

## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA DAN KERANGKA TEORI

### 2.1 Kandidiasis

Kandidiasis adalah infeksi oportunistik yang disebabkan oleh jamur saprofit yang tersebar luas, yang seringkali disebabkan spesies *C. albicans*. Kandidiasis umumnya terbatas pada kulit dan membran mukosa. Beberapa tipe kandidiasis mukokutan meliputi: regio **orofaring** (di rongga mulut dan faring), **vulvovaginal** (di vagina dan mukosa vulva), **paronychial** (di kuku), **interdigital** (di kulit antara jari-jari), dan **intertriginus** (di kulit area submamae atau paha atau skrotum).<sup>23</sup>

Faktor endogen kandidiasis terdiri atas faktor umur (bayi atau orang tua), faktor imunologik, perubahan fisiologik (kehamilan, perubahan pH dalam vagina akibat kegemukan atau karena banyak keringat, debilitas), menurunnya daya tahan tubuh (iatrogenik, karena rusaknya sel-sel), endokrinopati (gangguan gula darah pada kulit seperti pada penderita diabetes), penyakit kronik, dan keadaan umum yang buruk.<sup>23</sup>

Faktor eksogen kandidiasis terdiri atas iklim (panas, kelembaban yang menyebabkan perspirasi meningkat), kebersihan kulit, kontak dengan penderita, dan kebiasaan merendam kaki terlalu lama dalam air yang menyebabkan jamur mudah masuk.<sup>23</sup>

Infeksi sistemik yang invasif dapat terjadi, terutama pada pasien dengan gangguan sistem imun.<sup>23</sup> Misalnya saat terjadi neutropenia, integritas mukosa dapat terganggu sehingga organisme memperoleh akses masuk ke sirkulasi sistemik. Dalam darah, *C. albicans* sebagian bertransformasi menjadi hifa dan kemudian berikatan dengan sel-sel endotel, menginvasi, dan berproliferasi menyebabkan terjadinya mikroabses. Hati, limpa, katup jantung,<sup>24</sup> saluran pencernaan, trakea, paru-paru, ginjal, dan sistem saraf pusat merupakan tempat-tempat potensial untuk terjadinya kandidiasis sistemik yang kemudian dapat menyebabkan septikemia, meningitis, penyakit hepatosplenik, dan endokarditis.<sup>23</sup>

Kandidiasis sistemik saat ini merupakan penyebab penting morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan gangguan sistem imun, seperti pada pasien AIDS, kemoterapi kanker, transplantasi organ atau sumsum tulang.<sup>25</sup>

## 2.2 Kandidiasis Oral

Kandidiasis oral biasanya merupakan infeksi sekunder yang menyertai kondisi medis lainnya. Campuran spesies *Candida* dapat ditemukan pada kandidiasis oral, tetapi penyebab utama adalah *C. albicans*.<sup>26</sup>

Secara umum terdapat 3 faktor yang mempengaruhi terjadinya kandidiasis oral, yaitu status imun hospes, lingkungan mukosa oral, dan *C. albicans* (bentuk hifa yang biasanya berhubungan dengan infeksi patogen).<sup>23</sup>

### 2.2.1 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 yang mempengaruhi lingkungan mukosa oral.<sup>23</sup>

Faktor yang mempengaruhi status imun hospes meliputi *blood dyscrasia* atau malignansi lanjut, usia tua atau bayi, terapi radiasi atau kemoterapi, infeksi HIV atau gangguan defisiensi imun lainnya, dan abnormalitas endokrin (diabetes melitus, hipotiroid atau hipoparatiroid, kehamilan, dan terapi kortikosteroid atau hipoadrenal).<sup>23</sup>

Sedangkan 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.<sup>23</sup>

### 2.2.2 Tipe-Tipe Kandidiasis Oral

Kandidiasis oral dapat diklasifikasikan atas beberapa tipe. Infeksi *Candida* dapat berupa berbagai lesi, terutama *thrush*, plak putih kronis (kandidiasis hiperplastik kronis) atau area eritema (*denture stomatitis*). Spektrum kandidiasis oral menurut Cawson dkk (1998) meliputi kandidiasis akut (*thrush*, stomatitis

akut) dan kandidiasis kronis (*denture stomatitis*, kandidiasis hiperplastik kronis, kandidiasis mukokutaneus kronis, kandidiasis eritema). Pada semua tipe kandidiasis oral dapat terjadi stomatitis angular.<sup>27</sup>

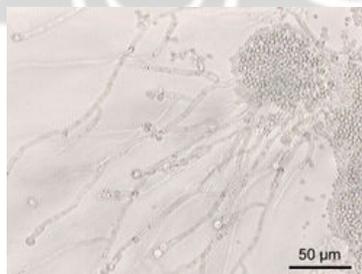


Gambar 2.1. Kandidiasis Oral yang nampak sebagai Bercak Putih pada Permukaan Lidah dan Palatum Lunak<sup>28</sup>

### 2.2.3 Perawatan Kandidiasis Oral

Perawatan kandidiasis oral meliputi perbaikan kondisi yang ada dengan menghilangkan faktor predisposisi, dan diikuti dengan pemberian terapi agen antifungal. Antifungal yang digunakan berupa *polyenes* dan *azoles*.<sup>27</sup> Selain itu, penggantian konsumsi karbohidrat dengan *xylitol* dilaporkan dapat membantu mengontrol kolonisasi dan infeksi kandidiasis oral.<sup>15</sup>

### 2.3 *Candida albicans*



Gambar 2.2. Morfologi *C. albicans* (Sel Ragi dan Hifa Semu) di Bawah Mikroskop Cahaya<sup>25</sup>

Tabel 2.1. Klasifikasi *C. albicans*<sup>25</sup>

<b>Kingdom</b>	Fungi
<b>Filum</b>	Ascomycota
<b>Subfilum</b>	Saccharomycotina
<b>Kelas</b>	Saccharomycetes
<b>Ordo</b>	Saccharomycetales
<b>Famili</b>	Saccharomycetaceae
<b>Genus</b>	<i>Candida</i>
<b>Spesies</b>	<i>Candida albicans</i>

Fungus adalah organisme sederhana yang kekurangan pigmen hijau daun. Hidupnya dapat sebagai saprofit (pada bangkai) atau parasit pada tumbuhan atau hewan. Beberapa spesies dapat menyebabkan penyakit pada manusia. Jamur dapat dikelompokkan menjadi empat golongan yaitu *moulds*, sel ragi/kapang (*yeast*), jamur menyerupai ragi (*yeast like fungi*), dan jamur dimorfik.<sup>1</sup>

*Moulds*, yaitu jamur multiseluler berfilamen panjang (hifa), yang bercabang dan terjalin satu sama lain membentuk jala (*meshwork*) atau miselium. Jamur ini biasanya membentuk lapisan berbulu kasar (*rough furry coating*) pada tempat yang mengalami pembusukan. Sel ragi/kapang, yaitu jamur yang tubuhnya (miselium) terdiri dari sel-sel individual, yang dapat berdiri sendiri, berkelompok dua atau tiga, atau membentuk rantai. 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*) yaitu jamur yang membentuk sel ragi bertunas yang bertumbuh sebagai filamen panjang yang disebut pseudohifa. 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 kultur.<sup>1</sup>

*C. albicans* seringkali dideskripsikan sebagai jamur dimorfik yang terdapat dalam bentuk blastopora dan pseudohifa. Tetapi pada kenyataannya, *C. albicans* adalah jamur trimorfik karena pada saat dimasukkan ke dalam media *corn meal-Tween 80 agar* membentuk klamidospora terminal, spora kecil yang sangat refraktif. Fungsi dari klamidospora ini tidak diketahui, tetapi berguna untuk identifikasi spesies *C. albicans*.<sup>25</sup>

*C. albicans* sering ditemukan pada daerah lidah terutama pada area dorsum posterior lidah di regio papila sirkumvalata, memiliki ciri khas tumbuh sebagai sel ragi bertunas berbentuk bulat/lonjong berukuran 3-5  $\mu\text{m}$  x 5-10  $\mu\text{m}$  dan sering disebut blastopora.<sup>29</sup>

*C. albicans* yang merupakan flora normal usus, hidup komensal antara lain dalam rongga mulut dan saluran pencernaan. Dalam keadaan normal, *C. albicans* ditemukan pada 80% orang sehat. Sifat komensal ini dapat menjadi patogen bila terdapat faktor predisposisi, yang dapat berasal dari faktor endogen maupun eksogen.<sup>30</sup> Pada situasi-situasi tertentu, jamur pleiomorfik ini menjadi invasif dan terdiseminasi melalui pembuluh darah. Infeksi *Candida* terdiseminasi yang paling sering terjadi seperti pada kasus neutropenia, dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas.<sup>24</sup>



Gambar 2.3. Gambaran Pertumbuhan Koloni *Candida albicans* pada Plat Agar Sabouraud<sup>28</sup>

## 2.4 Pemiakan *Candida albicans* *In vitro*

### 2.4.1 Sabouraud Dextrose Agar (SDA)

Salah satu media pembiakan jamur patogen dan komensal *in vitro* adalah Sabouraud Dextrose Agar (SDA). Kandungan dekstrosanya yang tinggi dan pHnya yang asam menyebabkan SDA hanya dapat menjadi media pembiakan jamur-jamur tertentu. Penambahan *cycloheximide*, streptomisin, dan penisilin pada SDA menjadikan media tersebut sempurna untuk isolasi primer jamur dermatofita. SDA memiliki banyak kegunaan, diantaranya untuk menentukan kandungan mikroba dalam kosmetik, evaluasi mikologi pada makanan, dan secara klinis untuk membantu mendiagnosa penyakit infeksi jamur.<sup>31</sup>

Dalam SDA, terdapat 40 gram dekstrosa, 15 gram agar, 5 gram cernaan enzimatik kasein, serta 5 gram cernaan enzimatik jaringan hewan. Dua kandungan terakhir tersebut berperan dalam menyediakan kebutuhan nitrogen dan vitamin untuk pertumbuhan organisme. Konsentrasi dekstrosa yang tinggi merupakan

sumber energi. Agar adalah agen untuk membuat media menjadi solid. SDA memiliki pH  $5,6 \pm 0,2$  pada suhu  $25^{\circ}\text{C}$ . Formula tersebut dapat dimodifikasi untuk mendapatkan suatu performa spesifik yang diperlukan. Bila ditambahkan agen antimikroba, selain dapat menghambat bakteri, beberapa jamur patogen juga dapat terhambat.<sup>31</sup>

Prosedur pembuatan media SDA adalah dengan melarutkan 65 gram bubuk SDA ke dalam 1 liter air destilasi sampai didapat suspensi yang homogen, kemudian direbus selama 1 menit. Sterilisasi dilakukan dengan menempatkan suspensi dalam autoklaf bersuhu  $121^{\circ}\text{C}$  selama 15 menit. Perlu berhati-hati untuk menghindari pemanasan berlebih.<sup>31</sup>

Setelah inokulasi spesies, inkubasi dilakukan pada suhu  $25-30^{\circ}\text{C}$  selama 2-7 hari. Organisme yang dapat tumbuh dalam media SDA diantaranya adalah *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Microsporium canis*, *Penicillium roquefortii*, dan *Trichophyton mentagrophytes*. Karena beberapa variasi nutrisi, beberapa strain dapat terhambat atau tidak tumbuh.<sup>31</sup>

Dalam kondisi bubuk, media bersifat homogen, bebas mengalir, dan berwarna antara abu-abu dan coklat muda. Sedangkan media yang sudah jadi nampak berkabut dan berwarna kekuningan. Botol SDA harus disimpan pada suhu  $2-30^{\circ}\text{C}$ . Sekali botol dibuka, kontainer harus berada dalam lingkungan berkelembaban rendah dengan suhu yang stabil dan terlindung dari embun dan cahaya dengan menutup botol serapat mungkin. Tanggal kadaluwarsa SDA harus diperhatikan dan media harus dibuang bila bubuk sudah tidak bebas mengalir atau warnanya sudah berubah.<sup>31</sup>

Pada media SDA, jamur akan nampak sebagai koloni-koloni putih. Sedangkan *molds* akan tumbuh sebagai koloni-koloni berfilamen dalam bermacam warna. Penentuan jumlah jamur per gram/mililiter larutan, dihitung berdasarkan jumlah koloni yang ada dengan mempertimbangkan faktor pengenceran jika sebelumnya telah melalui prosedur pengenceran.<sup>31</sup>

#### 2.4.2 Sabouraud Dextrose Broth (SDB)

Media lain yang lazim digunakan dalam pembiakan *C. albicans* adalah *Sabouraud Dextrose Broth* (SDB). Selain untuk jamur, SDB juga dapat digunakan

untuk *mold* dan mikroorganisme asam.<sup>21</sup> Kandungan dekstrosa yang tinggi dan pH yang asam merupakan sifat SDB yang mendukung pertumbuhan jamur dan menghambat pertumbuhan bakteri.<sup>21,22</sup> Media ini merupakan modifikasi dari *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA), dengan setengah jumlah dekstrosa dan tanpa agar.<sup>21</sup>

Dalam 1 liter SDB terkandung 20 gram dekstrosa, serta 10 gram campuran pepton jaringan hewan dan kasein cernaan pankreas (1:1). Dekstrosa adalah sumber energi karbohidrat, sedangkan campuran pepton adalah sumber nitrogen, vitamin, mineral, dan asam amino. Dalam suhu 25°C, pH SDB adalah  $5,6 \pm 0,2$ .<sup>21</sup>

Pembuatan media SDB dilakukan dengan cara menyampur 30 gram bubuk SDB dalam 1 liter air destilasi yang dilarutkan dengan baik sampai didapat suspensi yang homogen, lalu direbus selama 1 menit. Kandungan suspensi tersebut ditempatkan dan disterilkan dalam suhu 118-121°C selama 15 menit. Tidak perlu dilakukan pemanasan yang berlebih.<sup>21</sup> Media yang sudah siap harus disimpan dalam suhu 2-8°C pada tempat yang kering, terlindung dari sinar matahari langsung, dan dalam kontainer yang tertutup rapat. Media ini tidak boleh digunakan apabila tanggal kadaluwarsa telah terlampaui, atau bila terdapat tanda-tanda kontaminasi atau kerusakan seperti penyusutan, pemecahan (*cracking*), penguapan, atau diskolorasi.<sup>22</sup>

Sampel dapat diinokulasikan lalu diinkubasi selama 3-7 hari dalam suhu 25°C. Sebelum inokulasi, temperatur media yang telah dipersiapkan perlu disesuaikan dulu dengan suhu kamar.<sup>22</sup> Selain *C. albicans*, yang juga tumbuh baik dalam SDB adalah *Aspergillus niger*, *Lactobacillus casei*, dan *Saccharomyces cerevisiae*. Pertumbuhan *Escherichia coli* sebagian terhambat dalam SDB.<sup>21</sup>

## **2.5 Identifikasi Spesies *Candida albicans***

### **2.5.1 Metode Uji Pembentukan *Germ Tube***

Untuk mendiagnosa *C. albicans* diperlukan metode uji laboratorium awal yang cepat. Beberapa metode diagnosa *C. albicans* yang lazim dilaksanakan adalah observasi terbentuknya koloni mirip laba-laba pada agar eosin metilen biru (EMB), melihat terbentuknya klamidospora pada agar *cornmeal*, atau uji

pembentukan *germ tube* dengan menggunakan serum. Uji pembentukan *germ tube* merupakan cara yang paling sering digunakan.<sup>32</sup>

*Germ tube* adalah perpanjangan filamentosa dari satu sel ragi yang ukurannya kurang lebih setengah lebar dan 3 sampai 4 kali panjang sel tersebut. Berbeda dengan *C. tropicalis* yang mengalami konstiksi, *germ tube C. albicans* tidak mengalami konstiksi pada titik asalnya. *Germ tube* dengan konstiksi menunjukkan pembentukan pseudohifa yang berasal dari proses penguncupan (*budding*) blastokonidia. Dalam uji *germ tube* dapat terdeteksi keduanya, yaitu sel-sel ragi dengan atau tanpa konstiksi. Hanya terdeteksinya pembentukan *germ tube* dengan konstiksi dapat mengindikasikan adanya *C. tropicalis*. Pada kondisi demikian, sebaiknya dilakukan uji asimilasi karbohidrat untuk mengkonfirmasi spesies jamur.<sup>32</sup>



Gambar 2.4. Pembentukan *Germ Tube* (anak panah) *C. albicans* setelah Inkubasi dalam Serum pada Suhu 37°C selama 2 Jam<sup>33</sup>

### 2.5.2 Metode CHROMagar

Cara lain untuk mendiagnosa *C. albicans* secara cepat adalah dengan menggunakan media *chromogenic CHROMagar Candida* yang merupakan suatu media kultur yang dapat digunakan untuk mengisolasi sel ragi (*yeast*) secara selektif. CHROMagar secara simultan juga dapat mengidentifikasi koloni *C. albicans*, *C. tropicalis*, dan *C. krusei* dengan menggunakan reaksi pewarnaan dalam media khusus. Bahan ini dapat memperlihatkan hasil 24 sampai 48 jam lebih cepat daripada menggunakan prosedur isolasi dan identifikasi standar. Spesies *Candida* yang berbeda, akan mendemonstrasikan warna koloni yang berbeda.<sup>34,35,36</sup>

Pada CHROMagar yang merupakan media standar untuk mengidentifikasi *C. albicans*, pembentukan variasi warna pada koloni dengan morfologi yang

berbeda merupakan reaksi antara media dengan substrat *chromogenic* dari enzim-enzim yang spesifik dihasilkan oleh spesies tertentu.<sup>34</sup>

Warna pada media CHROMagar berasal dari produksi  $\beta$ -*N*-acetylgalactosaminidase (HexNAcase) yang bersatu secara langsung ke dalam media pertumbuhan.<sup>37</sup> HexNAcase ini merupakan suatu enzim hidrolitik yang dapat dideteksi dengan menggunakan *p*-nitrophenyl-*N*-acetyl- $\beta$ -d-glucosaminide sebagai substrat. Aktivitas HexNAcase tersebut 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*.<sup>38</sup>



Gambar 2.5. Berbagai Spesies *Candida* yang Tumbuh pada CHROMagar. Dari Anak Panah Searah Jarum Jam: *C. albicans* – *C. krusei* – *C. glabrata* – *C. tropicalis* – *C. parapsilosis*<sup>34</sup>

Pada media CHROMagar, *C. albicans* tampak halus, berupa koloni-koloni hijau dengan sebuah lingkaran halo yang sedikit kehijauan. *C. krusei* tampak berwarna merah muda berukuran besar, kasar, dengan tepi merah muda pucat sampai putih. *C. tropicalis* nampak halus, merupakan koloni-koloni biru keabuan dengan lingkaran halo berwarna coklat tua sampai ungu.<sup>39</sup> *C. utilis* menghasilkan warna ungu.<sup>40</sup> Koloni-koloni ini akan menampakkan warna setelah 25 sampai 48 jam pasca penanaman. CHROMagar mengandung kloramfenikol untuk menghambat kontaminan bakteri.<sup>39</sup>

### 2.5.3 Beberapa Metode Pengujian Lain

Secara morfologis, *C. albicans*, *C. dubliniensis*, dan *C. stellatoidea* dapat diidentifikasi dengan mengamati pembentukan *germ tube* atau pengujian

biokimia. Hifa akan terbentuk dari sel ragi setelah inkubasi dalam serum selama 2-3 hari.<sup>35</sup>

API20C dan API32C adalah metode pengujian secara biokimia yang berguna dalam identifikasi spesies *Candida* yang berbeda dengan lebih akurat. Pengujian ini dapat mengevaluasi asimilasi sejumlah substrat karbon dan memperjelas profil masing-masing spesies.<sup>35</sup> Namun, prosedur identifikasi metode biokimia yang ditandai dengan karakteristik asimilasi atau fermentasi ini dilaporkan sulit untuk diaplikasikan.<sup>34</sup>

Metode lain untuk mengidentifikasi spesies *Candida* adalah uji *fluorescence in situ hybridization* (FISH) pada asam nukleat peptida (PNA) *C. albicans*, yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi *C. albicans* dalam 24-48 jam.<sup>35</sup> *Package kit systems* dan *automated systems* juga sudah digunakan secara luas, tetapi alat dan bahan pada prosedur ini terlalu mahal.<sup>34</sup>

## **2.6 Interaksi Serum dengan *Candida albicans***

### **2.6.1 Sistem Komplemen Serum**

Serum adalah komponen cair dari darah bersifat fibrosa yang tersisa setelah pembekuan terjadi, dan setelah komponen yang tidak dapat larut dipisahkan. Serum merupakan suatu media yang kompleks terdiri dari protein, lemak (lipid), dan molekul-molekul kecil.<sup>13</sup>

Menurut Jules Bordet (1896), seorang ilmuwan asal Belgia, serum dapat dibagi menjadi 2 komponen, yaitu komponen yang stabil dalam panas, dan komponen yang labil dalam panas. Komponen yang labil dalam panas akan kehilangan efektivitasnya apabila serum dipanaskan. Komponen yang stabil dalam panas akan memberikan imunitas terhadap mikroorganisme spesifik, sedangkan komponen yang labil dalam panas bertanggung jawab terhadap aktivitas antimikroba non-spesifik yang dapat dilakukan oleh semua serum normal. Komponen yang labil dalam panas lazim dikenal dengan sebutan komplemen.<sup>8</sup>

Sistem komplemen adalah bagian yang penting dari sistem imun manusia.<sup>5</sup> Plasma darah mengandung 11 protein komplemen (C) yang membentuk sistem

komplemen. Kata “komplemen” menunjukkan aksi protein-protein ini dalam membantu kerja antibodi.<sup>9</sup>

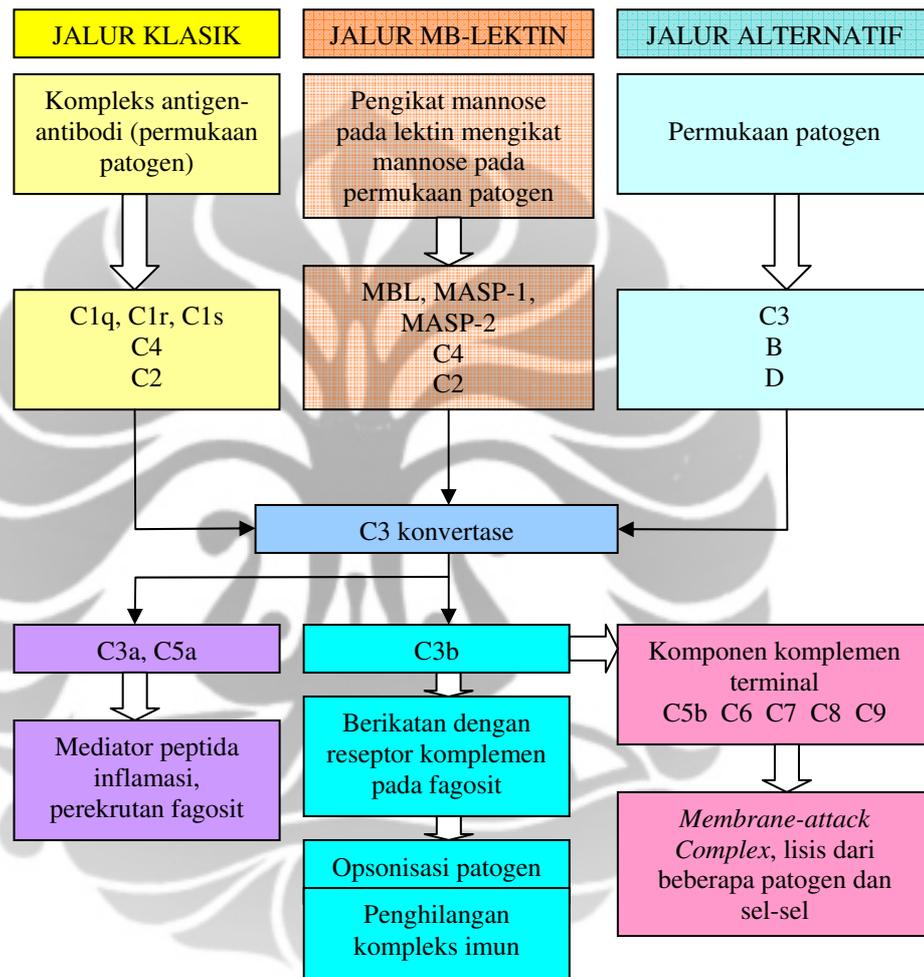
Protein-protein komplemen saling berinteraksi dalam suatu reaksi berantai atau jenjang. Aktivasi komplemen dapat terjadi dalam 3 cara yang berbeda, yaitu jalur klasik, jalur alternatif, serta jalur lektin.<sup>8,9</sup>

Jalur klasik adalah jalur paling cepat dan efektif dalam mengaktivasi komplemen. Proses dimulai saat satu dari protein komplemen (C1) yaitu C1q berikatan dengan molekul antibodi IgM atau IgG yang telah menempel ke antigen spesifiknya. Protein komplemen yang berikatan tersebut berfungsi sebagai enzim yang mengkatalisis suatu rangkaian reaksi yang melibatkan protein komplemen yang lain. Terjadi aktivasi C1r, lalu pemecahan C1s. Kompleks C1 berikatan dengan C4 dan memecahnya, lalu melakukan hal yang sama dengan C2, menghasilkan C4a, C4b, C2a, dan C2b. C4b dan C2a kemudian akan berikatan, membentuk C3 konvertase. Jalur ini berakhir dengan konversi komplemen inaktif C3 menjadi bentuk yang aktif, C3a dan C3b. C3b nantinya bergabung dengan C3 konvertase membentuk C5 konvertase, yang berperan dalam mengawali *membrane attack complex* (MAC).<sup>8,9,41</sup>

Jalur kedua, yaitu jalur alternatif, diaktivasi pada permukaan yang tak terlindung, dan berperan sangat penting dalam menghadapi mikroorganisme termasuk bakteri, sejumlah parasit, dan sel-sel terinfeksi virus.<sup>5,9</sup> Jalur ini lebih lambat karena terjadi saat molekul antibodi absen. Jalur dimulai saat beberapa protein komplemen, termasuk properdin (faktor P), faktor B, dan faktor D berinteraksi di dalam plasma. Interaksi ini dapat dipicu oleh pajanan terhadap benda-benda asing seperti kapsul bakteri. Sama seperti jalur klasik, jalur ini juga diakhiri dengan konversi C3 menjadi C3b.<sup>41</sup> C3 adalah komponen utama dari jenjang ini. Produk pecahan dari C3b pada permukaan mikroba berperan (sebagai opsonin) dalam menarik neutrofil, makrofag, dan eosinofil sehingga mempermudah fagositosis.<sup>5</sup>

Jalur ketiga, yaitu jalur lektin bersifat homolog dengan jalur klasik, tetapi dengan opsonin, *mannose-binding lectin* (MBL), dan *ficolins*, bukan C1q seperti jalur klasik. Jalur ini diaktivasi dengan terikatnya MBL pada residu manosa di permukaan patogen. Pengikatan MBL tersebut akan mengaktivasi MBL-

*associated serine proteases* (MASP-1 yang analog dengan C1r dalam jalur klasik dan MASP-2 yang analog dengan C1s), yang kemudian dapat memisahkan C4 menjadi C4a dan C4b serta C2 menjadi C2a dan C2b. Kemudian C4b dan C2a akan berikatan membentuk C3 konvertase seperti yang terjadi pada jalur klasik. *Ficolins* homolog dengan MBL dan berfungsi melalui MASP dengan cara yang serupa.<sup>8</sup>



Gambar 2.6. Skema Sistem Komplemen yang Diakhiri dengan Lisis Patogen dan Sel-sel<sup>41</sup>

Aktivasi sistem komplemen menghasilkan sejumlah efek, salah satunya menstimulasi inflamasi. Teraktivasinya protein-protein komplemen memperkuat pelepasan histamin oleh sel-sel mast dan basofil. Histamin meningkatkan derajat inflamasi lokal dan aliran darah ke area tersebut. Protein-protein komplemen yang teraktivasi menarik neutrofil dan makrofag ke area tersebut, juga mengikat antibodi yang menarik fagosit dan mempermudah target untuk ditelan

(opsonisasi), sehingga dapat mendukung proses fagositosis dalam respon terhadap cedera atau infeksi. Pengikatan protein komplemen dengan antibodi tersebut difasilitasi oleh membran makrofag mengandung reseptor yang dapat mendeteksi sel target. Antibodi yang terlibat disebut opsonin.<sup>9</sup>

Aktivasi sistem komplemen juga dapat menyebabkan terjadinya destruksi membran sel target. Dengan adanya C3b, 5 protein komplemen (C5-C9) akan berikatan ke membran sel, membentuk sebuah unit fungsional yang disebut *membrane attack complex* (MAC). MAC berperan membuat lubang-lubang pada membran sel target yang kemudian akan menghancurkan sel target tersebut.<sup>9</sup>

### 2.6.2 Serum dalam Cairan Sulkus Gingiva

Cairan sulkus gingiva (CSG) adalah suatu produk filtrasi fisiologis dari pembuluh darah yang sudah termodifikasi. Cairan sulkus gingiva berasal dari serum darah yang terdapat dalam sulkus gingiva, baik gingiva sehat maupun terinflamasi. Dalam CSG dari gingiva terinflamasi, terdapat peningkatan jumlah PMN leukosit, makrofag, limfosit, monosit, ion elektrolit, protein plasma dan endotoksin bakteri, tetapi jumlah ureanya menurun. Komponen seluler dan humoral darah dapat melewati epitel perlekatan yang terdapat pada celah gingiva dalam bentuk CSG. Pada keadaan normal, CSG yang banyak mengandung leukosit ini akan melewati epitel perlekatan menuju ke permukaan gigi. Aliran cairan ini akan meningkat bila terjadi gingivitis atau periodontitis. CSG bersifat alkali sehingga dapat mencegah terjadinya karies pada permukaan email dan sementum. Sifat alkali CSG menunjang netralisasi asam yang terbentuk dalam proses karies di area tepi gingiva.<sup>42</sup>

Cairan sulkus gingiva juga dapat digunakan sebagai indikator untuk menilai keadaan jaringan periodontal secara objektif. Aliran CSG pada keadaan normal tidak sebanyak pada kondisi sebelum terlihatnya perubahan klinis inflamasi gingiva.<sup>42</sup>

Konstituen-konstituen yang terdapat dalam CSG berasal dari berbagai sumber, yaitu plak mikrobial, sel-sel inflamatori hospes, jaringan hospes, dan faktor-faktor serum. Berikut ini adalah konstituen-konstituen tersebut, yang juga merupakan indikator dari aktivitas penyakit periodontal.<sup>11</sup>

Tabel 2.2. Konstituen-konstituen dalam Cairan Sulkus Gingiva dan Sumbernya

Plak mikrobial	Endotoksin (lipopolisakarida) Enzim-enzim Produk-produk hasil metabolik
Sel-sel hospes	Enzim-enzim leukosit Laktoferin Lisozim
Jaringan hospes	Kolagen Proteoglikan Protein matriks
Faktor hospes: respon imun	Imunoglobulin Komplemen <i>Eicosanoids</i> Sitokin

Sumber: Embery G, Waddington R. *Gingival Crevicular Fluid: Biomarkers of Periodontal Tissue Activity*. Wales. J Adv Dent Res. 1994. Vol 8(2): 329-336

Sistem komplemen dalam CSG dapat digunakan sebagai indikator penyakit periodontal. Total aktivasi pada jalur klasik dan alternatif dapat dilihat dari konversi C3. Patters et al (1985) menemukan derajat konversi C3 yang lebih tinggi pada jaringan periodontal yang mengalami gingivitis dibandingkan jaringan periodontal normal. C3c, produk pecahan dari C3, juga ditemukan pada CSG pasien yang menjalani perawatan *scaling* dan *root planing* yang ekstensif. Ketika fase perbaikan terjadi, maka konversi C3 menjadi C3c juga menurun.<sup>11</sup>

CSG juga mengandung laktoferin, yang bersifat antimikroba. CSG memiliki afinitas yang tinggi terhadap besi, sehingga dapat menghalangi penggunaan besi oleh bakteri untuk pertumbuhannya.<sup>11</sup> Selain laktoferin, CSG juga mengandung transferin, sebuah glikoprotein yang dapat mengikat besi pada CSG. Karena kemampuannya mengikat besi sehingga membatasi penggunaan besi oleh patogen, transferin berperan penting dalam sistem pertahanan hospes. Hasil penelitian melaporkan bahwa konsentrasi transferin meningkat secara signifikan pada CSG jaringan periodontal yang mengalami periodontitis.<sup>12</sup>

### 2.6.3 Penghindaran Sistem Komplemen oleh *Candida albicans*

*C. albicans* mampu menghindari sistem imun yang diperantarai sistem komplemen dengan cara mengikat regulator-regulator jalur aktivasi komplemen, baik melalui jalur alternatif, jalur klasik, maupun jalur lektin.<sup>5,43</sup>

Sistem aktivasi komplemen dikontrol oleh sejumlah regulator, yakni regulator fase cairan (*fluid-phase*) dan permukaan sel (*cell surface*). Regulator fase cairan yang utama dari jalur alternatif adalah faktor H dan FHL-1. Kedua faktor ini menjalankan fungsi-fungsi regulator yang menyebabkan terhentinya jenjang komplemen, sehingga sering dimanfaatkan oleh beberapa mikroba untuk menghindari sistem imun. Mikroba yang sering melakukan mekanisme tersebut diantaranya yaitu *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Borrelia burgdorferi*, *Echinococcus granulosus*, dan virus HIV. Pengikatan kedua regulator komplemen oleh mikroba membuat regulator-regulator mempertahankan aktivitas regulatori komplemen dan melindungi mikroba terhadap fagositosis yang diperantarai komplemen dan lisis langsung terhadap sel.<sup>5</sup>

*C. albicans* mengaktivasi baik jalur alternatif dan klasik dalam sistem komplemen. Penelitian terdahulu (Meri et al, 2002) menemukan bahwa *C. albicans* juga dapat berikatan dengan faktor H dan FHL-1. Dengan demikian, *C. albicans* dapat mengatur aktivasi jalur alternatif komplemen pada permukaannya dan menginaktivasi produk-produk toksik dari aktivasi komplemen.<sup>5</sup>

Selain berikatan dengan faktor H dan FHL-1 yang menyebabkan penghambatan aktivasi jalur alternatif dari sistem komplemen, *C. albicans* juga berikatan dengan *C4b-binding protein* (C4BP) yang menghambat jalur klasik. C4BP berkompetisi dengan FHL-1 dalam berikatan, sehingga kedua regulator ini berikatan pada struktur permukaan jamur yang sama. C4BP kemudian mempertahankan aktivitas regulatori komplemen, dan menginaktivasi C4b. C4BP memiliki banyak manfaat dalam menghindari sistem imun. C4BP menghambat aktivasi komplemen di permukaan jamur dan memperantarai adhesi *C. albicans* ke sel endotel hospes.<sup>43</sup>

Meningkatnya virulensi *C. albicans* didukung oleh resistensi jamur tersebut terhadap fagositosis. Hal ini dimungkinkan karena *C. albicans* memiliki

reseptor komplemen pada permukaan selnya yang dapat mengikat komponen C3 komplemen. Pengikatan C3 akan menghalangi proses identifikasi sel *C. albicans* oleh sel-sel fagosit sehingga proses fagositosis tidak terjadi.<sup>44</sup>

#### 2.6.4 Serum *In vitro* – Fetal Bovine Serum (FBS)

*Fetal Bovine Serum* (FBS) adalah serum yang diambil dari janin sapi. FBS ini adalah serum yang paling luas digunakan dalam mengkultur sel. Protein globular yaitu *Bovine Serum Albumin* (BSA) adalah komponen utama dari FBS. Kayanya variasi protein pada FBS berperan mempertahankan sel-sel kultur untuk dapat bertahan, tumbuh, dan bercabang (*divide*). Kehadiran banyak protein pada FBS menyebabkan proses purifikasi protein yang disekresi oleh sel menjadi lebih sulit karena harus menghilangkan protein yang terkontaminasi selama proses purifikasi.<sup>45</sup>

Karena sel sangat sensitif, maka diperlukan waktu untuk adaptasi sel saat mengubah FBS dari pabrik yang berbeda, yaitu dengan mencampur 50% serum lama dengan 50% serum baru, dan meninggalkan sel pada lingkungan itu selama beberapa waktu.<sup>45</sup>

FBS harus disimpan dalam keadaan beku sebelum ditambahkan ke media, dengan tujuan untuk mencegah kontaminasi. Untuk mencairkannya, harus dalam suhu kamar, bukan dalam air hangat 37°C, walaupun akan lebih lama. Saat melakukan kultur sel, botol FBS harus dibuka dan ditutup dalam tudung kultur sel yang aman secara biologis. Semua tindakan harus betul-betul dijaga kesterilannya.<sup>45</sup>

#### 2.6.5 Interaksi *Candida albicans* dengan Serum *In vitro*

Inkubasi *C. albicans* dalam serum *in vitro* menyebabkan berbagai efek seperti, menginduksi konversi bentuk ragi menjadi miselia, menghambat pertumbuhan koloni (CFU), mendukung fagositosis melalui leukosit, dan menyebabkan *clumping* (penggumpalan) non-imunologis.<sup>7</sup>

Menurut Reynolds dan Braude (1956), sel-sel ragi yang diinokulasi dalam darah atau neutrofil akan berubah menjadi filamen setelah 1 jam. Faktor yang menyebabkan transformasi tersebut adalah protein nonantibodi dalam serum

manusia atau hewan, yang stabil pada suhu 56°C dan tidak terdialisis. Efek transformasi sel-sel ragi menjadi filamen dapat juga dilakukan oleh albumin telur (*oleic acid-albumin*).<sup>7</sup>

Penelitian Fahlberg dkk (1957) menunjukkan bahwa ketika *C. albicans* diinokulasikan pada media solid yang mengandung 5% atau 10% darah manusia atau hewan, akan terjadi pertumbuhan filamen. Penelitian Taschdjean dkk (1967) melaporkan bahwa filamentasi terjadi dalam serum saat diinkubasi pada suhu 37°C selama 2-3 jam. Temuan tersebut kemudian lazim dipakai sebagai prosedur cepat untuk mengidentifikasi *C. albicans*. MacKenzie (1962) menyebut pertumbuhan filamen dari sel-sel ragi ini sebagai pembentukan *germ tube*. Filamentasi merupakan hasil dari interaksi substrat, kondisi pertumbuhan, dan temperatur.<sup>7</sup>

Selain komplemen, serum manusia juga mengandung berbagai faktor seperti transferin, laktoferin, dan lisozim, yang dapat menghambat atau membunuh mikroorganisme patogenik. Efek inhibisi serum terhadap kebanyakan jamur patogen tergantung pada aktivitas pengikatan besi oleh transferin, yang dapat menghambat pertumbuhan *C. albicans*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, dan *Penicillium marneffei in vitro*. *Blastomyces dermatitidis*, *C. albicans*, *Sporothrix schenckii*, *H. capsulatum*, dan *Aspergillus niger* memproduksi siderofor yang memfasilitasi akuisisi dan asimilasi besi yang merupakan nutrisi yang esensial.<sup>10</sup>

#### 2.6.6 Pengaruh Besi dan Transferin dalam Virulensi *C. albicans*

Besi adalah nutrisi yang penting bagi *C. albicans* dan asupan besi *Candida* berperan penting dalam virulensi infeksi intravaskular *Candida*. Manusia dewasa memiliki kandungan besi sebanyak 3,5 gram. Mayoritas zat besi bersirkulasi sebagai hemoglobin pada eritrosit, dan sebagian yang lebih kecil terikat pada transferin.<sup>24</sup>

Transferin adalah protein monomerik, dengan massa molekul sekitar 80 kDa. Secara struktural, protein ini mengandung dua lobus yang mirip, yang masing-masing mengikat sebuah atom besi saat terdapat anion karbonat. Pada vertebrata, transferin berfungsi sebagai karier primer besi dalam darah. Pada pH

darah (7,4), transferin dapat mengikat satu atau dua atom besi dengan afinitas yang tinggi ( $K_d = 10^{-20}$  M). Besi yang terikat pada bagian dalam protein terlindungi dari hidrasi, dan hal ini sangat penting karena besi yang terhidrasi membentuk hidroksida besi yang tidak dapat larut dan mengendap menjadi karat. Besi pada transferin juga terlindungi dari reaksi reduksi-oksidasi, kecuali pada kondisi tertentu seperti dalam pengantaran besi secara fisiologis.<sup>24</sup>

Untuk mendapatkan besi, *C. albicans* memiliki sistem asupan besi untuk tiap substrat berbeda yang mengandung zat besi. Terdapat sistem-sistem independen untuk memperoleh besi dari siderofor, dari heme, dan dari berbagai kelasi besi. Siderofor adalah kelator-kelator bermolekul kecil yang disintesis dan disekresi oleh mikroorganisme. Struktur siderofor tiap organisme berbeda-beda, tetapi semuanya dapat mengikat dan melarutkan besi dengan afinitas yang sangat tinggi, dan pada beberapa kasus (misalnya *Aspergillus fumigatus*) dapat mencuri besi dari transferin. Walaupun *C. albicans* kekurangan enzim untuk mensintesis dan mensekresi molekul siderofor, tetapi *Candida* dilengkapi dengan *transporter* untuk *ferrichrome* tipe siderofor. Kemampuannya untuk memanfaatkan siderofor yang disekresi organisme lain dalam situasi dimana terdapat infeksi campuran dengan berbagai flora, merupakan keuntungan tersendiri.<sup>24</sup>

Mayoritas besi dalam manusia terdapat dalam bentuk heme pada hemoglobin. *Candida albicans* memiliki aktivitas hemolitik dan memiliki protein membran plasma yang mampu mengikat hemin dan hemoglobin. Asupan besi hemin ini tergantung dari enzim intrasel oksigenase heme, untuk melepaskan besi dari kelasi porfirin.<sup>24</sup>

Besi transferin sangat penting saat berada dalam sirkulasi atau pada fase pertumbuhan invasif. Besi transferin dapat mempertahankan viabilitas *C. albicans* saat melewati kompartemen intravaskular seperti fagosom. Dengan adanya transferin sel-sel *C. albicans* mampu mempertahankan diri dari proses fagositosis oleh makrofag dengan merobek dinding fagosom dan sel fagosit. Patogen lain seperti *Mycobacterium tuberculosis*, *Leishmania amazonensis*, *H. capsulatum*, dan *Paracoccidioides brasiliensis* dapat merebut besi dari transferin saat berada di fagosom atau kompartemen mirip fagosom.<sup>24</sup>

### 2.6.7 Resistensi *Candida albicans* dalam Serum melalui Kalsineurin

Kalsineurin merupakan protein fosfatase yang teraktivasi oleh kalsium dan spesifik terhadap *serine* dan *threonine*. Protein fosfatase terdiri dari subunit regulator (B) dan katalitik (A) yang membentuk kompleks heterodimerik AB yang inaktif. Pengikatan protein fosfatase oleh kalmodulin yang prosesnya diinduksi kalsium menyebabkan terjadinya aktivasi enzim. Influks ion kalsium ke dalam sitoplasma sel eukariotik baik dari lingkungan ekstraselular maupun intraselular menyebabkan aktivasi kalmodulin dan kalsineurin. Pada sel-sel jamur, influks ion kalsium seringkali dirangsang oleh stres lingkungan, seperti fluktuasi temperatur, konsentrasi ion ekstraselular yang tinggi, dan perubahan pH ekstraselular.<sup>13</sup>

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kalsineurin penting dalam virulensi 2 jamur patogen *Cryptococcus neoformans* dan *Candida albicans*. Namun, peran kalsineurin berbeda pada masing-masing jamur. Kalsineurin penting bagi *C. neoformans* untuk bertahan pada suhu tubuh fisiologis mamalia (37°C atau lebih tinggi). Sedangkan pada *C. albicans*, kalsineurin penting untuk bertahan dalam serum.<sup>13</sup>

Awalnya diduga bahwa serum memiliki efek letal terhadap *C. albicans*. Namun kemudian terbukti bahwa berkurangnya jumlah CFU (*Colony-Forming Unit*) pada paparan serum lebih diakibatkan oleh meningkatnya agregasi sel-sel *Candida*. Agregasi sel-sel *C. albicans* di dalam serum berhubungan dengan efek serum yang menyebabkan transisi ragi ke hifa pada *C. albicans*. Penelitian mutakhir menunjukkan bahwa pada kondisi adanya inhibisi atau mutasi kalsineurin, serum dapat menjadi toksik untuk *C. albicans*. Kalsineurin berperan melindungi sel *C. albicans* dari toksisitas ion-ion kalsium yang terkandung dalam serum. Penelitian Blankenship dan Heitman (2005) juga menunjukkan bahwa protein, peptida, lipid, dan komponen-komponen hidrofobik lain di dalam serum tidak memiliki efek toksik bermakna terhadap *C. albicans*.<sup>13</sup>

## 2.7 Xylitol

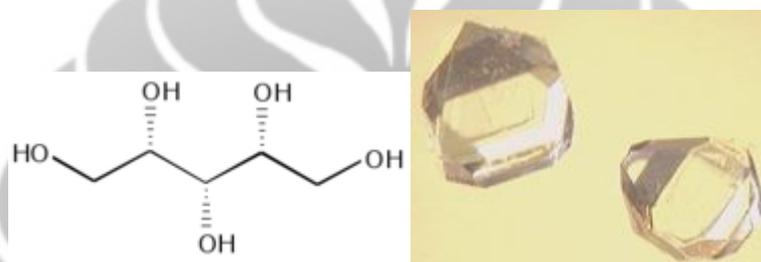
### 2.7.1 Definisi

*Xylitol* adalah gula alkohol atau golongan polialkohol tipe pentitol. Di dalam molekulnya, *xylitol* mengandung lima rantai atom karbon dan lima

golongan hidroksil.<sup>46</sup> *Xylitol* mempunyai atom karbon yang lebih pendek dari pada pemanis lainnya. Pendeknya atom karbon *xylitol* ini membuat bakteri kariogenik *Streptococcus mutans* tidak dapat mengonsumsinya, yang menyebabkan bakteri-bakteri ini gagal berproliferasi.<sup>16</sup>

### 2.7.2 Rumus Kimia

*Xylitol* memiliki rumus kimia  $C_5H_{12}O_5$  (gambar 2.7). Nama standar internasional (IUPAC) untuk ikatan kimia *xylitol* adalah (2R,3r,4S)-Pentane-1,2,3,4,5-pentaol, atau disebut juga 1,2,3,4,5-Pentahidroksipentan. Titik cair *xylitol* 92-96°C dan titik didihnya 216°C. Densitas *xylitol* sebesar 1,52 g/cm<sup>3</sup> dengan massa molar 152,15 g/mol.<sup>46</sup>



Gambar 2.7. Struktur (kiri) dan Gambar Kristal *Xylitol* (kanan)<sup>46</sup>

### 2.7.3 Perbedaan Dengan Gula Lain

*Xylitol* terlihat dan memiliki rasa yang mirip dengan gula, tetapi efeknya sangat berbeda dengan gula. Dibandingkan dengan gula yang banyak memiliki efek yang merugikan, *xylitol* memiliki sejumlah efek yang bermanfaat yaitu dalam membangun sistem imun, sebagai pelindung dari penyakit degeneratif kronis, dan memiliki manfaat anti penuaan.<sup>47</sup>

*Xylitol* bersifat antimikroba sehingga menghambat pertumbuhan bakteri. Gula yang difermentasikan oleh bakteri membentuk asam, sedangkan *xylitol* memperkuat sifat basa. Bentuk-bentuk gula lain seperti sorbitol, yang juga terkenal sebagai pemanis alternatif, merupakan gula 6 karbon yang merupakan sumber makanan bakteri dan jamur berbahaya.<sup>47</sup>

Kandungan karbohidrat dan kalori dalam *xylitol* lebih rendah dibandingkan dengan gula pasir. Satu sendok teh *xylitol* mengandung 9,6 kalori, sedangkan satu sendok gula pasir mengandung 15 kalori.<sup>46</sup> Tiap 1 gram *xylitol*

mengandung 4 kalori.<sup>48</sup> *Xylitol* tidak mengandung karbohidrat efektif (*zero net effective carbohydrates*), sedangkan gula pasir mengandung 4 gram karbohidrat per sendok teh.<sup>46</sup> Kandungan kalori *xylitol* 40% lebih rendah dan kandungan karbohidratnya 75% lebih rendah dibanding gula.<sup>47</sup>

#### 2.7.4 Sumber *Xylitol*

*Xylitol* adalah substansi alamiah yang terdapat dalam sayuran dan buah, juga pada tongkol jagung.<sup>47</sup> *Xylitol* pertama kali diperoleh dari tanaman *birch* di Finlandia pada abad ke-19 dan diperkenalkan di Eropa sebagai pemanis pertama yang tidak mengganggu tingkat insulin pada penderita diabetes. *Xylitol* juga dapat diperoleh dari berbagai produk selulosa, seperti kayu, rasberi, stroberi,<sup>46</sup> jerami, bubur kayu tebu, atau kulit biji kacang (*seed hulls*).<sup>48</sup> Pada abad 20, *xylitol* dalam bentuk granular diproduksi secara besar-besaran di Amerika Serikat dengan merek "*Ultimate Sweetener*".<sup>46</sup>

#### 2.7.5 Metabolisme *Xylitol*

*Xylitol* merupakan produk yang terdapat dalam proses metabolisme glukosa pada manusia, hewan, tumbuhan, dan beberapa mikroorganisme. *Xylitol* diproduksi secara alami dalam tubuh manusia. Metabolisme normal tubuh manusia memproduksi 15 gram *xylitol* per hari.<sup>47</sup>

*Xylitol* diabsorpsi dan dimetabolisme secara lambat. Sepertiga *xylitol* yang dikonsumsi diabsorpsi di dalam liver, sedangkan dua per tiga lainnya menuju ke saluran pencernaan, lalu dipecah oleh bakteri usus menjadi asam lemak rantai pendek.<sup>47</sup>

Karena tubuh juga memproduksi *xylitol*, dan memiliki enzim-enzim yang memecahnya, bisa terjadi sedikit ketidaknyamanan dalam beberapa hari setelah mulai mengonsumsi *xylitol*, karena aktivitas enzimatik tubuh yang menyesuaikan dengan asupan *xylitol* yang lebih tinggi.<sup>47</sup>

#### 2.7.6 Manfaat *Xylitol* bagi Kesehatan Umum

*Xylitol* merupakan pemanis yang aman untuk penderita diabetes dan hiperglikemia. Absorpsi dan metabolismenya yang lebih lambat daripada gula

biasa, hanya menghasilkan sedikit perubahan yang tak berarti pada insulin, sehingga tidak berkontribusi pada tingkat gula darah yang tinggi dan tidak menyebabkan terjadinya hiperglikemia.<sup>46</sup> *Xylitol* dapat menstabilkan insulin dan hormon-hormon seperti estrogen, androgen, dan progesteron.<sup>47</sup>

*Xylitol* juga dilaporkan dapat mencegah otitis media akut dan osteoporosis.<sup>46</sup> Studi di Finlandia melaporkan bahwa *xylitol* dapat mempertahankan, bahkan meningkatkan densitas tulang pada tikus yang ovariumnya telah diangkat.<sup>47</sup> Penelitian mutakhir melaporkan bahwa konsumsi *xylitol* saat kehamilan dapat mencegah transmisi bakteri *S. mutans* dari ibu ke anak sampai usia 2 tahun sebanyak 80%.<sup>46</sup>

Selain itu, *xylitol* juga efektif dalam menghambat bakteri usus seperti *H. pylori*, yang terlibat dalam penyakit periodontal, bau mulut, ulser lambung dan duodenal, bahkan kanker perut.<sup>47</sup>

Sama seperti kebanyakan gula alkohol lainnya, *xylitol* memiliki efek laksatif (pencahar), karena gula alkohol tidak dapat tercerna sempurna. *Xylitol* tidak bersifat toksik. Meskipun seseorang mengonsumsi *xylitol* sebanyak 400 gram per hari dalam jangka waktu panjang tidak terjadi efek negatif.<sup>46</sup>

### 2.7.7 Manfaat *Xylitol* bagi Kesehatan Gigi

*Xylitol* dikenal sebagai bahan kimia organik sejak tahun 1890. Pada tahun 1970 *xylitol* yang telah lazim digunakan terutama sebagai pemanis bagi penderita diabetes, mulai banyak diteliti dalam bidang kedokteran gigi. Pada tahun 1975, Finlandia dan Amerika Serikat mengeluarkan produk permen karet *xylitol*.<sup>46</sup>

*Xylitol* adalah pemanis yang aman untuk gigi. Penelitian di Finlandia pada awal dekade 1970an menunjukkan bahwa kelompok subjek yang mengunyah permen karet sukrosa memiliki 2,92 *decayed, missing, filled teeth* (angka dmft), dibanding 1,04 pada kelompok subjek yang mengunyah permen karet *xylitol*. Pada studi lain, ibu-ibu yang mengunyah permen karet *xylitol* sejak 3 bulan setelah melahirkan sampai anaknya berusia 2 tahun, menunjukkan reduksi gigi karies pada ibu (dmf) sebanyak 70%.<sup>46</sup>

Penelitian terkini menunjukkan bahwa *xylitol* memiliki efek mereduksi jumlah dan perlekatan plak.<sup>46,49</sup> Efek lain *xylitol* adalah stimulasi saliva tanpa

produksi asam yang signifikan, mereduksi jumlah sel-sel *Streptococcus mutans*, dan melakukan remineralisasi dengan cara mengeraskan lesi karies dini yang ada.<sup>49</sup> Kavitas yang besar pun dapat mengeras dan berkurang sensitivitasnya.<sup>48</sup> Remineralisasi bisa terjadi apabila kondisi rongga mulut mendukung, yaitu tingkat kalsium dan fosfat yang cukup, pH yang tinggi, adanya matriks organik dan inorganik yang tepat untuk pembentukan kristal, adanya faktor-faktor pendukung dalam saliva, serta adanya kontrol terhadap faktor-faktor yang menghambat pembentukan kristal.<sup>49</sup>

Salah satu faktor dalam *xylitol* yang mendukung remineralisasi adalah strukturnya yang dapat membentuk ikatan kompleks dengan kalsium, yaitu  $C_5H_{12}O_5Ca(OH)_2 \cdot 4H_2O$ . Proses pengikatan ini mengakibatkan terbawanya kalsium ke gigi dan membantu proses remineralisasi. Di dalam saliva, kalsium dikelilingi oleh molekul air. Ketika *xylitol* dikonsumsi, maka akan terjadi kompetisi antara *xylitol* dengan molekul air sehingga terbentuk lapisan hidrasi yang baru. Hal ini menyebabkan kalsium dapat bertahan lebih lama dalam mulut sehingga dapat digunakan kemudian. Dengan demikian, *xylitol* juga dapat menstabilkan kadar kalsium dan fosfat dalam saliva, yang penting dalam menciptakan kondisi ideal untuk remineralisasi.<sup>49</sup>

Sifat lain dari *xylitol* yang menguntungkan adalah fermentasinya oleh mikroba plak gigi yang berlangsung lebih lambat daripada fermentasi sukrosa, sehingga menghasilkan produksi asam yang sangat sedikit atau tidak sama sekali.<sup>47</sup> Hal ini dapat mendukung pengembalian keseimbangan asam basa dalam mulut. Lingkungan basa tidak ramah terhadap bakteri, terutama *S. mutans*. Penggunaan jangka panjang *xylitol* dapat menekan *strain* bakteri oral yang paling berbahaya, sehingga menciptakan perubahan yang bertahan lama. *Xylitol* bahkan dapat memperkuat mineralisasi email.<sup>48</sup>

Penggunaan *xylitol* dalam jumlah kecil secara konsisten cenderung meningkatkan faktor protektif pada saliva. Produksi saliva yang meningkat sangat penting untuk penderita kering mulut (xerostomia) karena penyakit, penuaan, atau efek samping obat.<sup>47</sup>

Penggunaan *xylitol* sebelum tidur, setelah sikat gigi dan *flossing*, dapat melindungi dan memperbaiki gigi dan gusi.<sup>47</sup> Saat dikonsumsi, *xylitol*

menghasilkan sensasi dingin pada mulut.<sup>48</sup> Tidak seperti gula, *xylitol* dapat ditinggalkan di mulut sepanjang malam tanpa berefek *aftertaste* (rasa tidak enak yang bertahan setelah mengonsumsi sesuatu).<sup>46,47</sup>

#### 2.7.8 Penelitian tentang Efek *Xylitol* terhadap *Candida* Rongga Mulut

Penelitian akhir-akhir ini menunjukkan bahwa konsumsi *xylitol* dapat mengontrol infeksi kandidiasis oral. Perlekatan 4 spesies *Candida* ke sel epitel bukal manusia setelah mengonsumsi karbohidrat yang paling sering dikonsumsi, telah diteliti secara *in vitro*. Perlekatan *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* dan *C. parapsilosis* meningkat secara signifikan bila diinkubasi pada media minimal dengan konsentrasi tinggi (500 mM) fruktosa, galaktosa, glukosa, maltosa, sorbitol, atau sukrosa ( $p < 0.001$ ). Dari jenis-jenis karbohidrat tersebut, yang paling berperan dalam peningkatan jumlah perlekatan *C. albicans* ke sel epitel bukal rongga mulut adalah galaktosa, diikuti dengan glukosa dan sukrosa, lalu maltosa dan fruktosa. Sedangkan tidak ada peningkatan pada laktosa dan trehalosa. *Xylitol* secara signifikan mengurangi perlekatan *Candida* pada sel epitel bukal. Dengan demikian, karbohidrat merupakan faktor resiko terjadinya kandidiasis oral. Pembatasan konsumsi karbohidrat dan pengantiannya dengan *xylitol* akan sangat bermanfaat dalam mengontrol kolonisasi dan infeksi kandidiasis oral.<sup>15</sup>

