

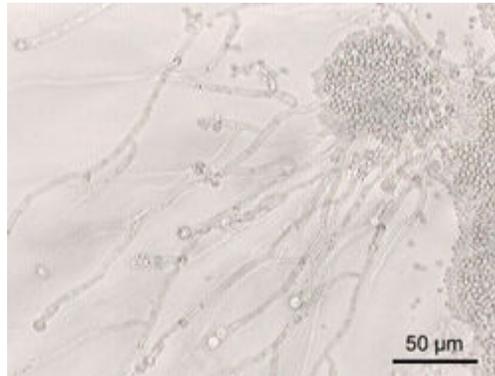
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA DAN KERANGKA TEORI

2.1 *Candida albicans*

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.¹

Jamur merupakan mikroorganisme eukariotik (memiliki selaput pada inti sel) yang dapat dibagi menjadi dua bentuk, yaitu bentuk ragi (*yeast*) dan bentuk hifa (*moulds*). 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 ,¹⁷ 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 .¹⁷

Berdasarkan sistem taksonomi, *C. albicans* termasuk dalam kingdom *Myceteae* (*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*.¹⁸



Gambar 2.1. Gambaran Sel *Candida albicans* dengan Menggunakan Mikroskop Cahaya¹⁸

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

C. albicans dapat ditemukan baik dalam bentuk ragi maupun dalam bentuk hifa semu, tergantung kondisi lingkungannya. Bila dibiakan pada suhu 37° C, *C. albicans* akan membentuk sel ragi, sedangkan bila dibiakan pada suhu 30° C, jamur ini akan membentuk pseudohifa.¹⁷ Dalam media biakan, *C. albicans* dapat hidup baik pada media alami seperti infusum buah atau sayuran maupun pada media kultur yang mengandung pepton dengan kadar gula yang tinggi.¹⁹



Gambar 2.2. Gambaran Pertumbuhan Koloni *Candida albicans* pada Plat Agar Saboraud²⁰

Sumber : Wikipedia. *Candidiasis*. [diunduh 2008 Feb 02]. Available from : <http://en.wikipedia.org/wiki/Candidiasis>.

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 medium *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*.¹⁸

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 μm x 5—10 μm dan sering disebut blastopora.¹⁹

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.²¹

Jumlah normal *C. albicans* dalam rongga mulut kurang dari 200 sel per ml saliva. 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.¹⁹

2.1.1 Faktor Virulensi *Candida 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 Patogenesis *C. albicans* tidak dapat ditentukan melalui pemeriksaan laboratorium. 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 menjadi parameter dalam menentukan kandidiasis.³

Berbagai faktor virulensi terlibat dalam patogenesis *C. albicans*. Peran kunci dimainkan oleh dinding sel dan protein yang disekresikan.²³

2.1.1.1 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 strukturnya dengan sel manusia, serta peran pentingnya dalam pertumbuhan dan virulensi jamur, biogenesis dari dinding sel inilah yang menjadi target dari agen-agen antifungal.²²

Dinding sel jamur merupakan sebuah struktur elastis yang menyediakan perlindungan fisik dan dukungan osmotik, serta menentukan bentuk sel.²² Dinding sel ini merupakan sebuah 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^[25], 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 terdiri dari manoprotein yang terglisosilasi kuat, yang berasal dari permukaan sel. Lapisan ini terlibat dalam pengenalan antar sel (*cell-cell recognition events*), menentukan sifat permukaan sel dan berperan 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

2.1.1.2 Adhesi *C. albicans*

Dinding sel adalah mediator utama interaksi antara sel jamur dan substrat hospes.²⁶ Interaksi ini mengakibatkan terjadinya proses adhesi ke jaringan hospes dan diperkirakan sebagai salah satu faktor virulensi penting dalam

perkembangannya menjadi organisme patogen.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 elektrostatis, 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.²⁸

Komponen yang memperantarai proses adhesi masih kontroversial, tetapi beberapa penelitian mengindikasikan bahwa manan, mananprotein, atau polisakarida merupakan substrat penting dalam proses ini. Adapula faktor-faktor lain yang mempengaruhi, diantaranya hidrofobisitas permukaan sel, perubahan fenotip *C. albicans*, pH, suhu, kehamilan, diabetes, dan penggunaan kontraseptif oral.²⁷

Banyak penelitian telah menerangkan produk gen individual yang mempengaruhi perlekatan sel jamur dan virulensi baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Dari berbagai penelitian tersebut, hidrofobisitas permukaan sel (*Cell Surface Hydrophobicity/CSH*) dianggap sebagai mekanisme umum terjadinya perlekatan sel jamur ke jaringan hospes dan dalam mempertahankannya. Protein hidrofobik yang terekspos secara langsung berikatan dengan protein matriks ekstraseluler.²⁶

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 ekstraseluler. Permukaan sel hidrofobik ini akan menjadi lebih resisten terhadap sel fagosit. *C. albicans* sangat unik dibandingkan spesies *Candida* yang lain dalam hal variasi status respon CSH terhadap kondisi lingkungan dan fase pertumbuhan yang berbeda. Dalam laboratorium, populasi sel *C. albicans* mudah bertukar antara fenotip hidrofobik dan hidrofilik dengan berubahnya temperatur pertumbuhan.²⁶

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.²⁶

2.1.2 Pemiakan *Candida albicans* In Vitro

2.1.2.1 *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.²⁹

Dalam SDA, terdapat 40 gram dekstrosa, 15 gram agar, 5 gram cernaan enzimatis kasein, serta 5 gram cernaan enzimatis 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°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.²⁹

Prosedur pembuatan media SDA adalah dengan mensuspensikan 65 gram medium dalam 1 liter air destilasi, yang dicampur dengan baik sampai didapat suspensi yang homogen, kemudian direbus selama 1 menit. Setelah itu ditempatkan dalam autoklaf bersuhu 121°C selama 15 menit. Perlu berhati-hati untuk menghindari pemanasan berlebih.²⁹

Setelah inokulasi spesies, inkubasi dilakukan pada suhu 25—30°C selama 2—7 hari. Organisme yang dapat tumbuh dalam media SDA diantaranya adalah *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Microsporum canis*, *Penicillium roquefortii*,

dan *Trichophyton mentagrophytes*. Karena beberapa variasi nutrisi, beberapa *strain* dapat terhambat atau tidak tumbuh.²⁹

Dalam kondisi bubuk, media bersifat 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 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.²⁹

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.²⁹

2.1.2.2 *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.³⁰ Kandungan dekstrosa yang tinggi dan pH yang asam merupakan sifat SDB yang mendukung pertumbuhan jamur dan menghambat pertumbuhan bakteri.^{30,31} Medium ini merupakan modifikasi dari *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA), dengan setengah jumlah dekstrosa dan tanpa agar.³⁰

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 $5,6 \pm 0,2$.³⁰

Untuk persiapannya, dilakukan pembuatan suspensi yang terdiri dari 30 gram medium dalam 1 liter air destilasi, yang dicampur 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.

Jangan dilakukan pemanasan yang berlebih.^[30] 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.³¹

Sampel dapat diinokulasikan lalu diinkubasi selama 3—7 hari dalam suhu 25°C. Sebelum inokulasi, media yang telah dipersiapkan disesuaikan dulu suhunya dengan suhu kamar.³¹ Selain *C. albicans*, yang juga tumbuh baik dalam SDB adalah *Aspergillus niger*, *Lactobacillus casei*, dan *Saccharomyces cerevisiae*. Pertumbuhan *Escherichia coli* sebagian terhambat dalam SDB.³⁰

2.2 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).²

Faktor endogen kandidiasis terdiri atas faktor umur (bayi atau orang tua), faktor imunologik, dan perubahan fisiologik, seperti kehamilan, karena perubahan pH dalam vagina; kegemukan, karena banyak keringat; debilitas, karena kurangnya daya tahan tubuh; iatrogenik, karena rusaknya sel-sel; endokrinopati, karena adanya gangguan gula darah pada kulit (penderita diabetes); penyakit kronik, karena keadaan umum yang buruk dan turunnya imunitas.²

Faktor eksogen kandidiasis terdiri atas iklim, panas, kelembaban menyebabkan perspirasi meningkat, kebersihan kulit, kontak dengan penderita, dan kebiasaan merendam kaki terlalu lama dalam air yang menyebabkan jamur mudah masuk.²

Infeksi sistemik yang invasif dapat terjadi, terutama pada pasien dengan gangguan sistem imun. Saluran pencernaan, trakea, paru-paru, hati, ginjal, dan

sistem saraf pusat merupakan tempat-tempat potensial untuk terjadinya kandidiasis sistemik yang kemudian dapat menyebabkan septikemia, meningitis, penyakit hepatosplenik, dan endokarditis.²

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.¹⁸

2.3 Kandidiasis Oral

Kandidiasis oral adalah infeksi *Candida* yang terjadi dalam rongga mulut. 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*.³

Sekitar 85—95 % infeksi kandidiasis oral disebabkan oleh jamur *C. albicans*. *C. albicans* dapat menyebabkan gingivitis pada orang yang mengalami immunokompromis atau orang yang keseimbangan flora normalnya terganggu oleh pemakaian antibiotik jangka panjang. Infeksi *C. albicans* pada rongga mulut dapat bermanifestasi sebagai bercak putih pada gingiva, lidah, dan membran mukosa oral yang jika dikerok meninggalkan permukaan yang merah dan berdarah.³²

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).²

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.²

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, abnormalitas endokrin (diabetes mellitus, hipotiroid atau hipoparatiroid, kehamilan, dan terapi kortikosteroid atau hipoadrenal).²

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.²



Gambar 2.3. Gambaran Orang yang Terinfeksi Kandidiasis Oral yang Tampak sebagai bercak Putih pada Lidah dan Palatum Lunak²⁰

Sumber : Wikipedia. *Candidiasis*. [diunduh 2008 Feb 02]. Available from : <http://en.wikipedia.org/wiki/Candidiasis>.

Beberapa tipe kandidiasis oral dapat terjadi dalam rongga mulut. Infeksi *Candida* dapat menyebabkan berbagai lesi terutama *thrush*, plak putih kronis (kandidiasis hiperplastik kronis) atau area eritema seperti *denture stomatitis*. Spektrum kandidiasis oral menurut Cawson dkk. (1998) adalah kandidiasis akut (*thrush*, stomatitis akut) dan kandidiasis kronis (*denture stomatitis*, kandidiasis hiperplastik kronis, kandidiasis mukokutaneus kronis, kandidiasis eritema). Sedangkan stomatitis angular dapat terjadi pada semua tipe kandidiasis oral.³³

Perawatan kandidiasis oral meliputi perbaikan kondisi yang ada, yang diikuti dengan pemberian terapi agen antifungal. Antifungal yang digunakan berupa *polyenes* dan *azoles*.³³ Selain itu, penggantian konsumsi karbohidrat dengan *xylitol* juga dapat membantu mengontrol kolonisasi dan infeksi kandidiasis oral.¹¹

2.4 Identifikasi Spesies *C. albicans*

2.4.1 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, uji serum, CHROMagar, dan lain-lain.³⁴ Secara ideal, dengan pemeriksaan laboratorium seharusnya kita dapat mendeteksi dan mengidentifikasi banyak spesies *Candida* dalam suatu spesimen. Pemeriksaan laboratorium biasanya dimulai dengan proses identifikasi sel ragi (*yeast*) dengan uji pembentukan *germ tube* dan dilanjutkan dengan tes lain yang lebih ekstensif.³⁵ 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 selama 2—3 hari.³⁶

API20C dan API32C adalah metode pengujian lain 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 dalam membantu pengidentifikasian spesies yang berbeda.³⁶ Namun, prosedur identifikasi metode konvensional yang ditandai dengan karakteristik asimilasi atau fermentasi ini dilaporkan sulit untuk diaplikasikan.²⁰

Ada pula tes *fluorescence in situ hybridization* (FISH) pada asam nukleat peptida (PNA) *C. albicans*, yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi *C. albicans* dalam 24—48 jam.³⁶ *Package kit systems* dan *automated systems* juga sudah digunakan secara luas, tetapi alat dan bahan pada prosedur ini terlalu mahal dan dibatasi dari ukuran data yang dapat diperoleh.³⁷

Uji serum dan CHROMagar merupakan dua diantara banyak cara identifikasi *C. albicans* yang praktis, cukup murah, akurat, mudah, dan tidak membutuhkan waktu yang lama.

2.4.2 Metode Uji Pembentukan *Germ Tube*

Untuk memastikan spesies *C. albicans* perlu diidentifikasi melalui sekurang-kurangnya 2 dari cara identifikasi di atas.

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. *Germ tube* pada *C. albicans* tidak mengalami konstiksi pada titik asalnya, berbeda dengan *germ tube* pada *C. tropicalis*, yang mengalami konstiksi. Apabila *germ tube* mengalami konstiksi, hal ini menunjukkan formasi hifa semu

berasal dari proses penguncupan (*budding*) blastokonidia. Pada tes *germ tube* ini, bisa saja didapat kedua tipe tersebut, baik yang mengalami konstriksi maupun yang tidak. Apabila didapat *germ tube* yang terkonstriksi, maka dapat diperkirakan jamur tersebut sebagai *C. tropicalis*, dan sebaiknya dilakukan tes asimilasi karbohidrat sebagai prosedur lanjutan untuk mengidentifikasi spesies jamur.³⁸



Gambar 2.4. Gambaran Mikroskop Cahaya Pembentukan *Germ Tube* (anak panah) *C. albicans* setelah Inkubasi dalam Serum pada Suhu 37°C selama 2 Jam²⁶

Sumber : Schuster, G.S. *Oral Microbiology and infectious disease*. 2nd student ed. 1983, Baltimore: Williams and Wilkins.

2.4.3 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.³⁵

CHROMagar *Candida* merupakan suatu medium kultur yang digunakan untuk mengisolasi secara selektif sel ragi (*yeast*) 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 sampai 48 jam lebih cepat daripada menggunakan prosedur isolasi dan identifikasi baku.. Spesies *Candida* yang berbeda, akan

mendemonstrasikan warna koloni yang berbeda pula pada media ini. Untuk menghambat kontaminasi bakteri, pada media CHROMagar dapat ditambahkan kloramfenikol.^{36,37}

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



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*³⁵

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

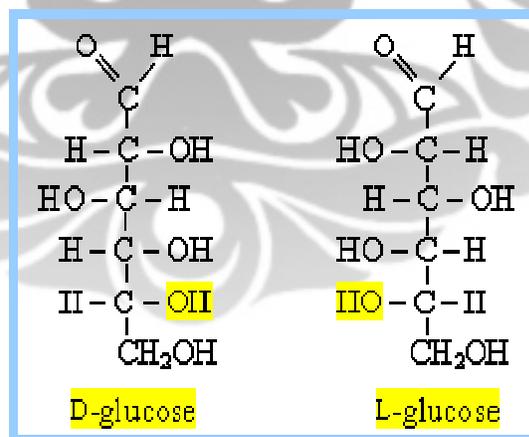
Dalam CHROMagar, permukaan koloni *C. albicans* tampak halus, berwarna hijau yang dikelilingi halo yang kehijauan. Koloni *C. krusei* berwarna merah muda, berukuran besar, permukaannya kasar, dengan tepi lebih pucat sampai putih. Permukaan koloni *C. tropicalis* tampak halus berwarna biru keabuan dikelilingi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

2.5 Glukosa

Glukosa ($C_6H_{12}O_6$, berat molekul 180.18) adalah monosakarida yang mengandung enam atom karbon dan yang paling banyak terdapat di alam. Glukosa memiliki nama kimia (2R,3S,4R,5R/S)-2,3,4,5,6-pentahidrosilheksanal, dan pada industri pangan dikenal dengan nama dekstrosa.⁴¹ Glukosa merupakan aldehida (mengandung gugus $-CHO$), lima karbon dan satu oksigennya membentuk cincin yang disebut cincin piranosa, bentuk cincin ini merupakan bentuk paling stabil untuk aldosa berkarbon enam. Dalam cincin ini, tiap karbon terikat pada gugus samping hidroksil dan hidrogen kecuali atom kelimanya, yang terikat pada atom karbon keenam di luar cincin, membentuk suatu gugus CH_2OH . Struktur cincin ini berada dalam kesetimbangan pada pH 7.⁴²

2.5.1 Isomer Glukosa

Glukosa terdapat dalam dua enantiomer (isomer cermin), yaitu D-glukosa dan L-glukosa, tapi pada organisme, yang ditemukan hanya D-glukosa. Suatu karbohidrat berbentuk D atau L berkaitan dengan konformasi isomerik pada karbon 5. Jika berada di kanan proyeksi Fischer, maka bentuk cincinnya adalah enantiomer D, jika ke kiri maka menjadi enantiomer L.⁴²

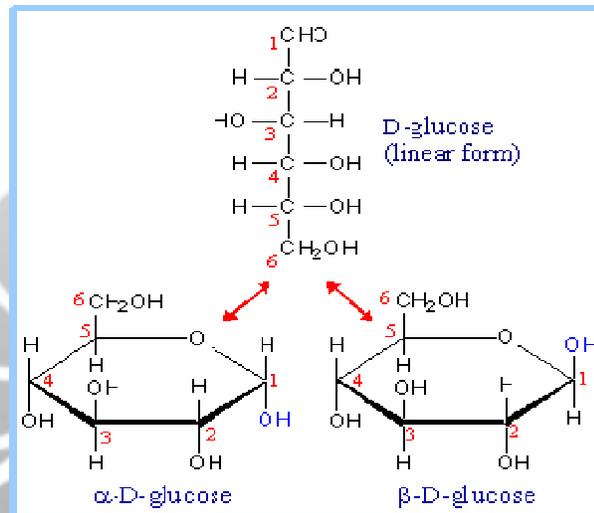


Gambar 2.6. Proyeksi Fisher Isomer Glukosa, D-Glukosa dan L-Glukosa⁴³

Sumber : Molbiochem. *Carbohydrates - sugar and polysaccharides*. 2008. [diunduh 2008 Oct 30]. Available from :

<http://www.rpi.edu/dept/bcbp/molbiochem/MBWeb/mb1/part2/sugar.htm>.

Struktur cincin D-glukosa dapat terbentuk melalui dua cara yang berbeda, yang menghasilkan α dan β D-glukosa. Secara struktur glukosa- α dan β berbeda pada gugus hidroksil yang terikat pada karbon pertama di struktur cincinnya (gambar 2.7). Bentuk α memiliki gugus hidroksil dibawah hidrogennya sedangkan bentuk β memiliki gugus hidroksil diatas hidrogennya.



Gambar 2.7. Konfigurasi Cincin D-Glukosa, yaitu α -D-Glukosa dan β -D-Glukosa⁴³

Sumber : Molbiochem. *Carbohydrates - sugar and polysaccharides*. 2008.
[diunduh 2008 Oct 30]. Available from :
<http://www.rpi.edu/dept/bcbp/molbiochem/MBWeb/mb1/part2/sugar.htm>.

Glukosa merupakan sejenis gula ringkas yang disintesis oleh tumbuhan hijau dalam proses fotosintesis. Tumbuh-tumbuhan menyimpan glukosa sebagai karbohidrat yang dinamai kanji dalam biji-bijian seperti beras, jagung, barli dan sebagainya. Glukosa dalam larutan memutarakan cahaya terkutub-satah ke sebelah kanan, maka ia dikenali sebagai gula dekstroa.⁴²

Glukosa merupakan sumber tenaga yang penting bagi mahluk hidup, sehingga tidak mengherankan mengapa glukosa, dan bukan monosakarida lain seperti fruktosa, paling banyak digunakan. Glukosa dapat dibentuk dari formaldehida pada keadaan abiotik, sehingga akan mudah tersedia bagi sistem biokimia primitif pada organisme tingkat rendah. Pada organisme tingkat tinggi, dibandingkan dengan gula heksosa lainnya, glukosa tidak mudah bereaksi secara nonspesifik dengan gugus amino suatu protein.⁴²

Reaksi glikosilasi mereduksi atau bahkan merusak fungsi berbagai enzim. Rendahnya laju glikosilasi ini disebabkan glukosa yang kebanyakan berada dalam isomer siklik yang kurang reaktif. Meskipun demikian, komplikasi akut seperti diabetes, kebutaan, gagal ginjal, dan kerusakan saraf perifer (peripheral neuropathy), kemungkinan disebabkan oleh glikosilasi protein.⁴²

2.5.2 Pengaruh Glukosa terhadap Pertumbuhan *Candida albicans*

Glukosa sangat dibutuhkan oleh *C. albicans* baik pada media kultur dan di dalam saliva manusia dan telah ditunjukkan bahwa kompetisi untuk mendapatkan glukosa diantara jamur dan bakteri berperan dalam mencegah pertumbuhan jamur yang berlebihan.¹³

Kandidiasis lebih sering terjadi ketika ada ketersediaan glukosa yang cukup tinggi, seperti pada penderita diabetes dan pasien yang menerima nutrisi dengan infus total. Diet kaya karbohidrat juga dapat meningkatkan kolonisasi oral *Candida spp.* Pengaruh konsentrasi glukosa terhadap pertumbuhan *C. albicans* juga dilaporkan oleh Basson dkk. yang menyatakan bahwa *C. albicans* hanya dapat tumbuh dan berkembang stabil bersama bakteri oral lainnya jika diberi glukosa berlebih. Namun sebaliknya *C. albicans* tidak dapat tumbuh bersama bakteri oral lainnya jika diberi glukosa terbatas.¹³

Pentingnya glukosa dinyatakan dengan fakta bahwa sel ragi hanya dapat tumbuh di dalam saliva yang ditambah glukosa dan tidak dapat tumbuh di dalam saliva saja. Glukosa juga merupakan salah satu faktor penting dan mendasar dalam pembentukan germ-tube formation pada *C. albicans*.¹⁴

Glukosa bertindak sebagai morfogen untuk *C. albicans*, karena memicu transisi bentuk blastospora ke bentuk hifa yang merupakan ciri utama virulensi. Karena glukosa berperan utama sebagai sumber karbon dan energi, penginderaan dan peresponan terhadap keberadaan glukosa sangat penting bagi kebanyakan organisme. *C. albicans* mempunyai sensor glukosa di membran selnya yaitu Hgt4.¹²

Hgt4 adalah sensor glukosa yang diperlukan untuk membangkitkan sebuah sinyal intraselular untuk menginduksi ekspresi beberapa gen *HGT*, yaitu gen yang mengkode hexose transporters dan diperlukan untuk pertumbuhan *C. albicans*

pada sumber karbon yang dapat difermentasi. *Hexose transporters* juga diperlukan dalam membentuk hifa sehingga sifat virulen *C. albicans* menjadi optimal. Hgt4 dapat mengenali glukosa, fruktosa, dan manosa dengan sama baiknya. Ekspresi molekul ini akan meningkat ketika konsentrasi glukosa dalam medium pertumbuhan *C. albicans* menurun dan sebaliknya ekspresi Hgt4 menurun ketika kadar glukosa meningkat.¹²

2.6 Kerangka Teori

