

*LITERATURE REVIEW*

**INTERAKSI SINERGITAS EKSTRAK BAWANG MERAH (*Allium cepa*  
L.) DENGAN KETOKONAZOL TERHADAP PERTUMBUHAN  
*Candida albicans***

**SKRIPSI**



*Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin Sebagai Salah Satu Syarat untuk  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*

**MEGATRIANI MATANDUNG**

**J011171509**

**DEPARTEMEN ORAL BIOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2020**

**LITERATURE REVIEW**

**INTERAKSI SINERGITAS EKSTRAK BAWANG MERAH (*Allium cepa*  
L.) DENGAN KETOKONAZOL TERHADAP PERTUMBUHAN  
*Candida albicans***

**SKRIPSI**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin  
Sebagai Salah Satu Syarat  
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi**

**MEGATRIANI MATANDUNG**

**J011171509**

**DEPARTEMEN ORAL BIOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2020**

**HALAMAN PENGESAHAN**

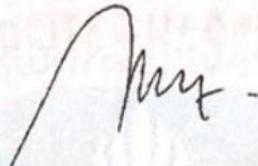
Judul : Interaksi Sinergitas Ekstrak Bawang Merah (*Allium cepa* L.) pada  
Ketokonazol Terhadap Pertumbuhan *Candida albicans*  
Oleh : Megatriani Matandung / J0111 71 509

**Telah Diperiksa dan Disahkan**

**Pada Tanggal Agustus 2020**

**Oleh:**

**Pembimbing**

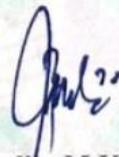


**Prof. Dr. drg. Irene Edith Rieuwpassa, M.Si**  
NIP. 19711012 199903 2 001

**Mengetahui,**

**Dekan Fakultas Kedokteran Gigi**

**Universitas Hasanuddin**



**drg. Muhammad Ruslin, M.Kes., Ph.D., Sp.BM(K)**  
NIP. 19730702 200112 1 001

## SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan mahasiswa yang tercantum di bawah ini:

Nama : Megatriani Matandung

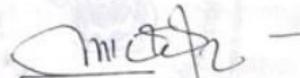
NIM : J0111 71 509

Judul Skripsi : Interaksi Sinergitas Ekstrak Bawang Merah (*Allium cepa* L.)  
dengan Ketokonazol terhadap Pertumbuhan *Candida albicans*

Menyatakan bahwa judul skripsi yang diajukan adalah judul yang baru dan tidak terdapat di Perpustakaan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

Makassar, 5 Agustus 2020

Koordinator Perpustakaan FKG-UH



Amiruddin, S.Sos

NIP. 19661121 199201 1 033

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan berkat dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan *literature review* yang berjudul “**Interaksi Sinergitas Ekstrak Bawang Merah (*Allium cepa* L.) dengan Ketokonazol terhadap Pertumbuhan *Candida albicans***” sebagai skripsi dengan tepat waktu.

Ungkapan syukur penulis naikkan kepada Tuhan Yesus Kristus yang senantiasa menyertai, memberkati dan menguatkan penulis dalam melewati setiap langkah kehidupan penulis.

Berbagai hambatan penulis alami selama penyusunan skripsi ini, tetapi berkat doa, dukungan, dan bimbingan dari berbagai pihak, skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik di waktu yang tepat. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. drg, Muhammad Ruslin, M.Kes., Ph.D., Sp.BM(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.
2. Prof. Dr. drg. Irene Edith Riuwpassa, M.Si selaku pembimbing skripsi yang telah banyak meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk memberikan bimbingan, saran, dan motivasi kepada penulis selama penyusunan skripsi.
3. drg. Muhammad Ikbal, Sp.Pros selaku penasehat akademik yang selalu memberi motivasi dan dukungan selama perkuliahan.
4. Orang tua tercinta Y. Kondo dan E. Ramba' atas segala doa, dukungan, nasihat, motivasi, dan perhatian yang sangat besar yang telah diberikan kepada penulis hingga saat ini.
5. Kakak terkasih saya Jein Pratiwi Pongbulaan dan Nona Utari yang selalu mendoakan, memberi dukungan dan semangat selama menjalani perkuliahan sampai penyusunan skripsi.
6. Teman seperjuangan di departemen oral biologi yang telah banyak membantu dan mendukung dalam penyelesaian skripsi ini.
7. Teman seperjuangan OBTURASI 2017 yang selalu memberi hiburan dan dukungan kepada penulis.
8. Teman bertumbuh PMK FK-FKG UH yang senantiasa mendoakan penulis dalam menjalani perkuliahan hingga saat ini.

9. Sahabat petir BARANA'14 Dewianti, Tesa, Rival, Nelson, Airin, Inez, Vivin, Rara, Clarissa, dan Velinda yang senantiasa menghibur dan memotivasi penulis semasa perkuliahan.
10. Teman-teman Kemaha-meha Yosi, Gele, Indang, Anita, Beatriz, Kezia, Reni, Jenisa, Michelle, dan Rannu yang senantiasa menemani dalam suka dan duka , memberi saran, dukungan, dan motivasi kepada penulis selama perkuliahan.
11. Kak Yuri Kim, Nur Muftiah Rusdin, dan Kak Aaron A. Tangkeallo yang senantiasa membantu, mendoakan, dan memotivasi penulis semasa kuliah hingga saat ini.
12. Segenap Dosen/Staf Pengajar dan Staf Pegawai Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan ilmu dengan tulus dan sabar kepada penulis sehingga bisa sampai pada tahap sekarang ini.
13. Pihak-pihak lainnya yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Semoga Allah memberkati kita semua dan membalas kebaikan lebih dari hanya sekedar ucapan terima kasih dari penulis. Mohon maaf atas segala kesalahan yang disengaja maupun tidak disengaja dalam rangkaian pembuatan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu kedokteran gigi kedepannya.

Makassar, 4 Agustus 2020

Megatriani Matandung

## ABSTRAK

### INTERAKSI SINERGITAS EKSTRAK BAWANG MERAH (*Allium cepa* L.) DENGAN KETOKONAZOL TERHADAP PERTUMBUHAN *Candida albicans*

Megatriani Matandung

Mahasiswa Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

**Latar belakang:** Penyebab penyakit infeksi diantaranya jamur. Kandidiasis pada oral yang umumnya disebabkan oleh *Candida albicans*. Penggunaan obat anti jamur sintesis jangka panjang dan cara penggunaan yang salah menyebabkan resistensi mikroorganisme. Analisa fitokimia pada ekstrak bawang merah menunjukkan adanya kandungan bioaktif yang dapat menghambat pertumbuhan jamur. **Tujuan:** Untuk mengetahui kinerja ekstrak bawang dan interaksi ekstrak bawang merah pada ketokonazol terhadap pertumbuhan *Candida albicans*. **Metode:** Metode *literature* review. Penelusuran literatur didapatkan dari beberapa sumber studi pustaka yang berkaitan dengan topik yang akan dibahas. Menggunakan tabel untuk melakukan sintesis informasi dari literatur/ jurnal yang akan dijadikan sebagai acuan. Setelah itu, melakukan tinjauan literatur dan menganalisis persamaan dan perbedaan dari literatur tersebut. **Hasil:** Ekstrak bawang merah dengan berbagai varietas memiliki sifat sensitivitas terhadap *Candida albican* karena memiliki kandungan flavonoid, saponin, tanin, alkaloid, steroid, ascalin, dan quercetin yang bersifat antijamur. **Kesimpulan:** Kombinasi ekstrak bawang merah dengan ketokonazol memperlihatkan sifat interaksi sinergis atau sinergis parsial dan tidak ada interaksi antagonis.

**Kata kunci:** Interaksi, ekstrak bawang merah, ketokonazol, *Candida albicans*.

## ABSTRACT

### SYNERGY INTERACTION OF SHALLOT EXTRACT (*Allium cepa* L.) WITH KETOCONAZOLE ON THE GROWTH OF *Candida albicans*

**Megatriani Matandung**

Undergraduate Student of Faculty of Dentistry Hasanuddin University

**Background:** One of the causes of infectious diseases is fungus. Oral candidiasis is commonly caused by *Candida albicans*. The long-term use of synthetic antifungal drugs and the wrong way to use them causes microorganisms resistance. Phytochemical analysis of shallot extract shows bioactive contents which can inhibit the growth of fungi. **Objective:** To determine the performance of shallot extract and interaction of shallot extract on ketoconazole on the growth of *Candida albicans*. **Method:** Literature review method. Literature searches were obtained from several literature study sources related to the topic to be discussed. Use tables to synthesize literature / journals that will be used as a reference. After that, conducting a literature review and analyzing the similarities and differences of the literature. **Result:** Shallot extract with various varieties has sensitivity to *Candida albican* because it contains flavonoids, saponins, tannins, alkaloids, steroids, ascalin, and quercetin which are antifungal. **Conclusion:** The combination of onion extract with ketoconazole showed a synergistic or partial synergistic interaction and no antagonistic interaction.

**Keywords:** Interaction, shallot extract, ketoconazole, *Candida albicans*.

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUNG.....	i
HALAMAN JUDUL .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
SURAT PERNYATAAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI.....	ix
BAB 1 PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Tujuan.....	2
1.1. Rumusan Masalah.....	3
1.2. Manfaat.....	3
BAB 2 METODOLOGI PENULISAN .....	4
2.1. Desain Penulisan.....	4
2.2. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	4
2.3. Sumber Penulisan.....	5
2.4. Penelusuran Literatur .....	5
BAB 3 TINJAUAN PUSTAKA.....	7
3.1. Bawang Merah ( <i>Allium cepa</i> L.).....	7
3.2. <i>Candida albicans</i> .....	14
3.3. Antijamur.....	18
3.4. Resistensi Antijamur .....	24
3.5. Interaksi Senyawa Obat.....	25
BAB 4 PEMBAHASAN .....	28
4.1. Interaksi Ekstrak Bawang Merah ( <i>Allium cepa</i> L.) dengan Ketokonazol..	28
4.2. Analisa Tabel Sintesa Jurnal.....	28
4.3. Analisa Persamaan Jurnal.....	37
4.4. Analisa Perbedaan Jurnal .....	37
BAB 5 PENUTUP .....	39
5.1. Kesimpulan.....	39
5.2. Saran.....	39
DAFTAR PUSTAKA.....	40

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.1	Klasifikasi interaksi senyawa.....	27
Gambar 4.1	Distribusi indeks KHF kombinasi allisin dalam 24 jam inkubasi.	31
Gambar 4.2	Distribusi indeks KHF kombinasi allisin dalam 48 jam inkubasi..	32
Gambar 4.3	Perbandingan KHM dan KBM ekstrak bawang merah terhadap <i>Candida albicans</i> .....	32
Gambar 4.4	Jumlah koloni yang tumbuh di mesia kultur dalam konsentrasi yang berbeda dari ekstrak <i>Allium ascalonium</i> .....	33
Gambar 4.5	Rata-rata diameter zona bening berbagai perlakuan pada kultur.....	34
Gambar 4.6	Diameter zona hambat ekstran umbi bawang merah terhadap <i>Candida albicans</i> .....	35

## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Kandungan umbi bawang merah.....	11
Tabel 3.2 Faktor yang berperan terhadap resistensi antijamur.....	25
Tabel 4.1 Profil sensitivitas antibakteri ekstrak air bawang merah.....	29
Tabel 4.2 Profil efektivitas antibakteri ekstrak etanol bawang merah.....	29
Tabel 4.3 KHM dan KBM Ekstrak air bawang merah.....	30
Tabel 4.4 KHM dan KBM ekstrak etanol bawang merah.....	30
Tabel 4.5 Interaksi allisin kombinasi dengan flukonazol dan ketokonazol terhadap <i>Candida albicans</i> .....	31
Tabel 4.6 Diameter zona bening berbagai perlakuan pada kultur.....	33
Tabel 4.7 Mekanisme Kerja Senyawa Bioaktif.....	36

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Tabel sintesa jurnal.....	43
--------------------------------------	----

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Infeksi merupakan penyakit yang mudah ditemukan di daerah tropis seperti Indonesia. Penyebab penyakit infeksi diantaranya adalah infeksi karena jamur.<sup>1</sup> Penyakit yang disebabkan oleh infeksi jamur atau yang disebut mikosis menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas pada pasien rawat inap di rumah sakit terutama pasien imunokompromais.<sup>2</sup> Data menunjukkan bahwa prevalensi penyakit kulit yang disebabkan oleh infeksi jamur di Indonesia pada tahun 2000 mencapai 27,6%. Prevalensi penyakit kulit yang paling banyak ditemukan adalah kandidiasis pada oral, yaitu mencapai 85%, dan umumnya disebabkan oleh *Candida albicans*.<sup>1</sup>

*Candida albicans* adalah spesies jamur patogen dari golongan *Deuteromycota*. Spesies ini merupakan penyebab infeksi oportunistik yang disebut kandidiasis pada kulit, mukosa, dan organ dalam manusia.<sup>3</sup> Kandidiasis oral merupakan infeksi jamur yang paling umum terjadi di rongga mulut manusia. Banyak penyakit yang awalnya muncul di mukosa oral dan gangguan mukosa oral dapat menjadi penyebab penyakit sistemik.<sup>4</sup> Oleh karena itu, pencegahan infeksi jamur harus dilakukan.

Saat ini penggunaan obat anti jamur sintesis sering digunakan untuk mencegah penyakit infeksi yang disebabkan oleh jamur terutama oleh jamur *C.albicans*. Obat sintesis yang sering digunakan sebagai obat antijamur adalah Itrakonazol, Ketokonazol, Flukonazol, Nistatin, Griseofulvin, dan Amfoterisin B.<sup>5</sup> Namun, penggunaan jangka panjang dan cara penggunaan

yang salah menyebabkan beberapa antijamur tidak lagi efektif untuk terapi infeksi karena telah terjadi resistensi mikroorganismenya.

Indonesia sejak dulu dikenal dengan pengobatan tradisional dan dilaksanakan jauh sebelum pelayanan kesehatan dengan obat modern digunakan oleh masyarakat luas. Saat ini pemanfaatan dan penelitian obat tradisional semakin banyak dilakukan dan terus berkembang. Beberapa penelitian mengatakan umbi bawang merah (*Allium cepa* L) dapat dijadikan salah satu obat alternatif dengan memanfaatkan bahan bioaktif antijamur dari umbi bawang merah.<sup>6,7</sup> Analisa fitokimia pada ekstrak bawang merah menunjukkan adanya kandungan flavonoid, quercetin, ascalin, dan furostano saponin yang dapat menghambat pertumbuhan jamur.<sup>8</sup>

Senyawa-senyawa antijamur yang diberikan secara bersamaan dapat memberikan efek yang sinergis, hasil yang dinyatakan sinergis apabila terjadi pertemuan atau peningkatan dari dua zona hambat. Untuk meningkatkan efektifitas pengobatan infeksi jamur dan mengurangi resistensi serta efek samping sudah dilakukan beberapa penelitian dengan mengkombinasi antara obat sintetis dengan obat tradisional.<sup>9</sup>

## **1.2. Tujuan**

Adapun tujuan dari penyusunan literature review ini adalah sebagai berikut:

1. Untuk mengetahui kinerja ekstrak bawang merah terhadap pertumbuhan *Candida albicans*.

2. Untuk mengetahui interaksi ekstrak bawang merah pada ketokonazol terhadap pertumbuhan *Candida albicans*.

### **1.1. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka yang menjadi rumusan masalah adalah sebagai berikut.

1. Apakah ekstrak bawang merah dapat menghambat pertumbuhan *Candida albicans*?
2. Bagaimana interaksi ekstrak bawang merah pada ketokonazol terhadap pertumbuhan *Candida albicans*?

### **1.2. Manfaat**

#### **1.2.1. Manfaat Teoritis**

1. Menambah ilmu pengetahuan dalam bidang kedokteran gigi.
2. Menerapkan teori interaksi ekstrak bawang merah pada ketokonazol terhadap pertumbuhan *Candida albicans*.

#### **1.2.2. Manfaat Praktis**

*Literature review* ini dapat dijadikan bahan baca untuk penelitian dalam bidang mikrobiologi dan farmakologi.

## **BAB 2**

### **METODOLOGI PENULISAN**

#### **2.1. Desain Penulisan**

Desain penulisan ini adalah kajian literature. Studi kajian literatur merupakan serangkaian metode yang berhubungan dengan pengumpulan data mengenai suatu topik tertentu yang didapat dari berbagai sumber seperti jurnal, buku, data kesehatan nasional, dan pustaka lainnya.

#### **2.2. Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

##### **2.2.1. Kriteria Inklusi**

Kriteria inklusi adalah kriteria yang apabila terpenuhi dapat mengakibatkan calon objek menjadi objek penulisan. Kriteria inklusi pada penulisan ini adalah:

1. Literatur yang diambil merupakan terbitan tahun 2011-2020
2. Literatur berbahasa Indonesia dan bahasa Inggris
3. Literatur membahas ekstrak bawang merah
4. Literatur penelitian membahas ekstrak bawang merah dengan kontrol positif menggunakan ketokonazol.
5. Literatur membahas mengenai interaksi kombinasi bawang merah dengan ketokonazol terhadap mikroorganisme.
6. Variabel terkait yang dibahas pada literatur yaitu, bawang merah, ketokonazol, dan *Candida albicans*.

### 2.2.2. Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi adalah kriteria di luar kriteria inklusi. Kriteria eksklusi adalah kriteria yang apabila dijumpai menyebabkan objek tidak dapat digunakan dalam penulisan. Kriteria eksklusi pada penulisan ini adalah:

1. Literatur membahas bahan herbal selain bawang merah.
2. Literatur membahas mengenai interaksi bawang merah dengan antimikroorganisme selain ketokonazol.
3. Literatur yang objek penelitiannya dilakukan terhadap mikroorganisme selain *Candida albicans*.
4. Subyek penulisan membahas interaksi antara ketokonazol dengan bahan herbal selain bawang merah.

### 2.3. Sumber Penulisan

Sumber literatur dalam rencana penulisan ini terutama berasal dari jurnal penelitian online yang menyediakan jurnal artikel gratis, seperti: Pubmed, Google Scholar, Science Direct, Elsevier (SCOPUS), dan sumber relevan lainnya.

### 2.4. Penelusuran Literatur

Literatur didapatkan dari beberapa sumber studi pustaka yang berkaitan dengan topik yang akan dibahas dengan melakukan pencarian sumber studi pustaka melalui internet menggunakan kata kunci berupa “interaksi”, “ekstrak bawang merah”, ketokonazol”, dan “*Candida*

*albicans*". Kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi untuk kemudian dimasukkan ke dalam tabel sintesa.

## BAB 3

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 3.1. Bawang Merah (*Allium cepa* L.)

##### 3.1.1. Klasifikasi

Bawang merah merupakan tanaman spermatophyta dan berumbi, berbiji tunggal dengan sistem perakaran serabut. Klasifikasi tanaman bawang merah sebagai berikut:<sup>10</sup>

Dunia	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledoenae
Ordo	: Liliales (Liliflorae)
Famili	: Liliaceae
Genus	: <i>Allium</i>
Spesies	: <i>Allium ascalonicum</i> L ( <i>Allium cepa</i> L.)

##### 3.1.2. Morfologi

Tanaman bawang merah (*Allium cepa* L.) terdiri atas akar, batang, daun, bunga, dan umbi. Tanaman bawang merah tumbuh tegak dengan tinggi berkisar 15-25 centimeter. Tanaman ini termasuk jenis tanaman semusim, berbentuk rumpun, dan berumur pendek.<sup>11</sup>

Secara morfologis, pada umumnya tanaman bawang merah terdiri dari:

#### 1. Akar

Akar tanaman bawang merah berupa serabut dengan sistem perakaran bercabang yang terpencah di sekitar permukaan tanah. Akar tanaman ini tumbuh dangkal pada kedalaman antara 15-30 cm di dalam tanah.<sup>10</sup> Pengakarannya yang dangkal menyebabkan tanaman bawang merah tidak tahan terhadap kekeringan.<sup>11</sup>

#### 2. Batang

Batang bawang merah memiliki batang sejati (discus) yang berbentuk seperti cakram, tipis dan pendek sebagai tempat melekatnya akar dan mata tunas (titik tumbuh). Di atas diskus terdapat batang semu yang tersusun dari pelepah-pelepah daun. Batang semu yang berada di dalam tanah akan berubah bentuk dan fungsi menjadi umbi lapis.<sup>10</sup>

#### 3. Daun

Daun bawang merah berbentuk silindris kecil memanjang antara 50 – 70 cm, hanya mempunyai satu permukaan, dan berlubang seperti pipa. Bagian ujung daunnya meruncing dan bagian bawahnya melebar seperti kelopak dan membengkak. Daunnya berwarna hijau muda sampai hijau tua dan terletak melekat pada tangkai yang ukurannya relatif pendek.<sup>10</sup> Daun

yang baru bertunas belum tampak lubang di dalamnya dan baru kelihatan setelah tumbuh membesar.<sup>11</sup>

#### 4. Bunga

Tangkai bunga keluar dari dasar cakram (titik tumbuh) yang panjangnya antara 30-90 cm.<sup>10</sup> Tangkai tersebut merupakan tunas inti yang pertama kali muncul dari dasar cakram. Bentuknya seperti daun biasa, hanya lebih ramping, bulat, dan ujungnya meruncing seperti tombak dan terbungkus oleh lapisan daun (seludang). Seludang akan membuka sehingga tampak kuncup-kuncup bunga beserta tangkainya. Ujung bunganya terdapat 50-200 kuntum bunga yang tersusun melingkar seperti berbentuk payung.<sup>11</sup> Tiap kuntum bunga terdiri atas 5-6 helai daun bunga yang berwarna putih, 6 benang sari berwarna hijau atau kekuning-kuningan, 1 putik dan bakal buah berbentuk hampir segitiga.<sup>10</sup>

#### 5. Buah

Umbi bawang merah terbentuk dari kelopak yang menipis fan kering membungkus lapisan kelopak daun yang ada di dalamnya yang membengkak dan terlihat mengembung membentuk umbi lapis. Umbi berisi cadangan makanan. Bagian pangkal umbi membentuk cakram yang merupakan batang pokok yang tidak sempurna (rudimenter). Dari bagian bawah cakram tumbuh akar-akar serabut. Di bagian atas cakram terdapat mata tunas yang dapat menjadi tanaman baru.

Tunas ini dinamakan tunas lateral, yang akan membentuk cakram baru dan kemudian dapat membentuk umbi lapis kembali. Oleh karena itu, tiap umbi lapis bawang merah dapat menjadi beberapa umbi.<sup>10</sup>

### **3.2.3. Kegunaan**

Bawang merah termasuk salah satu sayuran umbi multiguna. Bawang merah adalah jenis tanaman sayuran yang sering dikonsumsi masyarakat Indonesia terutama sebagai bumbu penyedap masakan. Selain memberikan rasa, sebelum pengobatan modern ada, umbi bawang merah digunakan sebagai obat.<sup>10,11</sup>

Umbi bawang merah digunakan sebagai obat karena mempunyai kandungan fitokimia yang dapat meningkatkan kesehatan. Fitokimia adalah senyawa alami yang ditemukan dalam bawang merah yang memiliki potensi untuk manfaat kesehatan pada manusia dan perlindungan dari berbagai penyakit. Senyawa sulfur organi memiliki aktivitas antimikroba, antialergi, antiinflamasi, dan antitrombotik. Selain itu, flavonol dalam bawang merah juga memiliki peran biologis yang berbeda untuk pemeliharaan kesehatan, seperti aktivitas antivirus, antimikroba, antiinflamasi, dan antikanker, serta perlindungan jantung dan otak.<sup>12</sup>

Sebagai obat, umbi bawang merah dapat diberikan dalam bentuk mentah atau utuh tanpa dicampur dengan bahan lain atau

dalam bentuk olahan seperti dalam bentuk ekstrak tepung, minyak atsiri ataupun sari bawang.<sup>11</sup>

### 3.2.4. Kandungan

Perkiraan nilai dan komposisi gizi umbi bawang merah tiap 100g dapat dilihat pada table 3.1.

<b>Komponen</b>	<b>Satuan</b>	<b>Nilai rata-rata</b>
Air	g	89.11
Protein	g	1.1
Lemak	g	0.1
Karbohidrat	g	0.34
Serat	g	1.7
Total gula	g	4.24
Sukrosa	g	0.99
Dekstrosa	g	1.97
Fruktosa	g	1.29
Energi	kcal	40
<b>Vitamin</b>		
Vitamin C	mg	7.4
Tiamin	mg	0.046
Riboflavin	mg	0.027
Niasin	mg	0.116
Asam pantotenat	mg	0.123
Vitamin B6	mg	0.12
Folat	µg	19
Kolin	mg	6.1

Betaine	mg	0.1
β-Karotin	μg	1
Vitamin A	iu	2
Lutein+zeaxanthin	μg	4
Vitamin E	mg	0.02
Vitamin K	μg	0.4
<b>Mineral</b>		
Kalsium	mg	23
Besi	mg	0.21
Magnesium	mg	10
Fosfor	mg	29
Potassium	mg	146
Sodium	mg	4
Zinc	mg	0.17
Tembaga	mg	0.039
Mangan	mg	0.129
Selenium	μg	0.5
<b>Lemak</b>		
Asam miristat	g	0.004
Asam palmitat	g	0.034
Asam stearate	g	0.004
Total asam jenuh	g	0.042
Asam oleat	g	0.013
Asam linoleat	g	0.013
Asam linolenat	g	0.004
Total asam tak jenuh tunggal	g	0.013
Total asam tak jenuh ganda	g	0.017
Fitosterol	mg	15

<b>Asam amino</b>		
Triptofan	g	0.014
Threonine	g	0.021
Isoleusin	g	0.014
Leusin	g	0.025
Lisin	g	0.039
Metionin	g	0.002
Sistin	g	0.004
Fenilalanin	g	0.025
Tirosin	g	0.014
Valine	g	0.021
Arganin	g	0.104
Histidin	g	0.014
Alanine	g	0.021
Asam aspartate	g	0.091
Asam glutamate	g	0.258
Glycine	g	0.025
Prolin	g	0.012
Serine	g	0.021

**Table 3.1 Kandungan umbi bawang merah<sup>13</sup>**

Analisa fitokimia dilakukan untuk memberikan gambaran tentang golongan senyawa yang terkandung dalam ekstrak. Ekstrak etanol umbi bawang merah menggunakan pelarut etanol 96% mengandung golongan senyawa seperti flavonoid, saponin, tanin, alkaloid, steroid/ triterpenoid<sup>13</sup>, ascalin, dan quercetin<sup>8</sup>

## 3.2. *Candida albicans*

### 3.2.1. Klasifikasi

*Candida albicans* merupakan jamur patogen utama manusia dan penyebab paling umum infeksi jamur mukosa dan sistemik, yang merupakan ciri khas spesies *Candida*.<sup>14</sup> Klasifikasi *Candida albicans* adalah sebagai berikut.<sup>15</sup>

Kingdom	: <i>Fungi</i>
Filum	: <i>Ascomycota</i>
Subfilum	: <i>Saccharomycotina</i>
Kelas	: <i>Saccharomycetes</i>
Ordo	: <i>Saccharomytales</i>
Famili	: <i>Saccharomyteacea</i>
Genus	: <i>Candida</i>
Species	: <i>Candida albicans</i>

### 3.2.2. Morfologi

*Candida albicans* adalah suatu jamur dengan bentuksel ragi lonjong, bertunas, berukuran 2-3 x 4-6  $\mu\text{m}$  yang dapat menghasilkan pseudomiselium baik dalam biakan maupun dalam jaringan dan eksudat. Jamur ini sebenarnya adalah anggota flora normal kulit, membran mukosa saluran pernafasan, pencernaan, dan genitalia wanita. Pada organ tersebut, jamur ini dapat menjadi dominan dan menyebabkan keadaan-keadaan patologis.<sup>16</sup>

*Candida albicans* seringkali dideskripsikan sebagai jamur dimorfik yang terdapat dalam bentuk sel ragi (blastospora) dan hifa semu (pseudohifa). Pertama adalah *yeast-like state* (non-invasif dan *sugar fermenting organism*). Kedua adalah *fungus form* memproduksi *root-like structure*/struktur seperti akar yang sangat panjang/rhizoids dan dapat memasuki mukosa (invasif).<sup>17</sup> Sebenarnya *Candida albicans* bersifat polimorfik dikarenakan kemampuannya untuk tumbuh dalam beberapa macam bentuk yang berbeda, sebab selain blastospora dan pseudohifa, *Candida albicans* juga bisa menghasilkan hifa sejati.<sup>16</sup>

*Candida albicans* tumbuh sebagai sel ragi berbentuk oval dan bertunas. *Candida albicans* membentuk pseudohifa ketika tunas-tunasnya terus bertumbuh, tetapi gagal melepaskan diri sehingga menghasilkan rantai-rantai sel panjang yang bertakik atau menyempit pada lokasi penyekatan antara sel.<sup>18</sup> Biasanya pseudohifa tumbuh bercabang yang berfungsi untuk mengambil nutrisi yang jauh dari sel induk atau koloni. Hifa sejati berbentuk panjang dengan sisi paralel dan tidak ada konstiksi yang jelas antar sel. Perbedaan antara ketiganya terdapat pada derajat polarisasi pertumbuhan, posisi septin, pergerakan nukleus serta kemampuan melepas sel tunas dari sel induk secara individual.<sup>16</sup>

Koloni *Candida albicans* pada medium padat sedikit menimbul dari permukaan medium, dengan permukaan halus, licin atau berlipat-lipat, berwarna putih kekuningan dan berbau ragi.

Pada tepi koloni dapat dilihat hifa semu sebagai benang-benang halus yang masuk ke dalam medium. Pertumbuhan pseudohifa terlihat seperti terendam di bawah permukaan media agar. Pada medium cair, jamur biasanya tumbuh pada dasar tabung.<sup>18</sup>

Sel ragi jamur *Candida* bertulang tipis, tidak memiliki kapsul, berbentuk oval hingga bulat dengan ukuran 3 – 4  $\mu\text{m}$ . Dinding sel *C. albicans* bersifat dinamis dengan struktur berlapis, terdiri dari beberapa jenis karbohidrat berbeda (80- 90%):<sup>17</sup>

- a. *Mannan (polymers of mannose)* berpasangan dengan protein membentuk glikoprotein (mannoprotein);
- b.  *$\alpha$ -glucans* yang bercabang menjadi polimer glukosa yang mengandung  $\alpha$ -1,3 dan  $\alpha$ -1,6 yang saling berkaitan, dan
- c. *chitin*, yaitu homopolimer *N-acetyl-D-glucosamine (Glc-NAc)* yang mengandung ikatan  $\alpha$ -1,4.

### 3.2.3. Patogenesis

Spesies *Candida* merupakan jamur patogen oportunistik yang penting karena kemampuan mereka untuk menginfeksi *host* yang dalam keadaan sakit parah. Sistem imun yang sehat mencegah organisme *yeast* (ragi) ini berubah menjadi jamur yang berbahaya. Tubuh manusia yang kehilangan sistem imun menyebabkan organisme ini berubah dari *yeast form* menjadi *fungal form*.<sup>19</sup>

*Candidiasis superficial (cutaneous atau mucosal)* ditandai dengan adanya peningkatan jumlah populasi *Candida* setempat. Kerusakan terhadap kulit atau epitel diinvasi oleh ragi dan pseudohifa. *Candidiasis sistemik* terjadi ketika *Candida* memasuki aliran darah dan pertahanan *host* tidak mampu menahan pertumbuhan dan penyebaran ragi.<sup>16</sup> Pembentukan *parasitic fungal* bergerak memasuki mukosa gastrointestinal dengan merusak batas pertahanan antara *intestinal tract* dan keseluruhan sirkulasi dalam tubuh. Keadaan ini menyebabkan sebagian *digested dietary proteins* masuk ke dalam aliran darah (mempunyai kekuatan *antigenik/antibody-stimulating*) berusaha menyerang pertahanan sistem imun tubuh. Aktivasi sistem imun terjadi akibat penggunaan antibiotik yang berkepanjangan, pemakaian steroid, kontrasepsi oral, diet gula yang berlebihan atau stress.<sup>19</sup>

#### **3.2.4. Manifestasi**

Kandidiasis merupakan infeksi jamur sistemik yang paling sering dijumpai. Kandidiasis terjadi bila *C. albicans* masuk ke dalam aliran darah terutama ketika ketahanan fagositik *host* menurun. Kandidiasis ini dapat terjadi di kulit, kuku, vagina, mulut dan paru-paru. Penyakit ini dapat ditemukan di seluruh dunia dan menyerang semua umur, baik perempuan maupun laki-laki. Gambaran klinisnya sangat beragam sehingga tidak diketahui data-data penyebarannya.<sup>20</sup>

Kandidiasis orofaring dikenal dengan tiga bentuk yaitu pseudomembran, eritematosa, dan *Cheilitis angularis*. Kandidiasis pseudomembran mempunyai gejala berupa rasa terbakar, gangguan mengecap, dan sulit menelan makanan padat atau cair. Kandidiasis pseudomembran membentuk plak putih 1-2 cm atau lebih luas dimukosa mulut, jika dilepaskan pseudomembran tersebut akan meninggalkan bercak kemerahan atau perdarahan. Kandidiasis eritematosa berupa plak kemerahan halus di palatum mukosa bukal, atau permukaan dorsal lidah. *Cheilitis angularis* tampak berupa kemerahan, fisura, atau keretakan di sudut bibir. Kandidiasis esofagus biasanya muncul disertai kandidiasis orofaring (80% kasus), dengan gejala klinis berupa disfagia, odinofagia, atau nyeri retrosternum, juga dapat tidak menunjukkan gejala (40% kasus).<sup>21</sup>

### **3.3. Antijamur**

Penggolongan obat antijamur berdasarkan target kerja dapat dibagi menjadi 3 kelompok besar, yaitu antijamur yang bekerja pada membran sel jamur, asam nukleat jamur dan dinding sel jamur serta ada satu antijamur yang tidak termasuk dalam ketiga kelompok besar di atas yaitu griseofulvin yang bekerja pada mikrotubulus jamur.

#### **3.3.1. Antijamur yang bekerja pada membrane sel jamur**

Kelompok obat-obat antijamur ini sering digunakan secara luas dalam praktek sehari-hari. Target kerja antijamur ini adalah

membran sterol jamur. Kelompok antijamur ini antara lain polien, derivat azol, dan alilamin.

#### 1. Polien

Obat antijamur golongan polien antara lain nistatin dan amfoterisin B. Obat ini berinteraksi dengan sterol pada membran sel (ergosterol) untuk membentuk saluran sepanjang membran, sehingga menyebabkan kebocoran sel dan berujung pada kematian sel jamur.<sup>22</sup>

##### a. Nistatin

Nistatin berasal dari *Streptomyces noursei* yang memiliki struktur kimia yang mirip dengan amfoterisin B. Zat ini seringkali digunakan untuk pencegahan atau pengobatan kandidiasis usus dengan antibiotika spektrum luas yang buruk resorpsinya (tetrasiklin) atau sewaktu terapi dengan kortikosteroid, juga pada kandidiasis mulut (stomatitis, seriawan) atau vagina (vaginitis).<sup>23</sup>

##### b. Amfoterisin B

Amfoterisin B dihasilkan oleh *Streptomyces nodosus* bersama dengan derivatnya, yaitu amfoterin A yang kurang aktif. Spektrum kerja dan penggunaannya mirip dengan nistatin. Mekanisme kerja zat polien ini mengikat ergosterol dalam membran sel jamur dan membentuk pori-pori yang menyebabkan bahan-bahan esensial dari sel jamur merembes keluar. Amfoterisin memiliki toksisitas yang

selektif, karena dalam sel-sel manusia dominan sterol terutama kolesterol dan bukannya ergosterol. Penggunaannya semakin meluas bagi penderita-penderita infeksi jamur sistemis dengan daya tahan tubuh yang lemah.<sup>23</sup>

## 2. Azol

Generasi pertama antijamur ini adalah imidazol (ketokonazol, mikonazol, klotrimazol). Generasi berikutnya berupa triazol (flukonazol, itrakonazol), serta derivat triazol yang paling baru (varikonazol, ravukonazol, posakonazol, dan albakonazol). Mekanisme kerja derivat azol berdasarkan pada inhibisi jalur biosintesis ergosterol, yang merupakan komponen utama membran sel jamur.<sup>24</sup> Obat ini bekerja dengan menghambat 14- $\alpha$ -demethylase, sebuah enzim sitokrom P450 mikrosomal pada membran sel jamur. Enzim 14- $\alpha$ -demethylase diperlukan untuk mengubah lanosterol menjadi ergosterol. Akibatnya, terjadi gangguan permeabilitas membran dan aktivitas enzim yang terikat pada membran dan berujung pada berhentinya pertumbuhan sel jamur.<sup>25</sup>

### a. Imidazol

Umumnya senyawa imidazol berperan sebagai fungistatis, memiliki spectrum antijamur luas dan pada dosis tinggi bekerja fungisid terhadap fungi tertentu. Zat ini

menghambat sintesa sterol di membran sel fungi dan mengakibatkan peningkatan permeabilitasnya dinding sel yang membuatnya rentan terhadap tekan osmotis. Obat-obat antijamur yang termasuk dalam golongan imidazole diantaranya ialah mikonazol, ketokonazol, klortimazol, ekonazol, isokonazol, bofonazol, dll.<sup>23,26</sup>

b. Triazol

Strukturinya mirip dengan imidazol, tetapi aktivitas antijamurnya lebih luas. Mekanisme kerjanya juga menghambat sintesa ergosterol. Wanita hamil tidak dianjurkan minum obat – obat ini, karena pada hewan ternyata memberikan efek yang merugikan janin. Efek sampingnya yang utama berupa gangguan lambung-usus, sakit kepala dan pusing-pusing, gangguan haid dan reaksi alergi kulit. Pada penggunaan lebih lama dari 1 bulan dilaporkan kasus rontok rambut dan kerusakan hati. Obat-obat yang termasuk dalam derivat triazol diantaranya itrakonazol, flukonazol, vorikonazol.<sup>23</sup>

c. Azol baru

Perkembangan azol pada tahun 1980-an dan awal 1990-an menunjukkan kemajuan yang berarti dalam manajemen infeksi jamur karena profil keamanan dan bioavailibilitasnya yang tinggi. Namun, temuan terbaru menunjukkan keterbatasan obat ini karena lebih bersifat

fungistatik daripada fungisidal dan aktivitas heterogen dalam melawan jamur tertentu, interaksi dengan obat lain yang dimetabolisme oleh sitokrom P450 dan profil farmakokinetik suboptimum pada beberapa obat azol misalnya itrakonazol. Lebih dari 15 azol baru sedang diteliti. Azol baru yang sering digunakan antara lain: varikonazol, posakonazol, dan ravukonazol.<sup>27</sup>

Obat antijamur triazol seperti flukonazol, dan juga imidazol seperti ketoconazole, memiliki peran penting dalam pengobatan kandidiasis dan infeksi jamur invasif lainnya, tetapi kadang-kadang dengan penggunaan agen ini, efek toksik penting secara klinis seperti ruam kulit, mual, peningkatan enzim hati (untuk flukonazol) ginekomastia, insufisiensi adrenal, dan hepatotoksisitas (untuk ketokonazol) terlihat.<sup>28</sup>

### 3. Alilamin

Salah satu obat golongan alilamin yang paling sering digunakan adalah terbinafin. Terbinafin bekerja dengan cara menghambat enzim skualen epoksidase pada membran sel jamur sehingga menghambat biosintesis ergosterol. Skualen epoksidase merupakan enzim yang mengkatalisis langkah enzimatik pertama dalam sintesis ergosterol sehingga skualen berubah menjadi skualen epoksida. Akibatnya terbinafin menyebabkan akumulasi skualen intraselular yang abnormal

dan defisiensi ergosterol. Secara in vitro, akumulasi skualen berperan pada aktivitas fungisidal obat, sedangkan defisiensi ergosterol dikaitkan dengan aktivitas fungistatik.<sup>25</sup>

### **3.3.2. Antijamur yang bekerja pada asam nukleat jamur**

Flusitosin (*5-fluorocytosine*) merupakan pirimidin yang telah mengalami fluorinisasi. Flusitosin masuk ke dalam sel jamur dengan bantuan enzim *cytosine permease*, selanjutnya mengalami perubahan intrasitoplasmik menjadi *5-fluourasil*. Tahap selanjutnya *5-fluourasil* diubah menjadi 2 bentuk aktif yaitu *5-fluorouridine triphosphate* yang menghambat sintesis RNA dan *5-fluorodeoxyuridine monophosphate* yang menghambat *thymidylate synthetase* dan akhirnya menghambat pembentukan *deoxythymidine triphosphate* yang diperlukan untuk sintesis DNA.<sup>22</sup>

### **3.3.3. Antijamur yang bekerja pada dinding sel jamur**

Dinding sel jamur mengandung mannoprotein, chitin serta alfa, dan  $\beta$ -glucans. B-glucans berperan penting sebagai proteksi, menjaga morfologi sel dan rigiditas sel, metabolisme, pertukaran ion dan filtrasi, ekspresi antigenik, interaksi primer dengan pejamu dan pertahanan terhadap fungsi sistem imunitas selular pejamu. Komposisi ini tidak selalu ditemukan pada organisme yang lain, namun memberikan beberapa keuntungan selektif dan toksik

dibandingkan mekanisme kerja obat-obat antijamur lain. Contoh obat golongan ini adalah echinocandins yang bekerja dengan menghambat sintesis  $\beta$ -glucan dinding sel jamur.<sup>22</sup> Produk echinocandins yang telah disetujui penggunaannya antara lain : caspofungin, micafungin dan anidulafungin.<sup>24</sup>

#### **3.3.4. Griseofulvin**

Griseofulvin secara *in vitro* bersifat fungistatik, dengan spektrum aktivitas antimikotik yang sempit, dan hanya efektif untuk infeksi dermatofita namun tidak efektif untuk kandidiasis, infeksi jamur profunda maupun pitiriasis versikolor. Griseofulvin bekerja dengan cara merusak pembentukan spindle mitosis mikrotubulus jamur sehingga mitosis berhenti pada stadium metafase.<sup>25</sup>

#### **3.4. Resistensi Antijamur**

Resistensi antijamur didefinisikan sebagai adaptasi atau penyesuaian sel jamur yang stabil yang didapat akibat obat-obat antijamur, sehingga mengakibatkan sensitivitas terhadap antijamur tersebut berkurang dibandingkan dengan keadaan normal.<sup>28</sup> Kegagalan respons klinis merupakan kegagalan terapi yang sesuai untuk indikasi tertentu dalam menghasilkan respons klinis. Penyebab kegagalan klinis bukan hanya karena resistensi antijamur, namun penyebab lain misalnya gangguan fungsi imunitas, bioavailabilitas yang buruk dari obat yang

diberikan atau peningkatan metabolisme obat dapat menjadi penyebab dari kegagalan terapi.<sup>29</sup>

Komponen resistensi obat antijamur secara klinis dihubungkan dengan faktor-faktor dari pejamu, obat dan jamur dapat dilihat pada table 3.2.

<b>Faktor Pejamu</b>	Faktor Obat	Faktor Jamur
Status imun	Sifat fungistatik obat	Tipe sel
Lokasi infeksi	Dosis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frekuensi</li> <li>• Kuantitas</li> <li>• Dosis kumulatif</li> </ul>	Morfologi
Derajat keparahan infeksi		Kondisi sel
Adanya material benda asing	Farmakokinetik <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absorpsi</li> <li>• Distribusi</li> <li>• Metabolisme</li> </ul>	Serotype
Buruknya ikatan dengan regimen pengobatan		Biofilm
	Interaksi antar obat	Stabilitas genomic strain
		Besarnya populasi
		Populasi <i>bottleneck</i>
		MIC strain

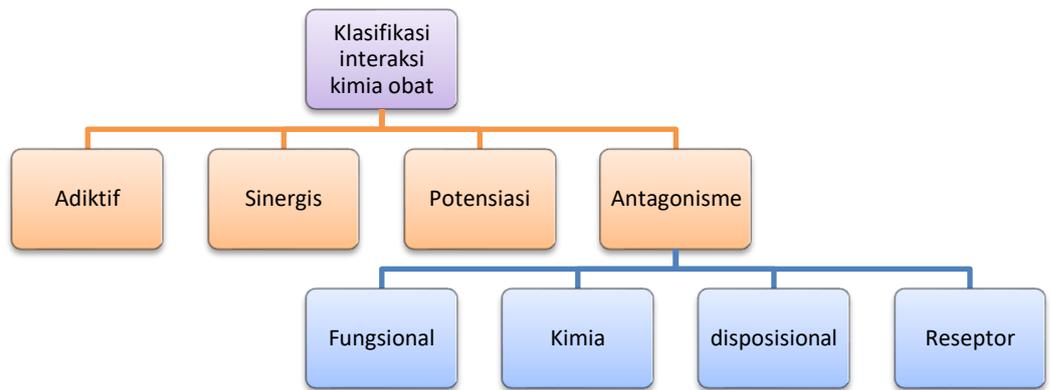
Table 3.2 Faktor yang berperan terhadap resistensi antijamur<sup>30</sup>

### 3.5. Interaksi Senyawa Obat

Obat-obatan biasanya kombinasikan dengan obat lain untuk mencapai efek aditif atau sinergis, tetapi lebih sering karena dua atau lebih obat diperlukan untuk mengobati berbagai kondisi. Ketika obat dikombinasi, tidak berarti efeknya sama seperti ketika masing-masing agen diberikan dengan sendirinya. Perubahan yang ditandai pada efek

beberapa obat dapat terjadi akibat pemberian bersama dengan agen lain, termasuk obat resep dan nonresep, suplemen, dan nutraceutical. Interaksi tersebut dapat menyebabkan toksisitas atau menghambat efek obat dan manfaat terapeutik. Interaksi obat selalu harus dipertimbangkan ketika respons yang tak terduga terhadap obat terjadi. Perlu pemahaman mekanisme interaksi obat dan kerangka kerja obat untuk mencegahnya terjadinya efek toksisitas.<sup>9</sup>

Interaksi obat dapat dikatakan aditif ketika efek gabungan dari dua obat sama dengan jumlah efek dari masing-masing agen yang diberikan terpisah dan sinergis ketika efek gabungan melebihi jumlah efek dari masing-masing obat yang diberikan terpisah. Potensiasi toksisitas menggambarkan penciptaan efek toksik dari satu obat karena adanya obat lain. Antagonisme adalah campur tangan satu obat dengan aksi obat lain. Antagonisme fungsional atau fisiologis terjadi ketika dua bahan kimia menghasilkan efek yang berlawanan pada fungsi fisiologis yang sama. Antagonisme kimia, atau inaktivasi, adalah reaksi antara dua bahan kimia untuk menetralkan efeknya. Antagonisme disposisional adalah perubahan disposisi suatu zat (penyerapannya, biotransformasi, distribusi, atau ekskresi) sehingga kurang dari agen mencapai organ target atau efeknya terhadap organ target berkurang. Antagonisme reseptor (artinya reseptor, enzim, pengangkut obat, saluran ion, dll.) adalah blokade dari pengaruh satu obat dengan obat lain yang bersaing di lokasi reseptor.<sup>9</sup>



Grafik 3.1 Klasifikasi interaksi senyawa<sup>9</sup>