2003).