

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tanaman Langsung

##### A. 1. Klasifikasi

Klasifikasi tanaman langsung sebagai berikut:

- Kingdom : *Plantae*
- Subkingdom : *Viridaeplantae*
- Divisi : *Tracheophyta*
- Subdivisi : *Spermatophytina*
- Kelas : *Magnoliopsida*
- Ordo : *Sapindales*
- Famili : *Meliaceae*
- Genus : *Lansium*
- Spesies : *Lansium domesticum* Corr (itis.gov)



Gambar 2.1. Buah Langsung (Prihatman, 2000)

##### A. 2. Morfologi

*Lansium domesticum* Corr merupakan salah satu tanaman dari Famili Meliaceae dan merupakan tanaman bergetah dengan sosok tanaman berupa pohon tinggi yang tegak dan menahun. *Lansium domesticum* Corr. merupakan pohon buah dengan tinggi 15 hingga 20 m dan diameter batangnya 35-40 cm. Pada batangnya beralur-alur dalam dan menjulur tinggi (Heyne, 1987).

Kulit batang langsung berwarna cokelat kehijau-hijauan atau keabu-abuan, pecah-pecah dan bergetah putih. Selain itu, kulit batang ini juga tipis dan agak sulit dilepaskan dari batangnya. Daunnya merupakan daun majemuk ganjil yang tersusun berselang-seling. Setiap rangkaian daun terdapat 5-7 helai anak daun yang berbentuk elips panjang, berpinggir rata, pangkal asimertik dan ujungnya

meruncing. Kedua permukaan daun berwarna hijau tua dan kadang agak kekuningan (Verheij dan Coronel, 1992).

Bunga langsung merupakan bunga majemuk tandan. Bentuk bunga seperti mangkuk dan merupakan bunga banci, dalam satu bunga terdapat putik dan benang sari. Kelopak bunga tebal dan berjumlah 5 helai, sedangkan mahkota bunga terdiri dari 4-5 helai dan tebal juga. Bakal buahnya terdiri dari 4-5 ruang (Verheij dan Coronel, 1992).

Buahnya berupa tandan, berbentuk bulat atau bulat memanjang dengan diameter berkisar antara 2-4 cm. Di pohonnya, buah langsung terdapat dalam tandan. Dalam setiap tandan jumlah buahnya bervariasi. Kebanyakan buahnya terdiri dari 5 tandan. Kulit buah langsung muda berwarna hijau dan berubah menjadi kuning setelah buah masak (Verheij dan Coronel, 1992).

Daging buahnya tebal, berwarna putih jernih dan agak transparan, agak kenyal dan rasanya manis atau manis keasaman (Widyastuti, 2000). Buah yang paling enak dan kulit buah langsung bila buahnya masak tidak mengeluarkan getah bila dibuka, bijinya sedikit, kecil dan daging buahnya tebal, banyak dan manis (Heyne, 1987). Langsung tumbuh liar dan biasanya dibudidayakan di Jawa pada ketinggian kurang dari 1200 meter (Widyastuti, 2000).

Habitat langsung membutuhkan curah hujan 2000-3000 mm per tahun dengan temperatur 25-35° C, membutuhkan musim kemarau selama 3-4 minggu untuk merangsang perkembangan bunga. Langsung tumbuh pada ketinggian kurang dari 600 m dengan jenis tanah berupa tanah liat yang mempunyai pH 5,5-6,6 dan sistem drainasenya baik (Widyastuti, 2000).

### **A. 3. Pemanenan**

Buah langsung dapat dipanen setelah tua (pohon matang), yakni setelah berumur enam bulan sejak *anthesis* (bunga mekar). Warna buah menjadi kekuningan, kulit buah tipis, dan getahnya sedikit, serta menjadi sedikit lebih lunak (Sunarjono, 2008). Buah dipanen dengan cara dipanjat pohonnya dan memotong tangkai tandan buahnya yang matang dengan pisau atau gunting pangkas. Saat memotong tandan buah harus berhati-hati agar tidak melukai tempat menempelnya gagang tandan, sebab perbungaan berikutnya juga akan

muncul pada bagian tersebut (Prihatman, 2000). Buah yang telah dipanen tidak boleh dijatuhkan ke tanah (Sunarjono, 2008). Buah yang dipanen umumnya akan matang bersamaan dalam satu tandan. Buah langsung harus dipanen dalam kondisi kering, sebab buah yang basah akan berjamur jika dikemas (Prihatman, 2000).

Setelah dipanen, buah disortir berdasarkan ukuran buah dan membuang buah yang busuk atau cacat, serta membuang tandannya. Buah langsung merupakan buah yang mudah rusak karena kulit buahnya akan berubah menjadi coklat dalam waktu 4 atau 5 hari setelah dipanen. Buah yang disimpan dalam kamar pendingin dengan suhu 15°C dan kelembaban relatif 85-90% dapat memungkinkan buah bertahan sampai 2 minggu, jika buah-buah tersebut direndam terlebih dahulu dalam larutan Benomil (Prihatman, 2000).

#### **A. 4. Manfaat**

Air rebusan dari kulit batang bagian dalam langsung dicampur dengan kulit batang tumbuhan angkana (*Pterocarpus indica* Willd) dapat digunakan sebagai obat disentri. Bubuk kulit batang digunakan untuk mengobati sengatan kalajengking (Verheij dan Coronel, 1997). Kulit buah langsung digunakan untuk mengasapi rumah di malam hari sebagai *repellent*, biasanya dicampur daun lagundi atau tersendiri. Kulit buahnya juga digemari sebagai dupa karena baunya yang harum, ketika dibakar dapat dicampur dengan kemenyan atau tersendiri (Heyne, 1987). Kulit buah langsung yang masak dan kering merupakan campuran bahan bakar dupa setinggi dan asapnya cukup ampuh untuk menghalau nyamuk, karena mengandung oleoresin. Kandungan resin juga dapat digunakan untuk menghentikan diare dan kejang pada perut serta digunakan juga sebagai obat malaria dan demam lainnya (Morton, 1987; Mabberley *et al*, 1995). Kandungan tanin dari kulit buah langsung sebagai obat sakit perut dan wasir (Heyne, 1987). Buah langsung biasanya dikonsumsi dan sangat digemari.

Biji buah langsung sangat pahit, ekstraknya dapat digunakan sebagai obat cacing bagi anak-anak, penolak demam, dan obat diare (Verheij dan Coronel, 1997). Bijinya juga dapat sebagai obat disentri dan demam malaria. Sari daun langsung dapat mengobati radang mata dan wasir (Morton, 1987).

Ekstrak daun, kulit batang, kulit buah, dan biji langsung telah diteliti secara *in vitro* dapat menghambat siklus hidup salah satu parasit penyebab penyakit malaria yaitu *Plasmodium falciparum* (Yapp dan Yap, 2003).

#### **A. 5. Kandungan Senyawa**

Senyawa-senyawa yang terkandung dalam bagian-bagian dari tanaman langsung, antara lain :

Daun tanaman langsung mayoritas terdiri dari komponen asam lansiolat, sedangkan komponen minoritasnya adalah asam 3-okso-24-sikloarten-21-olat yang dikarakteristikan sebagai sikloartanoid tipe baru dari asam karboksilat, diduga dapat menjadi inhibitor penyakit tumor pada kulit. Kedua kandungan tersebut termasuk ke dalam senyawa triterpenoid (Nishizawa *et al.*, 1989).

Batang langsung berhasil diisolasi senyawa triterpena pentasiklik yang disebut asam ketonat (Mabberley *et al.*, 1995). Buah langsung dengan berat 100 gr mengandung: 84 gr air; sedikit protein dan lemak; 14,2 gr karbohidrat, terutama gula pereduksi seperti glukosa; 0,8 gr serat; 0,6 gr abu; 19 mg Ca; 275 mg K; sedikit vitamin B1 dan B2; vitamin C, E (Verheij dan Coronel, 1997). Kulit buah langsung yang segar mengandung 0,2% minyak volatil, resin, dan sedikit asam. Sedangkan pada kulit buah yang kering mengandung semiliquid oleoresin yang terdiri dari 0,17% minyak volatil dan 22% resin (Morton, 1987).

Nishizawa *et al.*, (1989) menyatakan bahwa kulit buah langsung banyak mengandung seco-onoceranoids, salah satu tipe triterpenoid berupa asam lansiat (triterpenoid bisiklik) dan asam lansiolat. Kulit buah langsung juga mengandung lansiosida A, B, dan C yang merupakan salah satu contoh struktur baru dari triterpenoid glikosida-gula amino. Kandungan lain dari kulit buah langsung adalah 3-okso- $\alpha$ -bourbonena, termasuk seskuiterpenoid yaitu unsur pokok dari senyawa volatil yang terdiri atas tiga satuan unit isopren atau lima belas atom karbon (Mabberley *et al.*, 1995).

Penelitian yang dilakukan oleh Arbiastutie, (2008) mengenai kandungan senyawa bioaktif biji buah langsung menunjukkan adanya kandungan alkaloid, flavonoid, saponin, dan terpenoid. Nishizawa *et al.*, (1988) berhasil mengisolasi struktur dari senyawa pahit yang diberi nama langsungnolid A, B, C, D, E dan F.

Semua senyawa langsung tersebut termasuk ke dalam kelompok *bitter* tetranortriterpenoid (limonoid atau meliacin).

## **B. Senyawa-Senyawa Metabolit Sekunder**

### **B. 1. Flavonoid**

Flavonoid adalah suatu kelompok senyawa fenol yang terbesar yang ditemukan di alam (Kristanti *et al*, 2008). Dalam tumbuhan flavonoid pada umumnya merupakan pigmen-pigmen yang tersebar luas dalam bentuk senyawa glikon dan aglikon. Senyawa-senyawa ini merupakan zat warna merah, ungu, dan biru serta sebagian zat warna kuning yang terdapat dalam tanaman. Sebagai pigmen bunga, flavonoid jelas berperan dalam menarik serangga untuk membantu proses penyerbukan. Beberapa kemungkinan fungsi flavonoid yang lain bagi tumbuhan adalah sebagai zat pengatur tumbuh, pengatur proses fotosintesis, sebagai zat antimikroba, antivirus, dan antiinsektisida. Beberapa flavonoid sengaja dihasilkan jaringan tumbuhan sebagai respon terhadap infeksi atau luka yang kemudian berfungsi menghambat fungsi penyerangnya. Telah banyak flavonoid yang diketahui memberikan efek fisiologi tertentu. Oleh karena itu, tumbuhan yang mengandung flavonoid banyak dipakai dalam pengobatan tradisional (Kristanti *et al.*, 2008).

Sifat fisika dan kimia senyawa flavonoid antara lain adalah larut dalam air, sedangkan dalam bentuk glikosida yang termetilasi larut dalam eter. Sebagai glikosida maupun aglikon, senyawa flavonoid tidak dapat larut dalam petroleum eter. Dari tumbuhan, glikosida dapat ditarik dengan pelarut organik yang bersifat polar (Rusdi, 1988).

Flavonoid memiliki kerangka dasar karbon yang terdiri dari 15 atom karbon dan digambarkan sebagai deretan senyawa C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. Artinya, kerangka karbonnya terdiri atas dua gugus C<sub>6</sub> yang dihubungkan dengan rantai alifatik tiga karbon. Susunan ini dapat menghasilkan tiga jenis struktur, yaitu 1,3-diarilpropan atau neoflavonoid, 1,2-diarilpropan atau isoflavon, dan 1,1-diarilpropan atau neoflavonoid.

Flavonoid dibagi menjadi 7 tipe yaitu flavon, flavonol, flavanon, khalkon, xanton, isoflavon, dan biflavon (Bylka *et al.*, 2004). Contoh senyawa flavonoid yang mempunyai aktivitas antijamur antara lain xanthon dan euxanthon yang diisolasi dari kulit buah *Garcinia mangostana* terhadap jamur *Fusarium oxysporum vasinfectum*, *Alternaria tenuis*, dan *Dreschiera oryzae*. Xanthon alami mempunyai aktivitas penghambatan yang baik terhadap ketiga jamur tersebut (Gopalakrishnan *et al.*, 1997).

Banyak tanaman obat yang mengandung komponen flavonoid yang digunakan untuk terapi penyakit sirkulasi, mengurangi tekanan darah, dan anti alergi. Efek farmakologi dari flavonoid yang berhubungan dengan kemampuan flavonoid untuk bekerja sebagai anti oksidan yang kuat penangkap radikal bebas, membentuk khelat dengan logam dan berinteraksi dengan enzim (Bylka *et al.*, 2004). Flavonoid disintesis oleh tanaman sebagai respon terhadap infeksi mikroba, jadi secara *in vitro* flavonoid efektif sebagai substansi antijamur dan antimikroba yang membunuh banyak mikroorganisme. Kemungkinan aktivitasnya dikarenakan kemampuan flavonoid membentuk ikatan dengan protein terlarut dan dinding sel jamur, semakin lipofilik suatu flavonoid semakin merusak membran mikroba (Cowan, 1999).

## **B. 2. Terpenoid**

Terpenoid adalah kelompok senyawa metabolit sekunder yang terbesar dilihat dari jumlah senyawa maupun variasi kerangka dasar strukturnya. Terpenoid ditemukan berlimpah dalam tanaman tingkat tinggi, meskipun demikian, dari penelitian diketahui bahwa jamur, organisme laut, dan serangga juga menghasilkan terpenoid. Selain dalam bentuk bebasnya, terpenoid di alam juga dijumpai dalam bentuk glikosida, glikosil ester, dan iridoid. Terpenoid juga merupakan komponen utama penyusun minyak atsiri.

Terpenoid adalah senyawa yang mengandung karbon dan hidrogen, atau karbon, hidrogen dan oksigen yang tidak bersifat aromatis. Terpenoid merupakan senyawa-senyawa yang mudah menguap terdiri dari 10 atom C dan penyusun minyak atsiri (Achmad, 1986). Terpenoid dengan titik didih yang lebih tinggi

disusun oleh diterpen (C<sub>20</sub>), tripteren (C<sub>30</sub>), dan tetraterpen (C<sub>40</sub>) dengan penambahan atom oksigen (Achmad, 1986 dan Cowan, 1999).

Senyawa terpenoid tersusun atas karbon-karbon dengan jumlah kelipatan atom lima. Diketahui juga bahwa sebagian besar terpenoid mempunyai kerangka karbon yang dibangun oleh dua atau lebih unit C<sub>5</sub> yang disebut unit *isoprene* (Kristanti *et al.*, 2008). Senyawa terpenoid terdiri atas beberapa unit *isoprene*, mempunyai struktur siklik dengan satu atau lebih gugus fungsional berupa gugus hidroksil dan gugus karbonil (Rusdi, 1988).

Secara kimia terpenoid larut dalam lemak dan terdapat di dalam sitoplasma sel tumbuhan. Biasanya terpenoid diekstraksi dari jaringan tumbuhan dengan memakai eter atau kloroform, dan dapat dipisahkan secara kromatografi pada silika gel atau alumina menggunakan pelarut eter atau kloroform (Harborne, 1996). Kebanyakan peneliti berpendapat bahwa fungsi terpenoid rendah dalam tumbuhan, lebih bersifat ekologi daripada fisiologi. Banyak senyawa ini yang menghambat pertumbuhan tumbuhan pesaingnya dan dapat bekerja sebagai insektisida atau berdaya racun terhadap hewan tinggi (Padmawinata, 1995). Salah satu senyawa terpenoid yang mempunyai aktivitas antijamur adalah (R)-6-[(Z)-1-heptenil]-5,6-dihidro-2H-piran-2-one yang diisolasi dari *Hyptis ovalifolia* Benth. Senyawa ini menunjukkan aktivitas antijamur secara *in vitro* terhadap *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Tricophyton mentagrophytes*, dan *Tricophyton rubrum*.

### **B. 3. Alkaloid**

Alkaloid adalah suatu golongan senyawa organik yang terbanyak ditemukan di alam. Hampir seluruh alkaloid berasal dari tumbuh-tumbuhan dan tersebar luas dalam berbagai jenis tumbuhan. Ciri khas alkaloid adalah bahwa semua alkaloid mengandung paling sedikit satu atom N yang bersifat basa dan pada umumnya merupakan bagian dari cincin heterosiklik. Alkaloid dapat ditemukan dalam berbagai bagian tumbuhan, tetapi sering kali kadar alkaloid kurang dari 1% (Kristanti *et al.*, 2008).

Alkaloid dari tanaman kebanyakan amina tersier dan lainnya terdiri dari nitrogen primer, sekunder dan quarterner (Poither, 2000). Semua alkaloid

mengandung paling sedikit satu atom nitrogen yang biasanya bersifat basa dan dalam sebagian besar atom nitrogen ini merupakan cincin aromatis (Achmad, 1986). Berdasarkan penyusun asam aminonya alkaloid dibedakan menjadi alkaloid asiklis yang berasal dari asam amino ornitin dan lisin. Alkaloid aromatis jenis fenilalanin berasal dari fenilalanin, tirosin dan 3,4-dihidroksifenilalanin.

Alkaloid jenis indol yang berasal dari triptofan (Achmad, 1986). Senyawa alkaloid diklasifikasikan menurut jenis cincin heterosiklik nitrogen yang merupakan bagian dari struktur molekul. Menurut klasifikasi ini, alkaloid dapat dibedakan atas beberapa jenis, seperti alkaloid piridin, pirolidin, indol, piperidin, kuinolin, dan isokuinolin (Kristanti *et al.*, 2008). Sekitar 5.500 jenis alkaloid telah diketahui, merupakan golongan zat tumbuhan sekunder yang terbesar. Alkaloid sering kali beracun bagi manusia dan banyak yang mempunyai kegiatan fisiologi yang menonjol, jadi digunakan secara luas dalam bidang pengobatan.

Alkaloid biasanya tanpa warna, sering kali bersifat optis aktif, kebanyakan berbentuk kristal dan hanya sedikit yang berupa cairan (misalnya nikotina) pada suhu kamar (Harborne, 1996).

#### **B. 4. Saponin**

Pembentukan busa yang lama pada waktu ekstraksi atau ekstrak tanaman yang pekat menunjukkan adanya saponin (Poither, 2000). Saponin mempunyai bagian utama berupa turunan triterpen dengan sedikit steroid. Residu gula dihubungkan oleh satu gugus-OH biasanya C3-OH dari aglikon (*monodesmoside saponin*) dan jarang dengan dua gugus OH atau satu gugus OH dan gugus karboksil (*bis-desmoside saponin*) (Wagner, 1984).

Awalnya diberi nama saponin, karena sifatnya yang menyerupai sabun (bahasa Latin *sapo* berarti sabun). Saponin adalah senyawa aktif permukaan yang kuat dan menimbulkan busa, jika dikocok dalam air dan pada konsentrasi yang rendah sering menyebabkan hemolisis sel darah merah. Dalam larutan yang sangat encer, saponin sangat beracun untuk ikan, dan tumbuhan yang mengandung saponin telah digunakan sebagai racun ikan selama beratus-ratus tahun. Beberapa saponin bekerja sebagai antimikroba juga (Padmawinata, 1995). Contoh senyawa saponin yang dapat bertindak sebagai antijamur antara lain 3-O-

$\alpha$ -Larabinopiranosil hederagenin 28-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranosil ester. Dikenal ada dua jenis saponin yaitu glikosida triterpenoid alkohol dan glikosida struktur steroid tertentu yang mempunyai rantai samping spiroketal. Kedua jenis saponin ini larut dalam air dan etanol tetapi tidak larut dalam eter. Contoh senyawa yang termasuk saponin antara lain asam glisiretat dan soyasapogenol A.

Saponin mempunyai efek membranolitik yaitu membentuk kompleks dengan kolesterol di membran sel protozoa (Cheeke, 2000). Saponin mempunyai efek antibakteri dan antijamur yang bagus. Efek antijamur dan antibakteri terganggu dengan adanya gugus monosakarida dan turunannya.

Saponin dapat berfungsi sebagai detergen. Detergen memiliki struktur yang dapat berikatan dengan molekul hidrofilik dan molekul-molekul organik non polar (lipofilik) sehingga mampu merusak membran sitoplasma dan membunuh bakteri. Saponin mempunyai bagian utama yang berupa turunan triterpen sedikit steroid. Residu gula dihubungkan oleh satu gugus OH, biasanya C3-OH dari aglikon (monodesmoside saponin) dan jarang dengan dua gugus OH atau satu gugus OH dan gugus karboksil (bis-desimide saponin) (Wagner, 1983).

## **B. 5. Fenol**

Beberapa senyawa tumbuhan yang aktif terdiri dari sebuah cincin fenol tersubstitusi. Asam sinamat dan asam kafeat biasanya mewakili kelompok besar dari turunan senyawa fenilpropan yang mempunyai tingkat oksidasi tinggi. Tumbuhan Terragon dan Thyme keduanya mengandung asam kafeat yang efektif membunuh virus, bakteri dan jamur. Catechol dan pyrogallol keduanya merupakan fenol teroksidasi menunjukkan racun terhadap mikroorganisme.

Cathecol mempunyai 2 gugus fungsi OH dan Pyragallol mempunyai 3 gugus fungsi OH. Tingkatan dan kebanyakan gugus fungsi hidroksil pada golongan fenol berhubungan dengan toksisitas pada mikroorganisme, dengan bukti bahwa bertambahnya hidroksilasi menghasilkan penambahan toksisitas. Semakin tinggi fenol teroksidasi semakin kuat menghambat pertumbuhan organisme. Mekanisme yang berhubungan dengan toksisitas fenol terhadap mikroorganisme adalah penghambatan enzim oleh senyawa teroksidasi

kemungkinan lewat reaksi dengan gugus sulfhidril atau dengan interaksi yang tidak spesifik oleh protein (Cowan, 1999).

Senyawa-senyawa fenol yang terdapat dalam tumbuhan merupakan senyawa monohidroksi atau polihidroksi fenolik. Terikat sebagai senyawa glikosida, terikat dengan protein atau dengan alkaloida ataupun terdapat sebagai senyawa terpenoida. Senyawa ini pada proses ekstraksi akan dapat ditemukan dalam fraksi air ataupun dalam fraksi pelarut-pelarut polar lainnya.

Jika murni, fenol sederhana berupa zat padat tak berwarna. Tetapi, biasanya teroksidasi dan berwarna gelap jika terkena udara. Kelarutan dalam air bertambah jika gugus hidroksil makin banyak, tetapi kelarutan dalam pelarut organik yang polar umumnya tinggi. Fenol yang kelarutannya dalam air kecil, mudah larut dalam larutan natrium hidroksida encer dalam air, akan tetapi dalam suasana basa laju oksidasinya sangat meningkat, sehingga pada setiap perlakuan kita harus menghindari penggunaan basa kuat (Padmawinata, 1995).

Aktivitas fisiologis senyawa fenolik tumbuhan banyak dan beragam. Ada senyawa fenol yang menghambat dan memacu pertumbuhan dan perkecambahan biji, dan proses transport membran. Pada beberapa tumbuhan lain senyawa ini dibentuk sebagai tanggapan terhadap infeksi oleh fungus. Beberapa tumbuhan tampak menjadi tahan terhadap serangan fungus, karena senyawa fenol yang dikandungnya. Tetapi, ketahanannya itu mungkin bersifat khas terhadap jenis fungus tertentu. Beberapa senyawa fenolik bersifat menolak racun terhadap hewan pemangsa tumbuhan, misalnya serangga. Sementara senyawa fenol lain mempengaruhi perkembangbiakan binatang mengerat. Senyawa fenolik juga memiliki aktivitas antiinflamasi, karena senyawa ini menghambat sintesis prostaglandin. Kavain dan kandungan kimia lainnya yang berkaitan dalam akar kava-kava (*piper methysticum*) menjadi penyebab mengapa tumbuhan ini mempunyai efek sensitif dan memabukkan (Padmawinata, 1995).

Senyawa asam fenolat ada hubungannya dengan lignin terikat sebagai ester atau terdapat pada daun di dalam fraksi yang tidak larut dalam etanol. Mungkin juga terdapat fraksi yang larut dalam etanol, yaitu sebagai glikosida sederhana (Harborne, 1996).

Asam fenolat yang tidak larut dalam air dapat dibedakan dari senyawa fenol lain yang tidak larut dalam air berdasarkan kenyataan bahwa asam fenolat dapat larut dalam larutan natrium bikarbonat, sementara senyawa fenol yang keasamannya lebih rendah memerlukan pelarut yang lebih basa (Padmawinata, 1995).

#### **B. 6. Tanin**

Tanin merupakan penggambaran secara umum untuk golongan polimer fenolik. Tanin merupakan bahan yang dapat merubah kulit mentah menjadi kulit siap pakai karena kemampuannya menyambung silangkan protein dan mengendapkan gelatin dalam larutan. Berat molekulnya antara 500 sampai 28000 dan ditemukan pada bagian tanaman kuncup, batang, daun, buah dan akar (Cowan, 1999).

Tanin terdapat luas dalam tumbuhan berpembuluh, dalam angiospermae terdapat khusus dalam jaringan kayu. Di dalam tumbuhan, letak tanin terpisah dari protein dan enzim sitoplasma (Padmawinata dan Soediro, 1996). Secara kimia tanin dibagi menjadi dua golongan, yaitu tanin terkondensasi dan tanin terhidrolisis. Tanin terkondensasi atau tanin katekin lebih penting dari segi penyamakan (Padmawinata, 1995).

Tanin terkondensasi atau flavolan secara biosintesis dapat dianggap terbentuk dengan cara kondensasi katekin tunggal (atau galokatekin) yang membentuk senyawa dimer dan kemudian oligomer yang lebih tinggi.

Tanin terhidrolisis mengandung ikatan ester yang dapat terhidrolisis jika dididihkan dalam larutan asam klorida encer. Bagian alkohol dari ester ini biasanya gula, dan seringkali glukosa. Tanin terhidrolisis biasanya berupa senyawa amorf, higroskopis, berwarna coklat kuning yang larut dalam air (terutama air panas) membentuk koloid (Padmawinata dan Soediro, 1996).

#### **C. Simplisia**

Simplisia adalah bahan alamiah yang dipergunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun juga dan kecuali dikatakan lain, berupa

bahan yang telah dikeringkan. Simplisia dibedakan menjadi simplisia nabati, simplisia hewani dan simplisia pelikan (Ditjen POM Depkes RI, 2000).

Simplisia nabati adalah simplisia yang dapat berupa tanaman utuh, bagian tanaman, eksudat tanaman, atau gabungan antara ketiganya. Eksudat tanaman yang dimaksud adalah isi sel yang secara spontan keluar dari tanaman atau dengan cara tertentu sengaja dikeluarkan dari selnya. Simplisia hewani adalah simplisia yang dapat berupa hewan utuh atau zat-zat yang berguna yang dihasilkan oleh hewan dan belum berupa bahan kimia murni. Sedangkan simplisia pelikan merupakan simplisia yang berupa bahan pelikan atau mineral yang belum diolah atau telah diolah dengan cara sederhana dan belum berupa bahan kimia murni (Gunawan dan Mulyani, 2004).

Kualitas simplisia dipengaruhi oleh faktor bahan baku simplisia dan proses pembuatan simplisia.

1. Bahan baku simplisia

Bahan baku simplisia dapat diperoleh dari tanaman liar atau dari tanaman yang dibudidayakan. Jika simplisia berasal dari tanaman yang dibudidayakan maka keseragaman umur, masa panen dan galur tanaman dapat dipantau. Sedangkan jika simplisia berasal dari tanaman liar maka banyak kendala dan variabilitas yang tidak bisa dikendalikan seperti asal tanaman, umur dan tempat tumbuh (Gunawan dan Mulyani, 2004).

2. Proses pembuatan simplisia

Dasar pembuatan simplisia meliputi beberapa tahapan. Setiap tahapan akan mempengaruhi kualitas simplisia yang dihasilkan. Adapun tahapan tersebut dimulai dari pengumpulan bahan baku, sortasi basah, pencucian, pengubahan bentuk, pengeringan, sortasi kering, pengepakan, dan penyimpanan (Gunawan dan Mulyani, 2004). Proses pengumpulan bahan baku sampai preparasi simplisia mempengaruhi kualitas simplisia diartikan bahwa hal-hal tersebut berpengaruh terhadap komposisi senyawa kandungan, kontaminasi dan stabilitas bahan (Ditjen POM Depkes RI, 2000). Untuk mencapai kualitas tanaman obat yang setinggi-tingginya maka dapat diupayakan dengan cara-cara sebagai berikut (Gunawan dan Mulyani, 2004):

- a. Pengumpulan bahan baku dilakukan dari sumber yang jelas serta pada waktu dan cara yang tepat.
- b. Penyediaan dan pengerjaan bahan dilakukan melalui prosedur yang baku.
- c. Pengawetan dan penyimpanan dilakukan secara tepat terhadap bahan yang sudah bersih, kering dan tidak tercampur dengan bahan lain serta dijaga dari pencemaran debu, basah, lembab, jamur, kotoran, serangga, dan gangguan hewan pengerat.

#### **D. Ekstrak**

Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi syarat baku yang telah ditetapkan (Depkes RI, 1995). Ekstrak tumbuhan obat yang telah dibuat dari simplisia nabati dapat dipandang sebagai bahan awal, bahan antara atau bahan produk jadi (Ditjen POM Depkes RI, 2000).

Ekstrak sebagai bahan awal dianalogkan dengan komoditi bahan baku obat yang dengan teknologi fitofarmasi diproses menjadi produk jadi. Ekstrak sebagai bahan antara berarti berupa bahan yang dapat diproses lagi menjadi fraksi-fraksi, isolat senyawa tunggal ataupun tetap sebagai campuran dengan ekstrak lain. Sedangkan ekstrak sebagai produk jadi berarti ekstrak yang berada dalam sediaan obat jadi yang telah siap digunakan (Ditjen POM Depkes RI, 2000).

Penggunaan sediaan ekstrak mempunyai keuntungan penggunaannya yang bisa lebih simpel dari segi bobot pemakaiannya lebih sedikit dibandingkan dengan bobot tumbuhan asalnya (Badan POM RI, 2005). Kualitas ekstrak yang memenuhi standar dipengaruhi oleh bahan baku yang terstandar dan proses yang terstandar juga. Faktor-faktor yang mempengaruhi kualitas ekstrak yaitu faktor biologi dan faktor kimia. Faktor biologi diartikan bahwa kualitas ekstrak dipengaruhi oleh bahan asal yaitu tumbuhan obatnya. Sedangkan faktor kimia dipandang dari segi kandungan kimianya yang meliputi senyawa kimianya, metode ekstraksi yang digunakan, perbandingan ukuran alat yang digunakan, ukuran bahan, kekerasan

bahan, kekeringan bahan, pelarut yang digunakan dan kontaminasi senyawa lain (Ditjen POM Depkes RI, 2000).

Proses pembuatan ekstrak yang terstandar meliputi beberapa hal seperti, serbuk simplisia yang digunakan, cairan pelarut, separasi, pemurnian, pemekatan atau penguapan, pengeringan ekstrak, dan rendemen (Ditjen POM Depkes RI, 2000). Serbuk simplisia yang digunakan akan mempengaruhi keefektifan dan efisiensi proses ekstraksi. Jika semakin halus serbuk simplisia, maka proses ekstraksi akan semakin efektif dan efisien. Namun semakin halus serbuk simplisia, maka semakin rumit peralatan yang digunakan untuk tahap filtrasi. Pembuatan serbuk simplisia juga mempengaruhi senyawa yang terkandung di dalamnya, hal ini disebabkan penggunaan gerakan dan interaksi antara simplisia dengan benda-benda keras seperti logam yang dapat menimbulkan panas.

Metode dalam pemilihan ekstrak dapat dipilih berdasarkan beberapa faktor seperti sifat dari bahan obat, daya penyesuaian dengan tiap macam metode ekstraksi dan kepentingan dalam memperoleh ekstrak yang sempurna atau mendekati sempurna (Ansel, 2005). Terdapat beberapa metode ekstraksi yaitu:

1. Maserasi

Maserasi merupakan cara penyarian sederhana yang dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari dan dilakukan beberapa kali pengadukan pada temperatur ruangan (Depkes RI, 1986; Ditjen POM Depkes RI, 2000). Cairan penyari tersebut kemudian akan menembus ke dalam sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif dan zat aktif tersebut akan larut dalam cairan penyari. Kemudian karena perbedaan konsentrasi antaran cairan penyari di dalam dan di luar sel, maka cairan penyari yang pekat akan didesak keluar. Peristiwa ini akan berulang sehingga terjadi keseimbangan antara cairan di dalam dan di luar sel (Depkes RI, 1986).

2. Perkolasi

Perkolasi adalah cara penyarian yang dilakukan dengan mengalirkan cairan penyari melalui serbuk simplisia yang telah dibasahi. Alat yang digunakan dalam proses perkolasi disebut perkolator (Depkes RI, 1986). Perkolasi umumnya dilakukan pada temperatur ruangan (Ditjen POM Depkes RI, 2000). Prinsip

perkolasi yaitu cairan penyari yang dialirkan dari atas ke bawah melalui serbuk simplisia, sehingga cairan penyari akan melarutkan zat aktif sel-sel yang dilalui sampai mencapai keadaan jenuh (Depkes RI, 1986).

### 3. Soxhlet

Soxhlet adalah cara ekstraksi yang menggunakan pelarut yang selalu baru yang umumnya dilakukan pada alat khusus sehingga terjadi ekstraksi yang kontinu dengan jumlah pelarut relatif konstan dengan adanya pendingin balik (Ditjen POM Depkes RI, 2000).

### 4. Refluks

Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya, selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik. Umumnya proses ekstraksi dilakukan pengulangan pada residu pertama sampai 3-5 kali sehingga dapat termasuk proses ekstraksi sempurna (Ditjen POM Depkes RI, 2000).

### 5. Digesti

Digesti adalah maserasi kinetik dengan pengadukan yang kontinu pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur ruangan, yaitu pada temperatur 40-50°C (Ditjen POM Depkes RI, 2000). Cara ekstraksi ini hanya dapat dilakukan untuk simplisia yang zat aktifnya tahan terhadap pemanasan (Depkes RI, 1986).

### 6. Infusa

Infusa adalah ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur penangas air pada temperatur 96-98°C selama waktu tertentu biasanya 15-20 menit (Ditjen POM Depkes RI, 2000). Penyarian dengan cara ini menghasilkan sari yang tidak stabil dan mudah tercemar oleh kuman dan kapang. Oleh sebab itu sari yang diperoleh dengan cara ini tidak boleh disimpan lebih dari 24 jam (Depkes RI, 1986).

### 7. Dekok

Dekok adalah infusa pada waktu yang lebih lama (lebih dari 30 menit) dan temperatur sampai titik didih air (Ditjen POM Depkes RI, 2000).

## E. Pelarut

Pemilihan cairan penyari harus mempertimbangkan banyak faktor. Pelarut yang baik harus memenuhi kriteria antara lain murah dan mudah diperoleh, stabil secara fisika dan kimia, netral, tidak mudah menguap dan tidak mudah terbakar, selektif, tidak mempengaruhi zat berkhasiat dan diperbolehkan oleh peraturan. Untuk penyarian ini Farmakope Indonesia menetapkan bahwa sebagai pelarut adalah air, etanol, etanol-air, atau eter (Farmakope Indonesia, 1979).

Etanol dipertimbangkan sebagai pelarut karena lebih selektif, tidak beracun, netral, absorpsi baik, etanol dapat bercampur dengan air pada segala perbandingan, panas untuk pemekatan sedikit (Farmakope Indonesia, 1979). Umumnya yang digunakan sebagai cairan pengekstraksi adalah campuran bahan pelarut yang berlainan khususnya campuran etanol-air (Voigt, 1995).

## F. *Candida albicans*

### F. 1. Taksonomi (Baker, M.H.A., 2008)

Taksonomi dari jamur *Candida albicans*, yaitu:

Kingdom	: <i>Fungi</i>
Phylum	: <i>Ascomycota</i>
Kelas	: <i>Saccharomycetes</i>
Ordo	: <i>Saccharomycetales</i>
Famili	: <i>Saccharomycetaceae</i>
Genus	: <i>Candida</i>
Spesies	: <i>Candida albicans</i>

### F. 2. Morfologi

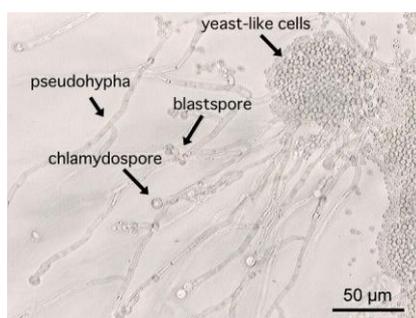
Pada pemeriksaan mikroskopis dengan pewarnaan gram, *Candida albicans* adalah gram-positif dan dapat ditemukan dalam bentuk bentuk *yeast*, berbentuk oval dengan diameter kurang lebih 5  $\mu\text{m}$  dan bereproduksi dengan membentuk *budding*. *Candida albicans* sering juga ditemukan dalam bentuk *mycelium* dengan *pseudohyphae* dan kadang-kadang dapat ditemukan dalam bentuk *septate mycelium* (Kayser, 2005).

*Candida albicans* dapat tumbuh baik pada media agar Saboroud, tetapi dapat juga tumbuh pada media kultur biasa. Setelah proses inkubasi selama 48 jam, pada media agar terlihat koloni *Candida albicans* berbentuk bulat, berwarna putih dengan permukaan koloni yang terlihat agak kasar (Kayser, 2005)

Tidak seperti spesies *Candida* lainnya, *Candida albicans* memproduksi hifa juga *budding yeast cells* dan *pseudohyphae*. Setelah diinkubasi di serum pada suhu 37°C selama 60–90 menit di laboratorium, isolasi klinis dari *Candida albicans* menstimulasi pembentukan hifa, dan proses ini dimulai dengan diproduksinya *germ tube* yang lebih tipis dari *pseudohyphae* (Jawetz, 2011).



Gambar 2.2. Koloni *Candida albicans* pada agar *Sabouroud Dextrose Agar*



Gambar 2.3. Mikroskopik *Candida albicans* dengan pewarnaan KOH 10%



Gambar 2.4. Mikroskopik *Candida albicans* dengan pewarnaan gram

### F. 3. Manifestasi Klinis

Penyakit yang disebabkan oleh *Candida albicans* dapat dibagi atas *candidiasis* selaput lendir, *candidiasis* kutis, *candidiasis* sistemik, dan reaksi id (*Candidid*). *Candidiasis* selaput lendir dapat berupa *oral candidiasis* (*thrush*), *perléche*, vulvovaginitis, balanitis atau balanopostitis, *candidiasis* mukokutan kronik, *candidiasis* bronkopulmoner dan paru. Pada *candidiasis oral* terlihat mukosa yang berwarna merah yang diselubungi bercak-bercak putih. Bercak-bercak putih ini biasanya bersifat asimtomatik, tetapi dapat juga diikuti dengan perasaan terbakar (*burning sensation*). Lesi dapat berbentuk difus maupun lokal, bersifat erosif, dan berbentuk seperti pseudomembran. Pada vaginitis dapat ditemukan peradangan yang diikuti dengan *leucorrhea* dan gatal-gatal, dapat juga ditemukan *dysparenia* apabila lesi telah mencapai vulva dan perineum (Kayser, 2005).

*Candidiasis* yang telah masuk ke dalam aliran darah dapat menyebar ke berbagai organ seperti ginjal, limpa, jantung, otak, dan menimbulkan berbagai penyakit seperti endokarditis, meningitis, *endophtalmitis* dan pielonefritis (Kuswadi, 2010).

*Candidiasis* mukokutan kronik timbul karena adanya defek fungsional pada limfosit dan leukosit atau sistem hormonal. Penyakit ini dapat juga berhubungan dengan adanya keganasan. Lesi timbul pada kuku, kulit, mukosa, atau dapat juga timbul di daerah yang lebih dalam dan menimbulkan *Candida granuloma*. Reaksi id (*Candidid*) terjadi karena adanya metabolit *Candida*. Gejala klinisnya berupa vesikel-vesikel yang bergerombol mirip dengan dematofitid.

Pada daerah tersebut tidak ditemukan adanya jamur. *Candidid* akan sembuh sendiri bila lesi *Candidiasis* diobati (Kuswadji, 2010).

Perbandingan pada kasus *candidiasis* dengan tinea kruris pada daerah kulit lipatan paha, daerah pubis, perineum, dan perianal seringkali terjadi kesalahan karena gambaran klinisnya khas dan hampir sama. Gambaran klinis untuk *candidiasis* pada pelipatan paha berupa makula eritema bebentuk semilunar, maserasi di bagian sentral dengan adanya lesi satelit. Untuk gambaran kasus tinea kruris gambaran klinisnya berupa makula eritema bentuk semilunar *central healing* dengan tepi meninggi (Gadithya *et al*, 2011).

### **G. Tinjauan tentang Antijamur**

Antijamur merupakan zat berkhasiat yang digunakan untuk penanganan penyakit jamur. Umumnya suatu senyawa dikatakan sebagai zat antijamur apabila senyawa tersebut mampu menghambat pertumbuhan jamur (Siswandono, 1995). Menurut Pelezar dan Chan (1988), zat antijamur bekerja dengan berbagai cara, antara lain:

#### **1. Kerusakan pada dinding sel**

Dinding sel merupakan penutup lindung bagi sel dan juga berpartisipasi di dalam proses-proses fisiologi tertentu. Strukturnya dapat dirusak dengan cara menghambat pembentukannya atau mengubah setelah selesai terbentuk.

#### **2. Perubahan permeabilitas sel**

Membran sitoplasma mempertahankan bahan-bahan tertentu di dalam sel serta secara selektif mengatur aliran keluar-masuknya zat antara sel dengan lingkungan luarnya. Membran memelihara integritas komponen-komponen seluler. Membran ini juga merupakan situs beberapa reaksi enzim. Kerusakan pada membran ini akan mengakibatkan terhambatnya pertumbuhan sel atau matinya sel.

#### **3. Perubahan molekul protein dan asam nukleat**

Hidupnya suatu sel bergantung pada terpeliharanya molekulmolekul protein dan asam nukleat pada membran alamiahnya. Suatu kondisi atau substansi yang mengubah keadaan ini, yaitu mendenaturasikan protein dan asam-asam nukleat

dapat merusak sel tanpa dapat diperbaiki kembali. Suhu tinggi dan konsentrasi pekat beberapa zat kimia dapat mengakibatkan koagulasi (denaturasi) ireversibel (tak dapat balik) komponen-komponen seluler yang vital ini.

#### 4. Penghambatan kerja enzim

Setiap enzim dari beratus-ratus enzim berbeda-beda yang ada di dalam sel merupakan sasaran potensial bagi bekerjanya suatu penghambat. Banyaknya zat kimia telah diketahui dapat mengganggu reaksi biokimiawi. Penghambatan ini dapat mengakibatkan terganggunya metabolisme atau matinya sel.

#### 5. Penghambatan sintesis asam nukleat dan protein

DNA, RNA, dan protein memegang peranan sangat penting di dalam proses kehidupan normal sel. Hal ini berarti bahwa gangguan apapun yang terjadi pada pembentukan atau pada fungsi zat-zat tersebut dapat mengakibatkan kerusakan total pada sel.

### **H. Pengujian Aktivitas Antijamur**

Pengujian aktivitas antijamur sama artinya dengan menentukan kerentanan jamur terhadap suatu zat antijamur. Beberapa faktor yang mempengaruhi aktivitas antijamur *in vitro* antara lain adalah pH lingkungan, komponen media, stabilitas zat antijamur, ukuran inokulum, masa inkubasi, dan aktivitas metabolisme mikroorganisme (Asmaedy, 1991). Menurut Ganiswara (1995), metode pengujian aktivitas antijamur *in vitro* berdasarkan prinsipnya dibagi menjadi:

#### **H. 1. Metode Difusi**

Pada metode ini zat antijamur ditentukan aktivitasnya berdasarkan kemampuan berdifusi pada lempeng agar yang telah diinokulasi dengan jamur uji. Dasar pengamatannya adalah dengan melihat ada atau tidaknya zona hambatan (daerah bening yang tidak memperlihatkan adanya pertumbuhan jamur) yang terbentuk disekeliling zat antijamur. Metode ini dapat dilakukan dengan 2 cara yaitu :

##### 1. Cara cakram (*disc*)

Pada cara ini dipergunakan cakram kertas saring yang mengandung suatu zat antijamur dengan kekuatan tertentu yang diletakkan pada lempeng agar yang

telah diinokulasi dengan jamur uji, selanjutnya diinkubasi pada suhu 37°C selama 7 sampai 14 hari. Pengamatan dilakukan terhadap daerah bening yang terbentuk di sekeliling kertas cakram yang menunjukkan zona hambatan pertumbuhan jamur.

## 2. Cara sumur

Pada lempeng agar yang telah diinokulasi oleh jamur uji dibuat sebidang sumur. Sumur kemudian diisi dengan zat uji, diinkubasi 37°C selama 7 sampai 14 hari. Pengamatan dilakukan dengan melihat ada atau tidaknya zona hambatan di sekeliling sumur.

## H. 2. Metode Dilusi

Pada metode ini zat antijamur dicampur dengan media agar yang kemudian diinokulasi dengan jamur uji. Pengamatan dilakukan dengan melihat tumbuh atau tidaknya jamur dalam media. Aktivitas zat antijamur ditentukan dengan melihat konsentrasi hambat minimum (KHM), yaitu konsentrasi hambatan terkecil dari zat antijamur yang dapat menghambat pertumbuhan jamur uji. Metode ini dapat dilakukan dengan 2 cara :

### 1. Cara penipisan lempeng agar

Pada cara ini, zat uji diencerkan sehingga diperoleh suatu larutan uji yang mengandung 100 µg/mL, larutan ini sebagai larutan sediaan. Dari larutan sediaan dibuat secara serial penipisan larutan uji dengan metode pengenceran kelipatan dua dalam media agar yang masih cair, kemudian dituang ke dalam cawan petri. Jamur uji diinokulasikan setelah agar membeku dan kering. Zat diinkubasi pada suhu 37°C selama 7 sampai 14 hari. Aktivitas zat uji ditentukan sebagai KHM.

### 2. Cara pengenceran tabung

Prinsip dari cara ini adalah penghambatan pertumbuhan jamur dalam pembedihan cair oleh suatu zat antijamur yang dicampur ke dalam pembedihan. Zat uji diencerkan secara serial dengan metode pengenceran kelipatan dua dalam media cair, kemudian diinokulasi dengan jamur uji dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 7 sampai 14 hari. Aktivitas zat uji ditentukan sebagai KHM.

## **I. Konsentrasi Hambat Minimum (KHM)**

Konsentrasi hambat minimum (KHM) dianggap sebagai *gold standard* dalam menentukan kerentanan suatu organisme terhadap antimikroba dan digunakan untuk menilai kerja dari metode uji kerentanan yang lain. Didefinisikan sebagai konsentrasi terendah dari suatu antimikroba yang akan menghambat pertumbuhan mikroorganisme terlihat setelah inkubasi. KHM digunakan oleh laboratorium diagnostik terutama untuk mengkonfirmasi resistensi, tetapi paling sering sebagai alat penelitian untuk menentukan aktivitas *in vitro* antimikroba baru (Andrews, 2001).

## **J. Ketokonazol sebagai Obat Antijamur Pembanding**

### **J. 1. Tinjauan Umum Ketokonazol**

Ketokonazol merupakan turunan imidazol sintetis dengan struktur mirip mikonazol dan klotrimazol. Ketokonazol bersifat liofilik dan larut dalam air pada pH asam (Rianto, 2012).

### **J. 2. Mekanisme Kerja Ketokonazol**

Mekanisme kerja ketokonazol adalah mengganggu sintesis ergosterol dengan menghambat sitokrom P450 dependen 14 $\alpha$ -demetilasi lanosterol, yang merupakan prekursor ergosterol pada fungi dan kolesterol sel mamalia. Namun, sitokrom P450 fungi kira-kira 100-1000 kali lebih sensitif terhadap ketokonazol daripada dalam sistem mamalia. Ketokonazol adalah obat yang bersifat fungistatik (Jawetz, 2011).

### **J. 3. Farmakokinetik Ketokonazol**

Ketokonazol merupakan antijamur sistemik per oral yang penyerapannya bervariasi antar individu. Obat ini menghasilkan kadar plasma yang cukup untuk menekan aktivitas berbagai jenis jamur. Penyerapan melalui saluran cerna akan berkurang pada pasien dengan pH lambung yang tinggi, pada pemberian bersama antagonis H<sub>2</sub> atau bersama antasida (Rianto, 2012).

Setelah pemberian per oral, obat ini ditemukan dalam urin, kelenjar lemak, liur, juga pada kulit yang mengalami infeksi. Kadar ketokonazol dalam cairan otak sangat kecil. Dalam plasma 84% ketokonazol berikatan dengan protein

plasma terutama albumin, 15% berikatan dengan eritrosit dan 1% dalam bentuk bebas (Rianto, 2012).

Ketokonazol diekskresikan bersama cairan empedu ke lumen usus dan hanya sebagian kecil saja yang dikeluarkan bersama urin, semuanya dalam metabolit yang tidak aktif. Waktu paruh dalam plasma adalah 8 jam (Rang dan Dale, 2011).

#### **J. 4. Penggunaan Ketokonazol**

Ketokonazol digunakan dalam pengobatan dermatofit kulit dan selaput lendir dan infeksi jamur. Ketokonazol biasanya efektif dalam pengobatan *thrush*, namun flukonazol lebih unggul dari ketokonazol untuk pengobatan *thrush* refraktori. Walaupun saat ini penggunaan ketokonazol sudah tergeser oleh triazol dalam mengobati infeksi *Candida* yang lebih serius (David, 2003).

Meluasnya infeksi dermatofit pada permukaan kulit dapat diobati dengan ketokonazol oral ketika penggunaan agen antijamur topikal menjadi tidak praktis. Pengobatan kandidiasis vulvovaginal dengan imidazol topikal lebih murah. *Blastomycosis*, *histoplasmosis*, *sporotrichosis*, *paracoccidioidomycosis*, dan *chromomycosis* lebih baik diobati dengan itrakonazol dibandingkan ketokonazol, meskipun ketokonazol tetap dapat dijadikan sebagai agen alternatif. Ketokonazol tidak efektif dalam pengobatan kriptokokosis, aspergillosis, dan mucormycosis. Candidemia lebih baik diobati dengan flukonazol atau amfoterisin B (David 2003).

#### **J. 5. Efek Samping**

Efek toksik ketokonazol lebih ringan dari pada amfoterisin B. Mual dan muntah adalah efek samping yang paling sering dijumpai, keadaan ini akan lebih ringan bila obat ditelan bersama makanan. Efek samping yang lebih jarang ialah sakit kepala, vertigo, nyeri epigastrik, fotofobia, pruritus, parestesia, gusi berdarah, erupsi kulit, dan trombositopenia. Obat ini dapat meningkatkan aktivitas enzim hati untuk sementara waktu dan kadang-kadang dapat menimbulkan kerusakan hati. Frekuensi kerusakan hati yang berat ialah sekitar 1:10000–15000. Hepatotoksisitas yang berat lebih sering dijumpai pada wanita berumur lebih dari 50 tahun yang menggunakan obat ini untuk onikomikosis atau penggunaan lama.

Nekrosis hati yang masif telah menimbulkan kematian pada beberapa pasien. Sebaiknya dilakukan pemantauan fungsi hati mengiringi terapi jangka panjang (Rianto, 2012).

Ginekomastia dapat terjadi pada sejumlah pasien pria dan dapat menyebabkan haid tidak teratur pada 10% wanita. Hal ini disebabkan oleh efek penghambatan ketokonazol terhadap biosintesis steroid melalui inhibisi enzim yang terkait dengan sitokrom P450. Obat ini sebaiknya tidak diberikan pada wanita hamil. Pada tikus dosis 80 mg/kgBB per hari menyebabkan cacat jari fetus hewan coba tersebut. Pemakaiannya pada wanita menyusui sebaiknya dihindari juga karena obat ini disekresikan dalam ASI (Rianto, 2012).

#### **J. 6. Interaksi Obat dan Kontraindikasi Ketokonazol**

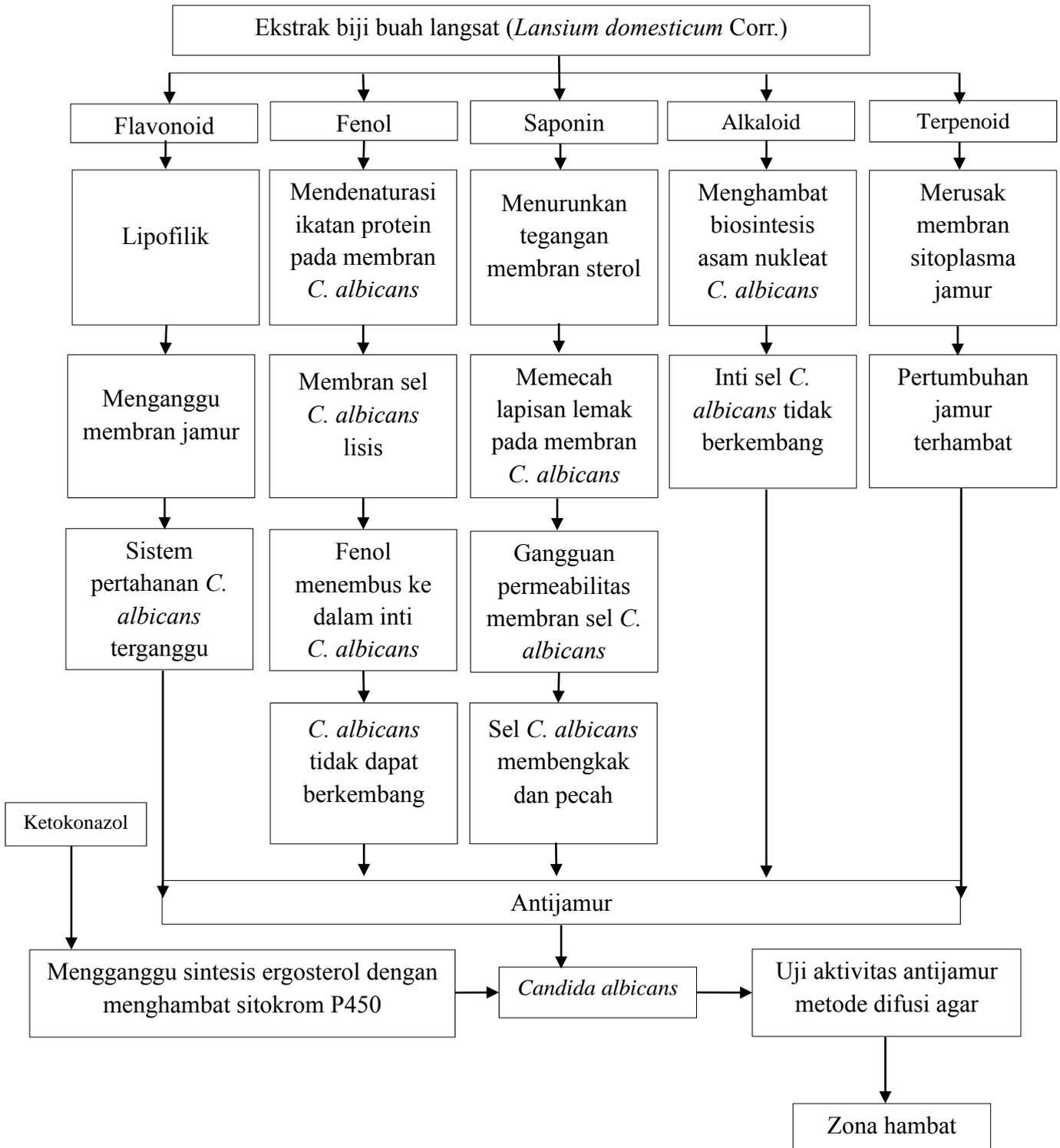
Pemberian ketokonazol bersama dengan obat yang menginduksi enzim mikrosom hati (rifampisin, isoniazid, fenitoin) dapat menurunkan kadar ketokonazol. Sebaliknya, ketokonazol dapat meningkatkan kadar obat yang dimetabolisme oleh enzim CYP3A4 sitokrom P450 (siklosporin, warfarin, midazolam, indinavir) (Rianto, 2012).

Penggunaan ketokonazol bersama dengan terfenadin, astemizol atau disapid dikontraindikasikan karena dapat menyebabkan aritmia ventrikel jantung (Rianto, 2012).

#### **K. Hipotesis**

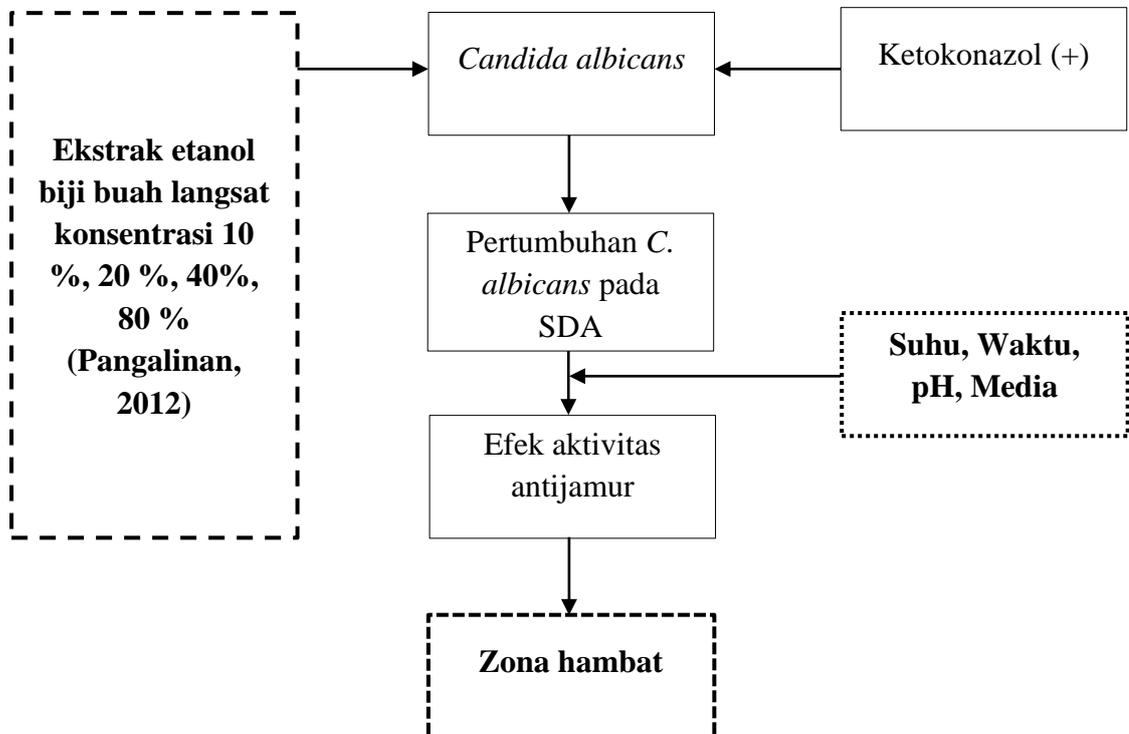
Ekstrak biji buah langsung (*Lansium domesticum* Corr.) memiliki potensi sebagai antijamur terhadap pertumbuhan jamur *Candida albicans*.

## L. Kerangka Teori

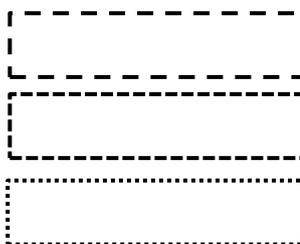


Gambar 2.5. Kerangka Teori

### M. Kerangka Konsep



Keterangan :



= Variabel bebas

= Variabel terikat

= Variabel kontrol

Gambar 2.6. Kerangka Konsep