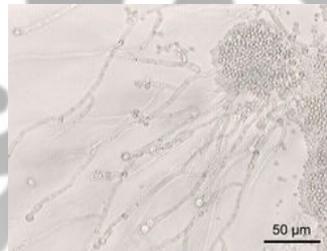


BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA DAN KERANGKA TEORI

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 *Candida albicans*

Berdasarkan sistem taksonomi, *C. albicans* termasuk dalam *kingdom Mycetozoa (fungi)* dan divisi *Eumycophyta* (jamur sejati) yang memiliki dinding sel. Karena belum memiliki alat perkembangbiakan seksual yang jelas, maka *C. albicans* dimasukkan dalam subdivisi *Deuteromycotina (imperfect fungi)* dengan kelas *Deuteromycetes*. *C. albicans* termasuk dalam subkelas *Blastomycetidae (imperfect yeast)* dan famili *Candidoidea*. *C. albicans* termasuk genus *Candida* dengan nama spesies *Candida albicans*.^{6,19,20}



Gambar 2.1 Morfologi *C. albicans* (Sel Ragi dan Hifa Semu) di Bawah Mikroskop Cahaya

Sumber: Wikipedia. *Candida albicans*. [diunduh 20 Feb 2008]. Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Candida_albicans.

Jamur merupakan mikroorganisme eukariotik (memiliki selaput pada inti sel) yang dapat dibagi menjadi dua bentuk, yaitu bentuk ragi (*yeast*) dan bentuk hifa (*molds*). Jamur dengan bentuk ragi adalah jamur uniseluler yang tubuhnya (miselium) terdiri dari sel-sel individual, yang dapat berdiri sendiri, berkelompok dua atau tiga, atau membentuk rantai¹ dengan diameter 4–5 μm hingga 25 μm ,²² sedangkan jamur dengan bentuk hifa adalah jamur multiseluler yang terdiri atas struktur berfilamen

panjang yang bercabang dan terjalin satu sama lain membentuk jala (*meshwork*) atau miselium.¹ Hifa tunggal dapat mencapai panjang 5–50 μm dengan diameter 2–4 μm .²²

Sel ragi/kapang (*yeast*) berkembang biak dengan membentuk tunas (*budding*) dan membentuk spora seksual (pada *perfect yeasts*) atau spora aseksual (*imperfect yeasts*). Contoh kapang yang menyebabkan penyakit pada manusia adalah *Candida*, *Cryptococcus*, dan *Pityrosporum*. Jamur yang menyerupai ragi (*yeast like fungi*) adalah jamur yang membentuk sel ragi bertunas yang bertumbuh sebagai filamen panjang yang tidak melepaskan diri dan disebut pseudohifa (hifa semu). Jamur dimorfik yaitu jamur yang dapat membentuk morfologi yang berbeda pada keadaan atau suhu yang berbeda, baik sebagai hifa maupun sebagai sel ragi tergantung kondisi biakan.¹

C. albicans dapat ditemukan baik dalam bentuk ragi maupun dalam bentuk hifa semu, tergantung kondisi lingkungannya. Bila dibiak pada suhu 37°C, *C. albicans* akan membentuk sel ragi, sedangkan bila dibiak pada suhu 30°C, *C. albicans* akan membentuk hifa semu.²² Dalam media biakan, *C. albicans* dapat tumbuh baik pada media alami seperti infusum buah atau sayuran maupun pada media kultur yang mengandung pepton dengan kadar gula yang tinggi.²³

C. albicans seringkali dideskripsikan sebagai jamur dimorfik yang terdapat dalam bentuk blastopora dan hifa semu. Tetapi pada kenyataannya, *C. albicans* adalah jamur trimorfik karena pada saat dimasukkan ke dalam medium agar *cornmeal+Tween 80* membentuk klamidospora terminal, spora kecil yang sangat refraktif. Fungsi dari klamidospora ini tidak diketahui, tetapi berguna untuk identifikasi spesies *C. albicans*.²¹

C. albicans sering ditemukan pada daerah lidah terutama area dorsum lidah bagian posterior di regio papila sirkumvalata, memiliki ciri khas tumbuh sebagai sel ragi bertunas berbentuk bulat/lonjong berukuran 3–5 μm x 5–10 μm yang dikenal sebagai blastopora.²⁴

Umumnya, *C. albicans* hidup secara komensal antara lain dalam rongga mulut, saluran pencernaan, dan alat genital. Infeksi terjadi bila terdapat

ketidakseimbangan antara mikroorganisme penyebab (*C. albicans*) dan daya tahan tubuh hospes, baik karena virulensi dan jumlah jamur yang meningkat ataupun karena daya tahan tubuh hospes yang menurun.²⁰

Jumlah normal *C. albicans* dalam rongga mulut kurang dari 200 sel/ml saliva.⁸ Keadaan ini dapat berubah menjadi patogen pada pasien yang menderita berbagai macam kelainan sistemik yang melemahkan (leukemia, limfoma, diabetes); pasien yang dirawat intensif dengan menggunakan antibiotik spektrum luas, antimetabolit, dan beberapa agen sitotoksik; pasien dengan imunodefisiensi kongenital maupun didapat; pasien dengan diet gula tinggi, seperti glukosa, sukrosa, dan maltosa; kasus defisiensi vitamin, mineral, dan enzim; pasien dengan defek pada struktur kulit dan membran mukosa.^{8,9}



Gambar 2.2. Gambaran Pertumbuhan Koloni *C. albicans* pada Plat Agar Sabouraud

Sumber: Wikipedia. *Candidiasis*. [diunduh 20 Feb 2008]. Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/Candidiasis>.

2.1.2 Faktor Virulensi *C. albicans*

C. albicans adalah jamur polimorfik yang dapat mengubah bentuk selnya dari blastopora menjadi bentuk filamen, termasuk hifa semu dan hifa sejati. Transisi morfologis ini sangat berhubungan dengan patogenesisnya.²² Patogenisitas *C. albicans* tidak dapat ditentukan melalui pemeriksaan laboratoris. Perubahan bentuk *C. albicans* dari bentuk blastopora ke bentuk miselial diduga sebagai penyebab perubahan sifat komensal ke sifat patogennya. Hifa semu *C. albicans* dapat ditemukan pada mukosa penderita maupun bukan penderita kandidiasis oral, sehingga

adanya hifa semu ini tidak selalu dapat menjadi parameter dalam menentukan kandidiasis.¹⁷

Berbagai faktor virulensi terlibat dalam patogenesis *C. albicans*, peran kuncinya terdapat antara lain pada dinding sel dan protein yang disekresikannya.²³

2.1.2.1 Dinding Sel *C. albicans*

Permukaan sel *C. albicans* adalah titik kontak pertama dengan hospes, dan berperan penting dalam adhesi, kolonisasi, dan imunomodulasi.²³ Karena perbedaan struktur sel jamur ini dengan sel manusia, serta pentingnya peran pertumbuhan dan virulensinya, biogenesis dinding sel ini menjadi target dari agen-agen antifungal.²²

Dinding sel jamur merupakan struktur elastis yang menyediakan perlindungan fisik dan dukungan osmotik, serta menentukan bentuk sel.²² Dinding sel ini merupakan struktur yang kompleks dan dinamis yang mengandung glukukan, khitin, dan manoprotein.²⁴

Lapisan dalam dinding sel *C. albicans* terdiri dari β -glukan dan khitin. β -glukan ini merupakan komponen utama *C. albicans*, meliputi sekitar 50–60% berat dinding selnya. Meskipun khitin hanya meliputi 1–10% berat dinding selnya,²⁶ tetapi zat ini merupakan konstituen dinding sel *C. albicans* yang penting. Khitin terdistribusi pada septa antara kompartemen sel independen, *budding scars*, dan cincin antara sel induk dan tunasnya (blastopora). Kekuatan mekanis dinding sel *C. albicans* ditentukan oleh lapisan dalam ini.²²

Lapisan luar dinding sel *C. albicans* terdiri dari manoprotein yang terglisosilasi kuat dan berasal dari permukaan sel. Lapisan ini terlibat dalam pengenalan antar sel (*cell-cell recognition events*), menentukan sifat permukaan sel dan memainkan peran penting dalam interaksi dengan hospes.^{22,23} Manoprotein ini mewakili 30–40% dari total polisakarida dinding sel dan menentukan sifat permukaan sel. Manoprotein dinding sel ini secara kovalen berhubungan dengan senyawa β -1,3-glukan-khitin, baik secara tidak langsung melalui moiety (*moiety*) dari β -1,6-glukan maupun secara langsung. Sel-sel hifa *C. albicans* mengandung khitin 2 kali lebih

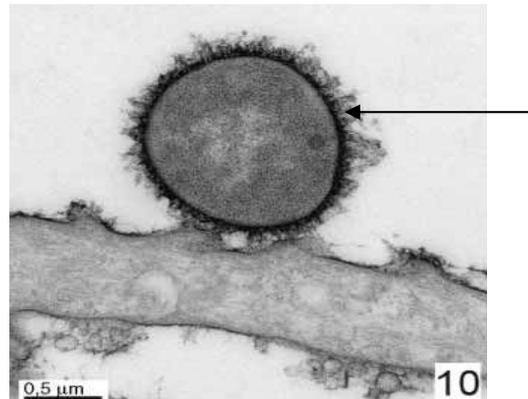
banyak daripada sel-sel ragi, sedangkan peningkatan β -1,6-glukan dan berkurangnya manoprotein pada sel-sel hifa disebabkan berubahnya temperatur pertumbuhan.²²

Glukan, khitin, dan manoprotein pada dinding sel *C. albicans* ini berguna dalam imunomodulasi sistem imun hospes, yang berperan dalam mengatur reaksi sistem imun untuk memproduksi sel fagosit.²⁷

2.1.2.2 Adhesi *C. albicans*

Proses adhesi ke jaringan hospes dan diperkirakan sebagai salah satu faktor virulensi penting dalam perkembangannya menjadi organisme patogen.²⁸ *C. albicans* dapat beradhesi ke sel epitel, sel endotel, *soluble factor*, dan matriks ekstraseluler. Sebagai organisme komensal di lingkungan oral, *C. albicans* juga dapat membentuk ikatan dengan bakteri.²⁷ Mekanisme adhesi ke jaringan hospes merupakan kombinasi dari mekanisme spesifik dan non-spesifik. Mekanisme spesifik meliputi interaksi ligan-reseptor, sedangkan mekanisme non-spesifik meliputi agregasi, gaya elektrostatik, dan hidrofobisitas permukaan sel. Interaksi non-spesifik merupakan mekanisme utama tetapi bersifat reversibel. Sifat ini akan menjadi irreversibel jika terjadi mekanisme spesifik dalam proses adhesi yang mengakibatkan dinding sel *C. albicans* berinteraksi dengan reseptor atau ligan dari sel hospes.²⁹

Proses adhesi *C. albicans* terhadap sel hospes diperantarai oleh fimbrie (filamen panjang dan tipis dengan diameter 5 nm yang terdapat pada permukaan sel protein *C. albicans*). Struktur utama fimbrie terdiri dari glikoprotein dengan masa molekul 66 kDa,²⁶ mengandung 85% karbohidrat dan 10–15% protein. Fimbrie ini juga diketahui berikatan langsung terhadap sel epitel bukal.^{26,27,30}



Gambar 2.3. Adhesi *C. albicans* pada Membran Sel Epitel yang Diperantarai Fimbrie (anak panah)
 Sumber: Vitkov L, Krautgardner WD, Hannig M, Weitgasser R, Stoiber W. *Candida* attachment to oral epithelium. *Oral Microbiol Immunol.* 2002; 17: p. 60–4.

Adapula faktor-faktor lain yang mempengaruhi, diantaranya hidrofobisitas permukaan sel, perubahan fenotip *C. albicans*, pH, suhu, kehamilan, diabetes, dan penggunaan kontraseptif oral.²⁸ Hidrofobisitas permukaan sel berperan penting pada patogenesis jamur oportunistik *C. albicans*. Permukaan sel hidrofobik, dibandingkan dengan sel hidrofilik, menunjukkan perlekatan yang lebih besar pada epitel, sel endotel, dan protein matriks ekstraselular. Permukaan sel hidrofobik ini akan menjadi lebih resisten terhadap sel fagosit.²⁰

Penelitian sebelumnya telah mengidentifikasi beberapa antigen spesifik permukaan yang berkontribusi ke CSH dan mempengaruhi perlekatan sel ke sel target hospes. Satu kandidat antigen permukaan adalah protein 38-kDa yang dikenali dengan antibodi monoklonal (Mab) 6C5-H4CA. Penelitian terakhir menyatakan bahwa virulensi *C. albicans* ditentukan juga oleh berkurangnya dan hilangnya hidrofilitas sel. Sehingga semakin hidrofobik permukaan sel, maka *Candida* akan semakin mudah melekat pada jaringan hospes.²⁰

2.1.3 Identifikasi Spesies *Candida albicans*

2.1.3.1 Beberapa Metode Pengujian

C. albicans adalah spesies jamur yang banyak dikultur dari bahan asal klinik. Dalam mendiagnosis penyebab kandidiasis, terdapat beberapa uji laboratoris yang

dapat dipakai untuk identifikasi, antara lain agar eosin metilen biru (EMB), agar *cornmeal+Tween 80*,³¹ uji serum, CHROMagar, API20C, API32C, tes *fluorescence in situ hybridization* (FISH),³² *package kit systems* dan *automated systems*,³³ dan lain-lain.

Identifikasi *C. albicans* dengan menggunakan agar eosin metilen biru (EMB) akan memperlihatkan terbentuknya koloni mirip laba-laba, sedangkan dengan agar *cornmeal+Tween 80* akan membentuk klamidospora.²¹ API20C dan API32C adalah metode pengujian biokimia lain yang berguna untuk identifikasi spesies *Candida* dengan lebih akurat. Pengujian ini mengevaluasi proses asimilasi substrat karbon dan menggambarkan profil masing-masing spesies.³² Namun, prosedur identifikasi ini dilaporkan sulit untuk diaplikasikan.²⁵

Ada pula uji *fluorescence in situ hybridization* (FISH) yang dilakukan pada asam nukleat peptida (PNA) dari *C. albicans* dalam 24–48 jam.³² *Package kit systems* dan *automated systems* juga sudah digunakan secara luas, tetapi alat dan bahan pada uji ini terlalu mahal dan dibatasi oleh ukuran data yang dapat diperoleh.³³

Pemeriksaan laboratorium biasanya dimulai dengan uji serum dan dilanjutkan dengan tes lain yang lebih spesifik.³⁴ Uji serum ini dapat mengidentifikasi pembentukan *germ tube* pada *C. albicans*, *C. dubliniensis*, dan *C. stellatoidea*. Untuk memastikan identifikasi spesies *C. albicans*, perlu dilakukan sekurang-kurangnya dua dari berbagai cara identifikasi di atas.

2.1.3.2 Uji Serum

Germ tube adalah perpanjangan filamen sel ragi yang ukuran lebarnya kira-kira setengah lebar sel *C. albicans* dan panjangnya 3 sampai 4 kali panjang sel tersebut.³¹ Untuk mengidentifikasi spesies *Candida* dengan uji ini, isolat jamur diinkubasi dalam serum pada suhu 37°C selama beberapa jam.³⁵ Serum merupakan suatu medium yang terdiri dari protein, lemak (lipid), dan molekul-molekul kecil.³⁶

Salah satu serum yang paling luas digunakan untuk mengkultur sel adalah *Fetal Bovine Serum* (FBS), karena pada serum ini terdapat banyak protein. *Bovine Serum Albumin* (BSA) adalah salah satu protein globular dalam FBS yang diperlukan

oleh sel kultur untuk dapat bertumbuh. Untuk mencegah kontaminasi, FBS harus selalu disimpan dalam keadaan beku dan sebelum digunakan, cairkan FBS pada suhu kamar. Semua tindakan harus dijaga kesterilannya.³⁷



Gambar 2.4. Pembentukan *Germ Tube* (anak panah) *C. albicans* setelah Inkubasi dalam Serum pada Suhu 37°C selama 2 Jam

Sumber: *Microscopic appearance of germ tube production*. [diunduh 29 Okt 2008]. Available from: <http://www.bmb.leeds.ac.uk/mbiology/ug/ugteach/icu8/std/germ.html>.

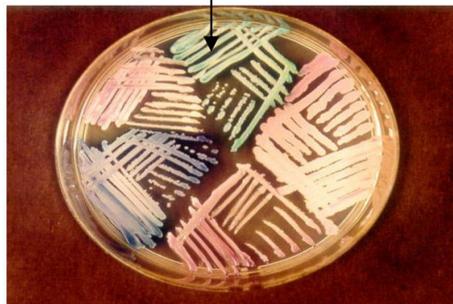
2.1.3.3 Metode CHROMagar

Mengingat pentingnya mengidentifikasi jamur patogen secepat mungkin, beberapa media kromogenik untuk mengisolasi dan mengidentifikasi spesies *Candida* sudah ditemukan termasuk CHROMagar. Cara identifikasi media ini berdasarkan perbedaan variasi/warna dan morfologi koloni yang dihasilkan oleh substrat kromogenik dari enzim spesifik spesies bersangkutan.²⁵

CHROMagar *Candida* merupakan suatu medium kultur yang digunakan untuk mengisolasi secara selektif sel ragi dan secara simultan mengidentifikasi antara lain koloni *C. albicans*, *C. tropicalis*, dan *C. krusei* dengan menggunakan reaksi pewarnaan dalam suatu media khusus. Bahan ini memperlihatkan hasil 24–48 jam lebih cepat daripada menggunakan prosedur isolasi dan identifikasi baku. Untuk menghambat kontaminasi bakteri, pada media CHROMagar dapat ditambahkan kloramfenikol.²⁵

Dengan media ini, spesies *Candida* yang berbeda akan memberi warna koloni yang berbeda pula.^{32,33} Formasi warna ini berasal dari produksi β -*N*-acetylgalactosaminidase (*HexNAcase*) yang bersatu secara langsung ke dalam medium pertumbuhan CHROMagar.³⁹ *HexNAcase* ini merupakan suatu enzim hidrolitik yang dapat dideteksi dengan menggunakan *p*-nitrophenyl-*N*-acetyl- β -*D*-glucosaminide sebagai substrat. Aktivitas *HexNAcase* ini dideteksi pada 89 dari 92 (97%) strain *C. albicans*, serta 4 dari 4 strain *C. dubliniensis*, 4 strain *Saccharomyces cerevisiae*, dan 2 strain *Cryptococcus neoformans*.⁴⁰

Dalam CHROMagar, permukaan koloni *C. albicans* tampak halus, berwarna hijau yang dikelilingi halo yang kehijauan. Koloni *C. krusei* berwarna merah muda, berukuran besar, permukaannya kasar, dengan tepi lebih pucat sampai putih. Permukaan koloni *C. tropicalis* tampak halus berwarna biru keabu-abuan dikelilingi halo berwarna coklat tua sampai ungu. Koloni *C. utilis* berwarna ungu, dan untuk spesies yang lain putih sampai merah muda.⁴⁰



Gambar 2.5. Spesies-spesies dalam CHROMagar dari Atas Searah Jarum Jam (anak panah):
C. albicans – *C. krusei* – *C. glabrata* – *C. tropicalis* – *C. parapsilosis*

Sumber: Yücesoy M, Marol S. Performance of CHROMagar *Candida* and BIGGY agar for identification of yeast species. *Annals Clin Microbiol Antimicrob.* 2003; 2(8).

2.1.4 Pembiakan *Candida albicans In Vitro*

2.1.4.1 Sabouraud Dextrose Agar (SDA)

Salah satu media yang lazim dipakai untuk pembiakan jamur *in vitro* adalah *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA). SDA memiliki banyak kegunaan, diantaranya untuk menentukan apakah suatu kosmetik mengandung mikroba atau suatu makanan mengandung jamur, sehingga dapat membantu mendiagnosa infeksi jamur. Kandungan SDA terdiri dari 40 gr dekstrosa, 15 gr agar, 5 gr cernaan enzimatis kasein, serta 5 gr cernaan enzimatis jaringan hewan. Kandungan dekstrosa merupakan sumber energi, agar sebagai bahan pemat, dan dua kandungan terakhir berperan dalam menyediakan kebutuhan nitrogen serta vitamin untuk pertumbuhan organisme. SDA memiliki pH $5,6 \pm 0,2$ pada suhu 25°C . Kandungan dekstrosanya yang tinggi dan pHnya yang asam juga menyebabkan SDA hanya dapat digunakan sebagai media pembiakan jamur-jamur tertentu.⁴¹

Formula kandungan tersebut dapat dimodifikasi untuk mendapatkan suatu hasil spesifik yang diperlukan. Penambahan sikloheksimidin, streptomisin, dan penisilin menjadikan media tersebut sempurna untuk isolasi primer jamur dermatofita. Bila ditambahkan agen antimikroba, selain dapat menghambat bakteri, beberapa jamur patogen juga dapat terhambat.⁴¹

Prosedur pembuatan media SDA adalah dengan melarutkan 65 gr medium dalam satu liter air destilasi, yang dicampur dengan baik sampai didapat suspensi yang homogen, kemudian direbus selama 1 menit. Setelah itu ditempatkan dalam otoklaf bersuhu 121°C selama 15 menit. Perlu berhati-hati untuk menghindari pemanasan berlebih.⁴¹

Setelah inokulasi spesies, inkubasi dilakukan pada suhu $25\text{--}30^{\circ}\text{C}$ selama 2–7 hari. Organisme yang dapat tumbuh dalam media SDA diantaranya adalah *Aspergillus niger*, *C. albicans*, *Microsporum canis*, *Penicillium roquefortii*, dan *Trichophyton mentagrophytes*. Karena beberapa variasi nutrisi, beberapa *strain* dapat terhambat atau tidak tumbuh.⁴¹

Sifat media dalam kondisi bubuk adalah homogen, bebas mengalir, dan berwarna antara abu-abu dan coklat muda. Sedangkan medium yang sudah jadi

nampak berkabut dan berwarna kekuningan. Botol SDA harus disimpan pada suhu 2–30°C. Sekali botol dibuka, kontainer harus berada dalam lingkungan dengan kelembaban rendah, suhu stabil, dan terlindung dari embun dan cahaya dengan menutup botol serapat mungkin. Tanggal kadaluwarsa SDA harus diperhatikan, media harus dibuang bila bubuk sudah tidak bebas mengalir atau warnanya sudah berubah.⁴¹

Pada media SDA, jamur akan nampak sebagai koloni-koloni putih. Sedangkan *molds* akan tumbuh sebagai koloni filamen dalam berbagai warna. Penentuan jumlah jamur dalam satuan gr/ml larutan dihitung berdasarkan jumlah koloni yang ada dengan mempertimbangkan faktor pengenceran jika sebelumnya telah melalui prosedur pengenceran.⁴¹

2.1.4.2 *Sabouraud Dextrose Broth* (SDB)

Media lain yang digunakan dalam pembiakan *C. albicans* adalah *Sabouraud Dextrose Broth* (SDB). Selain untuk jamur, SDB juga dapat digunakan untuk *mold* dan mikroorganisme asam.⁴² Kandungan dekstrosa yang tinggi dan pH yang asam merupakan sifat SDB yang mendukung pertumbuhan jamur dan menghambat pertumbuhan bakteri.^{42,43} Medium ini merupakan modifikasi dari *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA), dengan setengah jumlah dekstrosa dan tanpa agar.⁴²

Dalam 1 liter SDB terkandung 20 gr dekstrosa, serta 10 gr campuran pepton jaringan hewan dan kasein cerna pankreas (1:1). Dekstrosa adalah sumber energi karbohidrat, sedangkan campuran pepton adalah sumber nitrogen, vitamin, mineral, dan asam amino. Pada suhu 25°C, pH SDB adalah $5,6 \pm 0,2$.⁴²

Untuk persiapannya, dilakukan pembuatan suspensi yang mengandung 30 gr medium dalam 1 liter air destilasi, yang dicampur dengan baik sampai didapat suspensi yang homogen, lalu dipanaskan selama 1 menit. Kandungan suspensi tersebut kemudian disterilkan pada suhu 118–121°C selama 15 menit. Pemanasan yang berlebih tidak boleh dilakukan.⁴² Media ini harus disimpan pada suhu 2–8°C di tempat yang kering, terhindar dari sinar matahari langsung, dan dalam kontainer yang tertutup rapat. Media ini tidak boleh digunakan apabila tanggal kadaluwarsa telah

terlampau, atau bila terdapat tanda-tanda kontaminasi atau kerusakan seperti penyusutan, pemecahan (*cracking*), penguapan, atau diskolorasi.⁴³

Lalu sampel yang diinokulasi diinkubasi selama 3–7 hari pada suhu 25°C. Sebelum inokulasi, suhu media yang akan digunakan disesuaikan dengan suhu kamar.⁴³ Selain *C. albicans*, *Aspergillus niger*, *Lactobacillus casei*, dan *Saccharomyces cerevisiae* juga tumbuh baik dalam SDB, sedangkan pertumbuhan *Escherichia coli* sebagian terhambat dalam SDB.⁴²

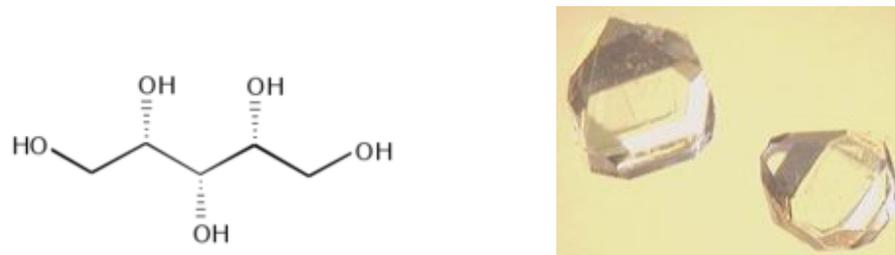
2.1.5 *Xylitol*

2.1.5.1 Definisi

Xylitol adalah gula alkohol atau golongan polialkohol tipe pentitol karena di dalam molekulnya, *xylitol* mengandung lima rantai atom karbon dan lima golongan hidroksil.⁴⁴ *Xylitol* mempunyai atom karbon yang lebih pendek dari pada pemanis lainnya (antara lain *sorbitol*,⁴⁵ fruktosa, dan glukosa⁴⁶). Pendeknya atom karbon *xylitol* ini membuat bakteri patogen seperti *S. mutans*⁴⁷ tidak dapat mengkonsumsinya, yang menyebabkan bakteri-bakteri ini gagal berproliferasi.¹⁵

2.1.5.2 Rumus Kimia

Xylitol memiliki rumus kimia C₅H₁₂O₅. Nama IUPAC untuk ikatan kimia *xylitol* adalah (2R,3r,4S)-Pentane-1,2,3,4,5-pentanol, nama lainnya adalah 1,2,3,4,5-Pentahidroksipentan. Titik cair *xylitol* terletak antara 92°–96°C dan titik didihnya 126°C. Densitas *xylitol* sebesar 1,52 g/cm³ dengan massa molar 152,15 g/mol.^{44,48}



Gambar 2.6. Struktur (kiri) dan Gambar Kristal *Xylitol* (kanan)

Sumber: Wikipedia. *Xylitol*. [diunduh 2 Feb 2008]. Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/Xylitol>

2.1.5.3 Perbedaan Dengan Gula Lain

Satu sendok teh *xylitol* mengandung 9,6 kalori. Sedangkan satu sendok gula pasir mengandung 15 kalori. *Xylitol* tidak mengandung karbohidrat efektif (*zero net effective carbohydrates*), sedangkan gula pasir mengandung 4 gr per sendok teh.⁴⁴ *Xylitol* juga tidak mempunyai efek *aftertaste* (rasa tidak enak yang bertahan setelah mengkonsumsi sesuatu).^{44,45,49}

2.1.5.4 Sejarah *Xylitol*

Sekitar tahun 1890, *xylitol* ditemukan oleh Fisher dan Stahe di Jerman dan oleh Betrand di Perancis. Pada tahun 1943, *xylitol* ditemukan pertama kali pada beberapa tanaman,⁵⁰ seperti tanaman *birch* di Finlandia dan diperkenalkan di Eropa dan Uni Soviet.⁵¹ *Xylitol* juga dapat diperoleh dari rasberi, stroberi, dan beberapa produk selulosa seperti kayu.^{44,49} Di dalam tubuh manusia, *xylitol* diproduksi sebagai bagian dari metabolisme normal sebanyak 10–15 gram per hari.^{45,51,52,53} Di Uni Soviet, *xylitol* dikenal sebagai pemanis pertama yang tidak mengganggu tingkat insulin pada penderita diabetes.⁴⁴

Pada tahun 1962, *xylitol* digunakan sebagai terapi nutrisi parenteral⁵⁰ di Jerman,⁵¹ karena merupakan karbohidrat fisiologis alami. Hal ini menunjukkan bahwa *xylitol* dapat diberikan dalam dosis besar ke pasien yang mengalami penyakit serius.⁵⁰ Tahun 1963, *The United States Food and Drug Administration* menyetujui penggunaan *xylitol*. Kemudian tahun 1970, penelitian pertama untuk mengetahui efek *xylitol* terhadap plak gigi di Turku, Finlandia dimulai. Pada tahun 1983, JFCFA

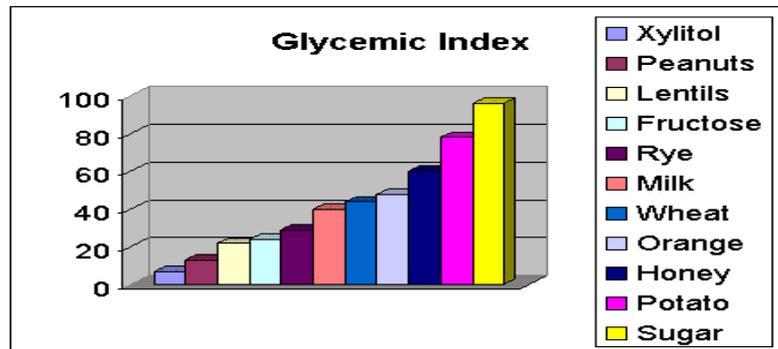
(suatu komite gabungan antara WHO dan FAO) memutuskan bahwa *xylitol* merupakan pemanis yang aman untuk dikonsumsi, sehingga pada tahun 1988–1990, *xylitol* banyak diproduksi dalam bentuk permen karet di Swedia dan Norwegia.⁵⁰

2.1.5.5 Metabolisme *Xylitol* Dalam Tubuh

Pada manusia, *xylitol* memiliki konsentrasi dalam darah antara 0,03–0,06 mg/100 ml. Di dalam tubuh, *xylitol* diabsorpsi secara pasif melalui dinding usus dan penyerapannya lebih lambat dari D-glukosa dan D-fruktosa.⁵⁴ Di usus, 1/3 dari dosis *xylitol* yang dikonsumsi akan diabsorpsi masuk ke dalam sistem metabolisme di hati. Dua pertiga dosis *xylitol* lainnya akan dipecah oleh bakteri di bagian distal usus. Ekskresi *xylitol* melalui urin diperkirakan sekitar 0,3 mg/jam.⁵²

2.1.5.6 Manfaat Bagi Kesehatan Umum

Xylitol merupakan pemanis yang aman untuk penderita diabetes dan hiperglikemia, sehingga banyak digunakan selama bertahun-tahun di Amerika, Rusia, dan Eropa.^{52,55,56} *Xylitol* diabsorpsi lebih lambat daripada gula biasa⁴⁴ karena memiliki indeks glikemik yang sangat rendah yaitu 7,^{49,51,53} sedangkan gula memiliki indeks glikemik sampai 90 dan dilepaskan ke dalam darah 13 kali lebih cepat dibanding *xylitol*.⁵³ Hal ini menyebabkan *xylitol* tidak memberi kontribusi terhadap meningkatnya gula darah dan juga tidak memberi efek hiperglikemik yang disebabkan respon insulin yang tidak cukup.⁴⁴



Gambar 2.7. Indeks Glikemik Berbagai Macam Sumber Karbohidrat

Sumber: Makinen KK. *About xylitol*. 2004 [diunduh 19 Nov 2008]. Available from: <http://www.xylitolforyou.com/aboutus2.html>.

Xylitol juga berguna dalam membantu perawatan osteoporosis, karena dapat meningkatkan densitas tulang.⁴⁴ Pendapat ini didasari penelitian di Finlandia, ternyata pada seseorang yang mengkonsumsi *xylitol* 40 gr/hari terjadi peningkatan absorpsi kalsium dalam ususnya.⁵⁷ Beberapa penelitian yang dilakukan pada hewan juga menunjukkan bahwa hewan yang diberi *xylitol* memperlihatkan peningkatan kandungan mineral, densitas, kekuatan pada tulang.^{58,59}

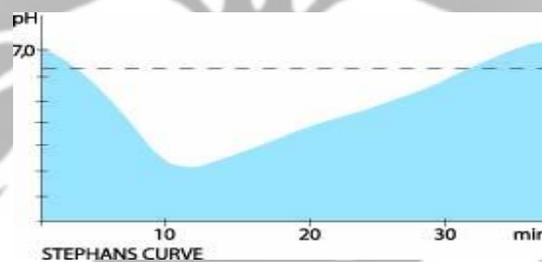
Pada telinga, *xylitol* juga dapat mencegah terjadinya otitis media akut dengan cara menghambat pertumbuhan *alpha-hemolytic streptococci*, seperti *Streptococcus pneumoniae*.⁶⁰ Hal ini didukung oleh penelitian di Oulu (1997) yang menunjukkan bahwa permen karet dengan kandungan *xylitol* 100% dapat mencegah infeksi telinga pada anak-anak.^{49,50} Permen karet yang mengandung *xylitol* 100% tersebut ternyata dapat menghambat pertumbuhan bakteri patogen di daerah nasofaring terhambat secara bermakna.⁶⁰ Mengkonsumsi *xylitol* pada saat kehamilan juga mencegah transmisi *S.mutans* dari ibu ke anak (sampai usia 2 tahun) sebanyak 80%.⁴⁴

Sama seperti kebanyakan gula alkohol lainnya, *xylitol* memiliki efek laksatif (pencahar), karena gula alkohol tidak tercerna sempurna pada saat proses pencernaan. *Xylitol* tidak bersifat toksik. Meskipun seseorang mengkonsumsi *xylitol* sebanyak 400 gr/hari dalam jangka waktu panjang tidak terjadi efek negatif.⁴⁴

2.1.5.7 Manfaat Bagi Kesehatan Gigi

Xylitol dikenal sebagai bahan kimia organik pada tahun 1890. Pada tahun 1970, penelitian tentang penggunaan *xylitol* dalam bidang kedokteran gigi dimulai. Pada tahun 1975, Finlandia dan Amerika Serikat untuk mengeluarkan produk permen karet *xylitol*.⁴⁴

Xylitol adalah pemanis yang aman untuk gigi. *Xylitol* berperan aktif dalam memperbaiki kavitas kecil yang disebabkan oleh karies karena menghambat akumulasi plak pada gigi.^{44,45,61-65} *Xylitol* juga mendukung proses remineralisasi dan memperkuat email gigi^{66,67,68} karena menyebabkan aliran saliva bertambah sehingga menormalkan pH rongga mulut dan menetralkan semua asam yang telah terbentuk.^{45,48}



Gambar 2.8. Meningkatnya pH Rongga Mulut setelah Mengonsumsi *Xylitol*

Sumber: *Xylitol and your teeth*. [diunduh 19 Nov 2008].
Available from: <http://www.xylitol.com/eng/>.

Penelitian di Finlandia pada awal dekade 1970an menunjukkan bahwa suatu kelompok yang mengunyah permen karet sukrosa memiliki 2,92 *decayed, missing, filled teeth* (angka dmft), dibanding 1,04 pada kelompok yang mengunyah permen karet *xylitol*. Pada studi lain, peneliti meminta ibu-ibu mengunyah permen karet *xylitol* ini sejak 3 bulan setelah melahirkan sampai anaknya berusia 2 tahun. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada kelompok yang mengunyah *xylitol* terjadi reduksi karies gigi (dmf) sebanyak 70%. Penelitian terkini menunjukkan bahwa *xylitol* memiliki efek dalam mereduksi plak. Diperkirakan bahwa komponen *xylitol* memiliki beberapa kandungan kimiawi yang mirip dengan sukrosa, yang

menyebabkan mikroorganisme patogen yang ada (termasuk jamur) menderita kelaparan⁴⁴ karena jamur kehilangan sumber makanannya yaitu gula.⁵¹ Hal ini memberi kesempatan pada mulut untuk melakukan remineralisasi pada gigi berlubang tanpa gangguan.⁴⁴

2.1.5.8 Hasil Penelitian Tentang Efek *Xylitol*

Penelitian akhir-akhir ini menunjukkan bahwa konsumsi *xylitol* dapat mengurangi infeksi kandidiasis oral.^{11,45} *Xylitol* secara signifikan mengurangi perlekatan *Candida* pada sel epitel bukal,¹¹ sehingga hampir tidak mungkin terjadi kandidiasis.^{69,70} Perlekatan *C. albicans*, *C.tropicalis*, *C.glabrata* dan *C.parapsilosis* ke sel epitel bukal manusia setelah mengkonsumsi karbohidrat yang paling sering dikonsumsi, telah diteliti secara *in vitro*. Perlekatan ke 4 spesies *Candida* tersebut meningkat secara signifikan ($p < 0,001$) bila diinkubasi pada medium standar dengan konsentrasi fruktosa, galaktosa, glukosa, maltosa, sorbitol, atau sukrosa yang tinggi (500 mM).¹¹

Dari jenis-jenis karbohidrat tersebut, yang paling berperan dalam meningkatkan jumlah perlekatan *C. albicans* ke sel epitel bukal rongga mulut adalah galaktosa, diikuti oleh glukosa, sukrosa, maltosa dan kemudian fruktosa. Sedangkan pada laktosa dan trehalosa tidak terjadi peningkatan jumlah perlekatan. Dari hasil penanaman ini, dapat disimpulkan bahwa karbohidrat merupakan faktor resiko terjadinya kandidiasis oral, sehingga dengan membatasi konsumsi karbohidrat dan menggantinya dengan *xylitol* akan sangat bermanfaat dalam mengontrol kolonisasi dan infeksi kandidiasis oral.¹¹

2.1.6 Kandidiasis Oral

Penyakit infeksi yang disebabkan *Candida* ini dikenal dengan nama kandidiasis.^{8,71,72} Umumnya, kandidiasis dapat menyerang seluruh permukaan tubuh manusia meliputi permukaan mukosa rongga mulut, saluran pencernaan, dan mukosa genital.^{8,72} Secara umum terdapat 3 faktor yang mempengaruhi terjadinya kandidiasis

oral, yaitu status imun hospes, lingkungan mukosa oral, dan *C. albicans* (didapatinya bentuk hifa yang umumnya mengindikasikan infeksi patogen).²¹

2.1.6.1 Faktor Predisposisi Kandidiasis Oral

Terjadinya kandidiasis oral dipengaruhi oleh berbagai faktor predisposisi. Secara umum, faktor predisposisi dibagi menjadi dua, yaitu faktor yang mempengaruhi status imun hospes dan lingkungan mukosa oral.²¹

Faktor yang mempengaruhi status imun hospes meliputi *blood dyscrasia* atau malignansi lanjut, usia lanjut atau bayi, terapi radiasi atau kemoterapi, infeksi HIV atau gangguan defisiensi imun lainnya, abnormalitas endokrin (diabetes mellitus, hipotiroid atau hipoparatiroid), kehamilan, dan terapi kortikosteroid atau hipoadrenal.⁷¹

Faktor yang mempengaruhi lingkungan mukosa oral meliputi serostomia, terapi antibiotik, *ill fitting denture*, malnutrisi atau malabsorpsi gastrointestinal, defisiensi vitamin dan mineral (zat besi dan asam folat), saliva asam atau diet karbohidrat tinggi, perokok berat, dan displasia epitel oral.²⁵



Gambar 2.9. Kandidiasis Oral yang Nampak sebagai Bercak Putih pada Permukaan Lidah dan Palatum Lunak

Sumber: Wikipedia. *Candidiasis*. [diunduh 20 Feb 2008]. Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/Candidiasis>.

2.1.6.2 Tipe-Tipe Kandidiasis Oral

Berdasarkan gambaran klinis dan riwayat penyebabnya, kandidiasis dapat dibedakan menjadi dua bentuk yaitu bentuk akut dan bentuk kronik.

Bentuk akut kandidiasis dapat dibedakan menjadi dua, yaitu kandidiasis pseudomembran akut dan kandidiasis atropik akut.

Kandidiasis pseudomembran akut merupakan jenis infeksi yang menyerang lapisan luar epitel mukosa mulut, palatum lunak, dan lidah. Kelainan ini tampak sebagai plak putih atau bercak pada permukaan mukosa yang terdiri dari sel-sel epitel deskuamatif, sel inflamasi, fibrin, sel ragi, dan miselium (kumpulan hifa jamur). Mukosa di sekelilingnya dapat berwarna merah atau tidak dan bila plak putih tersebut dikeruk akan meninggalkan area eritema atau bahkan ulserasi dangkal.⁷³ Kelainan ini biasanya tanpa gejala atau disertai gejala ringan, seperti rasa terbakar pada mukosa mulut atau rasa tidak enak pada mulut yang dideskripsikan sebagai *salty/bitter*. Pasien seringkali mengeluhkan adanya benjolan, yang sebenarnya merupakan plak yang menonjol dan bukan bentuk vesikel sejati.⁷⁴

Kandidiasis atropik akut merupakan jenis kandidiasis yang terjadi karena pemakaian antibiotik spektrum luas. Kelainan ini menyebabkan iritasi pada mukosa mulut, berupa bercak berwarna merah, sakit, dan menetap selama beberapa waktu, sedangkan lesi pseudomembran tampak minimal.⁸ Pasien mengeluhkan adanya rasa terbakar pada mulutnya, yang disertai hilangnya papila filiformis pada dorsum lidah sehingga lidah terlihat merah dan tampak 'botak'.⁷⁴

Bentuk kandidiasis kronik dapat dibedakan menjadi empat bentuk yaitu kandidiasis atropik kronik, kandidiasis hiperplastik kronik, kandidiasis multifokal kronik, dan kandidiasis mukokutaneus kronik.

Kandidiasis atropik kronik merupakan bentuk kandidiasis yang gambarannya dapat berupa *angular cheilitis* dan iritasi akibat pemakaian protesa yang tidak adekuat (*denture sore mouth*). Pada kandidiasis oral pemakai protesa terjadi peningkatan jumlah *Candida* dalam mulut antara lain di daerah lidah, mukosa palatal, saliva, dan pada daerah iritasi.⁸

Kandidiasis hiperplastik kronik memperlihatkan variasi berbagai kondisi klinis yang disebabkan oleh invasi miselium ke lapisan yang lebih dalam dari mukosa ataupun kulit yang lebih dalam, sehingga menyebabkan respon proliferaatif jaringan hospes. Kandidiasis leukoplakia merupakan bentuk kronis kandidiasis mulut pada pipi, bibir, palatum, dan lidah berupa plak putih yang sulit dilepas. Kandidiasis hiperplastik kronik juga timbul sebagai bagian dari kandidiasis mukokutaneus kronik dengan faktor predisposisi imunologis atau abnormalitas endokrin. Pasien ini dapat mempunyai lesi yang sama di sekeliling kuku dan bagian kulit lainnya atau lesinya hanya pada mulut saja.⁸

Pada kandidiasis multifokal kronik, nampak banyak area kandidiasis atropik kronik. Faktor predisposisi yang paling sering ditemukan pada kelainan ini adalah pasien dengan daya tahan tubuh rendah atau pada pemakaian protesa yang tidak adekuat. Perubahan yang terjadi sering mempengaruhi dorsum lidah dan garis tengah (*midline*) palatum durum, area komisur, dan permukaan mukosa penyangga protesa.⁸

Kandidiasis mukokutaneus kronik ditandai dengan adanya lesi mukokutaneus yang hiperplastik, granuloma lokal, dan plak putih yang menempel pada permukaan mukosa yang terkena.⁸

2.1.6.3 Perawatan Kandidiasis Oral

Perawatan kandidiasis oral meliputi perbaikan kondisi yang ada, yang diikuti dengan pemberian terapi agen anti-fungal, berupa *polyenes* dan *azoles*.⁷⁵ Selain itu, penggantian konsumsi karbohidrat dengan *xylitol* juga dapat membantu mengontrol kolonisasi dan infeksi kandidiasis oral.¹¹

2.2 Kerangka Teori

