

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Candida albicans*

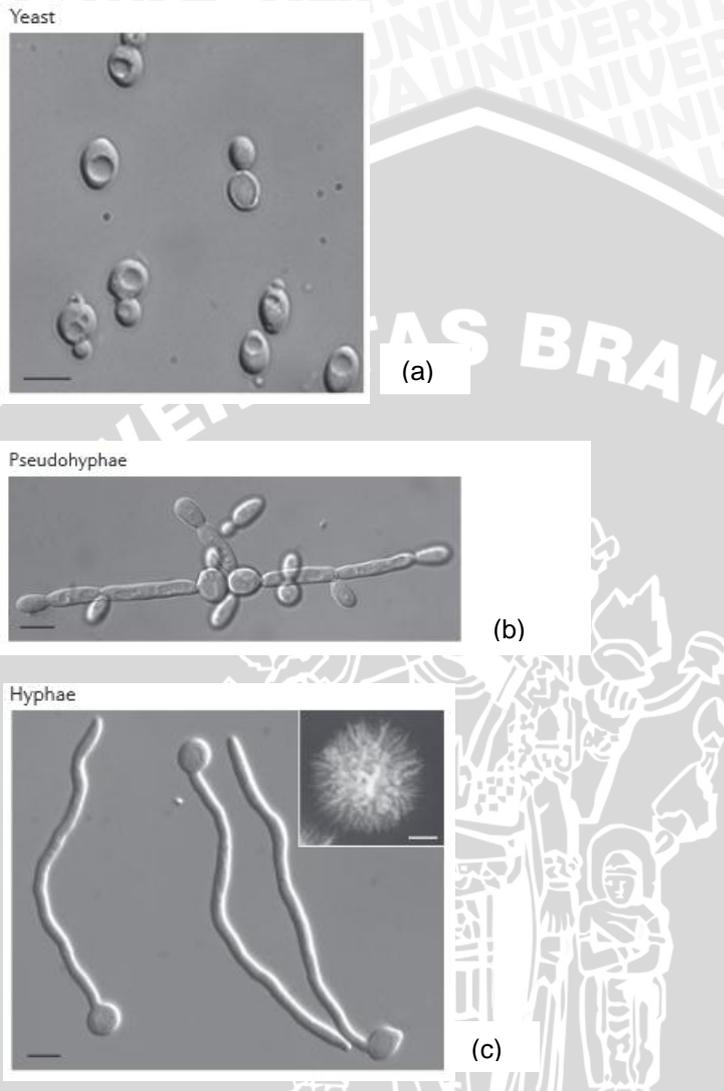
2.1.1 Taksonomi

Candida spp dikenal sebagai fungi dimorfik yang secara normal ada pada saluran pencernaan, saluran pernapasan bagian atas dan mukosa genital pada mamalia. Tetapi, populasi yang meningkat dapat menimbulkan masalah. Spesies *Candida* yang dikenal banyak menimbulkan penyakit baik pada manusia maupun hewan adalah *C. albicans*. *C. albicans* merupakan fungi oportunistik penyebab sariawan, lesi pada kulit, vulvovaginitis, candida pada urin (kandiduria), *gastrointestinal candidiasis* yang dapat menyebabkan *gastric ulcer*, atau bahkan dapat menjadi komplikasi kanker (Kusumaningtyas, 2013).

Berdasarkan *Global Biodiversity Information Facility* (GBIF, 2015), taksonomi *C. albicans* ialah sebagai berikut.

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

2.1.2 Morfologi



Gambar 2.1 Morfologi *Candida albicans*: Yeast (a), Pseudohifa (b), dan Hifa (c) (Sudbery, 2011)

Keterangan: skala batang pada panel utama mewakili 5 μm dan sisipan pada panel hifa mewakili 1 mm dilihat dengan mikroskop cahaya

Pada sediaan apus eksudat, *Candida* tampak sebagai ragi lonjong, bertunas, gram-positif, berukuran 2-3 x 4-6 μm yang memanjang menyerupai hifa (pseudohifa) (Brook *et al.*, 2007). *C. albicans* bersifat dimorfik, selain ragi (yeast) dan pseudohifa, juga bisa menghasilkan hifa sejati (Simatupang, 2009). Hifa

berkembang dari bentuk ragi (*yeast*) yang tidak berkuncup, sering disebut dengan blastospora. Pseudohifa merupakan bentuk pertengahan antara ragi (*yeast*) dengan bentuk hifa (Sudbery *et al.*, 2004). *Candida* membentuk pseudohifa ketika tunas-tunas terus tumbuh tetapi gagal melepaskan diri, menghasilkan rantai sel-sel yang memanjang yang terjepit atau tertarik pada septasi-septasi di antara sel (Simatupang, 2009).

Hifa dan pseudohifa merupakan bentuk invasif yang bertanggung jawab untuk melakukan penetrasi jaringan pada awal infeksi, sedangkan bentuk ragi (*yeast*) yang nantinya akan menyebar pada aliran darah (Sudbery *et al.*, 2004).

2.1.3 Identifikasi dan Biakan

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 pada suhu 37°C. Pertumbuhan juga lebih cepat pada kondisi asam dibandingkan dengan pH normal atau alkali (Kusumaningtyas, 2013).

Kemampuan *C. albicans* untuk tumbuh baik pada suhu 37°C memungkinkannya untuk tumbuh pada sel hewan dan manusia. Sedangkan bentuknya yang dapat berubah, bentuk khamir dan filamen, sangat berperan dalam proses infeksi ke tubuh inang (Kusumaningtyas, 2013).

2.1.3.1 Identifikasi Koloni pada SDA

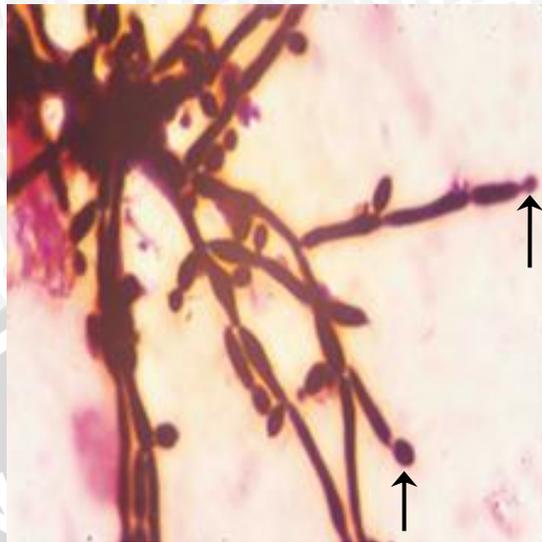


Gambar 2.2 *Candida albicans* dalam biakan SDA: tanda panah menunjukkan koloni *Candida albicans* (Oxoid, 2015)

Pada media *Sabaroud Dextrose Agar* atau *glucose-yeast extract-peptone water*, *C. albicans* berbentuk bulat atau oval yang biasa disebut dengan bentuk khamir dengan ukuran $(3,5-6) \times (6-10) \mu\text{m}$. Koloni berwarna krem, agak mengkilat dan halus. Pada media *cornmeal agar* dapat membentuk *chlamydospora* dan lebih mudah dibedakan melalui bentuk *pseudomycelium* (bentuk filamen). Pada *pseudomycelium* terdapat kumpulan blastospora yang bisa terdapat pada bagian terminal atau *intercalary* (Kusumaningtyas, 2013).

2.1.3.2 Pewarnaan Gram

Pada identifikasi *C. albicans* melalui pewarnaan Gram akan ditemukan sel *C. albicans* berbentuk *budding yeast cell* berwarna ungu dan bersifat Gram positif (Hemilisari dkk., 2012).

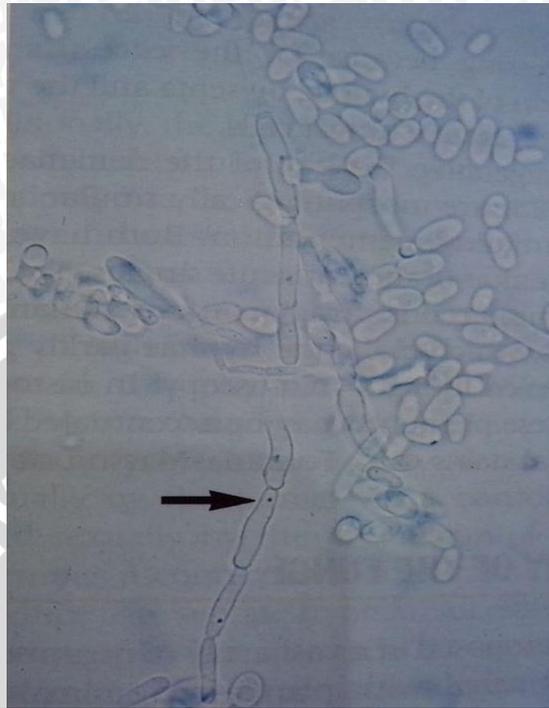


Gambar 2.3 Pengecatan Gram: Gram positif *Candida albicans* dengan pembesaran 1000x mikroskop cahaya (Department of Microbiology Mount Sinai Hospital, 2007)

2.1.3.3 Tes Germinating Tube

C. albicans meragikan glukosa dan maltosa, menghasilkan asam dan gas; asam dari sukrosa; dan tidak bereaksi dengan laktosa. Peragian karbohidrat ini, bersama dengan sifat-sifat koloni dan morfologi, membedakan *C. albicans* dari spesies *Candida* lainnya. Hanya sel-sel bertunas dari biakan 24 jam *C. albicans* (dan *C. stellatoidea*) –dan tidak spesies lain– akan membentuk tabung benih dalam 2-3 jam bila diletakkan dalam serum pada suhu 37°C (Brook *et al.*, 2007).

Diketahui bahwa hifa dapat tumbuh dari sel ragi (*yeast*) yang dibiakkan pada suhu 37°C dengan penambahan serum. Kultur pada suhu diatas 35°C dan pH netral dapat memicu pertumbuhan hifa dan pseudohifa, sedikit perubahan pada kondisi tersebut akan mempengaruhi hasil perkembangan (Sudbery *et al.*, 2004). Pada identifikasi melalui *germinating tube test* akan ditemukan adanya pseudohifa (Hermilisari dkk., 2012).

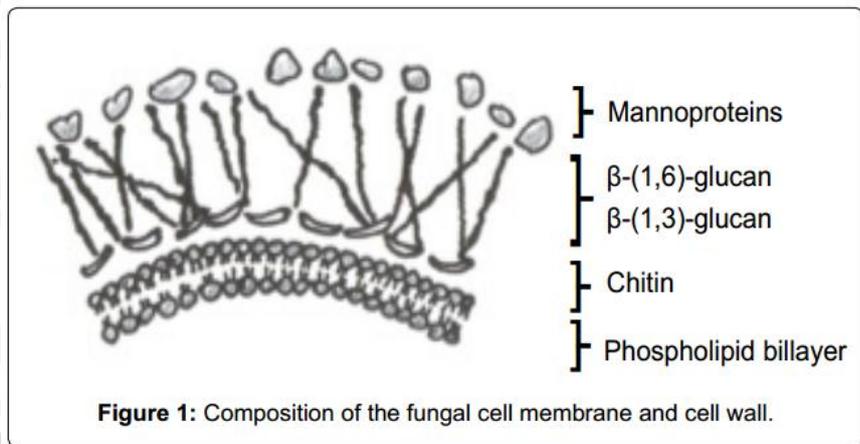


Gambar 2.4 Germinating Tube Test: Pseudohifa *C. albicans* dengan pembesaran 430x mikroskop cahaya (Forbes *et al.*, 2007)

2.1.4 Struktur Fisik

Candida albicans memiliki beberapa struktur fisik, antara lain sebagai berikut:

- Dinding sel, merupakan lapisan luar yang mengelilingi membran sel yang sebagian besar terdiri dari karbohidrat dan beberapa kandungan protein seperti kitin, glukukan dan mannoprotein (Gladwin and Trattler, 2000). Kitin merupakan bagian yang penting sebagai penyokong dinding sel jamur dimana molekul ini tidak terdapat pada manusia maupun vertebrata lainnya (Lenardon *et al.*, 2010).



Gambar 2.5 Susunan membran sel dan dinding sel jamur (Freiesleben and Jager, 2014)

- Membran sel, terdiri dari dua lapis membran atau lipid yang merupakan lapisan paling dalam yang menyelimuti sitoplasma sel jamur. Membran sel tersebut mengandung sterol yang hampir sama seperti yang dimiliki oleh sel tubuh manusia (Gladwin and Trattler, 2000). Sterol merupakan komposisi utama pembentuk membran plasma *C. albicans*. Sterol merupakan struktur yang penting dan merupakan komponen pengatur dari membran sel eukariotik (Iwaki *et al.*, 2008). Sterol yang utama pada membran sel *C. albicans* adalah ergosterol, sedangkan sterol yang utama pada membran sel manusia adalah kolesterol (Gladwin and Trattler, 2000). Ergosterol merupakan produk akhir dari biosintesis sterol yang memiliki fungsi sama dengan kolestrol pada sel mamalia, dimana bertanggung jawab atas kestabilan dan permeabilitas membran (Iwaki *et al.*, 2008).
- Mitokondria, merupakan pembangkit daya sel dan organel ini berfungsi memproduksi ATP dengan menggunakan energi yang didapat dari penggabungan oksigen dengan molekul-molekul makanan (Tjampaksari, 2006).

- Vakuola, bagian ini berfungsi sebagai tempat penyimpanan lipid dan juga berperan dalam sistem pencernaan sel (Tjampaksari, 2006).
- Nukleus, merupakan organel yang paling menonjol di dalam sel dan berfungsi sebagai tempat penyimpanan DNA kromosom yang terlindungi dalam serat-serat kromatin (Tjampaksari, 2006).

2.2 Kandidiasis Vulvovaginitis

2.2.1 Definisi

Kandidiasis vulvovaginitis merupakan infeksi jamur pada vulva dan/atau intravagina yang paling sering disebabkan oleh *C. albicans*. Jamur ini bertanggung jawab pada 76-89% kandidiasis vulvovaginitis (Ackhar and Fries, 2010).

2.2.2 Faktor Predisposisi

Faktor yang mempermudah terjadinya infeksi *Candida* pada seseorang pada dasarnya digolongkan ke dalam dua kelompok yaitu faktor endogen dan faktor eksogen. Faktor endogen dapat berupa kehamilan, obesitas, pengaruh pemberian obat, gangguan imunologis, penyakit menahun seperti tuberkulosis, lupus erimatosus, dan leukimia, sedangkan faktor eksogen dapat berupa iklim panas dan kelembapan yang menimbulkan banyak keringat sehingga menyebabkan kulit maserasi dan mempermudah invasi *Candida*, kebiasaan dan pekerjaan yang banyak berhubungan dengan air serta kebersihan dan adanya kontak dengan penderita mempermudah invasi *Candida* (Siregar, 2005). *Candida* yang normalnya tidak berbahaya dapat menjadi patogen pada

seseorang dengan HIV, kemoterapi kanker, pasien dengan terapi immunosupresif atau pasien transplantasi organ (Sudbery *et al.*, 2004).

2.2.3 Patogenesis

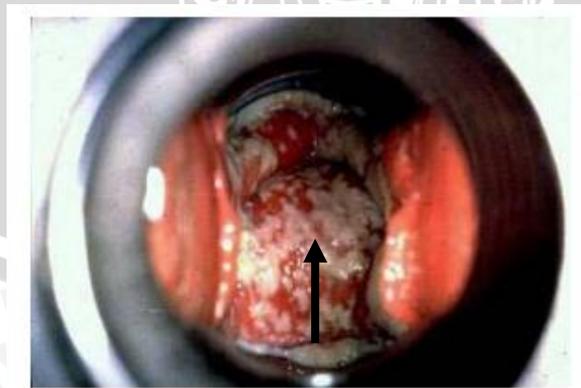
Terdapat sedikitnya 18 strain *C. albicans* berbeda yang dapat teridentifikasi, tetapi tidak ada perbedaan yang signifikan pada patogenesis dari strain tersebut (Baker, 2012). Tahap pertama dalam proses infeksi ke tubuh hewan atau manusia adalah perlekatan (adhesi). Kemampuan melekat pada sel inang merupakan tahap penting dalam kolonisasi dan penyerangan (invasi) ke sel inang. Bagian pertama dari *C. albicans* yang berinteraksi dengan sel inang adalah dinding sel. Perlekatan lapisan dinding sel dengan sel inang terjadi karena mekanisme kombinasi spesifik (interaksi antara ligand dan reseptor) dan non-spesifik (kutub elektrostatis dan ikatan *van der Waals*) yang kemudian menyebabkan serangan *C. albicans* ke berbagai jenis permukaan jaringan. 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 *glukanase digestion* dalam jumlah tertentu (Kusumaningtyas, 2013).

Interaksi sel-sel *C. albicans* dengan sel inang juga melibatkan fisikomekanik, fisikokimia, dan enzimatis 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 (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*. 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 invasif (Kusumaningtyas, 2013).

2.2.4 Manifestasi Klinis



Gambar 2.6 Kandidiasis vulvovaginitis: tampak keputihan (*vaginal discharge*) bergumpal seperti susu (ditunjuk tanda panah) (Dabas *et al.*, 2013)

Kandidiasis vulvovaginitis disebabkan oleh pertumbuhan berlebih dari spesies *Candida* dalam vagina dan ditandai dengan keputihan seperti susu, gatal, dan eritema (Rathod *et al.*, 2012). Penyakit ini biasanya berhubungan dengan morbiditas yang cukup besar, ketidaknyamanan, dan nyeri fungsi seksual (Dabas *et al.*, 2013). Pada pemeriksaan yang ringan tampak hiperemia di daerah labia minora, introitus vagina dan vagina terutama 1/3 bagian bawah. Sering pula terdapat kelainan yang khas yaitu bercak-bercak putih kekuningan. Pada kelainan yang berat juga terdapat edema pada labia minora dan ulkus-ulkus yang dangkal pada labia minora dan sekitar introitus vagina. *Fluor albus* berwarna kekuningan dan tanda yang khas ialah disertai gumpalan-gumpalan seperti susu berwarna putih kekuningan. Gumpalan tersebut berasal dari massa yang terlepas dari dinding vulva atau vagina terdiri atas bahan nekrotik, sel-sel epitel, dan jamur (Simatupang, 2009).

Menurut Suyoso (2013), berdasarkan manifestasi klinis, kandidiasis vulvovaginitis dapat dibagi menjadi dua klasifikasi, yaitu:

1. Kandidiasis vulvovaginitis tanpa penyulit (*uncomplicated*)
 - a. Terjadinya tidak sering atau sporadik, atau
 - b. Terjadinya ringan sampai sedang, atau
 - c. Terjadinya pada wanita nonimunokompromis
2. Kandidiasis vulvovaginitis dengan penyulit (*complicated*)
 - a. Terjadi berulang, pasien yang terkena gejala simtomatik kandidiasis vulvovaginitis empat kali atau lebih dalam satu tahun oleh karena berbagai faktor predisposisi, atau
 - b. Terjadinya berat (vulva eritema luas, edema, dan terbentuk fisura), atau

- c. Terjadi pada wanita dengan diabetes tidak terkontrol, immunosupresif (mendapat kortikosteroid jangka panjang dan pasien HIV/AIDS) atau hamil.

2.2.5 Pemeriksaan

Diagnosis kandidiasis dapat diketahui melalui pemeriksaan berikut ini.

- Mikroskopis

Kandidiasis vulvovaginitis mudah didiagnosis berdasarkan hasil pemeriksaan mikroskopis sederhana dari sekresi vagina (Sobel, 2010).

- pH

Pasien dengan kandidiasis vulvovaginitis memiliki pH vagina yang normal (4.5-5.5). PH vagina yang lebih dari 4.5 menunjukkan kemungkinan vaginosis bakteri, trichomoniasis, atrofi vaginitis atau infeksi campuran (Sobel, 2010).

- Kultur

Kultur vagina diperlukan dalam kasus-kasus mencurigakan dengan hasil mikroskopis negatif. Kultur vagina merupakan metode yang paling sensitif dalam mendeteksi *Candida* (Sobel, 2010). Pada media *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA) dengan antibiotik, kultur akan tumbuh dalam 24-72 jam. *Candida* mudah tumbuh dalam media *Sabouraud* dengan membentuk koloni ragi dengan sifat khas, yakni menonjol dari permukaan medium, permukaan koloni halus, licin, berwarna putih kekuning-kuningan, dan berbau ragi (Suyoso, 2013).

2.2.6 Terapi

Pengobatan yang direkomendasikan pada kandidiasis vulvovaginitis dibedakan menurut gejala klinis. Pada pengobatan kandidiasis tanpa penyulit (*uncomplicated*) 90% kasus yang berhasil, digunakan penggunaan dosis tunggal atau terapi singkat. Pada terapi lokal, obat golongan azole lebih efektif daripada nistatin. Flukonazole merupakan obat oral yang direkomendasikan dalam menangani kasus kandidiasis vulvovaginitis *uncomplicated* (Ackhar and Fries, 2010).

Pengobatan kandidiasis vulvovaginitis dengan penyulit (*complicated*) dan kandidiasis vulvovaginitis berulang dilakukan dengan terapi azole secara topikal intravaginal harian setidaknya selama tujuh hari atau menggunakan flukonazole oral (150 mg tiap 72 jam untuk tiga dosis). Terapi jangka panjang flukonazole oral menunjukkan efek positif pada 90% pasien dengan kandidiasis vulvovaginitis berulang. Pengobatan oral lain yang menunjukkan hasil positif adalah dengan ketokonazole (100 mg per hari) dan dengan itraconazole (200 mg, dua kali sehari selama 1-2 minggu) (Ackhar and Fries, 2010).

Penggunaan obat golongan azole dalam terapi kandidiasis vulvovaginitis berhubungan dengan terjadinya intoleransi gastrointestinal, transaminitis transien, toksisitas hepar, *rash*, pusing, dan psikosis. Gejala gastrointestinal (mual, muntah, dan diare) merupakan efek samping yang paling banyak terjadi. Efek ini biasanya terjadi karena penggunaan dosis tinggi, namun gejala yang gawat jarang terjadi. Golongan azole juga menyebabkan terjadinya alergi bintik kemerahan dan hilang dengan penghentian terapi. Azole merupakan agen teratogenik, maka penggunaannya pada kehamilan harus dihindari (Gubbins et al., 2007).

2.2.7 Cara Kerja Antifungi

Aktivitas antijamur dapat diperoleh dengan menghancurkan sel jamur patogen. Dilihat dari susunan sel jamur, maka sedikitnya ada 6 mekanisme aktivitas antijamur (Freiesleben and Jager, 2014).

- Menghambat pembentukan dinding sel. Dinding sel jamur utamanya terdiri dari β -glucan. Jika sintesis dari senyawa ini dihambat, maka integritas dinding sel akan terganggu.
- Mengganggu membran sel. Ergosterol sangat penting untuk membran sel. Jika sterol ini terikat oleh obat antijamur atau sintesisnya dihambat oleh inhibitor biosintesis ergosterol, maka integritas membran sel akan terganggu sehingga membran sel akan mengalami kebocoran.
- Disfungsi mitokondria jamur. Penghambatan transpor elektron mitokondria akan mengakibatkan penurunan potensi membran mitokondria. Penghambatan dapat terjadi dengan cara menghambat pompa proton dalam rantai respirasi sehingga akan menyebabkan penurunan produksi ATP dan kematian sel.
- Menghambat pembelahan mitosis. Menghambat pembelahan sel dapat terjadi melalui penghambatan polimerisasi mikrotubulus sehingga akan menghalangi pembentukan gelendong mitosis.
- Menghambat sintesis RNA/DNA atau sintesis protein. Jika agen antijamur memasuki sel, misalnya melalui transportasi aktif pada ATPase dan mengganggu RNA, dapat menyebabkan sintesis RNA rusak sehingga transkripsi DNA terhambat.

- Menghambat *efflux pumps*. *Efflux pumps* dimiliki oleh semua sel hidup dan fungsinya adalah untuk mengangkut zat beracun dari sel. Transportasi ini sering mencakup transportasi akumulasi obat luar sel jamur. Ekspresi berlebih dari *efflux pumps* ini dapat menyebabkan resistensi obat. Penghambatan *efflux pumps* diyakini dapat mengurangi resistensi obat.

2.2.8 Pencegahan

Pencegahan dapat dilakukan dengan cara menghindari faktor predisposisi seminimal mungkin. Bentuk pencegahan yang dapat dilakukan diantaranya dengan menjaga sistem pertahanan tubuh, menghindari penggunaan antibiotik dalam jangka panjang, dan melakukan pemeriksaan rutin pada penyakit tertentu misalnya diabetes melitus. Selain itu, perlunya keterlibatan tenaga kesehatan dalam memberikan pendidikan kesehatan pada masyarakat untuk meningkatkan kebersihan diri. Prosedur sterilisasi peralatan dan teknik aseptik saat pemasangan kateter harus benar karena hal tersebut bertujuan untuk mencegah penularan infeksi *Candida* (Reiss *et al.*, 2011).

2.3 Jahe

Jahe (*Zingiber officinale*) termasuk suku temu-temuan (*Zingiberaceae*). Nama ilmiah yang diberikan oleh William Roxburgh dari Inggris tersebut akar katanya berasal dari bahasa Yunani “zingiberi” yang sebetulnya berasal dari bahasa Sansekerta “singaberi” (Harmono dan Andoko, 2006).

Di Indonesia, jahe tersebar hampir di seluruh wilayah, baik yang ditanam dalam jumlah besar di kebun maupun di halaman, mulai dari Aceh sampai Irian dengan berbagai nama, yaitu *halia* (Aceh), *beeuing* (Gayo), *bahing* (Sumatera

Utara), *sipadeh* (Minangkabau), *jahi* (Lampung), *jahe* (Jawa Barat), *jae* (Jawa Tengah, Jawa Timur, dan Bali), *jhai* (Madura), *melito* (Gorontalo), *pese* (Bugis), *geraka* (Ternate), dan *lali* (Irian) (Paramitasari, 2011).

2.3.1 Taksonomi Jahe (*Zingiber officinale*)

Divisi	: Spermatopytha
Sub-divisi	: Angiospermae
Kelas	: Monocotylodena
Ordo	: Zingiberales
Famili	: Zingiberaceae
Genus	: Zingiber
Spesies	: <i>Zingiber officinale</i> (Harmono dan Andoko, 2006)

2.3.2 Morfologi Jahe



Gambar 2.7 Tanaman Jahe (Agromedia, 2007)

Jahe merupakan tanaman berbatang semu yang tingginya 30-100 cm, tergantung pada klon atau jenisnya. Memiliki akar tongkat atau rimpang yang jika dipotong berwarna kuning atau jingga. Daun sempit dengan panjang 15-23 mm dan lebar 8-15 mm, tangkai daun berbulu dengan panjang 2-4 mm, lidah daun tidak berbulu dengan panjang 7,5-10 mm, dan seludang agak berbulu. Bunga jahe berupa malai yang tersembul di permukaan tanah, berbentuk tongkat atau bulat telur yang sempit. Aroma bunga sangat tajam, panjang malai bunga 3,5-5 cm dan lebar 1,5-1,75 cm. Gagang bunga hampir tidak berbulu, panjang 25 cm. Sisik di gagang sebanyak 5-7 buah, berbentuk lanset, letaknya berdekatan atau rapat, hampir tidak berbulu, dan panjangnya 3-5 cm. Daun pelindung bunga berbentuk bulat telur terbalik, bundar pada ujungnya, tidak berbulu, berwarna hijau cerah, panjang 2,5 cm, dan lebar 1-1,75 cm (Harmono dan Andoko, 2006).

Jahe dibedakan menjadi tiga jenis berdasarkan ukuran, bentuk, dan warna rimpangnya (Harmono dan Andoko, 2006).

1. Jahe merah. Rimpangnya berwarna merah dan lebih kecil daripada jahe putih kecil. Sama halnya dengan jahe kecil, jahe merah selalu dipanen setelah berumur tua. Jahe ini memiliki kandungan minyak atsiri paling tinggi dibandingkan dua klon lainnya sehingga cocok untuk ramuan obat-obatan.
2. Jahe putih atau kuning kecil yang disebut juga dengan jahe sunti atau jahe emprit. Ruasnya kecil, agak rata sampai agak menggebung. Jahe ini bisa dipanen setelah berumur tua. Kandungan minyak atsirinya lebih besar daripada jahe gajah sehingga rasanya lebih pedas dan seratnya lebih tinggi. Jahe ini cocok untuk ramuan obat-obatan atau untuk diekstrak menjadi oleoresin dan minyak atsiri.

3. Jahe putih atau jahe kuning besar yang disebut juga dengan jahe gajah atau jahe badak. Rimpangnya besar dan gemuk, ruas rimpang lebih menggebu dibandingkan dengan kedua varietas lainnya. Jenis jahe ini bisa dikonsumsi, baik saat masih muda maupun sudah tua. Bisa dimanfaatkan dalam bentuk jahe segar atau jahe olahan.



Gambar 2.8 Rimpang Jahe Gajah (Syukur, 2006)

2.3.3 Kandungan Kimia

Senyawa kimia rimpang jahe menentukan aroma dan tingkat kepedasan jahe. Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi komposisi kimia rimpang jahe adalah antara lain: jenis jahe, tanah sewaktu jahe ditanam, umur rimpang saat dipanen, pengolahan rimpang jahe (Putri, 2014).

Secara umum komponen senyawa kimia yang terkandung dalam jahe terdiri dari minyak menguap (volatile oil), minyak tidak menguap (non volatile oil) dan pati. Minyak atsiri termasuk jenis minyak menguap dan merupakan suatu komponen yang memberi bau khas. Kandungan minyak tidak menguap disebut oleoresin, yakni suatu komponen yang memberikan rasa pahit dan pedas (Putri, 2014).

Berdasarkan uji fitokimia, senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada rimpang jahe gajah adalah flavonoid, alkaloid, tanin, terpenoid (Sunaryo dkk., 2013), saponin, dan kuinon (Serlahwati dan Farida, 2008).

1. Flavonoid

Senyawa flavonoid termasuk golongan senyawa fenolik (Arundhina dkk., 2014). Flavonoid mempunyai kerangka dasar karbon yang terdiri dari 15 atom karbon, dimana dua cincin benzena (C_6) terikat pada suatu rantai propana (C_3) sehingga membentuk suatu susunan $C_6-C_3-C_5$ (Lenny, 2006). Senyawa flavonoid larut dalam air, sedangkan dalam bentuk glikosida yang termetilasi larut dalam eter. Sebagai glikosida maupun aglikon, senyawa flavonoid tidak dapat larut dalam petroleum eter. Glikosida yang berasal dari tumbuhan dapat ditarik dengan pelarut organik yang bersifat polar (Septianas, 2011). Flavonoid memiliki banyak efek farmakologi seperti antifungal, antioksidan, antialergi, antiinflamasi dan antikarsinogenik (Sumathy *et al.*, 2011). Kandungan flavonoid dalam rimpang jahe gajah sebesar 5,56% (Otunola *et al.*, 2010). Flavonoid sebagai antifungal membentuk kompleks dengan protein dan merusak membran sel dengan mendenaturasi ikatan protein pada sel membran sehingga sel menjadi lisis (Sulistiyawati dan Mulyati, 2009).

2. Saponin

Saponin adalah senyawa glikosilat yang banyak terdapat pada tanaman dan dapat dibagi menjadi tiga kelompok utama, yaitu: triterpenoid, steroid, atau *glycoalkaloid* (Freiesleben and Jager, 2014). Saponin merupakan senyawa aktif yang menimbulkan busa jika dikocok dalam air. Saponin larut dalam air dan etanol, tetapi tidak larut dalam eter (Septianas, 2011). Kandungan

saponin dalam rimpang jahe gajah sebesar 0,80% (Otunola *et al.*, 2010). Saponin menunjukkan berbagai aktivitas farmakologi seperti antiinflamasi, hepatoprotektor, antiulkus, antivirus, antifungi, antiprotozoa, antioksidan, dan antibakteri (Moghimpour *et al.*, 2014). Saponin mempunyai toksisitas yang tinggi terhadap fungi (Chandra, 2010). Saponin dapat mengganggu integritas membran sel jamur (Freiesleben and Jager, 2014). 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 di luar membran (Chandra, 2010). Hal ini akan menurunkan tegangan permukaan sehingga mengakibatkan naiknya permeabilitas atau kebocoran sel dan mengakibatkan senyawa intraseluler akan keluar (Nuria *et al.*, 2009).

3. Alkaloid

Alkaloid adalah suatu golongan senyawa organik yang banyak ditemukan di alam dan hampir seluruh senyawa alkaloid berasal dari tumbuh-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 (Rochani, 2009). Sifat basa alkaloid tergantung pada pasangan elektron pada nitrogen. Jika gugus fungsional yang berdekatan dengan nitrogen bersifat melepaskan elektron, maka ketersediaan elektron pada nitrogen naik dan senyawa lebih bersifat basa. Kebiasaan alkaloid menyebabkan senyawa tersebut sangat mudah mengalami dekomposisi terutama oleh panas dan sinar dengan

adanya oksigen. Hasil reaksi ini sering berupa N-oksida. Dekomposisi alkaloid selama atau setelah isolasi dapat menimbulkan berbagai persoalan jika penyimpanan berlangsung dalam waktu lama (Lenny, 2006). Alkaloid biasanya tanpa warna, kebanyakan berbentuk kristal, hanya sedikit yang berupa cairan (Rochani, 2009). Mekanisme kerja alkaloid sebagai antifungi dengan menyebabkan kerusakan pada membran sel. Alkaloid akan berikatan kuat dengan ergosterol membentuk lubang yang menyebabkan kebocoran membran sel. Hal ini mengakibatkan kerusakan yang tetap pada sel dan kematian sel pada jamur (Bhaskara, 2012). Kandungan alkaloid dalam rimpang jahe gajah sebesar 11,21% (Otunola *et al.*, 2010).

4. Tanin

Tanin merupakan senyawa kimia kompleks yang terdiri dari beberapa senyawa polifenol. Tanin tersebar luas pada seluruh bagian tumbuhan. Tanin berbentuk amorf dan tidak dapat dikristalkan yang membentuk larutan kolodial dan bereaksi asam (Septianas, 2011). Tanin bersifat lipofilik sehingga mudah terikat pada dinding sel dan mengakibatkan kerusakan dinding sel jamur. Mekanisme antifungi yang dimiliki tanin yaitu kemampuannya menghambat sintesis kitin yang digunakan untuk pembentukan dinding sel sehingga pertumbuhan jamur terhambat (Alfiah dkk., 2015).

Senyawa tanin termasuk golongan senyawa fenolik. Senyawa fenolik berinteraksi dengan protein membran sel yang menyebabkan presipitasi dan terdenaturasinya protein membran sel. Kerusakan pada membran sel menyebabkan perubahan permeabilitas pada membran sehingga mengakibatkan lisisnya membran (Arundhina dkk., 2014). Membran sel yang

lisis menyebabkan senyawa tanin dapat dengan mudah masuk ke dalam sel dan mengkoagulasi protoplasma sel (Majidah dkk., 2014). Kandungan tanin dalam rimpang jahe gajah sebesar 3,54% (Otunola *et al.*, 2010).

5. Terpenoid

Kandungan terpenoid dalam rimpang jahe gajah sebesar 0,04% (Otunola *et al.*, 2010). Terpenoid adalah kelompok senyawa metabolit sekunder yang terbesar dilihat dari jumlah maupun variasi kerangka dasar strukturnya. Terpenoid ditemukan berlimpah dalam tanaman tingkat tinggi. Terpenoid mengandung karbon dan hidrogen atau karbon, hidrogen, dan oksigen yang tidak bersifat aromatis. Senyawa terpenoid larut dalam lemak dan terdapat di dalam sitoplasma sel tumbuhan. Biasanya terpenoid diekstraksi dari jaringan tumbuhan dengan memakai eter atau kloroform (Septianas, 2011). Terpenoid tersebar luas dalam damar, gabus dan kutin tumbuhan. Berbagai macam aktivitas fisiologis yang menarik ditunjukkan oleh beberapa terpenoid dan senyawa ini merupakan komponen aktif dalam tumbuhan obat yang telah digunakan untuk penyakit termasuk diabetes, gangguan menstruasi, patukan ular, gangguan kulit, kerusakan hati, dan malaria. Beberapa senyawa menunjukkan aktifitas antibakteri atau antivirus (Robinson, 1993). Terpenoid menunjukkan adanya aktivitas antimikroba yang kuat terhadap berbagai patogen seperti *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, dan *Pseudomonas aeruginosa*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua senyawa kelompok terpenoid yang diuji dapat mengganggu membran sel dan beberapa juga dapat menghancurkan mitokondria jamur (Freiesleben and Jager, 2014). Terpenoid dapat berikatan dengan protein dan lipid yang

terdapat pada membran sel dan bahkan dapat menimbulkan lisis pada sel (Cowan, 1999).

6. Kuinon

Kuinon adalah pigmen berwarna alami dari tanaman yang dibagi menjadi empat kelompok yaitu benzoquinones, antrakuinon, naftokinon, dan kuinon isoprenoid. Utamanya, kuinon ditemukan di kulit kayu, akar dan jaringan tanaman. Kerangka kuinon mulai dari yang sederhana 1,4-benzokuinon sampai triterpen dilaporkan memiliki aktivitas sebagai antimikroba (Man *et al.*, 2010). Senyawa kuinon yang terdapat sebagai glikosida larut sedikit dalam air, tetapi umumnya kuinon lebih mudah larut dalam lemak dan akan terekstraksi dari ekstrak tumbuhan kasar bersama-sama dengan karotenoid dan klorofil (Alamsyah, 2009). Kuinon memiliki kisaran antimikroba yang luas. Kuinon bereaksi dengan mengganggu protein mikroba sehingga protein mikroba kehilangan fungsinya (Diana dkk., 2014). Kuinon menyediakan sumber radikal bebas yang stabil dan kompleks ireversibel dengan asam amino nukleofilik dalam protein mikroba dan menghilangkan fungsinya (Savoia, 2012). Naphtoquinone (chimaphilin) dan antrakuinon (purpurin) termasuk dalam kuinon. Naphtoquinone bertindak melalui dua atau mungkin tiga mekanisme yang berbeda, yaitu: mengganggu dinding sel jamur, mengganggu transkripsi mRNA dan mungkin juga mengganggu sintesis protein (Freiesleben and Jager, 2014). Antrakuinon sebagian besar terdapat sebagai glikosida dengan bagian gula yang terikat dengan salah satu gugus hidroksil fenolik. Semua antrakuinon larut dalam pelarut organik (Mulyana, 2002). Antrakuinon bertindak melalui dua mekanisme yang berbeda, yaitu melalui depolarisasi potensial membran mitokondria dan penghambatan

efflux pumps (Freiesleben and Jager, 2014). Antrakuinon secara khusus memiliki spektrum besar aktivitas antibakteri (juga antimikobakterial), kuinon dapat menginaktivasi dan menghilangkan fungsi protein mikroba, seperti adhesins, polipeptida dinding sel dan membran-terikat enzim, sehingga menyebabkan kematian patogen (Savoia, 2012).

2.3.4 Manfaat

Rimpang jahe dapat digunakan untuk bumbu masak, pemberi aroma, dan rasa pada makanan seperti roti, kue, biskuit, kembang gula, dan berbagai jenis minuman. Selain itu, jahe juga dapat digunakan pada industri obat, minyak wangi, industri jamu tradisional, dan menjadi makanan dan minuman olahan seperti asinan jahe dan sirup (Harmono dan Andoko, 2006).

Di negara-negara barat, jahe digunakan sebagai bumbu dalam pembuatan roti, biskuit, cake, pudding, sup, dan pickel (acar). Di wilayah Eropa yang beriklim dingin, santapan yang mengandung jahe sangat dibutuhkan sebagai penghangat tubuh. Saat ini, industri makanan dan minuman yang memanfaatkan jahe sebagai bahan bakunya sudah semakin banyak, antara lain kopi jahe, *ginger soft drink*, dan permen jahe (Agromedia, 2007).

Di Cina dan India, jahe banyak dipakai untuk rempah-rempah dan obat. Dalam pengobatan tradisional di Asia, jahe berfungsi sebagai karminatif (obat kembung) dan stimulan sistem pencernaan. Sebagai obat luar, jahe berfungsi sebagai penghangat badan, menyembuhkan iritasi, dan penguat syahwat. Selain itu, jahe juga berkhasiat melindungi sistem pencernaan, dan mengurangi peradangan arthritis (radang sendi akibat rematik atau asam urat). Jahe juga

melancarkan buang air besar dan bisa mengurangi nyeri kepala akibat migrain (Agromedia, 2007).

2.3.5 Distribusi dan Habitat

Jahe diperkirakan berasal dari India dan Cina dan memasuki kawasan Asia Tenggara melalui jalur perdagangan. Jahe dapat tumbuh didaerah beriklim subtropis, namun tumbuh dengan lebih baik di daerah beriklim tropis sehingga banyak ditemukan di negara-negara Asia Tenggara, Amerika Selatan dan Afrika yang terletak di sekitar garis khatulistiwa (Paramitasari, 2011).

Tanaman jahe ini dapat tumbuh di daerah terbuka sampai agak ternaungi. Tanah yang disukai berbahan organik tinggi, berjenis latosol atau andosol, dan berdrainase baik. Tanaman terna ini dapat tumbuh sampai pada ketinggian 900 meter dari permukaan laut, tetapi akan lebih baik tumbuhnya pada ketinggian 200-600 meter dari permukaan laut dengan curah hujan antara 2.500-4.000 mm per tahun (Paimin dan Murhananto, 2006).

2.4 Uji Antifungi

2.4.1 Metode Dilusi

Terdapat dua metode dilusi yaitu dilusi cair dan dilusi agar (Dzen dkk., 2003).

2.4.1.1 Metode Dilusi Cair (*Broth Dilution*)

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 media cair dan beberapa sel jamur yang diuji.

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).

Kadar hambat minimal (KHM) obat adalah konsentrasi terendah obat pada tabung yang menunjukkan bahwa hasil biakan yang mulai terlihat jernih, yang berarti tidak ada pertumbuhan mikroba. Selanjutnya biakan dari semua tabung yang jernih diinokulasi dengan media agar padat, setelah biakan dari seluruh tabung yang jernih diinokulasi dengan media agar yang padat kemudian dilakukan inkubasi kembali. Pada keesokan harinya dilakukan pengamatan untuk mengetahui ada atau tidaknya koloni mikroba yang tumbuh. Konsentrasi terendah obat pada biakan padat yang ditunjukkan dengan tidak adanya pertumbuhan koloni mikroba adalah kadar bunuh minimal (KBM) (Dzen dkk., 2003).

2.4.1.2 Metode Dilusi Agar (*Agar Dilution*)

Larutan antifungal yang sudah diencerkan secara serial dicampurkan ke dalam medium agar yang masih cair (tetapi tidak terlalu panas) kemudian agar dibiarkan memadat, dan selanjutnya diinokulasi dengan jamur (Therese *et al.*, 2006). 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). Setelah selesai diinkubasi, yang perlu dilakukan adalah mengamati dan menghitung pertumbuhan bakteri yang terdapat pada cawan. KHM ditentukan berdasarkan tidak ditemukannya pertumbuhan koloni jamur pada cawan (Therese *et al.*, 2006).

2.4.2 Metode Difusi Cakram

Prinsip dari metode ini adalah sebagai berikut. Obat dijenuhkan kedalam kertas saring (cakram kertas). Cakram kertas yang mengandung obat tertentu ditanam pada media perbenihan agar padat yang telah dicampur dengan mikroba yang diuji kemudian diinkubasikan 37°C selama 18-24 jam. Selanjutnya diamati adanya area (zona) jernih disekitar cakram kertas yang menunjukkan tidak adanya pertumbuhan mikroba (Dzen dkk., 2003).

Menurut Dzen dkk. (2003), untuk mengevaluasi hasil uji kepekaan tersebut (apakah isolat mikroba sensitif atau resistan terhadap obat), dapat dilakukan dua cara seperti berikut ini.

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

2.5 Metode Ekstraksi

Ekstraksi adalah kegiatan penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan pelarut (Depkes RI, 2000). Ekstrak adalah sediaan kental yang diperoleh dengan mengekstraksi

senyawa aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani dengan menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian rupa hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (BPOM RI, 2005).

Metode ekstraksi yang digunakan pada penelitian ini adalah maserasi. Metode maserasi adalah metode perendaman atau pengadukan dengan menggunakan pelarut pada suhu ruangan (Depkes RI, 2000). Metode maserasi memiliki beberapa kelebihan yaitu tidak adanya proses pemanasan sehingga senyawa-senyawa yang bersifat labil tidak menjadi rusak atau hilang, cara pengerjaannya mudah, peralatannya sederhana dan mudah didapatkan (Wardhani dan Sulistyani, 2012).

Ekstraksi dengan pelarut didasarkan pada sifat kepolaran zat dalam pelarut saat ekstraksi. Senyawa polar hanya akan larut pada pelarut polar, seperti etanol, metanol, butanol dan air. Senyawa non-polar juga hanya akan larut pada pelarut non-polar, seperti eter, kloroform dan n-heksana (Putranti, 2013). Flavonoid memiliki ikatan dengan gugus gula yang menyebabkan flavonoid lebih mudah larut dalam pelarut yang bersifat polar. Saponin merupakan glikosida triterpen yang memiliki sifat cenderung polar (Susanti *et al.*, 2014). Terpenoid mempunyai bagian polar dan non polar (Septiana dan Asnani, 2012). Penelitian ini menggunakan pelarut etanol karena etanol merupakan pelarut polar sehingga diharapkan zat aktif yang terdapat pada rimpang jahe gajah dapat tertarik sepenuhnya.

2.5.1 Cara Dingin

Ekstraksi cara dingin memiliki keuntungan dalam proses ekstraksi total, yaitu memperkecil kemungkinan terjadinya kerusakan pada senyawa termolabil yang terdapat pada sampel. Sebagian besar senyawa dapat terekstraksi dengan ekstraksi cara dingin, walaupun ada beberapa senyawa yang memiliki keterbatasan kelarutan terhadap pelarut pada suhu ruangan (Istiqomah, 2013).

Terdapat sejumlah metode ekstraksi, yang paling sederhana adalah ekstraksi dingin (dalam labu berisi biomasa yang diagitasi menggunakan stirer), dengan cara ini bahan kering hasil gilingan diekstraksi pada suhu kamar secara berturut-turut dengan pelarut yang kepolarannya makin tinggi. Keuntungan cara ini merupakan metode ekstraksi yang mudah karena ekstrak tidak dipanaskan sehingga kemungkinan kecil bahan alam menjadi terurai (Istiqomah, 2013).

Penggunaan pelarut dengan peningkatan kepolaran bahan alam secara berurutan memungkinkan pemisahan bahan-bahan alam berdasarkan kelarutannya (dan polaritasnya) dalam pelarut ekstraksi. Hal ini sangat mempermudah proses isolasi. Ekstraksi dingin memungkinkan banyak senyawa terekstraksi, meskipun beberapa senyawa memiliki pelarut ekstraksi pada suhu kamar (Istiqomah, 2013).

1. Maserasi

Maserasi adalah proses pengekstrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan (kamar). Maserasi bertujuan untuk menarik zat-zat berkhasiat yang tahan pemanasan maupun yang tidak tahan pemanasan. Secara teknologi maserasi termasuk ekstraksi dengan prinsip metode pencapaian konsentrasi pada keseimbangan. Maserasi dilakukan dengan beberapa kali pengocokan atau

pengadukan pada temperatur ruangan atau kamar. Kerugiannya adalah pengerjaannya lama dan penyaringan kurang sempurna. Maserasi kinetik berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama, dan seterusnya (Istiqomah, 2013).

2. Perkolasi

Perkolasi adalah ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru dan sempurna (exhaustiva extraction) yang umumnya dilakukan pada temperatur ruangan. Proses terdiri dari tahapan pengembangan bahan, tahap maserasi antara, tahap perkolasi sebenarnya (penetesan/penampungan ekstrak), terus menerus sampai diperoleh ekstrak (perkolat) yang jumlahnya 1-5 kali bahan (Depkes RI, 2000).

2.5.2 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. Umumnya dilakukan pengulangan proses pada residu pertama sampai 3-5 kali sehingga dapat termasuk proses ekstraksi sempurna (Depkes RI, 2000).

2. Soxhlet

Soxhlet adalah ekstraksi menggunakan pelarut yang selalu baru yang umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi kontinu dengan jumlah pelarut yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik (Depkes RI, 2000).

3. Digesti

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

4. Infus

Infus adalah ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur penangas air (bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih, temperatur terukur 96-98°C) selama waktu tertentu (15-20 menit) (Depkes RI, 2000).

5. Dekok

Dekok adalah infus pada waktu yang lebih lama (≥ 30 menit) dan temperatur sampai titik didih air (Depkes RI, 2000).

