

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Candida albicans*

2.1.1 Taksonomi *Candida albicans*

Taksonomi dari *Candida albicans* (Dinakaran, 2008)

Kingdom	: Fungi
Phylum	: Ascomycotina
Class	: Saccharomycetes
Ordo	: Saccharomycetales
Family	: Saccharomycetaceae
Genus	: <i>Candida</i>
Spesies	: <i>Candida albicans</i>

2.1.2 Morfologi dan Karakteristik Umum *Candida albicans*

Candida albicans adalah jamur dimorfik yang ada sebagai komensal dari hewan berdarah panas termasuk manusia. *Candida albicans* dapat menyebabkan berbagai infeksi, tergantung pada sifat dari host yang mendasari infeksi. Oleh karena itu, infeksi *Candida albicans* (kandidiasis) sangat jarang terjadi pada orang sehat.

Sebuah gambaran menarik dari *Candida albicans* adalah kemampuannya untuk tumbuh dalam dua cara yang berbeda, reproduksi dengan tunas yang kemudian membentuk ellipsoid bud dan dalam bentuk hifa, yang dapat secara berkala berfragmen dan menimbulkan miselia baru atau yeast-like form (Gambar 2.1).

Transisi antara dua fenotipe dapat diinduksi secara in vitro ketika menanggapi beberapa isyarat lingkungan seperti pH, suhu atau senyawa-senyawa yang berbeda seperti Nacetylglucosamine atau prolin. Namun, kriteria yang paling penting untuk patogenisitas adalah induksi bentuk miselium oleh serum atau makrofag (Molero, et al. 1998).

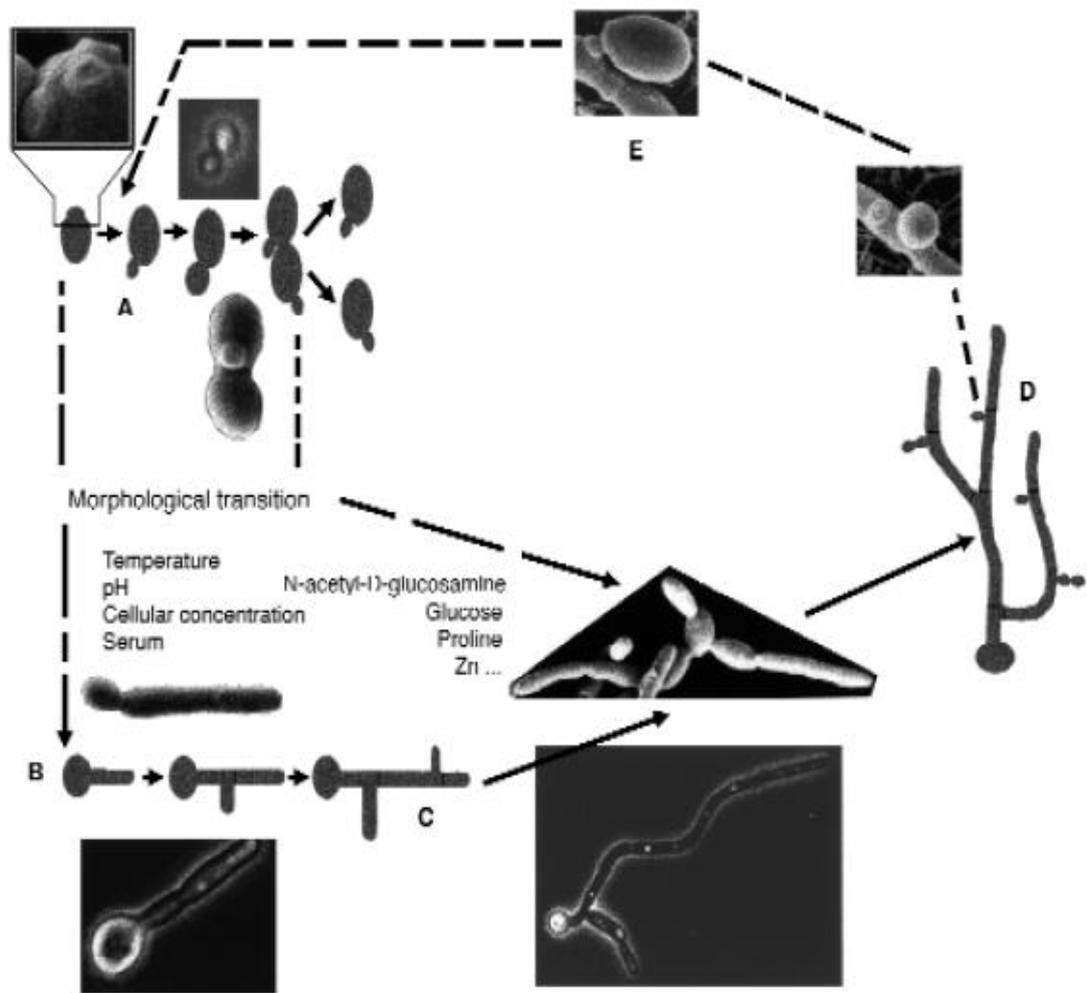
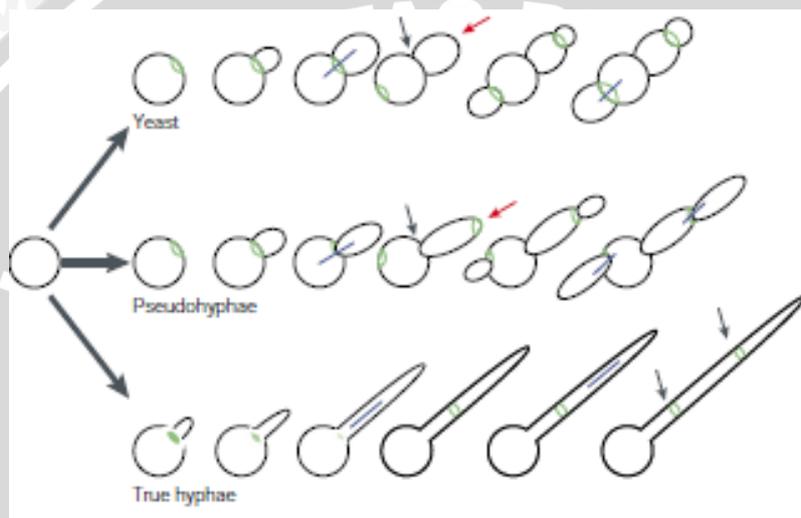


Fig. 1 *Candida albicans* dimorphism. (A) Blastospores are unicellular forms of the fungus that divide by budding. (B) In the presence of some environmental factors, cylindrical outgrowth is initiated on the surface of a blastospore forming a germ tube. (C) Germ tubes grow and septa are laid down behind the extending apical tip to form a hypha. (D) Hyphal branches and/or secondary branches are produced just behind newly laid-down septa, constituting a micelium. (E) Secondary blastospores become separated from the filament. The main factors that favour filamentation (yeast → hyphae) are: temperature 35°C, pH 7.0, an inoculum of 1×10^6 blastospores/ml, and the presence of different compounds, such as N-acetylglucosamine, proline or serum

Gambar 2.1 Transisi morfologi dari *Candida albicans* (Molero, et al. 1998).

Candida albicans dapat terbagi dalam tiga bentuk, yaitu sel ragi (juga dikenal sebagai blastospora), sel *pseudohyphal* dan *true hyphal cells*. Sel ragi

berbentuk bulat sampai ovoid dan terpisah dengan mudah dari satu sama lain . Sel *pseudohyphal* berbentuk memanjang, sel ellipsoid raginya tetap melekat satu sama lain dan biasanya tumbuh dalam pola percabangan yang memfasilitasi pencarian makanan untuk nutrisi dari sel tua dan koloni. *True hyphal cells* panjang dan sangat terpolarisasi, dengan sisi sejajar dan tidak ada konstiksi yang jelas antar sel (Berman dan Sudbery, 2002).



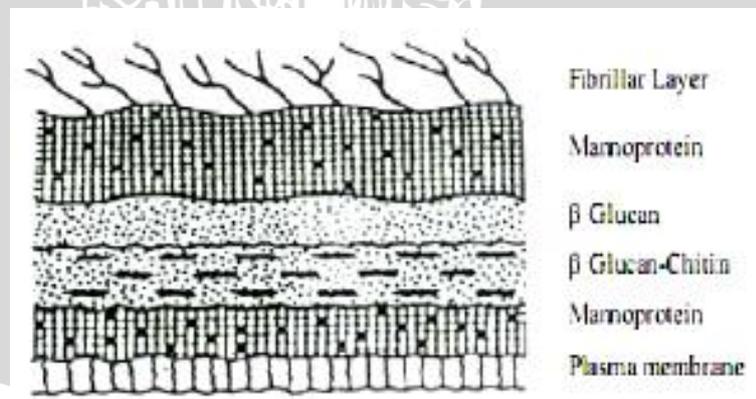
Gambar 2.2 Gambaran tiga bentuk sel *Candida albicans* (Berman dan Sudbery, 2002).

Candida albicans mempunyai struktur dinding sel yang kompleks dan dinamis, tebalnya 100-400 nm. Dinding sel *Candida albicans* terdiri dari lima lapisan yang berbeda. Komposisi primernya terdiri dari berbagai polisakarida seperti glukosa, mannan, dan khitin. Glukosa dan mannan, keduanya terutama memberi struktur sel, sedangkan yang terakhir, mannan, yang merupakan protein, turut berperan dalam membentuk antigen utama organisme (Segal dan Bavin.1994).

Lapisan luar dinding sel *Candida albicans* terdiri dari mannoprotein yang terglisosilasi kuat, yang berasal dari permukaan sel. Lapisan ini terlibat dalam pengenalan antar sel (*cell to cell recognition events*), menentukan sifat permukaan sel dan berperan penting dalam interaksi dengan hospes. Lapisan

dalam terdiri dari β -glukan dan khitin. β -glukan ini merupakan komponen utama *Candida albicans*, meliputi sekitar 50—60% berat dinding selnya. Meskipun khitin hanya meliputi 1—10% berat dinding selnya, tetapi zat ini merupakan konstituen dinding sel *Candida albicans* yang penting. Khitin terdistribusi pada septa antara kompartemen sel independen, *budding scar*, cincin antara sel induk dan tunasnya (blastospora). Kekuatan mekanis dinding sel *Candida albicans* ditentukan oleh lapisan dalam ini. Selain glukan, mannan, dan khitin, dinding sel *Candida albicans* juga terdiri atas protein sekitar 6-25% dan lipid sekitar 1-7% (Tjampakasari.2006)

Dinding sel *C. albicans* merupakan sebuah struktur elastis yang menyediakan perlindungan fisik dan dukungan osmotik, serta menentukan bentuk sel. Dinding sel adalah mediator utama interaksi antara sel jamur dan substrat hospes. Interaksi ini mengakibatkan terjadinya proses adhesi ke jaringan hospes dan diperkirakan sebagai salah satu faktor virulensi penting dalam perkembangannya menjadi organisme patogen (Umeyama dan Kaneko. 2006).



Gambar 2.3 Struktur dinding sel *Candida albicans* (Segal dan Bavin, 1994)

Nukleus dipisahkan dari sitoplasma oleh membran yang terdiri dari dua lapisan. Semua DNA kromosom tersimpan dalam nukleus, tersimpan dalam serat-serat kromatin. Nukleus juga berperan didalam reproduksi *Candida*

albicans. Sitoplasma pada *Candida albicans* berisi mikrotubul dan mikrofilamen. Mikrofilamen berperan penting dalam terbentuknya perpanjangan hifa (Reiss et al. 1992).

Membran sel *C. albicans* seperti sel eukariotik lainnya terdiri dari lapisan fosfolipid ganda. Membran protein ini memiliki aktifitas enzim seperti mannan sintase, khitin sintase, glukon 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 (Reiss et al.1992).

Mitokondria pada *Candida albicans* merupakan pembangkit daya sel. Dengan menggunakan energi yang diperoleh dari penggabungan oksigen dengan molekul-molekul makanan, organel ini memproduksi ATP (Tjampakasari.2006).

2.2 Kandidiasis Oral

Kandidiasis sejauh ini merupakan infeksi fungal pada oral yang paling sering terjadi pada manusia dan memiliki ciri klinis yang bervariasi. Hal ini membuat pelaksanaan diagnosa menjadi sulit. Sebanyak 30%-50% manusia memiliki organisme ini didalam rongga mulutnya tetapi tidak menimbulkan infeksi. Jumlah organisme *Candida albicans* dalam rongga mulut semakin banyak sesuai dengan bertambahnya usia. *Candida albicans* dapat mencapai jumlah 60% dalam rongga mulut seorang pasien berusia 60 tahun, tanpa menimbulkan infeksi pada oral mukosa. Setidaknya terdapat tiga faktor umum yang menentukan apakah terdapat bukti terjadinya infeksi:

1. Status imun dari host
2. Kondisi lingkungan rongga mulut
3. Keberadaan *Candida albicans*

Dahulu kandidiasis hanya dianggap menginfeksi manusia yang terkena penyakit lain. Namun, sekarang ditemukan bahwa kandidiasis dapat berkembang pada orang yang sehat. (Neville, 2002)

2.2.1 Klasifikasi dan Gejala Klinis

Kandidiasis pada mukosa oral menimbulkan bermacam macam variasi pada tanda klinisnya. Adapun kandidiasis bisa dikelompokkan sebagai berikut :

1. Pseudomembran kandidiasis.

Infeksi *Candida albicans* yang paling mudah untuk dikenali adalah pseudomembran kandidiasis, biasa juga disebut *thrush*. Pseudomembran kandidiasis dikarakteristikan dengan adanya plak yang berbentuk seperti keju atau dadih dari susu pada mukosa rongga mulut. Komposisi plak putih tersebut adalah kumpulan hifa yang menyusut, *yeast* , sel epitel deskuamatif, dan debris. Plak tersebut dapat dihilangkan dengan cara menyobeknya dengan kain kasa kering atau dengan ujung lidah. Setelah dihilangkan, mukosa yang berada dibawah plak tersebut akan terlihat normal dengan warna kemerahan. Pseudomembran kandidiasis dapat diawali dengan adanya pemaparan antibiotik berspektrum luas atau sebagai dampak dari sistem imun pasien seperti yang terlihat pada pasien dengan leukemia atau HIV.

Gejala yang sering timbul, biasanya ringan, terdiri dari sensasi terbakar atau rasa tidak nyaman pada rongga mulut. Plak terdistribusi pada mukosa bukal, palatum, dan dorsal lidah.

2. Erythematous kandidiasis

Pasien dengan erythematous kandidiasis tidak menunjukkan plak putih sebagai ciri klinis. Beberapa ciri klinis yang dapat muncul adalah kandidiasis atrofi akut atau rasa sakit pada mulut. Hal ini biasanya disebabkan oleh antibiotik berspektrum luas. Pasien sering merasa mulut mereka terasa panas. Sensasi rasa panas ini biasanya diikuti dengan hilangnya papila filiformis pada bagian dorsal lidah. Bentuk erythematous yang lain biasanya asimtomatik dan kronik. Termasuk kondisi atrofi pada papila sentral lidah atau *median rhomboid glossitis*. Secara klinis, atrofi papilla sentral muncul sebagai pembatas daerah erythematous yang mengenai garis tengah posterior dorsal lidah dan sering asimptomatik. Erythema terjadi dikarenakan hilangnya papila filiformis pada area ini. Lesi biasanya simetri, permukaannya halus hingga berlobus.

3. Kronik hiperplastik kandidiasis

Pada beberapa pasien dengan kandidiasis oral, terdapat plak putih yang tidak dapat dihilangkan dengan dikerok, dalam kondisi ini istilah yang digunakan adalah kronik hiperplastik kandidiasis. Organisme *Candida* dapat menyebabkan lesi hiperkeratosis. Lesi tersebut biasanya berlokasi di mukosa bukal anterior dan tidak dapat dibedakan dari leukoplakia.

4. Kandidiasis mukokutan

Kandidiasis oral yang parah dapat terlihat sebagai komponen dari kelainan imunologi yang disebut sebagai kandidiasis mukokutan. Masalah imun biasanya muncul awalnya ketika pasien mulai terinfeksi *kandida* pada mulut, kuku, kulit, dan permukaan mukosa lainnya. Lesi pada rongga mulut muncul dengan bentuk tebal, berupa plak putih yang tidak dapat dikerok (kronik hiperplastik kandidiasis) (Neville, 2002).

2.2.2 Patogenesis dan Temuan Patologis

Mekanisme pertahanan tubuh pada *integumen*/kulit yang utuh merupakan perlawanan pertama terhadap infeksi *Candida albicans*. Hal-hal yang memicu maserasi/pelunakan pada kulit akan memunculkan tempat potensial untuk invasi *Candida albicans*, bahkan pada individu yang sehat.

Sel dendritik berperan dalam mempertahankan integritas kulit dan mukosa. Bila *Candida albicans* menginvasi dermis atau masuk ke aliran darah, sel leukosit polymorphonuclear (sel PMN) berperan penting pada pertahanan tubuh karena sel PMN mampu merusak pseudohifa, memfagositosis dan membunuh blastopora.

Berdasarkan penelitian, enzim mieloperoksidase, hydrogen peroksida, dan anion superoksida merupakan mekanisme utama untuk membunuh *Candida albicans* secara intraseluler. Di samping itu, neutrofil, monosit dan eosinofil juga memiliki fungsi fagositosis seperti sel dendritik. Tetapi, neutrofil dan monosit hanya sedikit mempunyai mieloperoksidase, dimana hal ini menentukan kapasitas untuk membentuk hidrogen peroksida dan anion superoksida untuk membunuh *Candida albicans* dengan efektif. Sel-sel lain seperti sel endothelial dan sel epitel juga dapat menelan organisme, namun tidak memiliki efek membunuh secara langsung (Neville, 2002).

2.2.3 Penatalaksanaan

Penentuan diagnosis dapat didukung dengan cara melakukan identifikasi blastopora dan pseudohifa pada pewarnaan *smear* dari lesi. Kultur biasanya dilakukan pada Sabouraud's medium dengan pewarnaan histologi *Periodic-acid schiff* (PAS). Perawatan dari kandidiasis antara lain dapat dilakukan dengan beberapa cara, antara lain: mengurangi merokok, merawat faktor predisposisi

atau faktor yang memicu timbulnya kandidiasis, meningkatkan OH, dan pemberian obat antifungal (Scully, 1999).

Pemberian obat-obatan antifungal juga efektif dalam mengobati infeksi jamur. Terdapat dua jenis obat antifungal, yaitu obat anti fungal topikal dan sistemik. Pada awal abad 20 digunakan gentian violet untuk pengobatan antifungal topikal, namun karena perkembangannya yang telah menjadi resisten dan adanya efek samping seperti meninggalkan stain pada mukosa oral, obat itu diganti dengan *Nystatin* yang ditemukan pada tahun 1951 dan *Amphotericin B* pada tahun 1956. Obat-obat tersebut bekerja dengan mengikat sterol pada membran sel jamur dan mengubah permeabilitas membran sel. *Nystatin* merupakan obat antifungal yang paling banyak digunakan. Obat antifungal sistemik digunakan pada pasien yang tidak mempan terhadap antifungal topikal dan pada resiko tinggi menderita infeksi sistemik (Zunt, 2000).

2.3 Cincou hijau rambut (*Cyclea barbata* Miers)

2.3.1 Taksonomi cincou hijau rambut (*Cyclea barbata* Miers)

Dalam tatanama atau sistematika (taksonomi) tumbuhan, cincou diklasifikasikan sebagai berikut (Ananta. 2000). :

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Kelas	: Dicotylediaae
Ordo	: Ronales
Famili	: Manispermaceae
Genus	: Cyclea
Spesies	: <i>Cyclea barbata</i> Miers

2.3.2 Daerah asal dan penyebaran daun cincau hijau rambat (*Cyclea barbata* Miers)

Cyclea barbata (Menispermaceae) secara resmi dipublikasi oleh Miers di tahun 1871 (Contrib. Bot. 3: 237), berdasarkan pada koleksi tanaman yang dibuat oleh Wallich dari Burma dan Taong Dong (wall. Cat. No. 4978 Aa and 4978E respectively, 1831-1832). *Cyclea barbata* terdistribusi di wilayah Malaysia dan tersebar juga di pulau pulau sekitarnya seperti Java, Burma, Siam, Cochinchina and is Assam in India (Manilal et.al, 1984).

2.3.3 Morfologi Cincau Hijau Rambut (*Cyclea barbata* Miers)



Gambar 2.4 Tanaman Cincau Hijau Rambut (*Cyclea barbata* Miers)

Daun cincau hijau rambat (*Cyclea barbata* Miers) berbentuk perisai, bagian tengahnya melebar berbentuk bulat telur, sehingga keseluruhan bentuknya menyerupai jantung. Permukaan bawah daun berbulu halus dan permukaan atasnya berbulu kasar serta jarang. Panjang daun bervariasi antara 60-150 mm dan mempunyai tulang daun menjaring. (Pitojo, 1998)

Bunga tanaman ini tumbuh dari ketiak daun atau kadang-kadang dari batangnya. Bunga jantan berwarna hijau muda yang panjangnya 30-40 mm dan memiliki kelopak 4-5 buah, sedangkan bunga betina lebih kecil dengan panjang 0,7- 1,0 mm dan mempunyai daun kelopak 1-2 buah dan memiliki 1-2 helai mahkota bunga. Benang sari terdiri dari satu tangkai sari dengan kepala

bergerombol di ujungnya. Buah tanaman *Cyclea barbata* L. Miers berbentuk bulat seperti kopi dan agak berbulu, setiap buah mengandung 1-2 biji yang keras berbentuk bulat telur (Sunanto, 1995).

2.3.5 Kandungan Daun Cincau Hijau Rambut (*Cyclea barbata* Miers)

Daun cincau hijau rambut (*Cyclea barbata* Miers) mengandung gizi sebagai berikut: energi 122 kkal, protein 6,0 gram, lemak 1,0 gram, karbohidrat 26,0 gram, serat kasar 6,23 gram, kalsium 100 mg, fosfor 100 mg, zat besi 3,3 mg, nilai vitamin A 107,50 S.I, vitamin B1 80 mg, vitamin C 17 mg, air 66,0 gram (Pitojo, 2008). Selain itu daun cincau hijau rambut (*Cyclea barbata* Miers) juga mengandung banyak pati dan alkaloid *cycleine* yang bisa menyebabkan rasa pahit. Komponen alkaloid yang terkandung pada cincau hijau rambut (*Cyclea barbata* Miers) lebih banyak daripada yang terdapat pada cincau hitam (Herawati, 2005).

Daun cincau hijau rambut (*Cyclea barbata* Miers) telah diteliti mengandung saponin dan flavonoid. Daun cincau memiliki kandungan klorofil yang relatif tinggi (hampir sama dengan bayam dan pegagan), dan klorofil tersebut ternyata dapat larut dalam air. Daun cincau hijau rambut (*Cyclea barbata* Miers) juga diketahui memiliki efek anti bakteri yang setara dengan tetrasiklin terutama terhadap bakteri disentri *Shigella dysentryae* (Wikynikita, 2011).

2.3.6 Manfaat Daun Cincau Hijau Rambut (*Cyclea barbata* Miers)

Secara tradisional tanaman cincau hijau rambut (*Cyclea barbata* Miers) mempunyai efektivitas sebagai obat penurun panas, obat radang lambung, dan penurun tekanan darah tinggi. Efek anti radang pada cincau hijau disebabkan kandungan flavonoid yang berfungsi sebagai antipiretik dan anti radang (Katrin et al, 2012).

Berdasarkan hasil penelitian cincau hijau rambat (*Cyclea barbata* Miers) yang meliputi gel cincau hijau, batang dan akar mempunyai kemampuan menghambat proliferasi sel kanker, anti alergi, anti inflamasi dan immunosupresan (Herawati, 2005).

2.4 Flavonoid

Flavonoid ditemukan pada buah, sayur, kacang, biji, batang dan bunga, seperti pada teh, *wine*, propolis dan madu. Fungsi flavonoid dalam bunga adalah untuk memberikan warna menarik bagi penyerbuk tanaman (Cushnie dan Lamb, 2005).

Pada daun, senyawa ini dipercaya untuk meningkatkan fungsi fisiologis kelangsungan hidup tanaman, salah satunya untuk melindungi tanaman dari jamur patogen dan UV-B radiasi. Selain itu, flavonoid terlibat dalam fotosensitisasi, transfer energi, tindakan hormon pertumbuhan tanaman dan pengatur pertumbuhan, kontrol respirasi dan fotosintesis, morfogenesis dan penentuan seks (Cushnie dan Lamb, 2005).

Kemampuan luas flavonoid untuk menghambat perkecambahan spora patogen tanaman, telah membuat mereka juga diusulkan untuk digunakan melawan patogen jamur manusia (Harborne dan Williams, 2000).

Menurut penelitian, flavonoid secara luas terdapat pada tanaman yang dapat dikonsumsi dan sebelumnya telah digunakan dalam pengobatan tradisional, sehingga mereka cenderung memiliki toksisitas minimal. Saat ini, subjek medis penelitian tentang flavonoid meningkat. Flavonoid dilaporkan memiliki banyak kegunaan, termasuk aktivitas anti-inflamasi, aktivitas estrogenik,

enzim penghambat aktivitas antimikroba, antialergi, aktivitas antioksidan, kegiatan vaskular dan aktivitas antitumor sitotoksik (Cushnie dan Lamb, 2005).

2.5 Saponin

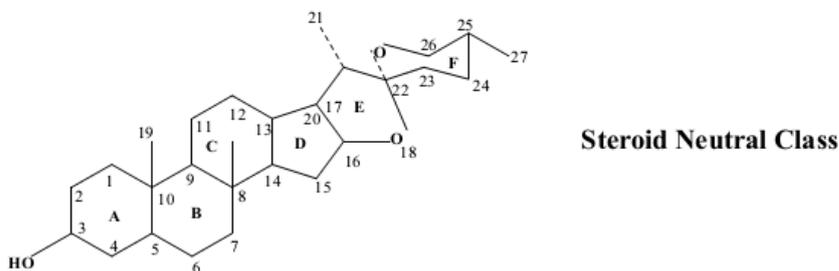
Saponin adalah komponen bioaktif yang umumnya diproduksi oleh tanaman. Saponin mempunyai aktivitas biologi yang meliputi antibakterial, antifungal, antiviral dan antitumoral. Adanya aktivitas ini disebabkan karena saponin dapat berinteraksi dengan sel membran (Thakur et al. 2011).

Senyawa polar yang tertarik dalam ekstrak ethanol seperti saponin, dan flavonoid mempunyai target aktivitas pada sel jamur dengan membentuk senyawa kompleks dengan sterol dari dinding sel, dan selanjutnya mempengaruhi permeabilitas membran sel, sintesis asam nukleat, fosforilasi oksidatif dan transport elektron yang mengakibatkan gangguan metabolisme dan penghambatan pertumbuhan jamur (Viaza, 1991). Mekanisme aksi dari saponin dan flavonoid ini dapat juga menyebabkan kematian sel (Kumalasari dan Sulistyaningsih.2011).

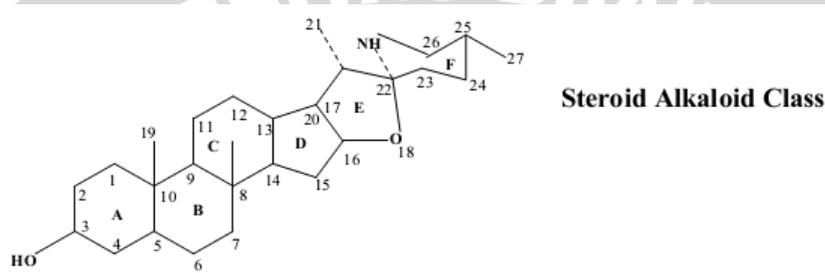
Nama saponin diambil dari Genus suatu tumbuhan yaitu Saponaria, akar dari famili Caryophyllaceae dapat dibuat sabun. Saponin juga bisa didapatkan dalam beberapa famili tumbuhan yang lain. Peran saponin pada tumbuhan adalah untuk proteksi melawan patogen (Price et al. 1987).

Saponin adalah glikosida yang aglikonnya disebut sapogenin. Sapogenin mengikat sakarida yang panjangnya bervariasi dari monosakarida. Monosakarida yang sering dijumpai pada saponin adalah D-Glukosa, D-Galaktosa², D-Fructose, 3-methyl-D-glucose, D-xylose, L-arabinose, L-rhamnose, L-fucose, D-apiose, and D-chinovose (Thakur et al. 2011).

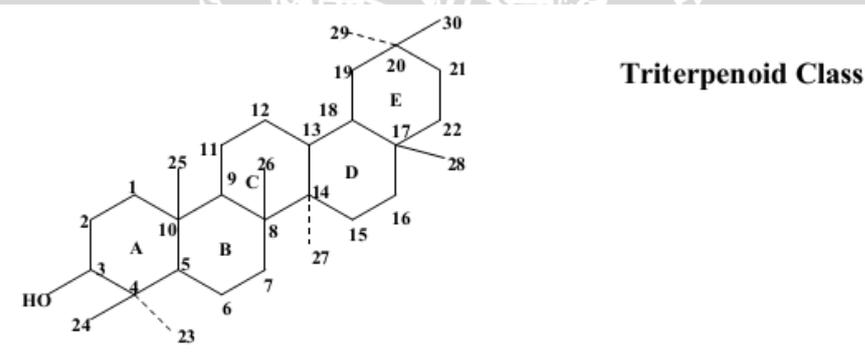
Saponin terbagi menjadi 3 grup utama :



Gambar 2.5 Steroid Neutral Class (Thakur et al. 2011)



Gambar 2.6 Steroid Alkaloid Class (Thakur et al. 2011)



Gambar 2.7 Triterpenoid Class (Thakur et al. 2011)

Pada saponin terdapat dua kelas utama dari Aglycon yaitu Steroid dan Triterpenoid (gambar. 1-3). Kelas Steroid terdiri dari dua macam yaitu Netral (gambar. 1) dan yang kedua Alkaloid Steroid (gambar. 2). Triterponoid saponin ditemukan terutama pada tanaman dikotil, sedangkan steroid saponin banyak ditemukan pada monokotil (Madland.2013).

2.6 Mekanisme kerja zat anti fungal

Mekanisme kerja zat anti fungal adalah dengan cara menghambat metabolisme, mengakumulasi globula lemak di dalam sitoplasma sel, mengurangi jumlah mitokondria, merusak membran nukleus dan mereduksi miselium, sehingga terjadi pemendekan pada ujung hifa dan miselium lisis (Nurmansyah, 2004).

Ketokonazol, merupakan obat antifungal turunan imidazol sintetis dengan struktur mirip mikonazol dan klotrimazol yang mempunyai efek penyembuhan klinis dan mikologis sebesar 85-95%. Mekanisme kerja ketokonazol yaitu dengan menghambat enzim P-450 sitokrom sehingga mengganggu sintesis ergosterol yang merupakan komponen penting dari membran sel jamur (Nauli, 2010).

