

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### **A. *Candida albicans***

Jamur *C.albicans* merupakan jamur dimorfik karena kemampuannya untuk tumbuh sebagai sel tunas yang akan berkembang menjadi blastospora dan menghasilkan kecambah yang akan membentuk hifa semu (Pseudohifa). Blastospora (sel ragi) berbentuk bulat, lonjong atau bulat lonjong dengan ukuran  $2-5 \mu \times 3-6 \mu$  hingga  $2-5 \mu \times 5-2\mu$ . Jamur *C.albicans* dapat tumbuh didalam media *Sabaroud Glukosa Agar* dengan membentuk koloni ragi dengan sifat-sifat khas, yaitu menonjol dari permukaan medium, koloni halus dan licin, berwarna putih kekuning kuningan, dan berbau seperti ragi. Taksonomi *Candida* menurut Suprihatin, 2004 adalah sebagai berikut :

Kingdom	:Fungi
Phylum	:Ascomycota
Subphylum	:Saccharomycotina
Class	:Saccharomycetes
Ordo	:Saccharomycetales
Family	:Saccharomycetaceae
Genus	: <i>Candida</i>
Spesies	: <i>Candida albicans</i>

Jamur *C.albicans* terdapat pada tempat yang lembab dan di alam bebas yaitu di air. Selain di alam bebas, *C.albicans* dapat hidup di dalam tubuh manusia sebagai parasit atau saprofit yaitu kulit, selaput lendir mulut, saluran pencernaan, saluran pernapasan, vagina dan kuku. Pada keadaan tertentu *C.albicans* dapat

menjadi patogen dan dapat menyebabkan penyakit yang disebut kandidiasis (Harahap, 2004).

### 1. Patogenitas

Jamur *C.albicans* dapat hidup sebagai saprofit yaitu organisme yang melekat pada inang dan menyerap makanan melalui organisme yang mati tanpa menyebabkan suatu kelainan di dalam tubuh manusia. Infeksi yang disebabkan oleh *C.albicans* disebut Kandidiasis. Proses infeksi dimulai dari perlekatan pada sel epitel, kemudian mensekresikan enzim proteolitik dan mengakibatkan kerusakan pada ikatan protein sel penjamu, sehingga memudahkan kerusakan pada sel membran. Selain itu *C.albicans* juga mengeluarkan mikotoksin, diantaranya gliotoksin yang mampu menghambat aktivitas fagositosis dan menekan sistem imun. Untuk mengetahui patogenitas pada *Candida* yaitu dengan cara melakukan uji germ tube test (GTT), dilakukan dengan penambahan serum pada koloni *C.albicans*. Hasil pengamatan menunjukkan adanya filamentosa dapat menandakan bahwa jamur tersebut patogen (Jawetz et al, 2008).

### 2. Diagnosa Laboratorium

Ditegakkan dengan cara melakukan pemeriksaan, secara mikroskopis apabila ditemukan *C. albicans* maka diagnosa laboratorium dapat diidentifikasi dengan cara sampel dioleskan pada kaca benda kemudian ditetesi dengan KOH 10% atau dengan cara pewarnaan gram, kemudian dilihat dibawah mikroskop. Secara mikroskopik *Candida* tampak sebagai ragi lonjong, bertunas, ukuran 2-3 x 4-6 mikron, dan sel-sel bertunas yang memanjang menyerupai hifa (pseudohifa) (Jawetz et al, 2008).

Tahap selanjutnya dilakukan pemeriksaan secara makroskopik media yang digunakan adalah *Sabaroud Glukosa Agar + Antibiotik*. Antibiotik ditambahkan untuk menghambat pertumbuhan bakteri yang dapat tumbuh bersama jamur. Biakan diinkubasi pada suhu 37<sup>0</sup>C selama kurang lebih 7 hari. Koloni yang tumbuh tampak kompak, lunak, berwarna putih kekuning-kuningan berdiameter 1-5 mm, berwarna krem, permukaan koloni halus dan licin, dan berbau khas seperti ragi (Jawetz et al, 2008). Tes morfologi untuk membedakan *C.albicans* yang patogen dari spesies yang lainnya yaitu dengan uji GTT, setelah diinkubasi menggunakan serum selama 90 menit pada suhu 37<sup>0</sup>C, sel-sel ragi akan mulai membentuk hifa sejati atau tabung benih, dan pada media yang kekurangan nutrisi *C.albicans* menghasilkan *chlamydospora* bulat dan besar. Tes fermentasi gula dan asimilasi dapat dipakai untuk mengkonfirmasi identifikasi *Candida* yang lain.

#### **B. Pekerja Seks Komersial**

PSK adalah seseorang yang menjual jasanya dengan melakukan hubungan seksual atau secara biologis untuk mencapai kenikmatan lawannya dengan tujuan mendapatkan kesenangan seksual dan imbalan berupa uang atau barang (Roehadi, 2003). Faktor yang menyebabkan seseorang menjadi PSK yaitu faktor lingkungan, ekonomi, rendahnya pendidikan, dan jauh dari Tuhannya. Keberadaan prostitusi merupakan jalur yang sangat berperan dalam penularan berbagai penyakit seksual diantaranya gonore, sifilis, klamidia, dan kandidiasis. Penyebab penyakit seksual antarlain seringnya berganti-ganti pasangan seksual dan kurangnya menjaga kebersihan pada vagina.

Setiap wanita memiliki risiko yang sama mengalami infeksi jamur pada vagina. Bahkan pada wanita yang tampak sehat seringkali ditemukan jamur di dalam vagina. Keberadaan jamur dalam vagina sebenarnya normal, jika sistem kekebalan tubuh dan vagina dalam kondisi asam, maka kuman-kuman tidak akan mudah masuk. Sebaliknya jika keseimbangan pH vagina tidak stabil (asam-basa), jamur akan mudah berkembangbiak secara tidak terkontrol dan mengakibatkan infeksi (Mumpuni & Andang, 2013).

Kandidiasis pada vagina merupakan penyakit yang tidak ditularkan melalui hubungan seksual, melainkan karena seringnya berganti-ganti pasangan dan kurangnya menjaga kebersihan di area vagina. Pencegahan dapat dilakukan dengan cara berhubungan dengan satu pasangan yang tidak terinfeksi penyakit, menjaga area sekitar genetalia bersih dan kering, menghindari penggunaan sabun yang dapat menyebabkan iritasi, menggunakan pakaian dalam dari bahan katun yang longgar dan menyerap keringat, setelah berenang cepat ganti pakaian yang kering dan pada saat menstruasi mengganti pembalut secara teratur (Hendrawati, 2008).

Pengobatan kandidiasis pada umumnya pengobatan secara tropikal, prinsipnya adalah aplikasi obat dalam jangka waktu lama untuk mengeliminasi jamur sebagai penyebabnya. Disamping pengobatan secara tropikal perlu dilakukan autoinfeksi dari saluran pencernaan, reinfeksi dari partner seksual, serta pengobatan faktor predisposisi misalnya diabetes millitus. Faktor-faktor yang mempengaruhi keberhasilan dalam pengobatan adalah menghindari pemakaian celana dalam dari bahan sintetik (Irianto, 2013).

Nistatin merupakan obat yang pertama kali dipasarkan dan paling banyak dipakai serta dianggap sebagai obat pilihan untuk kandidiasis pada vagina. Nistatin diberikan dalam bentuk tablet vagina atau pesarium dengan cara dimasukkan ke dalam vagina sebanyak 2 kali selama 2 minggu. Dosis yang dianjurkan dalam pemberian mikonazol adalah 1 pesarium sebanyak 2 kali sehari selama 7 hari. Sedangkan untuk klotrinazol dosis yang dianjurkan adalah sehari 1 pesarium selama 6 hari atau 2 pesarium sehari selama 3 hari. Apabila menggunakan ekonazol dosis yang dianjurkan adalah 1 supositoria vaginal, gyno-pevaryl 150 yang mengandung 150 mg ekonazol selama 3 hari. Serta dosis yang dianjurkan untuk ketokonazol yaitu 2 x 200 mg per oral sehari selama 5 hari (Irianto, 2014).

### **C. Obat Antijamur**

Menurut Kuswadji tahun 1999 antibiotik yang biasa digunakan untuk pengobatan terhadap jamur yaitu:

#### **1. Azol**

Merupakan golongan obat antimikotik yang terdiri atas imidazol (misal, ketokonazol) dan triazol (flukonazol, varikonazol, dan itrakonazol). Mekanisme kerja azol yaitu mengganggu sintesis ergosterol. Obat tersebut menghambat sitokrom P-450 dependen 14 $\alpha$ -demetilasi lanosterol, yang merupakan precursor ergosterol pada fungi dan kolesterol pada sel mamalia. Namun, sitokrom P450 fungi kira – kira 100 – 1000 kali lebih sensitive terhadap azol dari pada dalam sistem mamalia.

a. ketokonazol

Obat ini mempunyai aktivitas antijamur terhadap *Candida*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *H.capsulatum*, *B. sermatis*, *Sporothrix spp*, dan *Paracoccidioides brasiliensis*. Ketokonazol tersedia dalam bentuk table 200 mg, gel atau krim 2% dan salep solution 20 mg/ml. ketokonazol baik diberikan secara oral atau tropikal. Pada pemberian oral, obat ini diserap baik pada saluran cerna (75%), dan absorbs meningkat pada pH asam. Bahaya utama dari ketokonazol yaitu dapat menyebabkan toksisitas hati. Efek samping pada pemberian oral biasanya mual dan muntah, sedangkan pada pemberian tropikal biasanya berupa iritasi, pruritus dan rasa terbakar. Ketokonazol jangan dikombinasikan dengan amfoterisin B karena ketokonazol mengganggu sintesis ergosterol. Obat ini harus dihindari pada wanita yang sedang hamil.

b. Mikonazol

Spektrum aktivitas antijamurnya hampir sama dengan ketokonazol, termasuk dermatofit. Mikonazol biasanya diberikan secara oral atau tropical. Obat ini diindikasikan secara tropikal untuk dermatofitosis dan kandidiasis. Mikonazol terdapat dalam sediaan krim 2%.

c. Klotrimazol, ekonazol dan tiokonazol

Klotrimazol, ekonazol dan tiokonazol adalah obat antijamur yang digunakan untuk penggunaan tropikal. Obat-obat ini diindikasikan untuk dermatofitosis dan kandidiasis. Klotrimazol terdapat dalam bentuk sediaan krim atau salep solution 1% dan tablet vagina 100 dan 500 mg. tiokonazol terdapat dalam sediaan krim 1%.

#### d. Itrakonazol

Spektrum aktivitas antijamurnya sama dengan ketokonazol, plus *Aspergillus*. Itrakonazol diberikan peroral, setelah diabsorpsi akan mengalami metabolisme hati yang ekstensif. Obat ini diindikasikan untuk tinea, infeksi *Candida* mukotana dan infeksi sistemik. Itrakonazol tersedia dalam bentuk kapsul 100 mg.

#### e. Flukonazol

Spektrum aktivitas antijamurnya sama dengan ketokonazol. Flukonazol dapat diberikan secara per oral atau infus. Flukonazol larut dalam air dan cepat diabsorpsi sesudah pemberian oral, dengan 90% bioavailabilitas, 12% terikat pada protein. Obat ini mencapai konsentrasi tinggi dalam LCS, paru dan humor aquosus, dan menjadi obat pilihan pertama untuk menginfeksi karena jamur. Konsentrasi fungsinya juga meningkat dalam vagina, saliva, kulit dan kuku. Obat ini diindikasikan untuk infeksi sistemik dan kandidiasis mukotana. Flukonazol tersedia dalam bentuk kapsul 50 dan 150 mg dan infus 2 mg/ml.

#### f. Nistatin

Nistatin adalah antibiotik makrolida polyene dari *Streptomyces noursei*. Struktur nistatin mirip dengan struktur amfotersin B. Nistatin tidak diserap oleh membran mukosa atau dari kulit. Obat ini terlalu toksik untuk pemberian parenteral, bila diperkirakan per oral absorpsinya sedikit sekali dan kemudian diekskresi melalui feses. Spektrum antijamurnya sebenarnya juga mencakup jamur-jamur sistemik, namun karena toksisitasnya, nistatin hanya digunakan untuk terapi infeksi *Candida* pada kulit, membrane mukosa dan saluran cerna.

Nistatin efektif untuk kandidiasis oral, kandidiasis vagina dan esofaginitis karena *Candida*. Nistatin terdapat dalam sediaan obat tetes atau suspensi, tablet oral, tablet vagina dan suppositoria.

## 2. Griseofulvin

Griseofulvin adalah antibiotika yang diberikan secara oral yang berasal dari spesies *penicillium*. Griseofulvin kurang baik diabsorpsi dan terkonsentrasi dalam seratum korneum, dimana dia menghambat pertumbuhan hifa. Dalam jamur, griseofulvin berinteraksi dengan mikrotubulus dan mematahkan gelondong mikotik, menyebabkan penghambatan pertumbuhan. Hanya hifa yang bertumbuh dengan aktif yang terpengaruh.

## 3. Terbinafin

Terbinafin adalah suatu obat allylamin; ia memblokir sintesis ergosterol melalui penghambatan epoxide squalen. Mekanisme kerjanya adalah dengan menghambat squalene epoxidase, enzim yang diperlukan untuk mengkonversi squalen menjadi squalen epoksid. Terbinafin diberikan per oral, dan diabsorpsi baik dari saluran cerna, dengan kadar puncak dalam plasma tercapai dalam 2 jam. Terbinafin sangat aktif terhadap dermatofit, dengan aktivitas lebih baik dari pada itrakonazol. Obat ini diindikasikan pada jamur dan kuku. Tersedia dalam bentuk krim 1% dan tablet 250 mg.

Golongan triazol yang lebih luas yaitu golongan azol. Selain triazol, terdapat golongan imidazol, dimana kedua golongan ini dibedakan oleh jumlah atom nitrogen di dalam cincin azol. Golongan triazol yang memiliki 3 atom nitrogen, masih memiliki peranan besar sebagai tatalaksana kandidiasis,

termasuk di dalamnya adalah flukonazol dan itrakonazol, yang memiliki spektrum luas. Flukonazol masih dianggap sebagai lini pertama pada pasien kandidemia non-neutropeni atau dicurigai kandidiasis invasive (Rozaliyani, 2004).

Berdasarkan CSLI, Kelompok antifungi golongan amphotericin dan golongan azole dilaporkan sebagai antifungi yang mampu menghambat pertumbuhan Spesies *Candida* sebanyak berturut turut 100 % dan 80 % (Wanger, 2009).

Tabel 1. Klarifikasi Respon Hambatan berdasarkan *Clinical and Laboratory Satandard Institute* (CLSI) (Cockerill, 2012) pada antibiotik flukonazol dan nistatin.

No	Diameter Zona hambat (mm)	Keterangan
1	$\geq 20$	Sensitive
2	15-19	Intermediate
3	$\leq 14$	Resisten

#### D. Pola Sensitifitas jamur

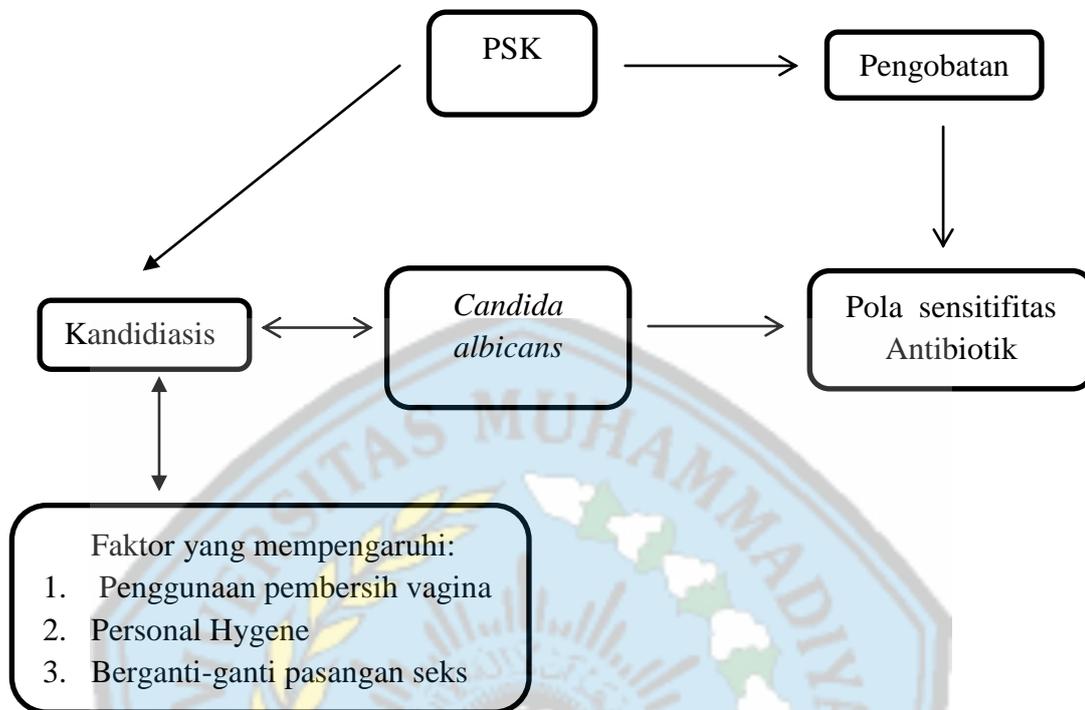
Resistensi jamur terhadap obat antijamur semakin perlu diperhatikan, mekanisme resistensi secara selular antara lain melalui perubahan menjadi spesies jamur yang lebih resisten, perubahan menjadi galur yang lebih resisten, ekspresi gen transien yang menyebabkan suatu sel menjadi resisten secara temporer, dan perubahan tipe sel. Mekanisme resistensi secara biokimiawi dapat terjadi melalui beberapa mekanisme, yaitu: produksi enzim berlebihan sehingga obat tidak dapat menghambat reaksi biokimia secara sempurna; perubahan bentuk target obat; peningkatan efluks obat melalui membran sel; perubahan membran sel yang mencegah obat masuk; modifikasi jalur enzimatik; inaktivasi obat oleh enzim jamur; dan sel mengeluarkan enzim

ekstraselular yang merusak obat. Mekanisme resistensi molekular misalnya perubahan enzim target sitokrom P-450 lanosterol 14- $\alpha$ -demethylase serta kegagalan obat untuk berakumulasi di dalam sel jamur akibat meningkatnya *drug efflux* (Rozaliyani, 2004).

Uji sensitifitas antijamur saat ini semakin sering digunakan dalam tatalaksana infeksi terutama *C.albicans*. Uji sensitifitas antijamur terhadap jamur didasarkan dengan mengukur kemampuan zat antimikroba untuk menghambat pertumbuhan jamur secara *in vitro*. Seorang ilmuwan dari perancis menyatakan bahwa metode difusi agar dari prosedur Kirby-Bauer, sering digunakan untuk mengetahui uji sensitifitas terhadap bakteri maupun jamur. Prinsip dari metode ini adalah menghambat pertumbuhan mikroorganisme pada zona hambatan yang terlihat pada daerah jernih di sekitar cakram kertas yang mengandung antibiotik. Diameter zona hambatan pertumbuhan jamur menunjukkan sensitifitas jamur terhadap obat antijamur yang ditentukan dengan cara mengukur diameter zona hambat dalam satuan millimeter (mm). Semakin besar diameter maka semakin terhambat pertumbuhan kuman (Andayani et al, 2016).

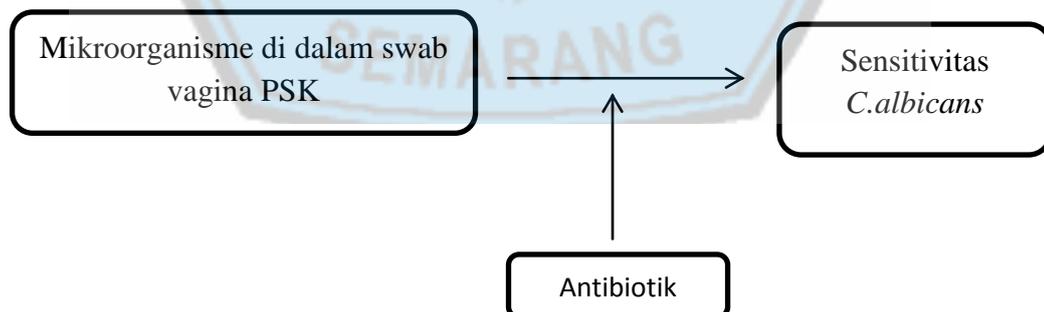
Tujuan dari uji sensitifitas ini adalah untuk mengetahui obat-obat yang paling cocok untuk jamur penyebab penyakit kandidiasi dan untuk mengetahui adanya resistensi terhadap berbagai macam antibiotik. Penyebab jamur resisten terhadap antibiotik yaitu karena jamur tersebut resisten terhadap antibiotik yang diberikan, akibat pemberian dosis dibawah dosis pengobatan dan akibat penghentian obat sebelum jamur tersebut betul-betul terbunuh oleh antibiotik (Dwidjoseputro, 2003).

### E. Kerangka Teori



Gambar 2.1 Kerangka Teori

### F. Kerangka Konsep



Gambar 2.2 Kerangka Konsep