

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Candida albicans*

Candida adalah jamur golongan khamir yang terdiri dari banyak spesies, namun hanya sekitar 17 spesies yang dilaporkan dapat menginfeksi manusia. Spesies tersebut antara lain *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis*. Spesies yang paling sering menimbulkan infeksi superfisial maupun sistemik pada manusia adalah *Candida albicans* yaitu sekitar 70-80% (Wahyuningsih, dkk., 2012).

Taksonomi *Candida albicans* (Dignani, et al., 2009)

Kingdom	: Fungi
Pylum	: Ascomycota
Subphylum	: Ascomycotina
Class	: Ascomycetes
Ordo	: Saccharomycetaceae
Genus	: <i>Candida</i>
Spesies	: <i>C. albicans</i>

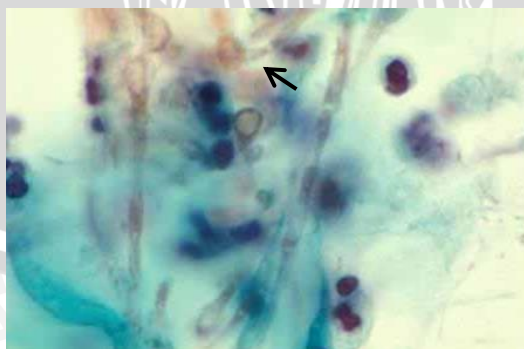
2.1.1 Karakteristik *Candida albicans*

Beberapa karakteristik dari spesies ini adalah berbentuk seperti telur (ovoid) atau sferis dengan diameter 3-5 μm dan dapat memproduksi pseudohifa. Spesies *Candida albicans* memiliki dua jenis morfologi, yaitu bentuk seperti khamir dan bentuk hifa. Selain itu, fenotipe atau penampakan mikroorganisme ini juga dapat berubah dari berwarna putih dan rata menjadi kerut tidak beraturan,

berbentuk bintang, lingkaran, bentuk seperti topi, dan tidak tembus cahaya. Jamur ini memiliki kemampuan untuk menempel pada sel inang dan melakukan kolonisasi. *Candida albicans* merupakan jamur dimorfik karena kemampuannya untuk tumbuh dalam dua bentuk yang berbeda yaitu sebagai sel tunas yang akan berkembang menjadi blastospora dan menghasilkan kecambah yang akan membentuk hifa semu (Tjampakasari, 2006).

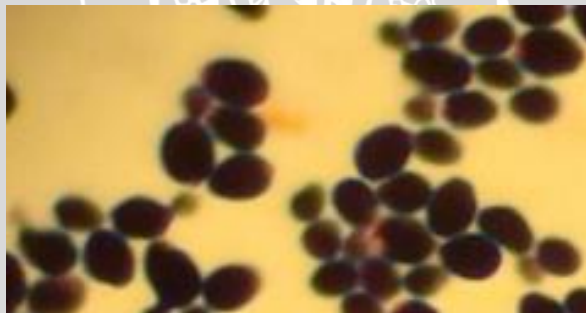
2.1.1.1 Morfologi dan Identifikasi

Di dalam kultur atau jaringan, *Candida sp.* tumbuh sebagai sel ragi berbentuk oval dan bertunas (ukuran 3-6 μ m). *Candida sp.* juga membentuk pseudohifa ketika tunas-tunasnya terus bertumbuh, tetapi gagal melepaskan diri sehingga menghasilkan rantai-rantai sel panjang yang bertakik atau menyempit pada lokasi penyekatan di antara sel. Tidak seperti spesies *Candida* yang lain, *C. albicans* bersifat dimorfik, selain ragi dan pseudohifa, *C. albicans* juga dapat menghasilkan hifa sejati. Di medium agar atau dalam 24 jam di suhu 37°C atau suhu ruang, *Candida sp.* membentuk koloni lunak berwarna krem dengan bau beragi. Pseudohifa tampak sebagai sebetuk pertumbuhan dibawah permukaan agar.



Gambar 2.1 Budding yeast cell dengan pseudohifa dari *C. albicans* (Saravana, et al., 2010)

Ada dua uji morfologi sederhana yang dapat membedakan *C. albicans*, patogen yang paling umum, dengan spesies *Candida* yang lain. Setelah diinkubasi di dalam serum selama sekitar 90 menit pada suhu 37°C, sel ragi *C. albicans* akan mulai membentuk hifa sejati atau tabung-tabung tunas, dan di atas medium yang kurang bernutrisi, *C. albicans* menghasilkan klamidospora bulat berukuran besar. Uji asimilasi dan fermentasi gula dapat digunakan untuk memperkuat identifikasi dan menentukan spesies isolat kandida yang lebih sering, seperti *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. krusei*, dan *C. lusitaniae*; *C. glabrata* merupakan spesies yang unik diantara patogen lain karena hanya menghasilkan sel ragi dan tidak mempunyai bentuk pseudohifa (Jawetz, 2007).



Gambar 2.2 Pewarnaan Gram *Candida albicans* dengan Mikroskop pembesaran 1000x (Suraini dkk., 2015)



Gambar 2.3 *C. albicans* pada biakan SDA (Oxoid, 2015)

2.1.1.2 Struktur Antigenik

Test aglutinasi dengan serum yang terabsorpsi menunjukkan bahwa semua strain *C. albicans* termasuk dalam dua kelompok besar serologik A dan B. Kelompok A mencakup *C. tropicalis*. Ekstrak *Candida* untuk serologi dan kulit terdiri atas campuran antigen. Antibodi dapat diketahui melalui presipitasi, imunodifusi, aglutinasi lateks dan tes-tes lainnya (Simatupang, 2009). Banyak antigen lain yang telah digolongkan, termasuk protase yang disekresi, suatu enolase imunodominan, dan protein syok panas (Jawetz, 2007).

2.1.2 Faktor Predisposisi

Infeksi *Candida* dapat terjadi apabila ada faktor predisposisi baik endogen maupun eksogen.

Faktor endogen :

1. Perubahan fisiologik :

- Kehamilan, karena perubahan pH dalam vagina
- Kegemukan, karena banyak keringat
- Debilitas
- Iatrogenik, misal kateter intravena, kateter saluran kemih
- Endokrinopati, penyakit Diabetes Melitus, gangguan gula darah kulit
- Penyakit kronik, tuberculosis, lupus, eritematosus dengan keadaan umum yang buruk
- Pemberian antimikroba yang intensif (yang mengubah flora bakteri normal)
- Terapi progesteron
- Terapi kortikosteroid
- Penyalahgunaan narkotika intravena

2. Umur : orangtua dan bayi lebih muda terkena infeksi karena status imunologiknya tidak sempurna.
3. Imunologik (imunodefisiensi).

Faktor eksogen :

1. Iklim panas dan kelembaban menyebabkan perspirasi meningkat.
2. Kebersihan kulit.
3. Kebiasaan berendam kaki dalam air yang terlalu lama menimbulkan maserasi dan memudahkan masuknya jamur.
4. Kontak dengan penderita, misalnya pada trush, balanopostitis.

Pada penyuntikan intravena terhadap tikus atau kelinci, supensi padat *Candida albicans* menyebabkan abses yang tersebar luas, khususnya di ginjal, dan menyebabkan kematian kurang dari satu minggu. Secara histologik, berbagai lesi kulit pada manusia menunjukkan peradangan. Beberapa menyerupai pembentukan abses lainnya menyerupai granuloma menahun. Kadang-kadang ditemukan sejumlah besar *Candida* dalam saluran pencernaan setelah pemberian antibiotika oral, misalnya tetrasiklin, tetapi hal ini biasanya tidak menyebabkan gejala. *Candida* dapat dibawa oleh aliran darah ke banyak organ termasuk selaput otak, tetapi biasanya tidak dapat menetap disini dan menyebabkan abses-abses milier kecuali bila inang lemah. Penyebaran dan sepsis dapat terjadi pada penderita dengan imunitas seluler yang lemah, misalnya mereka yang menerima kemoterapi kanker atau penderita limfoma, AIDS, atau keadaan-keadaan lain (Simatupang, 2009)

2.1.3 Patogenesis

Beberapa faktor yang berpengaruh pada patogenitas dan proses infeksi adalah adhesi, perubahan dari bentuk khamir ke bentuk filamen dan produksi

enzim ekstraselular. Adhesi melibatkan interaksi antara ligand dan reseptor pada sel inang dan proses melekatnya sel *C. albicans* ke sel inang. Perubahan bentuk dari khamir ke Lokakarya Nasional Penyakit Zoonosis 305 filamen diketahui berhubungan dengan patogenitas dan proses penyerangan *Candida* terhadap sel inang yang diikuti pembentukan lapisan biofilm sebagai salah satu cara *Candida spp* untuk mempertahankan diri dari obat-obat antifungi. Produksi enzim hidrolitik ekstraseluler seperti aspartyl proteinase juga sering dihubungkan dengan patogenitas *C. albicans* (Naglik *et al.*, 2004).

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 *C. albicans* yang berinteraksi dengan sel inang adalah dinding sel. Dinding sel *C. albicans* terdiri dari enam lapisan dari luar ke dalam adalah fibrillar layer, mannoprotein, β -glucan, β -glucan-chitin, mannoprotein dan membran plasma. Perlekatan lapisan dinding sel dengan sel inang terjadi karena mekanisme kombinasi spesifik (interaksi antara ligand dan reseptor) dan nonspesifik (kutub elektrostatis dan ikatan *van der Waals*) yang kemudian menyebabkan serangan *C. albicans* ke berbagai jenis permukaan jaringan (Cotter dan Kavanagh, 2000).

Faktor lain yang mempengaruhi interaksi *C. albicans* dengan sel inang adalah hidrofobisitas pada awal perlekatan. Diduga protein pada dinding sel terlibat dalam perubahan hidrofobisitas permukaan sel dengan melepaskan glukukanase digestion dalam jumlah tertentu (Singleton, *et al.*, 2001). Interaksi sel *C. albicans* dengan sel inang (*cell-cell interaction*) juga melibatkan fisikomekanik, fisikokimia dan enzimatik materi mikroba serta interaksi mikro yang mengarah

pada kolonisasi dan infeksi seperti perubahan medan magnet pada permukaan sel yang berinteraksi yang menyebabkan sel-sel saling melekat (Rajasingham *et al.*, 1989; Emerson dan Camesano, 2004)

Ada tiga macam interaksi yang mungkin terjadi antara sel *Candida* dan sel epitel inang yaitu interaksi protein-protein (i) interaksi lectin-like (ii) dan interaksi yang belum diketahui (iii). Interaksi protein-protein terjadi ketika protein pada permukaan *C. albicans* mengenali ligand protein atau peptida pada sel epitelium atau endothelium. Interaksi lectin-like adalah interaksi ketika protein pada permukaan *C. albicans* mengenali karbohidrat pada sel epitelium atau endothelium. Interaksi yang ketiga adalah ketika komponen *C. albicans* menyerang ligand permukaan epitelium atau endothelium tetapi komponen dan mekanismenya belum diketahui dengan pasti. Mekanisme perlekatan sendiri sangat dipengaruhi oleh keadaan sel tempat dinding sel *C. albicans* melekat (misalnya sel epitelium), mekanisme invasi ke dalam mukosa dan sel epitelium serta reaksi adhesi tertentu yang mempengaruhi kolonisasi dan patogenitas *C. albicans* (Kusumaningtyas, 2013).

Perlekatan dan kontak fisik antara *C. albicans* dan sel inang selanjutnya mengaktifasi *mitogen activated protein kinase* (Map-kinase). Protein kinase tersebut merupakan bagian dari jalur integritas yang diaktivasi oleh stress pada dinding sel (tempat *C. albicans* dan sel host melakukan kontak). Map-kinase juga diperlukan untuk pertumbuhan hifa *invasive* dan perkembangan biofilm (Kumamoto, 2005) pada tahap selanjutnya Selain aktivasi Map-kinase pada *C. albicans*, dalam waktu yang hampir bersamaan terjadi pengaturan kembali aktin pada sel inang (Kusumaningtyas, 2013).

Tahap setelah perlekatan adalah invasi. Invasi dan pathogenesis *C. albicans* ditandai dengan sekresi proteinse aspartat (Saps) yang dikode oleh 10 gen. Ekspresi gen SAP diyakini berhubungan dengan kerusakan pada kulit. Sebuah studi in-vitro dilakukan sebagai model kandidiasis pada epidermis manusia. SAP 5 diinduksi sesaat setelah terjadinya invasi sementara SAP 4 diekspresikan setelah SAP 5. Induksi sel inang terhadap ekspresi gen SAP 4 dan SAP 5 yang menyebabkan perubahan morfologi *C. albicans* dari bentuk khamir ke bentuk hifa waktu infeksi vagina pada tikus model merupakan bukti adanya hubungan perubahan morfologi dan infeksi (Taylor *et al.*, 2005).

Kemampuan suatu mikroorganisme untuk mempengaruhi lingkungannya diantaranya tergantung pada kemampuannya untuk membentuk suatu komunitas. *C. albicans* membentuk komunitasnya dengan membentuk ikatan koloni yang disebut biofilm (Nabile dan Mitchell, 2005). Menurut Mukherjee *et al.*, (2005). Biofilm merupakan koloni mikroba (biasanya penyebab suatu penyakit) yang membentuk matrik polimer organik yang dapat digunakan sebagai penanda pertumbuhan mikroba. Biofilm tersebut dapat berfungsi sebagai pelindung sehingga mikroba yang membentuk biofilm biasanya mempunyai resistensi terhadap antimikroba biasa atau menghindar dari sistem kekebalan sel inang. Berkembangnya biofilm biasanya seiring dengan bertambahnya infeksi klinis pada sel inang sehingga biofilm ini dapat menjadi salah satu faktor virulensi dan resistensi. Pembentukan biofilm dapat dipacu dengan keberadaan serum dan saliva dalam lingkungannya (Kusumaningtyas, 2013).

2.1.4 Manifestasi Klinik

a. Mulut

Infeksi mulut (sariawan), terutama pada bayi, terjadi pada selaput mukosa pipi dan tampak sebagai bercak-bercak putih yang sebagian 9 besar terdiri atas pseudomiselium dan epitel yang berkelupas, dan terdapat erosi yang minimal pada selaput. Pertumbuhan *candida* didalam mulut akan lebih subur bila disertai kortikosteroid, antibiotika, kadar glukosa tinggi, dan imunodefisiensi (Jawets *et al.*, 2005).

b. Genitalia wanita

Vulvovaginitis terjadi menyerupai sariawan tetapi menimbulkan iritasi, gatal yang hebat, dan pengeluaran secret. Hilangnya pH asam merupakan predisposisi timbulnya vulvovaginitis kandida. Dalam keadaan normal pH yang asam dipertahankan oleh bakteri vagina. Diabetes, kehamilan, progesteron, atau pengobatan antibiotika merupakan predisposisi penyakit ini (Jawets *et al.*, 2005)

c. Kulit

Jamur ini sering ditemukan di daerah lipatan, misalnya ketiak, di bawah payudara, lipat paha, lipat pantat dan sela jari kaki. Kulit yang terinfeksi tampak kemerahan, agak basah, bersisik halus dan berbatas tegas. Gejala utama adalah rasa gatal dan rasa nyeri bila terjadi maserasi atau infeksi sekunder oleh kuman (Jawetz *et al.*, 2005).

d. Kuku

Kuku yang terinfeksi tampak tidak mengkilat, berwarna seperti susu, kehijauan atau kecoklatan. Kadang-kadang permukaan kuku timbul dan tidak rata. Di bawah permukaan yang keras terdapat bahan rapuh 10 yang

mengandung jamur. Kelainan ini dapat mengenai satu/beberapa atau seluruh jari tangan dan kaki (Jawetz *et al.*, 2005).

e. Saluran Pencernaan

Stomatitis dapat terjadi bila khamir menginfeksi rongga mulut. Gambaran klinisnya khas berupa bercak-bercak putih kekuningan, yang timbul pada dasar selaput lendir yang merah. Hampir seluruh selaput lendir mulut, termasuk lidah dapat terkena. Gejala yang ditimbulkannya adalah rasa nyeri, terutama bila tersentuh makanan (Jawetz *et al.*, 2005).

2.1.4.1 Temuan Klinis

1. Kandidiasis Pada Kutan dan Mukosa

Faktor risiko yang terkait dengan kandidiasis superfisial antara lain AIDS, kehamilan, diabetes, usia muda atau tua, pil KB, dan trauma (luka bakar, maserasi kulit). Trush oral dapat terjadi di lidah, bibir, gusi, atau palatum. Trush oral merupakan lesi pseudomembran berwarna keputihan berbentuk bercak sampai konfluen yang terdiri dari sel epitel, ragi, dan pseudohifa. Trush oral terjadi pada sebagian besar pengidap AIDS. Faktor risiko lain meliputi pengobatan dengan kortikosteroid atau antibiotik, kadar glukosa tinggi, dan imunodefisiensi selular. Invasi ragi ke mukosa vagina menyebabkan vulvovaginitis, yang ditandai dengan iritasi, pruritus, dan duh vagina. Keadaan ini terjadi bila kulit menjadi lemah akibat trauma, luka bakar, atau maserasi. Infeksi intertriginosa terjadi di bagian tubuh yang lembab dan hangat seperti aksila, lipatan paha, dan lipatan inframamari atau intergluteal paling sering terjadi pada orang gemuk dan penderita diabetes. Daerah terinfeksi menjadi merah dan lembab serta dapat timbul vesikel. Daerah interdigital pada jari dapat terkena setelah perendaman dalam air secara terus menerus dalam waktu lama; paling

sering terjadi pada pembuat rumah, pelayan bar, tukang masak dan orang yang menangani sayur serta ikan. Invasi kandida ke kuku dan sekitar lempeng kuku menyebabkan onikomikosis, suatu pembengkakan eritematosa pada lipatan kuku dan terasa sangat nyeri, menyerupai paronika piogenik, yang pada akhirnya akan menghancurkan kuku (Jawetz, 2007).

2. Kandidiasis Sistemik

Kandidemia dapat disebabkan oleh kateter yang terpasang terus-menerus, pembedahan, penyalahgunaan obat intravena, aspirasi, atau kerusakan pada kulit atau saluran cerna. Pada sebagian besar pasien dengan pertahanan pejamu normal, ragi dapat dieliminasi dan kandidemia bersifat transien. Namun, pasien dengan gangguan pertahanan fagosit dapat mengalami lesi samar dimana-mana, terutama diginjal, kulit (lesi makulonodular), mata, jantung, dan meninges. Kandidiasis sistemik paling sering disebabkan oleh pemberian kronik kortikosteroid atau agen immunosupresif lainnya; penyakit hematologi seperti leukemia, limfoma, dan anemia aplastik; atau penyakit granulomatosa kronik. Endokarditis kandida sering disebabkan oleh pengendapan dan pertumbuhan ragi serta pseudohifa pada katup jantung prostetik atau tumbuh-tumbuhan. Infeksi ginjal biasanya merupakan manifestasi sistemik sedangkan infeksi saluran kemih sering disebabkan oleh kateter Foley, kehamilan dan antibiotik antibakteri (Jawetz, 2007).

3. Kandidiasis Mukokutan Kronik

Sebagian besar bentuk penyakit ini mempunyai awitan pada masa kanak-kanak dini, disebabkan oleh imunodefisiensi selular dan endokrinopati, dan menyebabkan infeksi superfisial kronik yang merusak satu atau semua daerah kulit atau mukosa (Jawetz, 2007).

2.1.5 Pemeriksaan

Pemeriksaan mikroskopik (*Direct Microscopic Assesment*) : Dahak, eksudat, trombus, darah dan sebagainya dapat diperiksa dengan sediaan apus yang diwarnai dengan *wet mounts*, gram, Giemsa, *Periodic Acid Shift* (PAS) untuk mencari elemen-elemen jamur yaitu pseudohifa dan sel-sel bertunas (*budding yeast cell*) yang karakteristik untuk *candida*. Konsentrasi yang dibutuhkan untuk mendeteksi *candida* pada sediaan apus darah adalah $1-5 \times 10^7$ *colony-forming units* (CFU)/ml, batasan ini dapat diturunkan sampai $1-5 \times 10^5$ CFU/ml jika mikroskop dikhususkan untuk mencari jamur. Kerokan kulit atau kuku diletakkan pada tetesan kalium hidroksida 10%. Dengan cara pemeriksaan ini dapat membantu menegakkan diagnosis dengan lebih cepat. Kerokan kulit atau kuku diletakkan pada tetesan kalium hidroksida 10% (Simatupang, 2009).

Kultur : semua bahan termasuk kultur darah, kultur spesimen biopsi, aspirasi, kultur dari permukaan yang terlibat, urin, luka operasi, drainase luka, cairan peritoneum, sputum, *specimen bronchoalveolar lavage* (BAL) atau cairan cerebrospinal. Isolasi *Candida* dari kulit, urin, luka, sputum atau spesimen feses tidak bersifat diagnostik, tetapi pertumbuhan spesies *Candida* dari spesimen yang steril (darah, cairan serebrospinal) hampir selalu bersifat diagnostik. Semua bahan dibiak pada agar Sabaraud pada suhu kamar dan pada suhu 37°C, koloni-koloni khas diperiksa untuk adanya sel-sel dan pseudomiselium yang bertunas. Pembentukan klamidokonidia *Candida albicans* pada agar tepung jagung atau perbenihan lain yang menyuburkan konidia merupakan tes diferensiasi yang penting. Diagnosis infeksi kandidiasis invasif secara historis bergantung pada hasil kultur, tetapi pada kultur darah hanya ditemukan angka positif kurang dari 50% dengan hasil otopsi yang positif. Teknik terbaru dengan sistem kultur

otomatis dan monitor secara terus menerus, contoh dengan BACTEC sistem dengan metode sentrifugasi lisis telah secara bermakna meningkatkan kemampuan untuk mendeteksi candidemia. *Candida albicans* biasanya tumbuh dalam jangka waktu 3 hari (Simatupang, 2009).

Metode yang paling umum untuk mengidentifikasi spesies *Candida* adalah tes untuk isolat *Candida albicans*, karena organisme ini yang paling banyak ditemukan tumbuh dari sampel klinik. Tes-tes ini merupakan tes yang sederhana dan cepat termasuk :

- Profil asimilasi karbohidrat yang memungkinkan untuk mengidentifikasi sampai level spesies.
- Tes germ tube yang bergantung pada kemampuan *Candida albicans* untuk memproduksi *germ tube* pada serum (Simatupang, 2009).



Gambar 2.4 *C. albicans* pada *germ tubes* (Saravana, et al., 2010)

Waktu yang dibutuhkan untuk identifikasi spesies *Candida* dapat diperpendek dengan pendekatan ini yaitu :

- Menggunakan media agar yang memungkinkan untuk mendiferensiasi spesies *Candida* dari warna koloni.
- Metode molekuler yaitu *Candida albicans*. *Peptide Nucleic Acid Fluorescence in situ Hybridization* (PNA FISH) tes yang memungkinkan

identifikasi yang sangat cepat (2,5 jam) untuk membedakan spesies *Candida albicans* dari spesies non albicans dari botol kultur darah. Tes ini sangat sensitif dan spesifik, diluar dari sistem kultur darah atau formula kaldu yang digunakan. Dengan tes ini dapat menghambat biaya karena hasil dapat diperoleh lebih cepat dan terapi antijamur menjadi lebih spesifik (Simatupang, 2009).

Serologi : Ekstrak karbohidrat *Candida* kelompok A memberikan reaksi presipitin yang positif dengan serum 50% pada orang normal dan 70% pada orang dengan kandidiasis mukokutan. Pada kandidiasis sistemik, peningkatan titer antibodi terhadap *Candida* dapat ditemukan melalui macam-macam tes, misalnya aglutinasi, presipitasi gel, imunonoassay enzim, imunoelektroforesis. Deteksi antigen spesifik *Candida* pada serum (free mannan) emungkinkan dengan menggunakan reaksi aglutinasi dengan partikel lateks yang terikat dengan antibodi monocloal. Tes serologi terbaru yaitu dengan (1,3)-beta-D glucan. Dimana beta D-glucan adalah komponen yang penting dari dinding sel *Candida* dan dapat di deteksi dan kuantifikasi pada aliran darah pasien dengan kandidiasis hematogen (Simatupang, 2009).

Pemeriksaan komponen enzim ini dilakukan secara serial (2 kali seminggu), hasilnya cepat dengan angka sensitivitas dan spesifisitas 70% dan 87%. Keterbatasan tes ini adalah hasil yang negatif semu pada pasien dengan hiperbilirubinemia, hipertrigliserida dan hasil positif semu pada manipulasi sampel yang berlebihan, terpapar pada pembalut atau material alin yang mengandung glucan, bacterimia gram positif, hemolisis, hemodialisis dengan membrane selulose dan terapi imunoglobulin atau albumin secara intravena. Tes harus dikerjakan dengan manipulasi sampel yang seminimal mungkin dan dua

buah serial yang positif untuk mendapatkan hasil tes yang positif sejati (Simatupang, 2009).

Histopatologi : keuntungan yang utama dari pemeriksaan ini adalah cepat, biaya rendah, identifikasi presumtif dari jamur spesifik dan demonstrasi dari reaksi jaringan. Tetapi kalau tidak menggunakan teknik spesial, misal imunofluoresen atau organisme, ya memiliki struktur yang unik, sulit untuk melakukan diagnosis histopatologi. Pewarna histologi yang digunakan untuk visualisasi jamur termasuk *Gomori methenamine silver* (GMS) dan PAS, GMS lebih disukai karena dapat mewarnai elemen jamur lebih efisien dari yang lainnya. Hematoxylin dan eosin (H&E) sangat berguna untuk visualisasi respon tubuh inang tetapi tidak dapat mewarnai kebanyakan jamur. sehingga GMS dan H&E biasanya digunakan bersamaan untuk melihat komponen jamur dan reaksi jaringan (Simatupang, 2009).

Tes kulit : tes *Candida* pada orang dewasa normal hampir selalu positif. Oleh karena itu tes tersebut digunakan sebagai indikator kompetensi imunitas selular (Simatupang, 2009).

2.1.6 Terapi

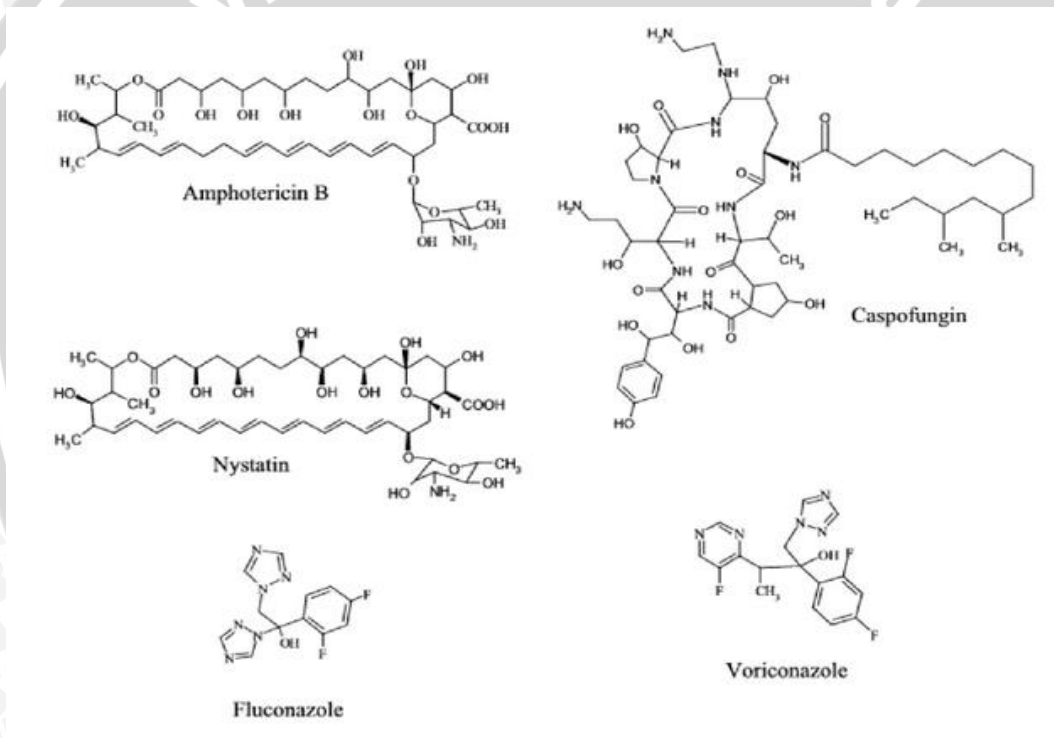
a. Menghindari atau menghilangkan faktor predisposisi

Lesi-lesi lokal paling baik diobati dengan menghilangkan penyebabnya, yaitu menghindari basah, mempertahankan daerah-daerah tersebut tetap sejuk, berbedak dan kering dan penghentian pemakaian antibiotika (Simatupang, 2009).

b. Topikal

- Larutan ungu gentian ½ -1 % untuk selaput lendir, 1-2 % untuk kulit, dioleskan sehari 2 kali selama 3 hari

- Nistatin, berupa krim, salep, emulsi
- Amfoterisin B
- Grup azol antara lain :
 1. Mikonazol 2% berupa krim atau bedak
 2. Klotrimazol 1% berupa bedak, larutan, krim
 3. Tiokonazol, bufonazol, isokonazol
 4. Siklopiroksolamin 1% larutan, krim
 5. Antimikotik lain yang berspektrum luas (Simatupang, 2009).



Gambar 2.5 Struktur obat yang biasa digunakan untuk pengobatan infeksi *Candida albicans* (Suliman, 2006)

c. Sistemik

- Tablet nistatin untuk menghilangkan infeksi lokal dalam saluran cerna.
- Pemberian nistatin melalui mulut tidak diabsorpsi, tetap dalam usus dan

tidak mempunyai efek pada infeksi *Candida* sistemik (Simatupang, 2009).

- Amfoterisin B diberikan intravena untuk kandidiasis sistemik. Amfoterisin B yang disuntikkan secara intravena, merupakan usaha pengobatan efektif yang telah diterima untuk sebagian besar bentuk kandidiasis yang mengenai organ dalam. Amfoterisin B diberikan dalam kombinasi dengan flusitosin melalui mulut untuk menambah efek pengobatan pada kandidiasis diseminata (Simatupang, 2009).
- Ketokonazol bersifat fungistatik. Ketokonazole menimbulkan respon terapeutik yang jelas pada beberapa penderita infeksi *Candida* sistemik, terutama pada kandidiasis mukokutan. Terapi ketokonazol adalah obat pilihan untuk pengendalian jangka panjang untuk kandidiasis mukokutan kronik. Anti jamur grup azol menghambat pembentukan ergosterol dengan mem blok aksi 14-alpha-demethylase. Dapat diberikan dosis 200 mg per hari selama 10 hari – 2 minggu pada pagi hari setelah makan. Ketokonazol merupakan kontraindikasi untuk penderita kelainan hepar (Simatupang, 2009).
- Kandidiasis vaginalis dapat diberikan klotrimazol 500 mg per vaginam dosis tunggal, sistemik dapat diberikan ketokonazol 2x200 mg selama 5 hari atau dengan itrakonazol 2x200 mg dosis tunggal atau flukonazol 150 mg dosis tunggal. Pada vulvovaginitis *Candida*, terapi perawatan dengan ketokonazol mungkin diperlukan (Simatupang, 2009).
- Anti jamur spektrum luas adalah *polyene*, echinocandin digunakan jika belum diketahui spesies jamurnya. Bila organismenya dipastikan

Candida albicans, harus dimulai terapi dengan fluconazol (Simatupang, 2009).

2.2 Kemangi (*Ocimum sanctum* L.)

Kemangi (*Ocimum sanctum* L.) merupakan salah satu tanaman obat tradisional yang dimanfaatkan di Indonesia (Umar, 2011). Sejak zaman dahulu, masyarakat Indonesia sudah mengenal dan memakai tumbuhan berkhasiat obat sebagai salah satu upaya penanggulangan masalah kesehatan yang dihadapi. Kemajuan teknologi dan ilmu pengetahuan ternyata tidak mampu begitu saja menghilangkan arti pengobatan tradisional. Apalagi keadaan perekonomian Indonesia saat ini yang mengakibatkan harga obat-obatan modern menjadi mahal. Oleh karena itu, salah satu pengobatan alternatif yang dilakukan adalah meningkatkan penggunaan tumbuhan berkhasiat obat di kalangan masyarakat. Salah satu tumbuhan yang dipergunakan oleh masyarakat Indonesia sebagai bahan obat-obatan adalah kemangi (*Ocimum* spp.) (Kadarohman, dkk., 2011)



Gambar 2.1 Akar Kemangi (Taufik, 2015)

Akar kemangi mempunyai kandungan flavonoid. Dalam penelitian yang telah dilakukan bahwa akar memegang sumber dari total kapasitas antioksidan dengan mengurangi kalium permanganat dan mengarah pada dekolorisasi.

Selanjutnya tercatat bahwa akar kemangi memegang aktivitas antioksidan yang sangat baik dan jumlah konten fenolik lebih tinggi di dibandingkan dengan total kandungan karoten, flavonoid dan jumlah antioksidan di dalam semua bagian tanaman kemangi (Iqbal *et al.*,2014). Salah satu tumbuhan yang dipergunakan oleh masyarakat Indonesia sebagai bahan obat-obatan adalah kemangi (*Ocimum spp.*) (Kadarohman, *dkk.*, 2011)

2.2.1 Taksonomi

Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Ordo	: Tubiflorae
Famili	: Lamiaceae
Genus	: <i>Ocimum</i>
Spesies	: <i>Ocimum sanctum</i> L.(Maryati, <i>dkk.</i> , 2007)

2.2.2 Karakteristik

Tanaman yang banyak tumbuh di daerah tropis ini merupakan herba tegak atau semak, tajuk membulat, bercabang banyak, sangat harum dengan tinggi 0,3-1,5 m. Batang pokoknya tidak jelas, berwarna hijau sering keunguan dan berambut atau tidak. Daun tunggal, berhadapan, dan tersusum dari bawah ke atas. Panjang tungkai daun 0,25-3 cm dengan setiap helaian daun berbentuk bulat telur sampai elips, memanjang dan ujung runcing atau tumpul. Pangkal daun pasak sampai membulat, dikedua permukaan berambut halus, tepi daun bergerigi, lemah, bergelombang atau rata (Maryati, *dkk.*, 2007).

Bunga kemangi tersusun pada tangkai bunga berbentuk menegak. Bunganya jenis hemafrodit, berwarna putih dan berbau sedikit wangi. Bunga

majemuk berkarang dan diketiak daun ujung terdapat daun pelindung berbentuk elips atau ular telur dengan panjang 0,5-1 cm. Kelopak bunga berbentuk bibir, sisi luar berambut kelenjer berwarna ungu atau hijau, dan ikut menyusun buah, mahkota bunga berwarna putih dengan benang sari tersisip didasar mahkota dan kepala putik bercabang dua namun tidak sama (Maryati, *dkk.*, 2007).

Buah berbentuk kotak, berwarna coklat tua, tegak, dan tertekan dengan ujung membentuk kait melingkar. Panjang kelopak buah 6-9 mm. Biji berukuran kecil, bertipe keras, coklat tua, dan waktu diambil segera membengkak, tipa buah terdiri dari empat biji. Akar tunggang dan berwarna putih kotor (Maryati, *dkk.*, 2007). Akar kemangi memiliki kandungan acimol, galaktosa, betasitosterol dan asam oxamic. (Modi *et al.*, 2015).

2.2.3 Manfaat Kesehatan

Menurut Puspningtyas 2014, manfaat Kemangi bagi kesehatan antara lain adalah sebagai berikut:

1. Mampu menghambat oksidasi kolesterol, penyebab penyempitan pembuluh darah.
2. Dapat membantu proses metabolisme berjalan lancar.
3. Mampu meredakan batuk, meningkatkan daya tahan tubuh, membantu penyembuhan luka, dan menjaga elastisitas kulit.
4. Bermanfaat bagi produksi sel darah merah.
5. Membantu menjaga kesehatan tulang.
6. Membantu membunuh bakteri patogen.
7. Mampu digunakan sebagai anti-inflamasi.

2.2.4 Kandungan pada Kemangi (*Ocimum sanctum L.*)

2.2.4.1 Saponin

Saponin adalah glikosida triterpenoid dan sterol. Beberapa saponin bekerja sebagai antimikroba. Senyawa saponin dapat bersifat antibakteri dengan merusak membran sel. Jika fungsi membran sel dirusak maka akan mengakibatkan kematian sel (Monalisa, *dkk.* 2011).

Saponin mempunyai toksisitas yang tinggi terhadap fungi. Saponin dapat mengganggu integritas membran sel jamur. Mekanisme utama aktivitas antifungi dari saponin adalah interaksinya dengan membran sterol. Saponin yang berikatan dengan sterol pada membran akan membentuk agregasi. Agregasi ini menimbulkan pembentukan lubang pada membran atau mengekstrak sterol pada membran dengan membentuk kompleks tubular atau bulat diluar membran (Chandra dalam Amalia, 2015). Hal ini akan menurunkan tegangan permukaan sehingga mengakibatkan naiknya permeabilitas atau kebocoran sel dan mengakibatkan senyawa intraseluler keluar (Nuria *et al.*, dalam Amalia, 2015).

2.2.4.2 Flavonoid

Flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa metabolit sekunder yang paling banyak ditemukan di dalam jaringan tanaman. Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa phenolik dengan struktur kimia C6-C3-C6. Berbagai jenis senyawa, kandungan dan aktivitas antioksidatif flavonoid sebagai salah satu kelompok antioksidan alami yang terdapat pada sereal, sayursayuran dan buah, telah banyak dipublikasikan. Flavonoid berperan sebagai antioksidan dengan cara mendonasikan atom hidrogennya atau melalui kemampuannya mengkelat logam, berada dalam bentuk glukosida (mengandung rantai samping glukosa) atau dalam bentuk bebas yang disebut aglikon (Redha, 2010).

Aktivitas antifungi flavonoid adalah dengan cara meningkatkan permeabilitas membran sel yang kemudian diikuti kematian sel-sel jamur. Zat tersebut juga diduga menghambat aktivitas membran sitoplasma DNA, menurunkan enzim ATPase yang membuat sintesa DNA menjadi terhambat (Cushnie and Lamb dalam Racmawati, 2015). Flavonoid sebagai antifungal membentuk ikatan kompleks dengan protein dan merusak membran sel dengan mendenaturasikan ikatan protein pada membran sel sehingga sel menjadi lisis (Sulistiyawati dan Mulyati, 2009).

2.2.4.3 Tanin

Tanin merupakan senyawa inti berupa glukosa yang dikelilingi oleh lima gugus ester galoil atau lebih dengan inti molekulnya berupa senyawa dimer asam galat yaitu asam heksahidroksidifenat yang berkaitan dengan glukosa (Harborne, 2006). Tanin merupakan senyawa aktif yang memiliki aktifitas antibakteri. Mekanisme kerja dari senyawa ini adalah menghambat rantai ligan di beberapa reseptor (Sumono, 2008).

Tanin memiliki efek antifungal karena kemampuannya menghambat sintesis khitin yang merupakan komponen penting pada pembentukan dinding sel jamur (Huang *et al.*, dalam Rachmawati, 2015). Terjadinya kerusakan pada dinding sel fungi menyebabkan kerusakan membran sel yaitu hilangnya sifat permeabilitas membran sel sehingga keluar masuknya zat-zat antara lain air, nutrisi, enzim-enzim tidak terseleksi. Apabila enzim keluar dari dalam sel, maka akan terjadi hambatan metabolisme sel dan selanjutnya akan mengakibatkan terhambatnya pembentukan ATP yang diperlukan untuk pertumbuhan dan perkembangbiakan sel. Bila hal ini terjadi maka akan terjadi kematian fungi (Hayati dkk., dalam Rachmawati, 2015).

2.2.4.4 Alkaloid

Alkaloid adalah suatu golongan senyawa organik yang terbanyak ditemukan di alam. Hampir seluruh senyawa alkaloida berasal dari tumbuhan dan tersebar luas dalam berbagai jenis tumbuhan (Lenny, 2006). Alkaloid mencakup senyawa bersifat basa yang mengandung satu atau lebih atom N, biasanya dalam gabungan sebagai bagian dari sistem siklik. Alkaloid biasanya tanpa warna, kebanyakan berbentuk kristal, hanya sedikit yang berupa cairan (Harborne, 1987 dalam Rochani, 2009).

Sifat basa pada alkaloid kemungkinan akan menekan pertumbuhan *C. albicans*, karena jamur tersebut tumbuh pada pH 4,5-6,5. Sebagai antifungi, alkaloid memiliki kerja hampir sama dengan saponin, dimana bekerja melubangi membran sel jamur sehingga sel menjadi lemah (Arif *et al.*, 2009)

2.3 Metode Ekstraksi

Ekstraksi adalah kegiatan penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak larut dengan pelarut cair. Senyawa aktif yang terdapat dalam berbagai simplisia dapat digolongkan ke dalam golongan minyak atsiri, alkaloid, flavonoid, dan lain-lain. Dengan diketahuinya senyawa aktif yang dikandung simplisia akan mempermudah pemilihan pelarut dan cara ekstraksi yang tepat (Ditjen POM, 2000).

Pembagian metode ekstraksi menurut DitJen POM (2000) yaitu :

2.3.1 Cara dingin

1. Maserasi

Maserasi adalah proses pengekstrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan (kamar). Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke

dalam rongga sel yang mengandung zat aktif yang akan larut, karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dan di luar sel maka larutan terpekat didesak keluar.

2. Perkolasi

Perkolasi adalah ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru sampai sempurna yang umumnya dilakukan pada temperatur ruangan. Proses terdiri dari tahapan pengembangan, tahap maserasi antara, tahap perkolasi sebenarnya terusmenerus sampai diperoleh ekstrak (perkolat). Cara perkolasi lebih baik dibandingkan dengan cara maserasi karena:

- Aliran cairan penyari menyebabkan adanya pergantian larutan yang terjadi dengan larutan yang konsentrasinya lebih rendah, sehingga meningkatkan derajat perbedaan konsentrasi.
- Ruang antara butir-butir serbuk simplisia membentuk saluran tempat mengalir cairan penyari. Karena kecilnya saluran kapiler tersebut, maka kecepatan pelarut cukup untuk mengurangi lapisan batas, sehingga dapat meningkatkan perbedaan konsentrasi.

2.3.2 Cara Panas

1. Refluks

Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya, selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik (DitJen POM, 2000).

2. Sokletasi

Sokletasi adalah ekstraksi dengan menggunakan pelarut yang selalu baru dan yang umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstrak

kontinu dengan jumlah pelarut relatif konstan dengan adanya pendingin balik (DitJen POM, 2000).

3. Digesti

Digesti adalah maserasi kinetik (dengan pengadukan kontinu) pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur ruangan, yaitu secara umum dilakukan pada temperatur 40-50°C (DitJen POM, 2000).

4. Infundasi

Infundasi adalah proses penyarian yang umumnya dilakukan untuk menyari zat kandungan aktif yang larut dalam air dari bahan-bahan nabati. Proses ini dilakukan pada suhu 90°C selama 15 menit.

2.4 Metode Uji Kepekaan secara *In Vitro*

Pengujian secara *in vitro* bertujuan untuk mengetahui efektivitas obat terhadap mikroorganisme. Ada beberapa metode yaitu :

2.4.1 Metode Difusi

Prinsip antibiotik akan terdistribusi ke dalam media. Disebut juga *disk-diffusion method* atau *Kirby-Bauer test*. Disk antibiotik diletakkan pada permukaan media agar yang telah dinokulasi secara perataan, diinkubasi dan diamati terbentuknya zona hambatan. Efektivitas antibiotik terhadap sifat mikroorganisme (sensitive, intermediate atau resistant) diketahui dan dirujuk pada tabel. Modifikasi metode difusi yaitu E test. Tes ini dapat mendeterminasi sensitivitas antibiotik dan estimasi MIC/ Minimal Inhibitory Concentration= KHM/ Konsentrasi Hambat Minimal, yaitu konsentrasi terendah antibiotik yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri secara visual. Plastik strip ditempatkan pada permukaan plate agar dan diukur tingkatan/gradient zona hambatan. Kelemahan

metode difusi yaitu tidak dapat menentukan efek bakterisidal suatu antibiotik, (Sri Harti, 2015).

2.4.2 Metode Dilusi

Prinsipnya adalah seri pengenceran konsentrasi antibiotik. Dapat digunakan untuk menentukan MIC (*Minimal Inhibition Concentration*) = KHM (Konsentrasi Hambat Minimal) dan MKC (*Minimal Killing Concentration*) = KBM (Konsentrasi Bunuh Minimal) suatu antibiotik. Diinokulasi suatu seri pengenceran antibiotik dalam tabung berisi media cair dan diinokulasi dengan bakteri uji lalu diamati tingkat kekeruhan/ pertumbuhan. Pengenceran tertinggi dari media cair yang jernih dinyatakan sebagai MIC, sedangkan tabung yang jernih diinokulasi goresan pada media *plate agar*, diinkubasi dan diamati ada tidaknya pertumbuhan koloni pada permukaan media *plate agar*. Pengenceran tertinggi dari tabung yang jernih dan menunjukkan tidak ada pertumbuhan pada *plate agar* sebagai MKC (Sri Harti, 2015)

2.4.2.1 Dilusi Cair

Tes ini dikerjakan dengan menggunakan metode dilusi cair. Cara ini digunakan untuk menentukan kadar hambat minimal (KHM) dan kadar bunuh minimal (KBM). Pengujian ini dilakukan dengan menggunakan metode dilusi tabung. Langkah awal yang dikerjakan adalah satu seri tabung reaksi yang digunakan, diisi cair dan beberapa sel jamur yang diuji dengan kepadatan 10^4 CFU/ml. Selanjutnya, obat yang sudah diencerkan secara seri dimasukkan ke dalam masing-masing tabung reaksi. Setelah itu, diinkubasi pada suhu 37°C selama 18-24 jam dan selanjutnya kekeruhan yang terjadi pada tabung harus diamati (Kumar *et al.*, 2010).

2.4.2.2 Dilusi Agar

Dalam tes dilusi agar ini dilakukan dengan cara larutan antimikroba yang sudah diencerkan secara serial dicampurkan kedalam medium agar yang masih cair (tetapi tidak perlu panas) kemudian agar dibiarkan memadat dan selanjutnya diinokulasi dengan mikroba. Dibutuhkan enam cawan dan satu cawan untuk kontrol positif tanpa mikroba (Forbes *et al.*, 2007). Pada metode ini, larutan antifungal dibuat dengan kadar yang menurun dengan menggunakan teknik pengenceran secara seri kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 18-24 jam (Kumar *et al.*, 2010).

2.4.3 Uji Potensi

Prinsipnya sama dengan metode difusi. Pengamatan berdasarkan perbandingan diameter hambatan bahan uji dengan antibiotik standar. Potensi suatu antibiotik dapat diketahui berdasarkan rujukan, misalnya Farmakope (Sri Harti, 2015).

2.4.4 Uji Sterilitas

Prinsipnya melalui inokulasi sediaan/bahan uji pada media kultur. Pengamatan dilakukan dengan diamati ada tidaknya pertumbuhan mikroorganisme hasil inokulasi sediaan pada media kultur (Sri Harti, 2015).