

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Candida albicans*

2.1.1 Morfologi dan Identifikasi

Klasifikasi *Candida albicans* (Brooks *et al.*, 2008) :

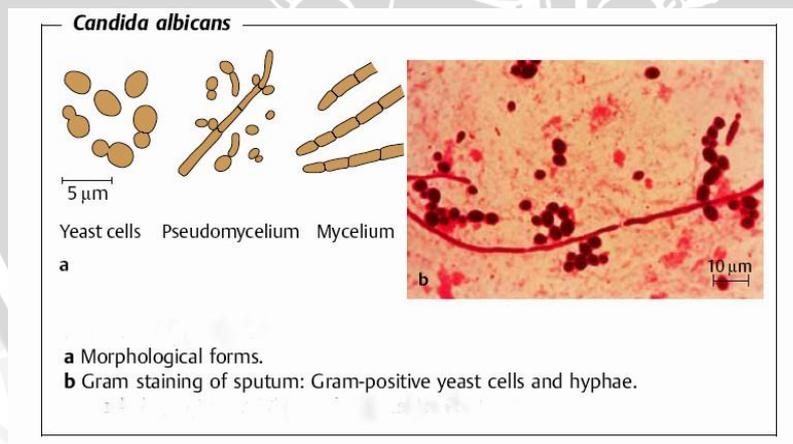
Divisio	: Thallophyta
Subdivisio	: Fungi
Classis	: Deuteromycetes
Ordo	: Moniliales
Familia	: Cryptococcaceae
Genus	: <i>Candida</i>
Spesies	: <i>Candida albicans</i>

Pada sediaan apus eksudat, *Candida* tampak seperti ragi lonjong, kecil, berdinding tipis, bertunas, gram positif, berukuran 2-3 x 4-6 μm , yang memanjang menyerupai hifa (pseudohifa). *Candida* membentuk pseudohifa ketika tunas-tunas terus tumbuh tetapi gagal melepaskan diri, menghasilkan rantai sel-sel yang memanjang yang terjepit pada septasi-septasi diantara sel. *Candida albicans* bersifat dimorfik, selain ragi-ragi dan pseudohifa, juga bisa menghasilkan hifa sejati. *Candida* berkembang biak dengan *budding* (Kayser *et al.*, 2005).

Pada agar *saboraud* yang dieramkan pada suhu kamar atau 37°C selama 24 jam, spesies *Candida* 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. Pseudomiselium terdiri atas pseudohifa yang membentuk blastokonidia pada nodus-nodus dan kadangkala klamidokonidia pada ujung-ujungnya (Tortora, *et al.*, 2004).

Dua tes morfologi sederhana membedakan spesies *Candida albicans* yang paling pathogen dari spesies candida lainnya. Setelah inkubasi dalam serum 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 chlamydospora bulat dan besar. *Candida albicans* meragikan glukosa dan maltosa, menghasilkan asam dan gas; dan tidak bereaksi dengan laktosa. Peragian karbohidrat ini, bersama dengan sifat-sifat koloni dan morfologi, membedakan *Candida albicans* dari spesies *Candida* lainnya (Brooks *et al.*, 2007).



Gambar 2.1 Bentuk Morfologi *Candida albicans* (Kayser *et al.*, 2008)

Dinding sel *C. 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 dari lingkungannya. *C. albicans* mempunyai struktur dinding sel yang kompleks, tebalnya 100 sampai 400 nm. Komposisi primer terdiri dari glukukan, manan dan khitin. Dinding sel *C. albicans* terdiri dari lima lapisan yang berbeda. Membran sel *C. albicans* seperti sel eukariotik lainnya terdiri dari lapisan fosfolipid bilayer. Membran protein ini memiliki aktivitas enzim seperti mannan sintase, khitin sintase, glukukan sintase, ATPase dan protein yang mentransport fosfat. 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 (Bonang, 1979).

2.1.2 Struktur Antigen

Tes aglutinasi dengan serum yang terabsorpsi menunjukkan bahwa semua strain *Candida albicans* termasuk dalam dua kelompok besar serologik A dan B. Ekstrak *Candida* untuk tes serologik dan kulit tampaknya terdiri atas campuran antigen. Antibodi dapat diketahui melalui presipitasi, imunodifusi, imunoelektroforesis balik, aglutinasi lateks, dan tes-tes lainnya, tetapi pengenalan antibodi sirkulasi ini tidak terlalu membantu dalam mendiagnosis penyakit akibat *Candida*. Pada candidiasis yang tersebar sering terdapat antigen mannan dari *Candida* yang beredar, dan kadang-kadang dapat ditemukan antibodi presipitasi terhadap antigen non mannan (Brooks et al., 2007).

2.1.3 Patogenesis dan patologi

Pada penyuntikan intra vena tikus atau kelinci, suspensi padat *Candida albicans* menyebabkan abses-abses yang tersebar luas, khususnya dalam ginjal dan menyebabkan kematian kurang dari 1 minggu. Secara histologik berbagai lesi kulit dan mukosa pada manusia menunjukkan adanya peradangan. Beberapa menyerupai pembentukan abses, lainnya menyerupai granuloma menahun. Kadang-kadang ditemukan *Candida* dalam jumlah besar dalam saluran pencernaan setelah pemberian antibiotika oral, misalnya tetrasiklin, tetapi hal ini biasanya tidak menimbulkan gejala-gejala. *Candida* dapat dibawa oleh aliran darah ke banyak organ, termasuk selaput otak, tetapi biasanya tidak dapat menetap disini dan menyebabkan abses millier kecuali bila kekebalan tubuh turun. Penyebaran dan sepsis dapat terjadi pada penderita dengan kekebalan selular lemah, misalnya, mereka yang baru menjalani pengobatan kemoterapi kanker, atau penderita limfoma, AIDS, atau keadaan-keadaan lain (Kayser *et al.*, 2005).

2.1.4 Faktor Predisposisi

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

2.1.4.1 Faktor Endogen

1. Perubahan fisiologik
 - a) Kehamilan, karena perubahan pH dalam vagina
 - b) Kegemukan
 - c) Debilitas
 - d) Iatrogenik, misal kateter intravena, kateter saluran kemih
 - e) Endokrinopati, penyakit diabetes mellitus

- f) Penyakit kronis, seperti tuberculosis, lupus erythematosus
 - g) Pemberian antimikroba yang intensif
 - h) Terapi progesteron
 - i) Terapi kortikosteroid
 - j) Penyalahgunaan narkotik intravena
2. Umur
 3. Imonologik (imunodefisiensi)

2.1.4.2 Faktor Eksogen

1. Iklim panas dan kelembaban
2. Kebersihan kulit
3. Kontak pada penderita, missal pada *oral thrust*, balanopostitis.
(Brooks *et al.*, 2007)

2.1.5 Resistensi

Resistensi sel mikroba adalah suatu sifat tidak terganggunya sel mikroba oleh antimikroba. Resistensi merupakan masalah individual epidemiologi yang menggambarkan ketahanan mikroba terhadap antimikroba tertentu yang dapat berupa resistensi alamiah, resistensi karena adanya mutasi spontan (resistensi kromosomal) dan resistensi silang yaitu karena adanya faktor R pada sitoplasma (resistensi ekstrakromosomal) atau resistensi karena pemindahan gen yang resistensi atau faktor R atau plasmid. Ada berbagai mekanisme yang menyebabkan suatu populasi mikrobamenjadi resisten terhadap antimikroba.

Mekanisme tersebut antara lain adalah:

- a) Mikroorganisme memproduksi enzim yang merusak daya kerja obat.

- b) Terjadinya perubahan permeabilitas mikroba terhadap obat tertentu.
- c) Terjadinya perubahan pada tempat/lokus tertentu di dalam sel kelompok mikroorganisme tertentu yang menjadi target dari obat.
- d) Terjadinya perubahan *metabolic pathway* yang menjadi target obat.
- e) Terjadi perubahan enzimatik sehingga mikroba meskipun masih dapat hidup dengan baik tapi kurang sensitif terhadap antimikroba (Eriana, 2009).

2.1.6 Manifestasi Klinis

Bentuk-bentuk kandidiasis yang lazim: (Lewis *et al.*, 2003)

1. Mulut

Klasifikasi kandidiasis dalam rongga mulut:

a. Kandidiasis pseudomembranosis akut (*thrush*)

Ciri khasnya bercak-bercak (plak) kuning sampai krem yang lunak, yang mengenai daerah mukosa mulut yang luas. Plak ini mudah terkelupas dan meninggalkan dasar yang eritematus di bawahnya.

Pada penderita dewasa biasanya disebabkan oleh adanya kelainan yang mendasari, seperti sideropenia, kelainan darah, HIV.



Gambar 2.2 Kandidias pseudomembranosis akut (thrush) (Lewisir *et al*, 2003)

b. Kandidiasis eritematus akut (atrofik)

Seperti dinyatakan oleh namanya, lesi mukosa oral pada kandidiasis ini bersifat eritematus. Lesi ini dapat terjadi pada bagian mulut mana saja dan dapat menimbulkan rasa sakit. Faktor predisposisi yang mengakibatkan adalah pengobatan dengan antibiotik, pengobatan dengan steroid, serta infeksi HIV.



Gambar 2.3 Kandidias eritematus (Lewisir *et al*, 2003)

c. Kandidiasis hiperplastik kronis

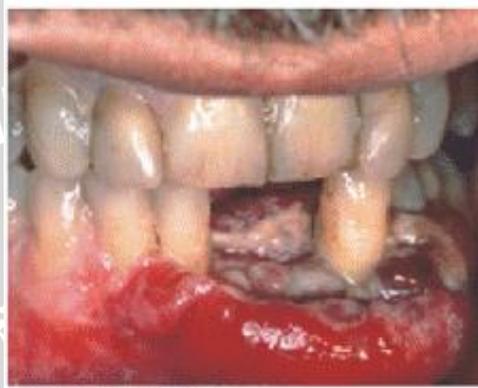
Lesi mukosa oral pada kandidiasis ini berupa bercak-bercak putih. Dapat terjadi di bagian mana saja namun secara karakteristik terjadi secara bilateral pada daerah komisura mukosa bukal.



Gambar 2.4 Kandidias hiperplastik kronis (Lewisir *et al*, 2003)

d. Kandidiasis eritematus kronis (atrofik)

Kandidiasis ini merupakan jenis yang paling sering dijumpai dan menyerang dua-pertiga penderita yang memakai gigi palsu. Kandidiasis ini juga timbul pada daerah mukosa yang tertutup oleh alat ortodonsi.



Gambar 2.5 Kandidias eritematus kronis (Lewisir *et al*, 2003)

e. *Angular Cheilitis*

Angular Cheilitis merupakan kondisi umum yang terlihat sebagai inflamasi pada salah satu atau kedua ujung mulut, dapat diasosiasikan dengan kandidiasis intra oral apa saja. Terdapat kolonisasi *candida* pada sudut mulut, baik sendiri maupun kombinasi dengan bakteri *staphylococcus* atau *streptococcus*.



Gambar 2.6 Angular cheilitis. Inflamasi diujung mulut (Lewisir *et al*, 2003)

2. Genetalia wanita

Vulvoganitis menyerupai sariawan, tetapi menimbulkan iritasi, gatal yang hebat dan pengeluaran sekret. Timbulnya vulvoganitis dipermudah oleh pH alkali. Dalam keadaan normal, pH yang asam dinetralkan oleh flora normal vagina.



Gambar 2.7 Pengeluaran sekret pada candidiasis genetalia wanita (Lewis et al, 2003)

3. Kulit

Infeksi kulit terutama terjadi pada bagian-bagian tubuh yang basah, hangat, seperti ketiak, lipatan paha, lipatan-lipatan dibawah payudara, Infeksi paling sering terdapat pada pasien obesitas dan diabetes. Daerah- daerah ini menjadi merah dan mengeluarkan cairan dan dapat membentuk vesikel. Infeksi candida pada kulit antara jari-jari tangan paling sering terjadi setelah pencelupan dalam air yang berulang dan lama, terjadi pada pembantu rumah tangga, tukang masak, pengurus sayuran dan ikan.



Gambar 2.8 Kulit yang terinfeksi *Candida albicans* (Lewisir et al, 2003)

4. Kuku

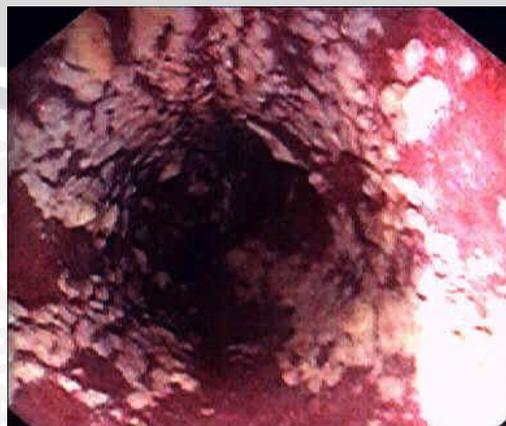
Rasa sakit, bengkak dan kemerahan dari lipatan kuku, menyerupai paronikhia piogenik, dapat mengakibatkan penebalan dan alur transversal pada kuku dan akhirnya kehilangan kuku.



Gambar 2.9 Kandidiasis pada kuku (Lewisir et al, 2003)

5. Saluran Pencernaan

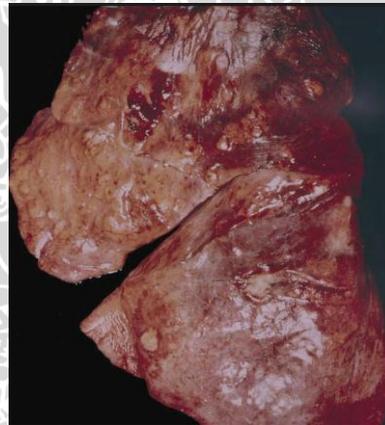
Termasuk esofagitis dan biasanya merupakan penjaralan dari sariawan di mulut. Biasanya timbul pada penderita AIDS serta penderita-penderita lain yang menurun kekebalannya, terutama mereka yang mendapat pengobatan antibiotika jangka panjang.



Gambar 2.10 Kandidias gastrointestinal (Lewisr *et al*, 2003)

6. Paru-paru dan Organ lain

Infeksi Candida dapat merupakan invasi sekunder paru-paru, ginjal, dan organ-organ lain dimana terdapat penyakit sebelumnya misalnya tuberkulosis atau kanker. Pada leukimia yang tidak terkendali dan pada penderita yang mengalami penekanan imun atau pembedahan, Lesi-lesi oleh Candida dapat terjadi pada banyak organ. Endokarditis candida sering terjadi pada pecandu narkoba atau orang dengan katub prostetik.



Gambar 2.11 Paru yang terinfeksi *Candida albicans* (Lewisr *et al*, 2003)

7. Kandidiasis Sistemik

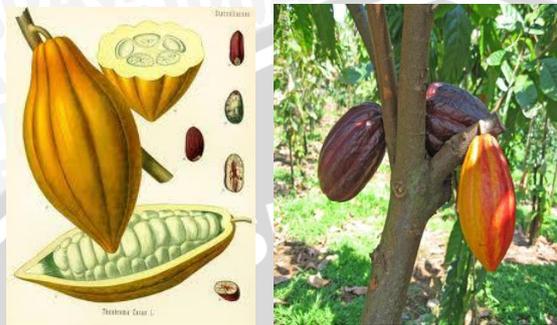


Gambar 2.12 Bentuk makulonoduler dan endoflamitis pada epitel organ (Lewisr *et al*, 2003)

2.2 Buah Kakao (*Theobroma cacao*)

2.2.1 Determinasi dan deskripsi morfologi

Berikut merupakan gambar buah *Theobroma cacao* :



Gambar 2.13 *Theobroma cacao* Sumber : Fly, 2008

Klasifikasi dan karakteristik *Theobroma cacao* (Tjitrosoepomo, 2008) :

- Divisio : Spermatophyta, Angiospermae
- Class : Dicotyledoneae
- Ordo : Malvales
- Famili : Sterculiaceae
- Genus : *Theobroma*
- Spesies : *Theobroma cacao*

Theobroma cacao adalah nama biologi yang diberikan pada pohon kakao oleh Linnaeus pada tahun 1753. *Theobroma* berarti "Makanan Tuhan". Tempat alaminya dari genus *Theobroma* adalah di bagian hutan tropis dengan banyak curah hujan, tingkat kelembaban tinggi, dan teduh. (Spillane, 2005).

Kakao dibawa oleh orang Spanyol ke Indonesia sekitar tahun 1560 melalui Filipina ke daerah Minahasa, Sulawesi Utara. Di daerah itu kakao ditanam sebagai tanaman campuran di pekarangan, dan baru dikembangkan secara luas pada tahun 1820. Pada tahun 1845 tanaman ini terserang penggerek buah kakao (PBK) dan karena ditanam tanpa

naungan maka umur tanaman hanya mencapai 12 tahun (Poedjiwidodo, 2008).

Varietas dari hasil persilangan secara alamiah *Criollo* dan *Trinitario* dijumpai di Jawa, Sumatera, Suriname, Costa Rica, Panama, Venezuela, Timur, dan Granada. Dari tipe *Trinitario* inilah maka dikembangkan sebagai klon, sehingga lahirlah klon-klon DR (Djati Runggo). Dengan penemuan klon-klon DR ini, maka perkebunan di Jawa Tengah kini berkembang sampai ke Jawa Timur, Sumatera dan daerah lainnya (Wood, 1987).

Cokelat yang dihasilkan dari buah kakao merupakan sumber pangan yang kaya lemak (30%) dan karbohidrat (60%), protein, mineral seperti magnesium, kalium, natrium, kalsium, besi, tembaga, dan fosfor, dan berbagai jenis flavonoid seperti epikatekin, epigallocatekin, prosianidin, dan komponen bioaktif lainnya. Meskipun memiliki kadar lemak dan kadar gula yang tinggi, konsumsi cokelat dalam jumlah yang wajar dinyatakan aman bagi kesehatan (Materia Medika, 2011).

2.2.2 Khasiat Tanaman Kakao

Tanaman coklat (*Theobromacacao cacao*) mempunyai potensi sebagai bahan antioksidan alami, antara lain mempunyai kemampuan untuk memodulasi sistem imun, efek kemopreventif untuk pencegahan penyakit jantung koroner dan kanker (Othman et al, 2007).

Potensi buah kakao sebagai sumber antioksidan dan pewarna alami cukup besar, mengingat kandungan polifenolnya cukup tinggi. Polifenol dapat memperkuat mekanisme pertahanan terhadap suatu

organisme sehingga memiliki sifat antimikroba, antikanker, dan antioksidan (Shandi, 2011).

Penelitian mengarah kepada kakao makin banyak dilakukan saat ini karena adanya kandungan polifenol, juga karena aktivitas antioksidan dan antimikrobanya banyak memberikan efek menguntungkan bagi kesehatan. Manfaat yang diberikan oleh kakao jauh lebih banyak dibandingkan dengan teh hitam, teh hijau, dan anggur merah sebagai antimikroba (Osman et al, 2004).

Kulit buah kakao sendiri mengandung campuran alkaloida, saponin, flavonoid atau tannin terkondensasi atau terpolimerisasi, seperti antosianidin, leukoantosianidin yang terkadang terikat dengan glukosa (IPB,2008)

2.2.3 Kandungan Kimiawi Kulit Buah Kakao

Polifenol dalam kulit buah kakao disimpai dalam sel-sel pigmen. Tiga golongan polifenol yang dapat ditemukan adalah Catechin atau flavan-3-ols (sekitar 37%), Antosianin (sekitar 4 %), dan Proantosianin (sekitar 58%). Selain itu, terdapat pula epigallocatechin gallate (EGCG), procyanidin B1, procyanidin B2, procyanidin B3, procyanidin B4, procyanidin B5, procyanidin C1, procyanidin D, quercetin, asam ferulat, asam syringat, luteonin, asam klorogenat, asam kumarat, asam kafeat, asam vanilik, dan clovamide . (Rusconi & Conti, 2009).

Dalam berbagai penelitian disebutkan bahwa aktivitas antioksidan yang utama bisa diperoleh dari komponen seperti

flavanoid, isoflavan, flavon, antosianin, dan katekin disamping vitamin C, E, dan beta karoten. Kulit buah kakao dinyatakan sebagai bahan yang kaya akan flavanoid yang erat kaitannya sebagai zat yang mempunyai kapasitas antioksidan bagi tubuh. (Murphy et al, 2003).

2.2.3.1 Saponin

Saponin adalah glikosida steroid, alkaloid steroid (steroid dengan fungsi nitrogen) atau triterpen yang ditemukan di tanaman, terutama kulit tanaman, dimana terbentuk lapisan lilin untuk proteksi (Goldenberg,2008). Saponin memberikan rasa pahit pada bahan pangan nabati. Sifat-sifat saponin antara lain mempunyai rasa pahit, membentuk busa yang stabil dalam larutan air, menghemolisa eritrosit, merupakan racun kuat untuk ikan dan amfibi, membentuk persenyawaan dengan kolesterol dan hidroksisteroid lainnya, sulit untuk dimurnikan dan diidentifikasi, dan berat molekulnya relatif tinggi (Nio, 2008).

Berdasarkan penelitian, didapatkan efek antifungal yang diduga berhubungan dengan aktivitas saponin yang bekerja dengan menurunkan tegangan permukaan (*surface tension*) membran sterol dari *Candida albicans* (Luning et al., 2008).

2.2.3.2 Tanin

Tanin adalah senyawa fenol kompleks yang memiliki berat molekul 500-3000. Tanin dibagi menjadi dua kelompok atas dasar tipe struktur dan aktivitasnya terhadap senyawa hidrolitik terutama asam, yaitu tanin

terkondensasi (*condensed tannin*) dan tanin yang dapat dihidrolisis (*hydrolyzable tannin*) (Nacz et al., 1994; Hagerman et al., 2008).

Tanin biasanya banyak ditemui di kulit kayu pada pohon, dan bertindak sebagai barier terhadap mikroorganisme seperti bakteri dan fungi, sehingga melindungi pohon itu. Tanin dinamakan juga asam tanat dan asam galotanat, ada yang tidak berwarna tetapi ada juga yang berwarna kuning atau coklat. Asam tanat mempunyai berat molekul 1.701. Tanin terdiri dari sembilan molekul asam galat dan molekul glukosa. Tanin juga dapat melindungi kulit dengan cara mengikat protein menjadi tahan terhadap enzim proteolitik (Nenden, 2007).

Mekanisme antifungi yang dimiliki tanin adalah karena kemampuannya menghambat sintesis *chytin* yang digunakan untuk pembentukan dinding sel pada fungi (Huang *et al.*, 2008). Kemampuan inhibisi sintesis *chytin* yang dimiliki oleh tanin ini disebabkan karena besarnya daya polimerasi yang terdapat pada gugus hidroksil di cincin B dalam struktur kimia tanin (Field and Lettinga, 2008).

2.3 Aktivitas Antifungi

Mekanisme antifungi adalah sebagai berikut (Siswandono and Soekardjo, 2008):

a) Gangguan pada membran sel

Gangguan ini terjadi karena adanya ergosterol dalam sel fungi. Ergosterol merupakan komponen sterol yang sangat penting dan sangat mudah diserang oleh antibiotik turunan polien. Kompleks polien-ergosterol yang terjadi dapat membentuk suatu pori dan melalui pori

tersebut konstituen esensial sel fungi seperti ion K, fosfat anorganik, asam karboksilat, asam amino dan ester fosfat bocor keluar hingga menyebabkan kematian sel fungi. Contoh: nistatin, amfoterisin B dan kandisidin.

b) Penghambatan biosintesis ergosterol dalam sel fungi

Mekanisme ini disebabkan oleh senyawa turunan imidazol yang mampu menimbulkan ketidakteraturan membran sitoplasma fungi dengan cara mengubah permeabilitas membran dan mengubah fungsi membran dalam proses pengangkutan senyawa-senyawa esensial yang dapat menyebabkan ketidakseimbangan metabolik sehingga menghambat biosintesis ergosterol dalam sel fungi. Contoh: ketokonazol, klortimazol, mikonazol, bifonazol.

c) Penghambatan sintesis protein fungi

Mekanisme ini disebabkan oleh senyawa turunan pirimidin. Efek antifungi terjadi karena senyawa turunan pirimidin mampu mengalami metabolisme dalam sel fungi menjadi suatu metabolit.

d) Penghambatan mitosis fungi

Efek antifungi ini terjadi karena adanya senyawa antibiotik griseofulvin yang mampu mengikat protein mikrotubuli dalam sel dan mengganggu fungsimitosis gelendong, menimbulkan penghambatan pertumbuhan.

2.4 Uji Aktivitas Antimikroba

Penentuan kepekaan bakteri patogen terhadap antimikroba dapat dilakukandengan salah satu dari dua metode pokok yakni dilusi atau difusi. Penting sekali untuk menggunakan metode standar untuk mengendalikan

semua faktor yang mempengaruhi aktivitas antimikroba (Brooks *et al.*, 2008).

2.4.1 Metode Dilusi

Metode ini menggunakan antimikroba dengan kadar yang menurun secara bertahap, baik dengan media cair atau padat. Kemudian media diinokulasi bakteri atau fungi uji dan dieramkan. Tahap akhir antimikroba dilarutkan dengan kadar yang 15 menghambat atau mematikan. Uji kepekaan cara dilusi agar memakan waktu dan penggunaannya dibatasi pada keadaan tertentu saja. Uji kepekaan cara dilusi cair dengan menggunakan tabung reaksi, tidak praktis dan jarang dipakai, namun kini ada cara yang lebih sederhana dan banyak dipakai, yakni menggunakan *microdilution plate*. Keuntungan uji mikrodilusi cair adalah bahwa uji ini memberi hasil kuantitatif yang menunjukkan jumlah antimikroba yang dibutuhkan untuk mematikan bakteri (Brookset *al.*, 2008).