

BAB II

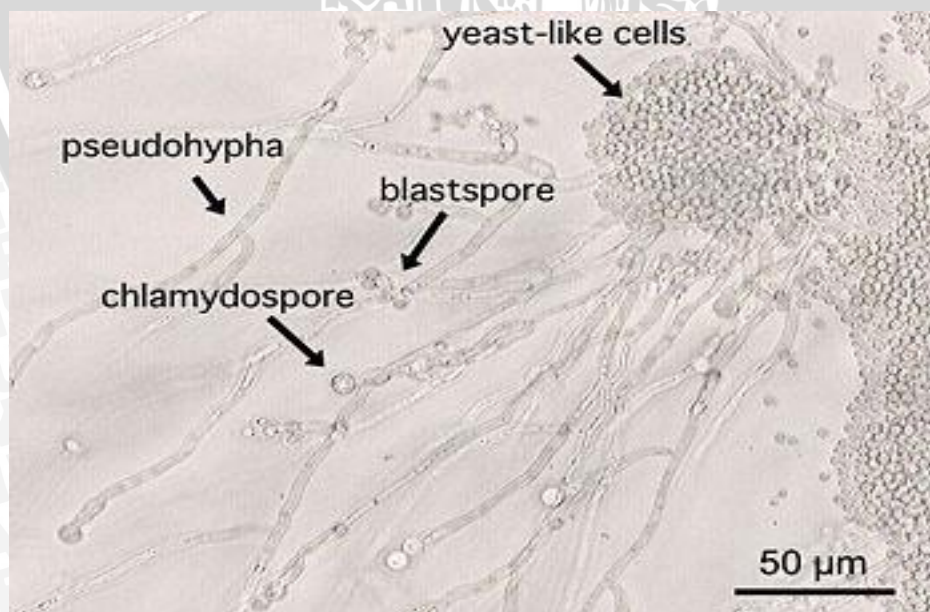
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Candida albicans*

2.1.1 Morfologi dan Identifikasi

Klasifikasi *Candida albicans* (Brooks et al., 2005) :

- Divisio : *Thallophyta*
- Subdivisio : *Fungi*
- Classis : *Deuteromycetes*
- Ordo : *Moniliales*
- Familia : *Cryptococcaceae*
- Genus : *Candida*
- Spesies : *Candida albicans*



Gambar 2.1 *Candida albicans*

Pada sediaan apus eksudat, *Candida* tampak seperti ragi lonjong, kecil, ber dinding tipis, bertunas, gram positif, berukuran 2-3 x 4-6  $\mu\text{m}$ , 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, ia juga bisa menghasilkan hifa sejati. *Candida* berkembang biak dengan *budding* (Kayser et al., 2005).

Pada agar saboraaud 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).

*C. albicans* dapat tumbuh pada suhu 37°C dalam kondisi aerob atau anaerob. Pada kondisi anaerob, *C. albicans* mempunyai waktu generasi yang lebih panjang yaitu 248 menit dibandingkan dengan kondisi pertumbuhan aerob yang hanya 98 menit. Walaupun *C. albicans* tumbuh baik pada media padat tetapi kecepatan pertumbuhan lebih tinggi pada media cair dengan digoyang pada suhu 37°C. Pertumbuhan juga lebih cepat pada kondisi asam dibandingkan dengan pH normal atau alkali (Biswas dan Chaffin, 2005).

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 maltose, 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).

Struktur fisik *Candida albicans* terdiri dari dinding sel, membran sel, sitoplasma dan nukleus. 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. Dinding sel *Candida albicans* terdiri dari lima lapisan yang berbeda. Membran sel *Candida albicans* seperti sel eukariotik lainnya terdiri dari lapisan fosfolipid ganda. Membran protein ini memiliki aktifitas enzim seperti mannan sintase, chitin sintase, glukan sintase, ATPase dan protein yang mentransport fosfat. Terdapatnya membrane 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).

Komposisi makromolekul pada membrane sel yaitu (1) komponen karbohidrat (70-90%) terdiri atas mannoprotein yaitu mannan atau polimer manosa yang berhubungan dengan glikoprotein,  $\beta$ -glukan atau polimer glukosa, dan kitin atau homopolimer N-acetyl-D-glucosamine (GlcNAc) dengan ikatan  $\beta$

1,4, (2) komponen protein (6-25%), dan (3) komponen lipid (1-7%) (Chaffin et al., 1998).

### 2.1.2 Struktur Antigen

Berdasarkan reaksi ikatan antigen-antibodi, *Candida albicans* dikelompokkan ke dalam 2 serotype, yaitu (Yu et al., 1967) :

- a. *Candida albicans* serotype A, mempunyai determinan antigen pada permukaan selnya sehingga dengan reaksi ikatan antigen-antibodi terjadi aglutinasi positif.
- b. *Candida albicans* serotype B, tidak memiliki antigen pada permukaan selnya sehingga dengan adanya reaksi antigen-antibodi tidak terjadi aglutinasi.

Tes aglutinasi dengan serum yang terabsorpsi menunjukkan bahwa semua strain *Candida albicans* termasuk dalam dua kelompok besar serologic A dan B. Kelompok A mencakup *C. tropicalis*. Ekstrak *Candida* untuk tes serologic dan kulit tampaknya terdiri atas campuran antigen. Antibodi ini dapat diketahui melalui presipitasi, imunodifusi, immunoelektroforesis balik, aglutinasi lateks, dan tes-tes lainnya, tetapi pengenalan antibody sirkulasi ini tidak terlalu membantu dalam mendiagnosis penyakit akibat *Candida*. Pada kandidiasis yang tersebar sering terdapat antigen mannan dari *Candida* yang beredar, dan kadang-kadang dapat ditemukan antibody presipitasi terhadap antigen nonmannan. Sebenarnya semua serum manusia normal akan mengandung antibody IgG terhadap *Candida* mannan. (Jawetz et al., 1996)

Komponen mannan atau lebih tepat disebut sebagai *Phosphomannoprotein* atau *Phosphopeptidemannan complex* merupakan komponen yang banyak ditemukan pada membran sel *Candida albicans* dan merupakan antigen utama yang memberikan respon spesifik pada beberapa reaksi serologic yang dilakukan. Hal ini disebabkan karena struktur kimia mannan itu sendiri memiliki epitope pada membrane sel fungi dan dapat digunakan untuk serospesifik (Chaffin et al., 1998).

### 2.1.3 Virulensi *Candida albicans*

Faktor virulensi *Candida* yang menentukan adalah dinding sel. Dinding sel merupakan bagian yang berinteraksi langsung dengan sel inang. Dinding sel *Candida* mengandung zat yang penting untuk virulensinya, antara lain turunan mannoprotein yang mempunyai sifat immunosupresif sehingga mempertinggi pertahanan fungi terhadap imunitas inang. *Candida* tidak hanya menempel, namun juga penetrasi ke dalam mukosa. Enzim proteinase aspartil membantu *Candida* pada tahap awal invasi jaringan untuk menembus lapisan mukokutan yang berkeratin (Chaffin et al., 1990). 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 (Chaffin et al., 1998).

### 2.1.4 Patogenesis

*C. albicans* adalah fungi komensal yang secara normal hidup di mukosa manusia maupun hewan. Infeksi oleh fungi ini disebut kandidiasis. Penyakit ini terdapat di seluruh dunia, menyerang semua umur baik laki-laki maupun perempuan. Penyakit ini timbul apabila terdapat factor predisposisi baik factor yang bersifat endogen maupun eksogen (Narins et al, 2003; Kuswadji, 2006).

Sumber utama infeksi *Candida* adalah flora normal dalam tubuh pada pasien dengan system imun yang menurun. Dapat juga berasal dari luar tubuh. Contohnya pada bayi baru lahir mendapat *Candida* dari vagina ibunya (pada waktu lahir atau masa hamil) atau dari staf rumah sakit, dimana angka terbawanya *Candida* sampai 58%, meskipun masa hidup spesies *Candida* di kulit sangat pendek. Transmisi *Candida* antara staf rumah sakit dengan pasien, pasien dengan pasien bisaanya mencul pada unit khusus, contohnya unit luka bakar, unit geriatric, unit hematologi, unit bedah, *Intensive Care Unit* dewasa dan neonates dan unit transplantasi (Anaissie et al., 2007)

Faktor-faktor predisposisi yang berkaitan dengan infeksi *Candida* (Kuswadji, 2005) :

Faktor endogen :

#### 1. Perubahan fisiologis

- a. Kehamilan, adanya perubahan pH pada vagina
- b. Kegemukan, karena banyaknya keringat
- c. Debilitas

- d. Iatrogenik
- e. Endokrinopati, gangguan gula darah pada kulit
- f. Penyakit-penyakit kronik dengan keadaan umum yang buruk
- g. Pemberian antimikroba yang intensif
- h. Terapi progesterone
- i. Terapi kortikosteroid
- j. Penyalahgunaan narkotika intravena

2. Umur : Orang tua dan bayi lebih mudah terinfeksi, dikarenakan status imunologisnya yang tidak sempurna.

3. Imunologik.(imunodefisiensi)

Faktor eksogen :

1. Iklim, panas dan kelembaban menyebabkan perspirasi meningkat
2. Kebersihan kulit
3. Kebiasaan, sebagai contoh kebiasaan merendam kaki yang terlalu lama dapat menimbulkan maserasi dan memudahkan masuknya fungi.
4. Kontak dengan penderita (Kuswadji, 2005; Tortora et al., 2004; Brooks et al., 2007)

Infeksi *Candida* berkaitan dengan perubahan bentuk sel-sel *Candida* dari bentuk *yeast* menjadi bentuk *mycelium*. Bentuk *mycelium* berbentuk panjang dengan struktur seperti akar yang disebut rhizoid. Rhizoid dapat menembus

mukosa yang terdapat di mulut dan vagina, dan dapat juga masuk melalui sel-sel epitel di saluran cerna. Invasi ini dapat berlanjut hingga ke pembuluh darah dan menyebabkan septikemia. Selain itu penggunaan kortikosteroid dan antibiotic spektrum luas dalam jangka waktu yang lama juga mempermudah terjadinya infeksi oleh fungi ini (Narins et al, 2003; .Kayser et al, 2005)

Infeksi oleh *Candida* melibatkan perlekatan pada sel-sel epitel, kolonisasi, penetrasi sel-sel epitel, dan invasi vaskular yang diikuti dengan penyebaran, perlekatan dengan sel-sel endotel dan penetrasi ke jaringan. Terdapat Sembilan faktor virulen pada *C. albicans*, yaitu (Arenas, 2001) :

- a. Perubahan fenotip
- b. Bentuk dan susunan hifa
- c. *Thigmotropism*
- d. *Hydrophobicity*
- e. Molekul-molekul yang bersifat virulen terhadap permukaan mukosa maupun epitel
- f. Kemampuan untuk meniru molekul-molekul permukaan
- g. Produksi enzim yang bersifat litik
- h. Tingkat pertumbuhan
- i. Kebutuhan nutrisi

Pada penyuntikan intravena terhadap tikus atau kelinci, suspensi padat *Candida albicans* menyebabkan abses yang tersebar luar, khususnya di ginjal,



dan menyebabkan kematian kurang dari satu minggu. Secara histologic, 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 (Jawetz et al., 1996)

### 2.1.5 Manifestasi Klinik

Penyakit yang disebabkan oleh *C. albicans* dapat dibagi atas kandidiasis selaput lendir, kandidiasis kutis, kandidiasis sistemik, dan reaksi id (Candidid). Kandidiasis selaput lendir dapat berupa oral kandidiasis (*thrush*), *perléche*, vulvovaginitis, balanitis atau balanopostitis, kandidiasis mukokutan kronik, kandidiasis bronkopulmoner dan paru. Pada kandidiasis oral terlihat mukosa yang berwarna merah yang diselubungi bercak-bercak putih. Bercak-bercak putih ini biasanya bersifat *asymptomatic*, tetapi dapat juga diikuti dengan perasaan terbakar (*burning sensation*). Lesi dapat berbentuk difus maupun lokal, bersifat erosif, dan berbentuk seperti pseudomembran. Pada vaginitis dapat ditemukan peradangan yang diikuti dengan leucorrhea dan gatal-gatal, dapat juga

ditemukan dysparenia apabila lesi telah mencapai vulva dan perineum (Kuswadji, 2005).

Kandidiasis yang telah masuk ke dalam aliran darah dapat menyebar ke berbagai organ seperti ginjal, limpa, jantung, otak, dan menimbulkan berbagai penyakit seperti endokarditis, meningitis, endophtalmitis dan pielonefritis (Arenas, 2001; Narins et al, 2003; Brooks et al, 2004; Kayser et al, 2005; Kuswadji, 2005).

Kandidiasis mukokutan kronik timbul karena adanya defek fungsional pada limfosit dan leukosit atau sistem hormonal. Penyakit ini dapat juga berhubungan dengan adanya keganasan. Lesi timbul pada kuku, kulit, mukosa, atau dapat juga timbul di daerah yang lebih dalam dan menimbulkan candida granuloma (Arenas, 2001; Kayser et al, 2005; Kuswadji, 2005).

Reaksi id (candidid) terjadi karena adanya metabolit *Candida*. Gejala klinisnya berupa vesikel-vesikel yang bergerombol, mirip dengan dematofitid, pada sela jari tangan atau bagian badan yang lain. Pada daerah tersebut tidak ditemukan adanya fungi. Candidid akan sembuh sendiri bila lesi kandidiasis diobati. Hasil positif ditemukan saat uji kulit dengan kandidin (antigen kandida) (Kuswadji, 2005).

### 2.1.6 Imunitas

Dasar dari resistensi kandidiasis bersifat kompleks dan secara umum belum dimengerti secara lengkap. Respon imun seluler, terutama CD4, memegang peranan penting dalam kontrol kandidiasis mucocutaneous dan

netrofil kemungkinan sebagai komponen penting pada kandidiasis sistemik (Brooks et al., 2007)

## 2.2 Kayu Manis

### 2.2.1 Determinasi dan Deskripsi Morfologi

Tanaman kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) memiliki klasifikasi ilmiah sebagai berikut (Natural Resources Conservation Service., 2012):

Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Sub divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Bangsa	: <i>Laurales</i>
Suku	: <i>Lauraceae</i>
Marga	: <i>Cinnamomum</i>
Spesies	: <i>Cinnamomum burmannii</i>



Gambar 2.2 *Cinnamomum burmannii*

Dalam dunia perdagangan, *Cinnamomum burmannii* dikenal dengan sebutan *cassia vera*, kaneel cassia, atau padang kaneel. Selain nama dagang tersebut, di Indonesia *Cinnamomum burmannii* dikenal dengan beragam nama (Rismunandar, 2009).

Kayu manis merupakan tanaman berbentuk pohon, berumur tahunan dengan tinggi 10-15 m (Materia Medika, 2011). Umumnya kayu manis relatif cepat pertumbuhannya, mempunyai mahkota pohon cukup padat, berakar dalam, dan berdaya regenerasi kuat. Walaupun dapat tumbuh baik hingga dengan ketinggian 2.000 m dpl, tetapi *Cinnamomum burmannii* akan berproduksi baik jika ditanam di daerah dengan ketinggian 500-1.500 m dpl. Bila ditanam di daerah kurang dari 500 m dpl, tanaman akan tumbuh lebih cepat, tetapi kualitasnya menjadi lebih rendah. Ketebalan kulit dan aromanya akan berkurang bila dibandingkan dengan ditanam di daerah yang lebih tinggi (Materia Medika, 2011).

Daun kayu manis merupakan daun tunggal, lanset, melengkung, ujung dan pangkalnya runcing, tepinya rata, duduknya berseling atau dalam rangkaian spiral, dan bersifat liat. Panjangnya sekitar 4-14 cm dan lebar 1,5-6 cm. Pucuk daun yang masih muda berwarna kemerahan pucat, sedangkan daun tuanya berwarna hijau tua (Materia Medika, 2011).

Bunga kayu manis berkelamin dua atau bunga sempurna (bunga majemuk), berbentuk malai, berwarna kuning, berada di ketiak daun, berambut halus, berukuran kecil, tidak mempunyai tajuk bunga, dan persariannya berlangsung dengan bantuan serangga. Tangkai bunga panjangnya 4-12 mm, kelopak bunga atau mahkota bunga berjumlah enam helai dalam dua rangkaian,

dengan panjang 4-5 mm. Benang sarinya berjumlah dua belas helai yang terangkai dalam empat kelompok, dengan kelenjar di tengah tangkai sari. Kelompok benang sari yang berada di bagian dalam umumnya infertil. Kotak sarinya beruang empat (Materia Medika, 2011).

Buah kayu manis adalah buah buni berbiji satu dan berdaging. Bentuknya bulat memanjang dengan buah muda berwarna hijau dan buah tua berwarna ungu tua kehitaman. Panjang buah sekitar 1,3-1,6 cm dan diameter 0,35-0,75 cm. Panjang biji sekitar 0,84-1,32 cm dan diameter 0,59-1,68 cm (Materia Medika, 2011). Batang kayu manis sendiri berkayu, tegak, bercabang dan berwarna hijau kecoklatan (Materia Medika, 2011).

Kayu manis telah lama digunakan sebagai medikasi seperti dalam mengatasi nyeri gigi, iritasi lambung, artritis, bronkitis, demam, diare, disentri, flu, masalah liver, ketegangan otot dan lain-lain. Selain digunakan untuk bumbu masakan dan pembalsam murni, minyak atsiri kayu manis dimanfaatkan sebagai antiseptik, disentri, singkir angin, reumatik, sakit usus, jantung, pinggang, darah tinggi, kesuburan wanita, obat kumur, pasta, deterjen, lotion, parfum, cream, pewangi atau peningkat cita rasa (Rismunandar, 2009).

Minyak atsiri adalah zat yang berbau yang terkandung dalam tanaman. Minyak ini disebut juga minyak menguap, minyak eteris, atau minyak esensial karena pada suhu biasa (suhu kamar) mudah menguap di udara terbuka. Minyak atsiri kayu manis dihasilkan dari kayu manis melalui proses destilasi uap. Minyak ini mengandung bahan kimia organik yang berbentuk aroma khas secara terpadu. Minyak atsiri dapat diperoleh dari kulit, ranting dan daun kayu manis. (Masood, 2006).

## 2.2.2 Kandungan Kimia *Cinnamomum burmannii*

Beberapa senyawa terpenoid yang ditemukan dalam minyak atsiri kayu manis dipercaya memfasilitasi efek pengobatan dari minyak kayu manis. Beberapa bahan kimia yang terkandung di dalam kayu manis diantaranya minyak atsiri, eugenol, safrole, sinamaldehyd, tannin, kalsium oksalat, damar, zat penyamak, pelekat, gula, kalsium, oksalat, dua jenis insektisida cinnzelanin dan cinnzelanol, cumarin dan sebagainya. Yang paling utama yaitu sinamaldehyd dan eugenol yang telah terbukti memiliki aktifitas antibakteri dan antijamur. (Masood, 2006).

### 2.2.2.1 Sinamaldehyd

Sinamaldehyd merupakan senyawa organik yang mempunyai gugus fungsi karbonil. Penelitian menunjukkan bahwa mekanisme antibakteri dan antifungal sinamaldehyd diduga menghambat sintesis dinding sel atau menghambat biosintesis enzim. Pada interaksi sinamaldehyd dengan dinding sel menyebabkan gangguan yang cukup berarti pada pergerakan ion proton yang dimulai karena adanya kebocoran beberapa ion yang tanpa dibarengi adanya kerusakan yang luas pada komponen sel. Selain itu, sinamaldehyd juga menghambat transport glukosa sehingga menghambat proses glikolisis pada sel bakteri (Masood, 2006).

### 2.2.2.2 Eugenol

Eugenol merupakan salah satu turunan dari senyawa fenol yang potensial memiliki daya antibakteri. Mekanisme antibakteri dan antifungal

eugenol berkaitan dengan interaksi pada membran sel, dimana menyebabkan kehancuran pada membran sel. Eugenol berpotensi mengakibatkan perubahan permeabilitas dinding sel sampai pada batas tertentu dan mengakibatkan kebocoran ion potasium. Kebocoran ion potasium merupakan indikator awal terjadinya kerusakan membran sel. Selain itu, diketahui bahwa eugenol juga menghambat peningkatan level ATP yang terjadi, sehingga mengakibatkan penurunan ATP sebagai sumber energi sel (Masood, 2006).

### 2.2.3 Aktivitas Antifungal

Mekanisme antifungal adalah sebagai berikut (Siswandono dan Soekardjo, 2000) :

- Gangguan pada membrane 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.

- Penghambatan biosintesis ergosterol dalam sel fungi

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

- Penghambatan sintesis protein fungi

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

- Penghambatan mitosis fungi

Efek antifungal ini terjadi karena adanya senyawa antibiotic griseofulvin yang mampu mengikat protein mikrotubuli dalam sel dan mengganggu fungsi mitosis gelendong, menimbulkan penghambatan pertumbuhan.